

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

DOI 10.24061/2413-0737.30.1

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 30, № 2 (118)
2026

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet рішенням Вченої ради
Буковинського державного медичного університету
Протокол № 9 від 23.04.2026 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 ЄДРОПУ 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:

Медицина І2

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.

Герасимюк І.С. – 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.

Ізабель Гайвау (Isabel Gaivao) – PhD, Професор кафедри генетики та біотехнології, Університет Трас-ос-Монтес і Алту-Дору (UTAD), Віла-Реал, Португалія.

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

Карапетян Анна – канд. біол. наук, доцент, завідувач кафедри морфології та фізіології людини і тварин, Єреванський державний університет, м. Єреван, Вірменія.

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

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

Кривко Ю.Я. – д-р мед. наук, професор, академік Національної академії наук вищої освіти України, ректор Львівської медичної академії ім. Андрея Крупинського, м. Львів, Україна.

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

Паньків 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», м. Київ, Україна.

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

Погорелов 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.

Ташук 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.

Шантефраць Ліліан – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології, Державного університету медицини і фармації імені Ніколае Тестемічану, м. Кишинів, Республіка Молдова.

Яременко Л.М. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри кафедри гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Стоматологія І1

Бамбуляк А.В. – д-р мед. наук, професор, директор Навчально-наукового інституту післядипломної освіти, професор кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Мартовлос О.І. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та

стоматології факультету післядипломної освіти (ФПДО), Державне некомерційне підприємство (ДНП) «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна.

Ольшевський Рафаель (Raphael Olszewski) – д-р мед. наук, професор Католицького університету Лувена, Брюссель, Бельгія.

Медсестринство І5

Марущак М.І. – д-р мед. наук, професор, декан факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету, м. Тернопіль, Україна.

Сорокман Т.В. – д-р мед. наук, професор, професор, кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського

державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Марія Жуау Монтейру (Monteiro, Maria João) – MD, PhD, Університет Траз-уж-Монтіш і Алту-Доору. Віла-Реал, Португалія.

НАУКОВА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ

Редакційно-видавничий відділ

Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Адреса: 58002, м. 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.



TESTING THE HYPOTHESIS REGARDING THE CHOLINERGIC PHENOTYPE IN ASTHMA

Vysochyna I.L., Berezutskyi I.V.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Key words: bronchial asthma, long-acting muscarinic antagonists, heart rate variability, autonomic nervous system, family practice.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 3-11.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.1

E-mail: vysochynail@gmail.com
ivlberx@gmail.com

Objective – This study aims to test the hypothesis of a cholinergic phenotype in asthma, which is characterized by increased vagal tone and heightened sensitivity to anticholinergic drugs. Primary care physicians regularly treat patients with asthma, and current recommendations are based on a classic step-by-step approach to inhaled therapy. While this method has clear advantages, it fails to consider the various phenotypes of asthma, which differ in their underlying mechanisms and thus influence patients' responses to specific medications. A phenotype-based approach to asthma therapy appears promising, particularly in relation to the autonomic nervous system (ANS), as the main classes of asthma medications exert their effects through this system.

Material and Methods. We examined 60 patients whose asthma remained uncontrolled despite using a combination of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists. Among these patients, 44 were male with a mean age of 35.6 ± 4.4 years, and 16 were female with a mean age of 38.1 ± 5.8 years. The control group consisted of 30 healthy subjects (HS) with a mean age between 35 and 65 years (23 males and 7 females). After introducing a long-acting muscarinic antagonist into their treatment, asthma control improved in 29 of the 40 patients (72.5%). We analyzed the state of the ANS based on short-term heart rate variability (HRV) data obtained using a single-channel chest ECG sensor Polar H10 (Polar Electro Oy, Finland). HRV parameters were calculated using Kubios HRV Scientific software version 3.5.0, applying both time-domain and frequency-domain methods. These included the square root of the variance of R-R intervals, the square root of the mean square of differences between consecutive R-R intervals, as well as measures in very low frequency, low frequency, high frequency, normalized low frequency, normalized high frequency, and their ratios.

Results. A strong correlation ($\rho = 0.814$) was observed between parasympathetic activity (indicated by high HRV frequency) and the effectiveness of the patients' response to the muscarinic antagonist, as determined by the Asthma Control Questionnaire and spirometry. Patients exhibiting high parasympathetic activity generally showed better asthma control when treated with muscarinic antagonists.

Conclusions. These findings support the concept of a cholinergic phenotype in asthma. Family physicians can utilize short-term HRV assessments to evaluate the ANS state and predict the effectiveness of anticholinergic drugs in asthma patients.

ПЕРЕВІРКА ГІПОТЕЗИ ЩОДО ХОЛІНЕРГІЧНОГО ФЕНОТИПУ АСТМИ

Височина І.Л., Березуцький І.В.

Ключові слова: бронхіальна астма, антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії, варіабельність серцевого ритму, вегетативна нервова система, сімейна практика.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 3-11.

Мета роботи – перевірити гіпотезу холінергічного фенотипу астми, який характеризується підвищеним тонусом блукаючого нерва та чутливою реакцією на антихолінергічні препарати. Лікарі первинної медичної допомоги щоденно мають справу з пацієнтами з астмою. Сучасні рекомендації ґрунтуються на класичному східчастому плані інгаляційної терапії. Хоча цей підхід має очевидні переваги, він не враховує різних фенотипів астми. Ці фенотипи відрізняються своїми основними механізмами, які впливають на те, як пацієнти реагують на конкретні ліки. Патогенетичний підхід (на основі фенотипу) до терапії астми видається перспективним, особливо з урахуванням стану автономної нервової системи (АНС), бо саме через неї здійснюють свій вплив основні групи препаратів від астми.

Оригінальні дослідження

Матеріал і методи. Обстежено 60 пацієнтів, астма яких була неконтрольованою на тлі прийому комбінації інгаляційних кортикостероїдів та β -агоністів тривалої дії. Чоловіків було 44, середній вік (35.6 ± 4.4) років, жінок - 16, середній вік (38.1 ± 5.8) років. До групи контролю увійшли 30 умовно здорових осіб віком від 35 до 65 років (23 чоловіки та 7 жінок). Після введення мускаринового антагоніста тривалої дії до схеми лікування контроль астми покращився у 29 із 40 пацієнтів (72,5%). Ми аналізували стан АНС за даними короткочасної варіабельності серцевого ритму (BCP) за допомогою нагрудного одноканального екг-датчика Polar H10 (Polar Electro Oy, Finland). Розрахунок показників BCP виконувався у програмному забезпеченні Kubios HRV Scientific версії 3.5.0. Для аналізу BCP ми використовували методи як часової, так і частотної зони: квадратний корінь із дисперсії інтервалів R-R, квадратний корінь із середньоквадратичних різниць послідовних інтервалів R-R, дуже низька частота, низька частота, висока частота, нормалізована низька частота, нормалізована висока частота та їх співвідношення.

Результати. Виявлена сильна кореляція між парасимпатичною активністю (висока частота BCP) та силою реакції пацієнтів на мускариновий антагоніст ($\rho = 0.814$), що визначалася за даними опитувальника контролю астми та спірометрії. Пацієнти з високою парасимпатичною активністю демонстрували кращий контроль астми при лікуванні мускариновими антагоністами.

Висновки. Результати підтверджують концепцію холінергічного фенотипу при астмі. Сімейні лікарі можуть використовувати короткочасну BCP для оцінки стану АНС та прогнозування ефективності антихолінергічних препаратів пацієнтам із астмою.

Introduction. Effectively managing asthma in primary care settings can be challenging due to various factors that lead to inadequate control. To address this issue, it is essential to identify the reasons behind the ineffectiveness of triple inhaler therapy (TIT). Current asthma management guidelines recommend adding long-acting muscarinic receptor antagonists (LAMAs) when the combination of inhaled corticosteroids (ICS) and prolonged long-acting beta-2 agonists (LABAs) is not sufficient [1]. Recent studies indicate that TIT is effective in more than two-thirds of cases [2]. The necessity to enhance the effectiveness of TIT has become clear, leading to an increasing recommendation for its use in patients with moderate persistent asthma [3]. Between 2024 and 2025, researchers focused on patients whose asthma was not well-controlled with the combination of ICS and LABAs, but the addition of a LAMA solved the problem [4].

The analysis of this patient group aimed to identify predictors of the effectiveness of TIT, specifically the effectiveness of LAMAs. The results concluded that LAMAs were particularly effective in patients with high bronchial hyperreactivity and persistent airway limitations [5]. These are indirect, but quite obvious signs of increased activity of the parasympathetic division of the autonomic nervous system (PANS). It would seem that such findings should have forced researchers to propose a differentiated approach to the prescription of LAMAs. However, this did not occur. The success of TIT inspired researchers to propose the 5T (Triple Therapy Targeting Treatable Traits) approach. This method recommends utilizing TIT for all asthma cases, not just severe ones. It also involves using LAMAs in combination with ICS and LABAs earlier than current guidelines suggest [6]. Further improvement of TIT in our time is anticipated by exploring the most effective

combinations of different representatives of ICS, LABAs, and LAMAs, along with various dosages of ICS [7].

The traditional stepwise approach to pharmacological therapy for asthma fails to consider the individual differences among patients. This method does not acknowledge the heterogeneity of asthma, which results in varying mechanisms of bronchospasm and inflammation. Consequently, this leads to different levels of effectiveness of treatment in patients with diverse underlying causes of the disease. We believe that a more promising alternative would be a differentiated approach to asthma therapy. This would involve identifying the different pathogenic phenotypes of the disease [8].

In recent years, phenotyping of asthma has seen significant development. Some phenotypes have already been identified, while many others remain under discussion [9]. One of the most promising approaches is phenotyping based on ANS status. The importance of differentiating patients in this way is indisputable. First, the ANS plays a significant role in the mechanism of bronchoconstriction. Second, the primary classes of bronchodilators-LABAs and LAMAs – exert their effects through the ANS [10].

Since long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) promote bronchodilation by suppressing cholinergic activity, we hypothesized that they would be most effective in patients with excessive PANS tone. This hypothesis has been recognized for some time; it is well-established that increased parasympathetic tone can be one of the mechanisms contributing to bronchoconstriction [11]. LAMAs have been used for over two decades, with the first LAMA, tiotropium (Spiriva). They were developed to suppress excess cholinergic activity [12].

In 2016, Gennaro Liccardi and co-authors proposed ‘a hypothesis that increased cholinergic tone in asthma might

serve as a marker for a cholinergic phenotype, which shows a better response to anticholinergics' [13]. In the same year, the use of an increased cholinergic tone in asthma patients as a predictor for a positive response to LAMAs has been offered [14]. In 2021, evidence was provided regarding the usefulness of noninvasive assessment of autonomic activity for stratifying asthma control [15]. In 2024, Gennaro Liccardi and co-authors noted that '*phenotyping is still an unmet need*', as no studies have been conducted to confirm or refute this hypothesis [16].

Our study aimed to test two related hypotheses: first, whether a *cholinergic phenotype* exists that responds better to anticholinergics, and second, whether increased cholinergic tone in asthma can predict a positive response to LAMAs. If these hypotheses are confirmed, the guidelines for prescribing LAMAs in step-down asthma therapy may need to be revised.

Objective of the study: to test two related hypotheses: first, whether a cholinergic phenotype exists that responds better to anticholinergics, and second, whether increased cholinergic tone in asthma can predict a positive response to LAMAs. If these hypotheses are confirmed, the guidelines for prescribing LAMAs in step-down asthma therapy may need to be revised.

Material and methods. To achieve this goal, we investigated the correlation between the ANS status of patients with uncontrolled asthma and their response to adding a LAMA to their existing treatment of inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting beta-agonists (LABAs). To do this, we examined 60 patients at the allergy center in Dnipro, Ukraine, during the 2024-2025. Among the 60 patients, 44 were men (73.3%) with a mean age of 35.6 ± 4.4 years, while 16 were women (16.7%) with a mean age of 38.1 ± 5.8 years. The duration of asthma in patients ranged from 3 to 9 years, with an average 6.5 ± 4.4 . We only included research participants who were willing to provide written consent (patient informed consent for the study code: 22253/2024). Control group consisted of 30 healthy subjects (HS) aged 35 to 65 years (23 males and 7 females). The study was approved by the ethics committee of the Dnipro State Medical University. We excluded patients with other diseases like hypertension, diabetes, thyroid disorders, and ischemic heart disease. Smokers, alcoholics and pregnant women also were excluded from our study.

All patients underwent clinical examinations and investigations between 9:00 AM and 12:00 PM to avoid any confounding effects of circadian rhythm on heart rate variability (HRV). On the day of the HRV study, patients did not receive any treatment. Asthma activity was evaluated for the month leading up to the patients' assessment using the Asthma Control Questionnaire (ACQ-7). A score of 0.75 or lower was used to differentiate between controlled asthmatic (CA) patients and uncontrolled asthmatic (UA) patients [17]. Lung function was assessed using a computerized spirometer (Spirolab III® MIR), and the Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1) was measured. Statistical analysis was performed using SPSS version 27 software. An independent Student's t-test was conducted to compare the patient groups. Additionally, Spearman's correlation coefficients were

calculated to assess correlations between the variables.

The autonomic efferent fibers of the cardiovascular and respiratory systems share a common central origin. As a result, cardiovascular autonomic modulation is influenced by the autonomic control of the respiratory system. HRV is therefore recognized as a reliable method for diagnosing autonomic dysfunction in both the heart and respiratory systems.

ANS status was assessed using Heart Rate Variability (HRV). The ANS supplies nerves to both the heart and lungs. It regulates the heart rate and the force of contraction in the heart, as well as bronchial smooth muscle constriction and mucus hypersecretion in the lungs. There is a connection between these two components. Therefore, HRV is recognized as a reliable method for diagnosing autonomic dysfunction in both the myocardium and respiratory systems. Non-invasive assessments of the ANS are conducted using HRV based on established measurement standards, physiological interpretations, and clinical uses outlined in the guidelines from the working group of the European and American Society of Cardiology and Electrophysiology [18]. In 2024, the Psychophysiological Research Societies Committee released an updated report on Heart Rate and Heart Rate Variability. This report provides guidelines for methodology, interpretation, and reporting in HRV research. It supports the use of mobile HRV recording devices and encourages the application of short-term HRV measurements [19].

Recent studies have shown the validity and reliability of short-term HRV parameters in assessing the status of the ANS [20]. HRV parameters were derived from 5-min electrocardiogram recordings by the Polar H10 sensor chest strap device (Polar Electro Oy, Kempele, Finland) in the supine position after ensuring clean ECG signals, absence of movement artifacts and comfortable breathing. After extraction of the 1-channel ECG data and RR data (exported from the Elite HRV app) import into Kubios HRV Scientific Software version 3.5.0 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Department of Physics, University of Kuopio, Kuopio, Finland) was conducted. For the HRV analysis, we used both the time domain and frequency domain methods: heart rate (MHR), the square root of the variance of RR intervals (SDNN), the square root of the mean squared differences of successive RR intervals (RMSSD); very low frequency (VLF), low frequency (LF), high frequency (HF), normalized low frequency (LF Norm), normalized high frequency (HF Norm), and the LF/HF ratio [19].

The assessment of HRV, lung function (FEV1) and asthma control (ACQ-7) was performed within the first 2 days of inpatient care (before starting LAMA) and again: since 7-10 days after taking LAMA inhalation therapy.

Results and Discussion. In Table 1 we observe that after adding LAMA (tiotropium) to current therapy (ICS+LABA), asthma became controlled in 36 out of 60 patients (60.0%): 24 men and 12 women. For convenience we named this group of patients - group No. 1. In 24 patients, asthma remained uncontrolled: 10 men and 14 women (group No. 2). Overall Score ACQ7 in the group No. 1 was 0.55 ± 0.15 , while in the group No. 2 this indicator was 2.18 ± 0.55 ($p < 0.01$). In the group No. 1

Оригінальні дослідження

FEV1 was 83.4 ± 11.4 %, while in the group No. 2 this indicator was 71.2 ± 10.8 ($p < 0.01$). Assessing the dynamics of the Overall Score ACQ7 and FEV1 in the asthmatic patient groups after the introduction of LAMA therapy would be inappropriate, as Table 1 presents only

the mean baseline values of Overall Score ACQ7 and FEV1 for all asthmatic patients. FEV1 was 91.4 ± 12.7 % in a control group, which is 32 % higher, than group No. 2 ($p < 0.01$) and 8% higher than group No. 1 ($p > 0.05$) (Table 1).

Table 1

Characteristics of studied subjects

	All asthma patients on admission to hospital (Uncontrolled asthma)	All asthmatic patients after a week of hospital treatment		Control group (healthy persons)
		group No. 2 Uncontrolled asthma	group No. 1 Controlled asthma	
Inhaled therapy	LABA & ICS	LABA & ICS + LAMA		
N (men/women)	44/16	24 (10/14)	36 (24/12)	30 (23/7)
Asthma duration (years)	27.9 ± 7.1	27.5 ± 6.4	28.5 ± 7.4	
Age (men/women)	$47.8 \pm 10.8 / 48.9 \pm 12.5$	$45.6 \pm 10.2 / 48.4 \pm 12.6$	$52.5 \pm 11.4 / 49.3 \pm 10.6$	$45.6 \pm 11.2 / 48.4 \pm 13.5$
Inhaled therapy	LABA & ICS	LABA & ICS + LAMA	LABA & ICS + LAMA	
FEV1 (%)	64.4 ± 8.7	71.2 ± 10.8	83.4 ± 11.4	91.4 ± 12.7
ACQ-7	4.12 ± 0.85	2.18 ± 0.55	0.55 ± 0.15	

Table 2

Characteristics of asthmatic patients at the time of hospitalisation (before LAMA treatment)

	All asthma patients on admission to hospital (Uncontrolled asthma)		Control group (healthy persons)
	group No. 2	group No. 1	
Inhaled therapy	LABA & ICS		
N (men/women)	44/16		30 (23/7)
	24 (10/14)	36 (24/12)	
Asthma duration (years)	27.9 ± 7.1		
	27.5 ± 6.4	28.5 ± 7.4	
Age (men/women)	$47.8 \pm 10.8 / 48.9 \pm 12.5$		$45.6 \pm 11.2 / 48.4 \pm 13.5$
	$45.6 \pm 10.2 / 48.4 \pm 12.6$	$52.5 \pm 11.4 / 49.3 \pm 10.6$	
FEV1 (%)	64.4 ± 8.7		91.4 ± 6.4
	68.2 ± 9.8	61.4 ± 8.5	
ACQ-7	3.72 ± 0.85		
	2.98 ± 0.55	4.55 ± 0.35	

Thus, asthmatic patients in group No. 1 demonstrated very positive response to LAMA therapy comparing to group No. 2. Since a better response to anticholinergics' [13]. Is one of the key features of cholinergic phenotype of asthma, we concentrated our efforts on searching other key features of that phenotype. Our task was to analyze distinguished features of patients on group No. 1 and group No. 2, including state ANC using HRV. From the data in Table 2 we see that the two groups did not differ significantly in age or in the duration of asthma. In group No. 1, males predominated (66.6%), and in group No. 2 females predominated (58.35%).

FEV1 in group No. 1 was lower, than in group No. 2: 67.4 ± 8.5 % and 61.2 ± 9.8 % ($p < 0.05$). Overall Score ACQ7 also shows that in group No. 1 asthma control is worse: 4.55 ± 0.35 в group No. 1 against 2.98 ± 0.55 in group No. 2 ($p < 0.01$). (Table 2).

Table 3 represents the HRV values of asthmatic patients and the control group at the time of hospital

admission. All 60 patients had uncontrolled asthma, and the HRV values indicated a marked predominance of PANS: tendency to bradycardia (63.2 ± 7.1 bpm), increased RMSSD (49.8 ± 17.6 ms), decreased absolute and normalized LF power (306.5 ± 212.8 ms² and 37.8 ± 14.2 n.u, respectively), increased absolute and normalized HF (916.7 ± 378.5 ms² and 59.4 ± 17.2 n.u, respectively), low LF/HF Ratio (0.65 ± 0.38). All HRV parameters of asthmatic patients differed significantly from those in the group of healthy subjects, in whom they corresponded to a balanced ANS status ($p < 0.01$).

Although all asthmatic patients showed a predominance of PANS activity upon admission, patients in group No. 1 demonstrated higher cholinergic activity compared to patients in group No. 2 (Table 3). RMSSD in group No. 1 was 55.4 ± 15.8 ms versus 44.5 ± 14.6 in group No. 2 ($p < 0.05$). LF/HF Ratio in group No. 1 was 0.55 ± 0.26 versus 0.75 ± 0.32 in group No. 2 ($p < 0.05$). Thus, patients in group No. 1 demonstrated another key

feature of the cholinergic phenotype: increased cholinergic tone anticholinergics' [13].

SDNN in the groups of asthmatic patients did not have significant differences and was low, which is usually regarded as a decrease in the adaptive capacity of the ANS: 21.2 ± 8.3 ms in group No. 1 versus 22.6 ± 8.6 ms in group No. 2 ($p > 0.05$). In the control group, SDNN was 2.5 times higher: 55.6 ± 16.4 ms ($p < 0.01$). With regard to asthmatic patients, low SDNN can be regarded as one of the criteria of uncontrolled asthma. The presence of this feature in all

patients with uncontrolled asthma (Table 3) and its absence in patients with controlled asthma (Table 4) allows us to regard this criterion as sufficiently reliable.

Table 4 represents the dynamics of HRV parameters in groups of asthmatic patients during TIT. The table shows that in both groups, PANS activity decreased after inclusion in LAMA inhalation therapy. However, while in Group 1, ANS status radically changed from pronounced vagotonia to moderate sympathicotonia, in Group 2, only a moderate decrease in PANS activity was observed.

Table 3

HRV in groups of asthmatic patients at the time of hospital admission (before LAMA therapy)

	All asthma patients on admission to hospital (Uncontrolled asthma)		Control group (healthy subjects)
	group No. 2	group No. 1	
N (men/women)	44/16		30 (23/7)
	24 (10/14)	36 (24/12)	
MHR (bpm)	63.2±7.1		72,7±7,2
	67.4±7.5	58.2±6.6	
SDNN, (ms)	21.8±9.4		55.6±16.4
	22.6±8.6	21.2±8.3	
RMSSD, (ms)	49.8±17.6		35.6±12.6
	44.5±14.6	55.4±15.8	
LF (ms ²)	306.5±212.8		522.6±204.7
	342.6±197.5	286.4±178.2	
HF (ms ²)	916.7±378.5		647.5±224.5
	865.7±315.8	976.8±386.8	
LF Norm (n.u., normalized units)	37.8±14.2		44.5±12.8
	42.8±15.7	31.2±13.7	
HF Norm (n.u.)	59.4±17.2		41.2±11.5
	55.1±16.3	65.6±18.3	
LF/HF Ratio	0.65±0.38		1.58±0.79
	0.75±0.32	0.55±0.26	

Table 4

HRV in groups of asthmatic patients during TIT

	group No. 2		group No. 1		Control group (healthy persons)
	LABA & ICS	LABA & ICS+ LAMA	LABA & ICS	LABA & ICS+ LAMA	
N (men/women)	24 (10/14)		36 (24/12)		30 (23/7)
MHR (bpm)	67.4±7.5	71.4±7.8	58.2±6.6	88.3±9.7	72,7±7,2
SDNN, (ms)	22.6±8.6	23.6±8.6	21.2±8.3	44.4±11.7	55.6±16.4
RMSSD, (ms)	44.5±14.6	40.5±15.8	55.4±15.8	21.5±6.8	35.6±12.6
LF (ms ²)	342.6±197.5	733.6±238.2	286.4±178.2	839.2±186.3	522.6±204.7
HF (ms ²)	865.7±315.8	805.7±326.8	976.8±386.8	432.4±152.2	647.5±224.5
LF Norm (n.u., normalized units)	42.8±15.7	49.2±14.9	31.2±13.7	62.1±21.4	44.5±12.8
HF Norm (n.u.)	55.1±16.3	51.6±16.3	65.6±18.3	28.5±14.4	41.2±11.5
LF/HF Ratio	0.75±0.32	0.95±0.42	0.55±0.26	2.15±1.44	1.58±0.79

The assessment of HRV dynamics parameters revealed significant differences between the two asthma patient groups. MHR in group No 1 during TIT increased from 58.2 ± 6.6 to 88.3 ± 9.7 ($p < 0.01$). While in group No. 2 heart rate dynamics was insignificant: с 67.4 ± 7.5 до 71.4 ± 7.8 ($p > 0.05$).

The SDNN dynamics in group No. 1 indicated the

restoration of the adaptive capacity of the ANS: with UA, SDNN was 21.2 ± 8.3 ms, and upon achieving asthma control, it doubled to 44.4 ± 11.7 ms ($p < 0.01$). However, SDNN in group No. 1 was still lower than in the control group: 55.6 ± 16.4 ms ($p < 0.05$). In patients in group No. 2, the SDNN dynamics were insignificant: 22.6 ± 8.6 ms with LABA & ICS and 23.6 ± 8.6 ms with TIT ($p > 0.05$).

Оригінальні дослідження

The RMSSD, an indicator of parasympathetic activity, в group No. 1 decreased more than twofold: from 55.4 ± 15.8 to 21.5 ± 6.8 ($p < 0.01$). B group No. 2 RMSSD also slightly decreased: from 44.5 ± 14.6 to 40.5 ± 15.8 ms ($p > 0.05$), which indicated the continued predominance of PANS activity [21].

The HF component of HRV, which reflects vagal efferent activity, в group No. 1 decreased by more than half (HF Norm) from 65.6 ± 18.3 to 28.5 ± 14.4 n.u. ($p < 0.01$). B group No. 2 HF component of HRV slightly decreased from 55.1 ± 16.3 to 51.6 ± 16.3 n.u. ($p > 0.05$).

Normalization eliminates the effects of overall HRV differences between individuals or conditions, facilitating a more straightforward comparison of the relative contribution of HF and LF to the overall autonomic balance. The LF/HF ratio, which reflects the balance between sympathetic and vagal activity, in group No. 1 increased from 0.55 ± 0.26 to 2.15 ± 1.44 ($p < 0.01$), which indicated a change from a significant predominance of PANS to a moderate predominance of SANS [21]. In group No. 2 LF/HF ratio increased from 0.75 ± 0.32 до 0.95 ± 0.42 ($p > 0.05$), which indicated the maintenance of a moderate predominance of PANS activity. Fig 1 shows the dynamics of the ANC balance in groups of asthmatic patients with the inclusion of LAMA therapy. Thus, patients in group No. 1 shows a better response to anticholinergics' [13], which is the third key feature of the cholinergic phenotype of asthma.

Spearman's coefficient indicated a strong correlation

between HRV parameters related to parasympathetic tone and the Overall Score on the ACQ7. It also showed a strong direct correlation with FEV1. Specifically, the correlation between RMSSD and the Overall Score on ACQ7 was $\rho = 0.746$ (Figure 2. A), while for the HF component of HRV and the Overall Score on ACQ7, it was $\rho = 0.814$ (Figure 1. B). In contrast, the correlation between RMSSD and FEV1 was $\rho = 0.687$ (Figure 2. C), and between HF and FEV1, it was $\rho = 0.728$ (Figure 2. D). In other words, greater PANS activity increases the effectiveness of tiotropium in controlling asthma, as indicated by both the ACQ-7 and spirometry (FEV1).

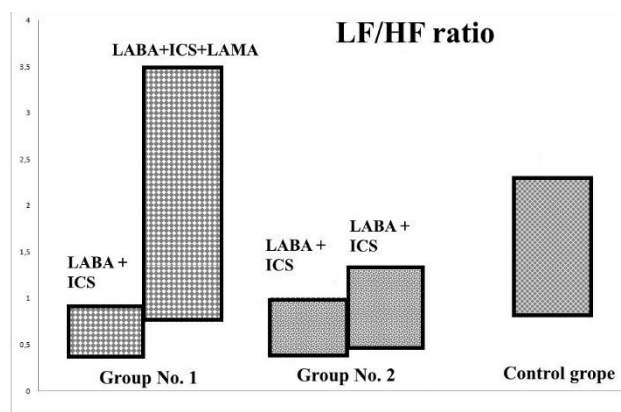


Fig. 1. LF/HF ratio in groups of asthmatic patients and in control group

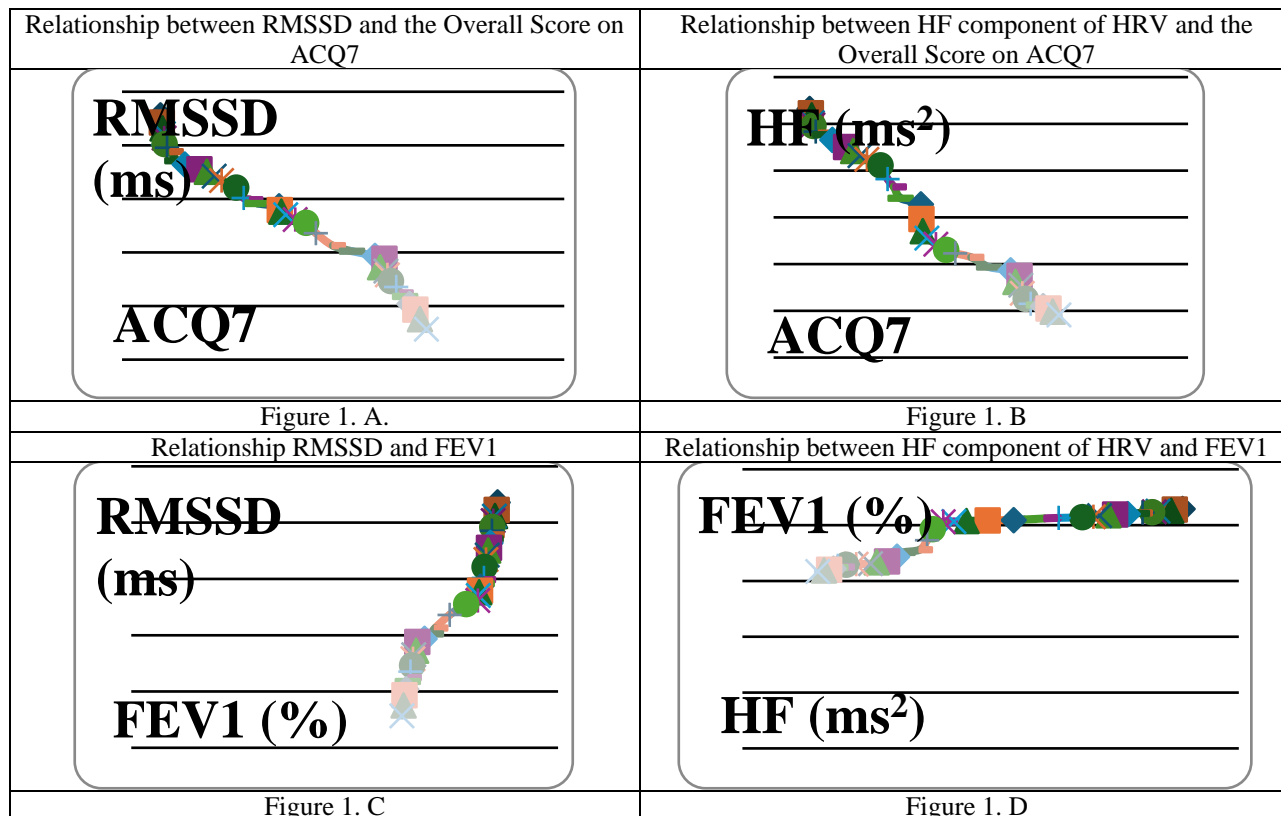


Fig. 2. A = Relationship between RMSSD and the Overall Score on ACQ7; B = relationship between HF component of HRV and the Overall Score on ACQ7; C = relationship RMSSD and FEV1; D = relationship between HF component of HRV and FEV1.

To our knowledge, this study is the first to test the cholinergic phenotype hypothesis of asthma.

Antimuscarinics were used for the maintenance treatment of asthma over a century ago. After a long interval, in 2014, their use was recommended again as an add-on therapy with LAMAs for the maintenance treatment of asthma [22]. Despite the widely acknowledged importance of the vagus nerve in the development of bronchospasm, as well as the anti-inflammatory and anti-fibrotic effects of LAMAs, asthma guidelines recommend that LAMA be added as a third controller alongside the combination of ICS and LABA before considering the initiation of biological therapies [1]. All current and previous asthma guidelines follow a stepwise approach to inhalation therapy for asthma. Phenotype-driven and endotype-driven approaches to asthma management have been actively developed by researchers since the early 2010s. In 2012 Ioana Agache and co-authors in a paper entitled “Untangling Asthma Phenotypes and Endotypes” stated: ‘*Phenotype has been used extensively in asthma but is still largely indiscriminate*’ [23]. In 2025, Ioana Agache et al. in a paper titled “The Bronchodilator and Anti-Inflammatory Effect of Long-Acting Muscarinic Antagonists in Asthma” acknowledge that ‘*the relatively low success rate of LAMA in severe asthma might arise from the lack of a phenotype-guided prescription*’ [1]. Most researchers in 2025 acknowledge the underuse of LAMAs in asthma therapy [1, 5, 6], and believe that ‘*further studies are needed to identify the LAMA responsive therapy, and thus to position LAMA in the personalised and cost-efficient strategies for the management of asthma patients*’ [1]. Almost all scientific papers devoted to LAMAs 2025 analyze the possibilities of predicting their effectiveness based on clinical, laboratory or instrumental signs [1, 5, 6]. We have developed a straightforward and cost-effective method for predicting the effectiveness of LAMAs using short-term HRV. This method does not require any additional equipment, making it easy to implement, even in primary care settings.

In our study, we screened patients whose asthma was not controlled by the ICS+LABA combination and found that 60.0% (44 out of 60 patients) exhibited signs of the cholinergic asthma phenotype. All these patients responded positively to LAMA treatment. Such a large proportion of patients with signs of the cholinergic phenotype does not allow us to judge its prevalence. Patients admitted to hospital for treatment of asthma exacerbations represent only that portion of asthmatic patients in whom the LABA & ICS combination has been ineffective. Early detection of the cholinergic asthma phenotype could significantly reduce healthcare costs for treating these patients and improve their quality of life. Implementing such screening on a national scale is therefore very appealing for the healthcare system. Additionally, since vagal tone increases with age [1], it can be inferred that the longer a patient has had asthma, the more relevant LAMA treatment may become.

When analyzing the results of the HRV assessment in the context of triple therapy, it is important to acknowledge that we cannot completely eliminate the influence of inhaled LABAs and LAMAs on the study outcomes. Although the study conditions stipulated that patients did not take prolonged-release medications on the day of the HRV assessment, their use in the days leading up to the

assessment could still affect the status of the autonomic nervous system (ANS). Additionally, patients with uncontrolled asthma were permitted to use salbutamol. Hajar Ali et al. reported that administering salbutamol within two hours before HRV testing, or using a LABA in the two weeks prior, was linked to decreased PNS activity and increased SNS activity in asthma patients [24]. Ching-Huei Tsou et al report that ‘*the HRV parameters in both the time and frequency domains showed significant changes indicating sympathetic activation of the autonomic balance immediately after inhaling the beta2-agonist (Berotec 200 mcg)*’ [25]. Sarah Elhage et al. showed in their study that LABAs and LAMAs do not have a significant effect on HRV in asthma [26]. Lorena Soto-Retes et al., after reviewing the latest research on the state of the ANS in asthmatic patients, concluded that ‘*given the lack of clarity, nonetheless, further studies are needed on the pharmacological effects of LABAs or LAMAs and their influence on HRV outcomes in asthma*’ [27]. It is extremely difficult to even speculate about the effect of TIT on the ANS. It is noteworthy that studies in recent years have provided contradictory results regarding ANS dysfunction in asthma. Some researchers report increased PANS activity in patients with uncontrolled asthma [28], while others, on the contrary, report a predominance of SNS [29]. The contradictory results may be influenced by the difficulty in excluding the impact of prolonged use of bronchodilators on heart rate variability (HRV). Additionally, a patient's emotional state can also affect HRV. Although the study excluded patients with psychiatric conditions, such as anxiety and depression, long-term asthma is often associated with these disorders, which can be challenging to identify [27].

Thus, the influence of LABAs and LAMAs on HRV in our patients cannot be excluded, since they received triple therapy. We found that all patients whose asthma remained uncontrolled after the addition of LAMA to therapy demonstrated pronounced SNS activity, whereas patients whose asthma was controlled after the addition of LAMA to therapy showed a predominance of PANS. That is, these patients showed a full set of features of the cholinergic phenotype: increased cholinergic tone and a better response to anticholinergics [13].

The limitations. Present study has some limitations. First, the single-center study was limited by its relatively small sample size, which may have affected the reported outcomes. Additionally, the breathing frequency, known to influence HRV analysis, was not recorded in this study. However, efforts were made to minimize any potential impact. The strength of this study lies in the fact that all our patients had uncontrolled asthma prior to switching to TIT, which includes the addition of a LAMA. In other words, LABAs proved ineffective for this asthma phenotype. This serves as an ideal criterion for testing the hypothesis of a cholinergic asthma phenotype.

Conclusions. ANS in asthmatic patients in the exacerbation phase of asthma (with uncontrolled asthma) is characterized by the predominance of PANS activity, and in the remission phase (controlled asthma) – by the predominance of SANS.

1. Patients with high vagal tone responded positively to the addition of a LAMA to the combination of ICS and

Оригінальні дослідження

LABA. This suggests the existence of a *cholinergic phenotype* of asthma that *shows a better response to anticholinergics*.

2. A strong correlation between indicators of PANS activity, based on HRV data, and signs of effective asthma control indicates that increased cholinergic tone could serve as a predictor of a positive response to LAMAs.

3. A significant percentage of patients with high cholinergic activity (60.0%) while using the ICS+LABA combination highlights the limitations of a stepwise approach to inhalation therapy for asthma. If ANS status had been assessed prior to selecting inhalation therapy, asthma control could have been achieved much earlier in 44 out of the 60 patients included in the study.

Short-term HRV (by the Polar H10 sensor chest strap device or standard ECG recorder) enables rapid and accurate assessment of ANS status and predicts the efficacy of

LAMAs in asthma.

Prospects for further research is needed to develop precise diagnostic criteria for the cholinergic phenotype based on HRV data, since all asthmatic patients (not only those with the cholinergic phenotype) demonstrate a predominance of PANS activity during an exacerbation, and a predominance of SANS activity when control is achieved. In addition, the cause-and-effect relationship between the state of the ANS and asthma control is unclear: does the relief of asthma exacerbation lead to the predominance of SANS activity or, conversely, does the achievement of the predominance of SANS activity as a result of treatment lead to the achievement of asthma control?

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

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Agache I, Adcock IM, Akdis CA, Akdis M, Bentabol-Ramos G, van den Berge M, et al. The Bronchodilator and Anti-Inflammatory Effect of Long-Acting Muscarinic Antagonists in Asthma: An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2025;80(2):380-94. <https://doi.org/10.1111/all.16436>
2. Rayner DG, Bakaa L, Hoyte F, Perry TT, Rivera-Spoljaric K, Sumino K, et al. Triple therapy vs dual inhaler therapy for moderate-to-severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2025;135(3):278-86. <https://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2025.06.011>
3. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Might It Be Appropriate to Anticipate the Use of Long-Acting Muscarinic Antagonists in Asthma? *Drugs*. 2023;83(11):957-65. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01897-2>
4. Bagnasco D, Ansotegui I, Baiardini I, Benfante A, Bernstein JA, Bikov A, et al. Triple inhaled therapy in asthma: Beliefs, behaviours and doubts. *Pulm Pharmacol Ther*. 2024;87:102333. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2024.102333>
5. Mahay G, Zysman M, Guibert N, Barnig C, Guilleminault L, Dupin C. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) in asthma: What is the best strategy? *Respir Med Res*. 2025;87:101157. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2025.101157>
6. Matera MG, Cazzola M, Rogliani P, Patella V. An update on long-acting muscarinic agents for asthma therapy. *Expert Rev Respir Med*. 2025;19(5):407-21. <https://doi.org/10.1080/17476348.2025.2484289>
7. Braido F, Vlachaki I, Nikolaidis GF, Tzelis D, Barouma I, Piraino A, et al. Single inhaler with beclometasone, formoterol, and glycopyrronium versus triple therapies in adults with uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2025;15(1):4191. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-88374-w>
8. Pérez de Llano L, Dacal Rivas D, Blanco Cid N, Martín Robles I. Phenotype-Guided Asthma Therapy: An Alternative Approach to Guidelines. *J Asthma Allergy*. 2021;14:207-17. <https://doi.org/10.2147/JAA.S266999>
9. Fuhlbrigge AL, Sharma S. Unraveling the heterogeneity of asthma: Decoding subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;S0091:6749(25)00306-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.03.008>
10. Fernández Aracil C, García Ródenas MDM, Hernández Blasco LM. Triple Therapy in Asthma. *Open Respir Arch*. 2025;7(3):100439. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2025.100439>
11. Goyal M, Jaseja H, Verma N. Increased parasympathetic tone as the underlying cause of asthma: a hypothesis. *Med Hypotheses*. 2010;74(4):661-4. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.11.011>
12. Gemicioglu B, Gokmen D, Can A. Factors influencing the prescription of add-on long-acting muscarinic antagonists in real-world asthma management: Insights from a national registry. *Respir Med*. 2025;236:107883. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107883>
13. Liccardi G, Salzillo A, Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Can bronchial asthma with an highly prevalent airway (and systemic) vagal tone be considered an independent asthma phenotype? Possible role of anticholinergics. *Respir Med*. 2016;117:150-3. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.026>
14. Liccardi G, Salzillo A, Calzetta L, Ora J, Cazzola M, Matera MG, et al. Can an increased cholinergic tone constitute a predictor of positive response to tiotropium in patients with moderate asthma? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):791-3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2016.03.025>
15. Milagro J, Soto-Retes L, Giner J, Varon C, Laguna P, Bailon R, et al. Asthmatic subjects stratification using autonomic nervous system information. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2021;69:102802. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.102802>
16. Liccardi G, Martini M, Bilò MB, Milanese M, Baiardini I, Liccardi MV, et al. The impact of psychological health in African American young adults on asthma control: why is phenotyping still an unmet need? Suggestions from a multidisciplinary 'Stress-Asthma Working Group'. *J Asthma*. 2024;61(1):76-9. <https://doi.org/10.1080/02770903.2023.2236704>
17. Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B, Fernández C, Fortuna AM, Molina J, et al. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. *Respir Res*. 2012;13(1):50. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-50>
18. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.10>
19. Quigley KS, Gianaros PJ, Norman GJ, Jennings JR, Berntson GG, de Geus EJC. Publication guidelines for human heart rate and heart rate variability studies in psychophysiology - Part 1: Physiological underpinnings and foundations of measurement. *Psychophysiology*. 2024;61(9):e14604. DOI: 10.1111/psyp.14604.
20. Okwose NC, Russell SL, Rahman M, Steward CJ, Harwood AE, McGregor G, et al. Validity and reliability of short-term heart-rate variability from disposable electrocardiography leads. *Health Sci Rep*. 2022;6(1):e984. DOI: 10.1002/hsr.2984.

21. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017 Sep 28;5:258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
22. Arslan B, Çetin GP, Yilmaz İ. The Role of Long-Acting Antimuscarinic Agents in the Treatment of Asthma. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2023;36(4):189-209. <https://doi.org/10.1089/jamp.2022.005>
23. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67(7):835-46. DOI:10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x.
24. Ali H, Brooks C, Tzeng YC, Crane J, Beasley R, Gibson P, et al. Heart rate variability as a marker of autonomic nervous system activity in young people with eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *J Asthma*. 2023;60(3):534-42. DOI:10.1080/02770903.2022.2070763.
25. Elhage S, Laurent L, Diallo K, Bouhaddi M, Ritter O, Clairet AL, et al. Effects of long-acting bronchodilators on cardiac autonomic control in COPD. *Respir Med Res*. 2022;82:100968. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100968>
26. Soto-Retes L, Milagro J, Crespo-Lessmann A, Curto E, Medina ÉFM, Bailón R, et al. Parasympathetic nervous system: A key role in control and mood disorders in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;133(4):430-36. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2024.07.022>
27. Pushparaj T, Sathiyaseelan M. Association between spectral analysis of heart rate variability and pulmonary function tests in bronchial asthma patients. *Niger J Physiol Sci*. 2022;37(2):195-98. <https://doi.org/10.54548/njps.v37i2.5>
28. Schiwe D, Vendrusculo FM, Becker NA, Donadio MVF. Impact of asthma on heart rate variability in children and adolescents: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(5):1310-21. <https://doi.org/10.1002/ppul.26340>

Information about the authors

Vysochyna Iryna – MD, PhD, DSc, Head of the Department of Family Medicine, Propaedeutics of Internal Medicine, and Laboratory Diagnostics, Professor, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine. tel.: (050) 149-39-66. *E-mail:* vysochynail@gmail.com ORCID: 0000-0003-3532-5035

Berezutskiy Ivan – second-year full-time postgraduate student at the Department of Family Medicine, Propaedeutics of Internal Medicine, and Laboratory Diagnostics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine. *E-mail:* ivlberx@gmail.com ORCID: 0009-0006-0474-763X

Відомості про авторів

Височина Ірина Леонідівна – д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри сімейної медицини, пропедевтики внутрішньої медицини та лабораторної діагностики, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна. *E-mail:* vysochynail@gmail.com ORCID: 0000-0003-3532-5035

Березуцький Іван Володимирович – аспірант очної (денної) форми 2-го року навчання кафедри сімейної медицини ФПО, пропедевтики внутрішньої медицини та лабораторної діагностики, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна. *E-mail:* ivlberx@gmail.com ORCID: 0009-0006-0474-763X



Дата першого надходження рукопису до видання: 24.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 16.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.

МЕТАБОЛІЧНІ МАРКЕРИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Тащук В.К., Хребтій Г.І., Хребтій О.Я.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, атеросклероз, ліпопротеїн (а), ХС не-ЛПВЩ, інсулінорезистентність, сечова кислота, залишковий ризик.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 12-17.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.2

E-mail: vtashchuk@ukr.net
galinahrebtii@gmail.com
olhahrebtii@gmail.com

Резюме. Проблема резидуального ризику в пацієнтів із поєднанням артеріальної гіпертензії (АГ) та атеросклерозу (АС) залишається невирішеною, оскільки традиційна оцінка ліпідного профілю не враховує внеску всіх атерогенних фракцій та метаболічних порушень.

Мета роботи – покращити стратифікацію серцево-судинного ризику шляхом вивчення ролі ліпопротеїну (а) (Lp(a)), холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності (ХС не-ЛПВЩ) та показників інсулінорезистентності у пацієнтів із коморбідним перебігом АГ та АС.

Матеріал і методи. Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 46 пацієнтів віком 45–70 років, розподілених на чотири групи: I група (n=16) - поєднання АГ та АС; II група (n=10) - ізольована АГ; III група (n=10) - ізольований АС; IV група (n=10) – контроль (практично здорові). Визначали рівні Lp(a), ХС не-ЛПВЩ, сечової кислоти, глікованого гемоглобіну (HbA1c) та розраховували індекс НОМА-ІР (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance).

Результати дослідження. Встановлено, що поєднана патологія (група I) характеризується найбільш вираженими метаболічними порушеннями: достовірним підвищенням Lp(a) ($48,31 \pm 2,91$ мг/дл, $p=0,0012$), НОМА-ІР ($2,90 \pm 0,07$, $p=0,0003$) та HbA1c ($5,95 \pm 0,04\%$, $p=0,0003$). Водночас, ізольований атеросклероз (група 3) асоціювався з найвищими рівнями Lp(a) ($65,95 \pm 5,20$ мг/дл), що підкреслює генетичну детермінованість цього стану. Рівень ХС не-ЛПВЩ був достовірно підвищений у всіх дослідних групах порівняно з контролем, демонструючи універсальність ліпідного дистресу.

Висновки. Коморбідність гіпертонії та атеросклерозу супроводжується синергічним ефектом інсулінорезистентності та гіперурикемії. Водночас, ізольований атеросклероз значною мірою зумовлений підвищенням Lp(a), що вимагає специфічного скринінгу навіть за відсутності традиційних метаболічних факторів ризику.

METABOLIC MARKERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ATHEROSCLEROSIS

Tashchuk V.K., Khrebtii H.I., Khrebtii O.Y.

Key words: arterial hypertension, atherosclerosis, lipoprotein (a), non-HDL-C, insulin resistance, uric acid, residual risk.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 12-17.

Resume. The issue of residual risk in patients with combined arterial hypertension (AH) and atherosclerosis (AS) remains unresolved, as traditional lipid profile assessment does not account for the contribution of all atherogenic fractions and metabolic disturbances.

Objective – to improve cardiovascular risk stratification by investigating the role of lipoprotein(a) [Lp(a)], non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), and insulin resistance indicators in patients with a comorbid course of AH and AS.

Material and methods. A comprehensive clinical and laboratory examination was conducted on 46 patients aged 45–70 years, divided into 4 groups: Group I (n=16) – combined AH and AS; Group II (n=10) – isolated AH; Group III (n=10) – isolated AS; Group IV (n=10) – control (practically healthy individuals). Levels of Lp(a), non-HDL-C, uric acid, and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were determined, and the HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) index was calculated.

Results. It was established that the combined pathology (Group I) is

characterized by the most pronounced metabolic disturbances: a significant increase in Lp(a) (48.31 ± 2.91 mg/dL, $p=0.0012$), HOMA-IR (2.90 ± 0.07 , $p=0.0003$), and HbA1c ($5.95 \pm 0.04\%$, $p=0.0003$). At the same time, isolated atherosclerosis (Group III) was associated with the highest levels of Lp(a) (65.95 ± 5.20 mg/dL), highlighting the genetic determinism of this condition. Non-HDL-C levels were significantly elevated in all study groups compared to the control, demonstrating the universality of lipid distress.

Conclusions. The comorbidity of hypertension and atherosclerosis is accompanied by a synergistic effect of insulin resistance and hyperuricemia. Meanwhile, isolated atherosclerosis is largely driven by elevated Lp(a), necessitating specific screening even in the absence of traditional metabolic risk factors.

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують посідати провідне місце в структурі смертності населення, а пацієнти з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії (АГ) та системного атеросклерозу (АС) становлять групу найвищого ризику розвитку фатальних подій. Незважаючи на досягнення сучасної фармакотерапії та впровадження жорстких цільових рівнів артеріального тиску і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), значна частина пацієнтів залишається в зоні високого резидуального (залишкового) ризику [1].

Сучасна кардіологія та превентивна медицина фокусують увагу на мультикомпонентній природі цього ризику. В його основі лежить не лише класична тріада «холестерин–тиск–куріння», а й складніші метаболічні взаємодії, що включають генетично детерміновані фактори, такі як ліпопротеїн (а) (Lp(a)), та маркери, що відображають вміст багатих на тригліцериди ліпопротеїнів - холестерин не-ЛПВЩ ліпопротеїнів високої щільності (ХС не-ЛПВЩ) [2, 3].

Особливого клінічного значення набуває вивчення цих маркерів у контексті метаболічного синдрому, де ключову роль відіграють інсулінорезистентність та гіперурикемія. Сечова кислота, яка тривалий час розглядалася виключно як маркер подагри, сьогодні визнана незалежним предиктором ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу [4, 5, 6]. Проте в літературі недостатньо висвітлено питання взаємозв'язку цих новітніх маркерів саме в пацієнтів із поєднаною патологією, що ускладнює розробку персоналізованих програм вторинної профілактики та реабілітації.

Мета роботи – поліпшити стратифікацію серцево-судинного ризику шляхом вивчення ролі ліпопротеїну (а) (Lp(a)), холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності (ХС не-ЛПВЩ) та показників інсулінорезистентності у пацієнтів із коморбідним перебігом АГ та АС.

Матеріал і методи. Проведено комплексне обстеження 46 пацієнтів (чоловіків та жінок) віком від 45 до 70 років. Діагноз АГ та АС верифікували відповідно до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) та національних протоколів [7, 8]. Наявність АС підтверджували за допомогою доплерографії сонних артерій, критерієм АС вважали зміни комплексу інтима-медіа з візуалізацією атеросклеротичної бляшки [8].

Дизайн дослідження передбачав розподіл учасників на чотири групи:

I група АГ+АС (основна, n=16): пацієнти з поєднанням АГ II–III стадії та АС (наявність атеросклеротичної бляшки за даними доплерографії сонних артерій).

II група АГ без АС (порівняння, n=10): пацієнти з ізольованою АГ без ознак АС.

III група АС без АГ (порівняння, n=10): пацієнти з атеросклеротичним ураженням сонних артерій без АГ в анамнезі.

IV група (контроль, n=10): практично здорові особи відповідного віку.

Лабораторне обстеження включало визначення ліпідного профілю ферментативним методом. Рівень ХС не-ЛПВЩ розраховували за формулою: Загальний холестерин (ЗХС) – ХС ЛПВЩ. Вміст Lp(a) визначали імунотурбідиметричним методом (зона підвищеного ризику >50 мг/дл). Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) та індексом інсулінорезистентності HOMA-IR, який розраховувався за формулою: (глюкоза × інсулін) / 22,5.

Статистичну обробку даних здійснювали із застосуванням сучасних методів біостатистики. Нормальність розподілу оцінювали за допомогою візуального аналізу та непараметричних критеріїв. Виконана перевірка нормальності розподілу (Shapiro–Wilk test) для кожного показника в межах груп, якщо розподіл нормальний - використано однофакторний аналіз ANOVA з post hoc тестом Tukey, якщо розподіл ненормальний – застосовано тест Kruskal–Wallis, при виявленні статистично значущих відмінностей виконували попарні порівняння за допомогою критерію Манна–Уїтні з поправкою Бонферроні. Показники з нормальним розподілом подано у вигляді $M \pm SD$, а з ненормальним - у вигляді $Me [IQR]$. Для порівняння показників між чотирма незалежними групами використовували критерій Краскела–Уолліса. При виявленні загальнозначущих відмінностей виконували попарні міжгрупові порівняння з використанням критерію Манна–Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз показників у чотирьох групах пацієнтів продемонстрував чіткі закономірності. Найбільш виражені зміни спостерігалися у групі 1 (АГ + АС),

Оригінальні дослідження

тоді як контрольна група мала найнижчі значення. Це підтверджує, що коморбідність двох патологій

створює синергічний ефект, який значно посилює метаболічні порушення (табл.1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників ліпідного профілю, вуглеводного обміну та рівня сечової кислоти у пацієнтів досліджуваних груп (M±m)

Показник	Група 1 (АГ+АС)	Група 2 (АГ без АС)	Група 3 (АС без АГ)	Група 4 (Контроль)	p (1 vs 4)	p (2 vs 4)	p (3 vs 4)	Тест
Lp(a)	48,31 ± 2,91	12,53 ± 0,63	65,95 ± 5,20	24,36 ± 2,88	0,0012	0,0002	0,0002	Манна-Уїтні
ХС не-ЛПВЩ	4,66 ± 0,07	4,34 ± 0,09	4,77 ± 0,11	3,70 ± 0,04	0,0006	0,0017	0,0006	Манна-Уїтні
Сечова кислота	351,56 ± 5,42	313,20 ± 6,75	328,90 ± 10,63	278,10 ± 5,26	0,0203	0,0759	0,0759	Манна-Уїтні
HbA1c	5,95 ± 0,04	5,49 ± 0,02	5,37 ± 0,02	5,27 ± 0,02	0,0003	0,0622	0,0622	Манна-Уїтні
НОМА	2,90 ± 0,07	1,84 ± 0,06	1,56 ± 0,04	1,39 ± 0,04	0,0003	0,0622	0,0622	Манна-Уїтні

Примітка: АГ+АС - пацієнти з поєднанням артеріальної гіпертензії та атеросклерозу; АГ без АС - пацієнти з ізольованою артеріальною гіпертензією; АС без АГ - пацієнти з ізольованим атеросклерозом; Lp(a) - ліпопротеїн (а); ХС не-ЛПВЩ - холестерин не ліпопротеїнів високої щільності; HbA1c - глікований гемоглобін; НОМА - індекс інсулінорезистентності (Homeostatic Model Assessment); p - рівень статистичної значущості відмінностей порівняно з контрольною групою (група 4) за U-критерієм Манна-Уїтні.

Ліпопротеїн (а) виявився найбільш контрастним показником між групами. У пацієнтів з атеросклерозом без гіпертонії (група 3) його рівень становив (65,95 ± 5,20 мг/дл), що майже в 1,7 раза вище, ніж у контрольній групі (24,36 ± 2,88 мг/дл; p=0,0002). У групі 1 (АГ + АС) Lp(a) також був підвищеним – (48,31 ± 2,91 мг/дл; p=0,0012), що на 98% більше за контроль. Натомість, у групі 2 (АГ без АС) показник був зниженим майже на 49% (12,53 ± 0,63 мг/дл; p=0,0002). Це яскраво демонструє незалежну роль Lp(a) у розвитку АС.

Рівень ХС не-ЛПВЩ був достовірно підвищеним у всіх дослідних групах. У групі 3 він досягав (4,77 ± 0,11 ммоль/л), що на 29% вище, ніж у контролі (3,70 ± 0,04 ммоль/л; p=0,0006). У групі 1 показник становив (4,66 ± 0,07 ммоль/л) (+26%; p=0,0006), а у групі 2 – (4,34 ± 0,09 ммоль/л) (+17%; p=0,0017). Таким чином, незалежно від комбінації патологій, ХС не-ЛПВЩ стабільно перевищував контрольні значення, підтверджуючи його універсальність як маркера дисліпідемії.

У пацієнтів групи 1 рівень сечової кислоти становив (351,56 ± 5,42 мкмоль/л), що на 26% вище, ніж у контрольній групі (278,10 ± 5,26 мкмоль/л; p=0,0203). У групі 2 показник був (313,20 ± 6,75 мкмоль/л) (+13% від контролю; p≈0,07), а у групі 3 – (328,90 ± 10,63 мкмоль/л) (+18%; p≈0,07). Хоча достовірність у групах 2 та 3 не досягала статистичного рівня, тенденція до підвищення є очевидною. Це свідчить про те, що гіперурикемія може бути додатковим фактором ризику, який проявляється найбільш виражено при коморбідності.

Глікований гемоглобін достовірно підвищувався лише у групі 1 – (5,95 ± 0,04%), що на 13% більше, ніж

у контролі (5,27 ± 0,02%; p=0,0003). У групі 2 він становив (5,49 ± 0,02%) (+4%; p≈0,06), а у групі 3 – (5,37 ± 0,02%) (+2%; p≈0,06). Це підкреслює, що погіршення глікемічного контролю характерне саме для поєднання гіпертонії та атеросклерозу.

Індекс НОМА, що відображає інсулінорезистентність, був найбільш вираженим у групі 1 – (2,90 ± 0,07), що більш ніж у двічі перевищує контроль (+108%, 1,39 ± 0,04; p=0,0003). У групі 2 він становив (1,84 ± 0,06) (+32%; p≈0,06), а у групі 3 – (1,56 ± 0,04) (+12%; p≈0,06). Це підтверджує, що інсулінорезистентність найбільш характерна для коморбідності, тоді як ізольовані патології мають лише тенденцію до її розвитку.

Таким чином, найбільш виражені метаболічні зміни спостерігаються у пацієнтів із поєднанням гіпертонії та атеросклерозу: Lp(a) майже удвічі вищий за контроль, ХС не-ЛПВЩ підвищений на чверть, сечова кислота - на чверть, HbA1c - на 13%, а НОМА - більш ніж удвічі. У пацієнтів з ізольованим атеросклерозом особливо високим є Lp(a), тоді як при ізольованій гіпертонії зміни менш виражені й не завжди достовірні. Контрольна група слугує базовим рівнем для порівняння, що дозволяє чітко окреслити патогенетичні відмінності.

Отримані в ході дослідження дані дозволяють суттєво розширити сучасні уявлення про природу резидуального кардіоваскулярного ризику в коморбідних пацієнтів.

У першу чергу, наше дослідження підтверджує та поглиблює концепцію про те, що ХС не-ЛПВЩ є найбільш інтегральним маркером атерогенності, особливо в умовах інсулінорезистентності [9, 10]. Це узгоджується з результатами консорціуму

Multinational Cardiovascular Risk Consortium (2019), який продемонстрував, що ризик ССЗ має найсильнішу кореляцію саме з цим показником [11]. У нашій когорті рівень ХС не-ЛПВЩ стабільно перевищував контрольні значення незалежно від комбінації патологій, досягаючи ($4,77 \pm 0,11$ ммоль/л) у групі ізольованого АС та ($4,66 \pm 0,07$ ммоль/л) при коморбідності. Патолофізіологічне підґрунтя цього феномену полягає в тому, що ХС не-ЛПВЩ об'єднує в собі холестерин усіх апо-В-вмісних ліпопротеїнів, включаючи ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та їх залишкових часток. В умовах гіперінсулінемії (що підтверджується високим індексом НОМА-IR - $2,90 \pm 0,07$ у пацієнтів нашої I групи) знижується активність ліпопротеїнази, що призводить до накопичення в плазмі крові багатих на тригліцериди залишкових часток [12, 13]. Критично важливим є те, що ці частки здатні вільно проникати в інтиму судин та активно поглинатися макрофагами, що веде до неконтрольованого утворення пінистих клітин і прогресування АС [14].

Особливої уваги заслуговує аналіз ролі Lp(a). Отримані результати продемонстрували цікаву закономірність: найвищий рівень Lp(a) ($65,95 \pm 5,20$ мг/дл) зафіксовано у групі ізольованого АС, що підтверджує його роль як незалежного рушія атерогенезу. Водночас, у групі коморбідної патології (АГ + АС) рівень Lp(a) також був достовірно підвищеним ($48,31 \pm 2,91$ мг/дл), що корелює із висновками European Atherosclerosis Society Consensus (2022) [15]. Патогенез пошкодження судин при високому Lp(a) реалізується через два ключові механізми: проатерогенний (зумовлений наявністю зв'язаних окислених фосfolіпідів - OxPL) та протромботичний [16, 17]. Ми припускаємо наявність ефекту синергії саме в 1-й групі: у пацієнтів з АГ підвищений гідростатичний тиск та турбулентність потоку крові викликають механічну дисфункцію ендотелію, що полегшує проникнення Lp(a) в субендотеліальний простір. Це створює ідеальні умови для швидкого прогресування бляшки навіть при дещо нижчих рівнях Lp(a), ніж у групі ізольованого АС [18].

Ще одним важливим аспектом є виявлений паралелізм між гіперурикемією та інсулінорезистентністю, який був найбільш вираженим саме при коморбідності (рівень сечової кислоти сягав $351,56 \pm 5,42$ мкмоль/л). Синхронне підвищення рівня сечової кислоти та індексу НОМА-IR вказує на тісний молекулярний взаємозв'язок цих процесів. Згідно з даними дослідження URRAN (Uric Acid Right for Heart Health), сечова кислота розглядається не просто як кінцевий продукт метаболізму, а як активний медіатор судинного запалення [19, 20]. Гіперінсулінемія стимулює реабсорбцію натрію та уратів у проксимальних канальцях нирок через активацію транспортера URAT1, що пояснює високі рівні сечової кислоти у пацієнтів з АГ (групи 1 та 2) [21, 22]. У свою чергу, внутрішньоклітинна сечова кислота активує НАДФ-

оксидазу, продукуючи супероксид-радикали, які інактивують оксид азоту (NO), поглиблюючи ендотеліальну дисфункцію та вазоконстрикцію [23, 24]. Таким чином, гіперурикемія є інтегральним маркером, що відображає ступінь оксидативного стресу та метаболічної дезадаптації організму.

Порівнюючи отримані результати з даними класичних досліджень (зокрема INTERHEART), можна стверджувати, що виділення фенотипу «коморбідний пацієнт з високим ХС не-ЛПВЩ та метаболічними порушеннями» є клінічно доцільним [25]. Традиційні шкали ризику (SCORE2) можуть недооцінювати загрозу для таких хворих, оскільки не враховують внеску Lp(a), який був критично високим у наших пацієнтів, та залишкового холестерину [26, 27]. Отже, діагностична стратегія має бути зміщена в бік розширеної ліпидограми та оцінки метаболічного профілю.

Висновки

1. У пацієнтів із коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії та атеросклерозу виявлено формування несприятливого «метаболічно-запального» фенотипу, який характеризується ефектом синергії: достовірним підвищенням індексу інсулінорезистентності НОМА-IR (у 2,1 раза порівняно з контролем) та рівня сечової кислоти (+26%), що свідчить про глибоку системну дезадаптацію організму.

2. Ліпопротеїн (а) виступає незалежним та потужним фактором ризику, максимальні рівні якого ($65,95 \pm 5,20$ мг/дл) асоціюються з розвитком ізольованого атеросклерозу. Водночас, у хворих із поєднаною патологією його підвищення до ($48,31 \pm 2,91$ мг/дл) на тлі гемодинамічного навантаження створює умови для прискореного прогресування судинних уражень.

3. Холестерин не-ЛПВЩ є універсальним та найбільш чутливим маркером атерогенного навантаження, рівень якого достовірно підвищений у всіх дослідних групах. Він інтегрує в собі весь спектр атерогенних фракцій, зокрема багаті на тригліцериди залишкові частки, які відіграють ключову роль у підтримці запалення судинної стінки в умовах інсулінорезистентності.

Встановлено чіткий паралелізм між гіперурикемією та порушеннями вуглеводного обміну в групі коморбідних пацієнтів. Це обґрунтовує доцільність розгляду сечової кислоти як додаткової терапевтичної мішені та необхідність включення урикозуричної корекції до програм комплексної терапії хворих з поєднанням артеріальної гіпертензії та атеросклерозу.

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.

Оригінальні дослідження

References

1. Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD, Wong ND. The Evolving Understanding and Approach to Residual Cardiovascular Risk Management. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:88. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00088.
2. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(1):e48-e60. DOI: 10.1161/ATV.000000000000147.
3. Carbayo Herencia JA, Simarro Rueda M, Palazón Bru A, Molina Escribano F, Ponce García I, Artigao Ródenas LM, et al. Evaluation of non-HDL cholesterol as a predictor of non-fatal cardiovascular events in a prospective population cohort. Valoración del colesterol no HDL como predictor de episodios cardiovasculares no mortales en una cohorte prospectiva de origen poblacional. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(2):64-71. DOI: 10.1016/j.arteri.2017.10.003.
4. Wei X, Zhang M, Huang S, Lan X, Zheng J, Luo H, et al. Hyperuricemia: A key contributor to endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *FASEB J*. 2023;37(7):e23012. DOI: 10.1096/fj.202300393R.
5. Tassone EJ, Cimellaro A, Perticone M, Hribal ML, Sciacqua A, Andreozzi F, et al. Uric Acid Impairs Insulin Signaling by Promoting Enpp1 Binding to Insulin Receptor in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:98. DOI: 10.3389/fendo.2018.00098.
6. Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol*. 2021;78(1):51-7. DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.12.013.
7. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae178.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
9. Bittner V. Non-high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(4):367-71. DOI: 10.1097/00041433-200308000-00005.
10. Zevin EL, Peterson AL, Dodge A, Zhang X, Carrel AL. Low HDL-C is a non-fasting marker of insulin resistance in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35(7):890-94. DOI: 10.1515/jpem-2021-0751.
11. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet*. 2019;394(10215):2173-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32519-X.
12. Duan M, Zhao X, Li S, Miao G, Bai L, Zhang Q, et al. Metabolic score for insulin resistance (METS-IR) predicts all-cause and cardiovascular mortality in the general population: evidence from NHANES 2001-2018. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):243. DOI: 10.1186/s12933-024-02334-8.
13. Azarpazhooh MR, Najafi F, Darbandi M, Kiarasi S, Oduyemi T, Spence JD. Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio: A Clue to Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Severe Atherosclerosis. *Lipids*. 2021;56(4):405-12. DOI: 10.1002/lipd.12302.
14. Li J, Meng Q, Fu Y, Yu X, Ji T, Chao Y, et al. Novel insights: Dynamic foam cells derived from the macrophage in atherosclerosis. *J Cell Physiol*. 2021;236(9):6154-67. DOI: 10.1002/jcp.30300.
15. Kronenberg F, Mora S, Stros ESG. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361.
16. Rosenson RS, Tate AM, Grushko OG, Damodaran D, Chen Q, Boffa M, et al. Lipoprotein (a) integrates monocyte-mediated thrombosis and inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Lipid Res*. 2025;66(6):100820. DOI: 10.1016/j.jlr.2025.100820.
17. Fang S, Deng C, Zhao R. Lipoprotein(a) and High-Risk Coronary Plaques: Mechanisms, Characteristics, and Emerging Therapeutic Strategies. *Rev Cardiovasc Med*. 2025;26(10):44003. DOI: 10.31083/RCM44003.
18. Maloberti A, Mengozzi A, Russo E, Cicero AFG, Angeli F, Agabiti Rosei E, et al. The Results of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project: A Focus on Hyperuricemia in Relation to Cardiovascular and Kidney Disease and its Role in Metabolic Dysregulation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30(5):411-25. DOI: 10.1007/s40292-023-00602-4.
19. Rodríguez-Hernández JL, Rodríguez-González F, Riaño-Ruiz M, Martínez-Quintana E. Risk factors for hyperuricemia in congenital heart disease patients and its relation to cardiovascular death. *Congenit Heart Dis*. 2018;13(5):655-62. DOI: 10.1111/chd.12620.
20. Muiesan ML, Agabiti Rosei C, Paini A, Casiglia E, Cirillo M, Grassi G, I, et al. Serum uric acid and left ventricular mass index independently predict cardiovascular mortality: The uric acid right for heart health (URRAH) project. *Eur J Intern Med*. 2023;114:58-65. DOI: 10.1016/j.ejim.2023.04.010.
21. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9221. DOI: 10.3390/ijms22179221.
22. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Iida S, Katsuyama H. A Possible Therapeutic Application of the Selective Inhibitor of Urate Transporter 1, Dotinurad, for Metabolic Syndrome, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Disease. *Cells*. 2024;13(5):450. DOI: 10.3390/cells13050450.
23. Dempsey B, Pereira da Silva B, Cruz LC, Vileigas D, Silva ARM, Pereira da Silva R, et al. Unraveling the effects of uric acid on endothelial cells: A global proteomic study. *Redox Biol*. 2025;82:103625. DOI: 10.1016/j.redox.2025.103625.
24. Cai W, Duan XM, Liu Y, Yu J, Tang YL, Liu ZL, et al. Uric Acid Induces Endothelial Dysfunction by Activating the HMGB1/RAGE Signaling Pathway. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4391920. DOI: 10.1155/2017/4391920.
25. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Can J Cardiol*. 2021;37(5):733-43. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.02.009.
26. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Elevated Remnant Cholesterol Reclassifies Risk of Ischemic Heart Disease and Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(24):2383-97. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.03.384.

27. Kim K, Kim M, Han J, Jun TJ, Kim YH. Combined association of lipoprotein(a) and European Society of Cardiology Systematic COronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) with 10-year major adverse cardiovascular events: evidence from a single tertiary hospital including 9979 patients. Eur Heart J Open. 2025;5(3):oeaf048. DOI: 10.1093/ehjopen/oeaf048.

Відомості про авторів

Ташук Віктор Корнійович – д-р мед.наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: vtashchuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7988-5256>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004414273>

ResearcherID: D-4901-2017 <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-4901-2017>

Хребтій Галина Іванівна - канд.мед.наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: galinahrebtii@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5177-6277>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57216358405>

ResearcherID C-3806-2017 <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-3806-2017>

Хребтій Ольга Ярославівна - студентка Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: olhahrebtii@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-4498-5964>

Information about the authors

Viktor Tashchuk - MD, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: vtashchuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7988-5256>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004414273>

ResearcherID: D-4901-2017 <https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-4901-2017>

Halyna Khrebtii – PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: galinahrebtii@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5177-6277>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57216358405>

ResearcherID C-3806-2017 <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-3806-2017>

Olha Khrebtii – student at Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: olhahrebtii@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-4498-5964>



Дата першого надходження рукопису до видання: 25.03.2026 р.

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 08.04.2026 р.

Дата публікації: 26.05.2026 р.

ПОШИРЕНІСТЬ СТРЕС-АСОЦІЙОВАНИХ РОЗЛАДІВ В УЧАСНИКІВ БОЙОВИХ ДІЙ ТА РОЛЬ МЕДИЧНОЇ СЕСТРИ В РЕАБІЛІТАЦІЙНОМУ ПРОЦЕСІ

Сорокман Т.В., Хлуновська Л.Ю., Черней Н.Я.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: медична сестра/брат, учасники бойових дій, стрес-асоційовані розлади, мультидисциплінарна команда.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 18-23.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.3

E-mail:
t.sorokmam@gmail.com

Резюме. Попри велику кількість надрукованих наукових робіт, присвячених проблемі психомедичної реабілітації учасників бойових дій, ця проблема залишається надзвичайно актуальною. Привертає увагу недостатньо досліджені та висвітлені питання залучення медичних сестер/братів до участі в роботі мультидисциплінарних команд.

Мета дослідження – визначити частоту стрес-асоційованих розладів в учасників бойових дій та роль медичної сестри в реабілітаційному процесі.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на базі центру кризових станів із ліжками для військовослужбовців ОКНП «Чернівецька обласна психіатрична лікарня» загальною чисельністю 89 осіб, із них 20 респондентів жіночої статі та 69 - чоловічої). У роботі використаний метод анкетування за анкетною-опитувальником пацієнта про стан здоров'я (PHQ-9 - Patient Health Questionnaire) як скринінговий інструмент.

Результати дослідження. Серед всієї когорти УБД найчастіше траплявся ПТСР (62,9%), гостра реакція на стрес була зареєстрована у 10,1% осіб, у решті (26,9%) - розлади адаптації (F43.21- 3,3%, F43.22 - 8,9%, F43.23 - 6,7%). Як серед осіб чоловічої, так і осіб жіночої статі переважав ПТСР, з однаковою частотою траплялася гостра реакція на стрес, а розлади адаптації частіше реєструвалися в жінок. Із 56 УБД, які проанкетовані за допомогою анкети PHQ-2, у 56 (100%) встановлено покази до подальшого анкетування, причому вищі оцінки вказують на вищий рівень депресії та тривоги. Головним елементом у новій системі організації первинної медичної допомоги УБД стає міждисциплінарна команда спеціалістів, яка колегіально управляє здоров'ям пацієнта. Мультидисциплінарний підхід при організації реабілітації робить медсестру активним учасником лікувально-реабілітаційного процесу.

Висновки. Серед всієї когорти УБД найчастіше діагностувався посттравматичний стресовий розлад (62,9%). Медична сестра в складі мультидисциплінарної бригади виконує роль координатора діяльності інших фахівців та здійснює соціально-реабілітаційні й сестринські функції.

PREVALENCE OF STRESS-ASSOCIATED DISORDERS IN COMBATANTS AND THE ROLE OF NURSING STAFF IN THE REHABILITATION PROCESS

Sorokman T.V., Khlunovska L.Yu., Cherney N.Ya.

Key words: nurses, combatants, stress-associated disorders, multidisciplinary team.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 18-23.

Resume. Despite the extensive body of scientific literature dedicated to the medical and psychological rehabilitation of combatants, this issue remains highly relevant. Notably, the role of nurses within multidisciplinary teams remains insufficiently researched and highlighted.

Objective. To determine the prevalence of stress-associated disorders among combatants and to define the role of the nurse in the rehabilitation process.

Methods. The study was conducted at the Crisis Center of the Chernivtsi Regional Psychiatric Hospital, involving 89 military personnel (20 females and 69 males). The Patient Health Questionnaire (PHQ-9) was utilized as the primary screening tool.

Results. Within the cohort, Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) was the most prevalent condition (62.9%). Acute stress reactions were recorded in 10.1% of individuals, while the remaining 26.9% exhibited adjustment disorders (F43.21 – 3.3%, F43.22 – 8.9%, F43.23 – 6.7%). PTSD was the dominant diagnosis among both males and females. While acute stress reactions occurred with

similar frequency across genders, adjustment disorders were more commonly registered in females. Among those screened with the PHQ-2, 100% required further clinical assessment, with higher scores correlating with increased levels of depression and anxiety. The core of the modern primary healthcare system for combatants is the multidisciplinary team. This approach transforms the nurse into an active participant in the treatment and recovery process.

Conclusions. PTSD is the most frequent diagnosis (62.9%) among the studied group of combatants. As a member of a multidisciplinary team, the nurse serves as a coordinator of specialist activities and performs essential social, nursing, and rehabilitative functions.

Вступ. Найпотужнішим психосоціальним стресом, який впливає на все населення України, є військове вторгнення в нашу державу російських агресорів. Війна є тим чинником, який негативно впливає на всі верстви українського суспільства та учасників бойових дій, зокрема, військовослужбовців Збройних сил України, Національної гвардії, полонених та їхніх родичів, дітей, біженців, які вимушено втратили постійне місце проживання [1, 2].

Наразі встановлено, що навіть короточасна участь у бойових діях тягне за собою серйозні психологічні наслідки. Вони можуть бути безпосередніми та відставленими у часі, і виявляються різними формами психічної дезадаптації та особистісними змінами [2-4]. Натепер посттравматичні стресові розлади (ПТСР) є одними із п'яти психологічних патологій, які є результатом бойових дій військовослужбовців [5].

Участь військовослужбовців у бойових діях, які становлять реальну загрозу смерті (участь у бойових операціях, раптові арналети, перебування в полоні тощо), супроводжується підвищеним стресогенним впливом, наслідком якого є ПТСР [6-7]. ПТСР розвивається внаслідок сильного переживання, яке виступає за рамки стабільного реагування і призводить до перезбудження емоційно-вольової сфери, при цьому відомий як достатньо вивчений, чинником якого є воєнні конфлікти [8-10]. Ознаки ПТСР знаходять більш як у половини (45-60 %) учасників бойових дій, котрі безпосередньо були залучені до війни. Нові переживання стресу учасниками бойових дій, що призводить до розвитку психічної інвалідизації, є неправильно проведена ротація особового складу, недостатні відновлювальні та карантинні заходи, порушення харчування та майже відсутня ротація раціону, отримання сильного психофізіологічного відновного курсу для покращення психоемоційного і морального стану та запобіганню розвитку інвалідності [11-13].

Повернення військовослужбовців із бойових дій зіштовхнуло суспільство з масою соціальних, медичних та психологічних проблем учасників війни. Приблизно у 30% ветеранів бойових дій відзначаються симптоми ПТСР [14].

Сьогодні наша країна інтенсивно створює сучасну систему реабілітації. Попри велику кількість надрукованих наукових робіт, присвячених проблемі психомедичної реабілітації учасників бойових дій, ця проблема залишається надзвичайно актуальною. Привертає увагу недостатньо досліджені та висвітлені

питання залучення медичних сестер/братів до участі в роботі мультидисциплінарних команд.

Мета дослідження – визначити частоту стрес-асоційованих розладів в учасників бойових дій та роль медичної сестри в реабілітаційному процесі.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на базі центру кризових станів із ліжками для військовослужбовців ОКНП «Чернівецька обласна психіатрична лікарня» та реабілітаційного відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» загальною чисельністю 89 осіб, із них 20 респондентів жіночої статі та 69 - чоловічої. Для детального клініко-анамнестичного та емпіричного дослідження відібрано 56 УБД (46 чоловіків та 10 жінок) ПТСР. Усі респонденти мали досвід (від 6 до 12 місяців) перебування в зоні активних бойових дій. У роботі використаний метод анкетування за анкетую-опитувальником пацієнта про стан здоров'я (PHQ-9 - Patient Health Questionnaire) як скринінговий інструмент. При досягненні кількості балів 10 та вище - рекомендується подальша поглиблена діагностика. Усі дослідження проведені за інформованою згодою учасників дослідження, із дотриманням засад Гельсінкської декларації прав людини та за ухвалою комісії з біоетики БДМУ (протокол № 6 від 15.04.25 р.).

Статистичний аналіз результатів дослідження потребував формування комп'ютерної бази даних Microsoft Excel. Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням розрахункових формул частоти досліджуваної ознаки на 100 анкетованих (%) та стандартної похибки ($\pm m$) для відносних величин за загальноприйнятою методикою. Використаний критерій відповідності χ^2 Пірсона для таблиць сполученості з поправкою Йейтса.

Результати дослідження та їх обговорення

Транзиторний розлад серйозної тяжкості, яким є гостра реакція на стрес (F43.0), трапляється в осіб без видимих психічних порушень як відповідь на стрес, при цьому виділяють легкий (F43.01), помірний (F43.02) та тяжкий ступені (F43.03) розладу.

Нами проведений аналіз структури постстресових розладів серед контингенту УБД (табл. 1). Нозологічна структура постстресових розладів в УБД представлена ПТСР (F43.1), гострою реакцією на стрес (F43.0) і розладами адаптації (F43.21, F43.22, F43.23).

Серед всієї когорти УБД найчастіше траплявся ПТСР (62,9%), гостра реакція на стрес зареєстрована в

Оригінальні дослідження

10,1% осіб, у решти (26,9%) – розлади адаптації (F43.21 – 3,3%, F43.22 – 8,9%, F43.23 – 6,7%).

Нозологічна структура постстресових розладів в УБД залежно від статі представлена на рисунку 1. Як серед осіб чоловічої, так і осіб жіночої статі переважав ПТСП, з однаковою частотою траплялася гостра реакція на стрес, а розлади адаптації частіше реєструвалися в жінок.

Таблиця 1

Структура постстресових розладів серед контингенту УБД

Розлад	Чоловіки (n=69)	Жінки (n=20)
Гостра реакція на стрес (F43.0)	7	2
F43.01	2	1
F43.02	3	1
F43.03	2	0
ПТСП (F43.1)	46	10
Розлади адаптації (F43.2)	16	8
F43.21	3	3
F43.22	8	3
F43.23	5	1

Нами проведено скринінгове анкетування УБД про стан здоров'я за шкалою РНQ-9 (табл. 2). Із 56 УБД, які були проанкетовані за допомогою анкети РНQ-2, у 56 (100%) встановлено покази до подальшого

анкетування, причому вищі оцінки вказують на вищий рівень депресії та тривоги. У цьому дослідженні 10 балів прийняті як межові, оскільки оцінки за шкалою 10 або більше балів потребують визначення ймовірного діагностичного статусу.

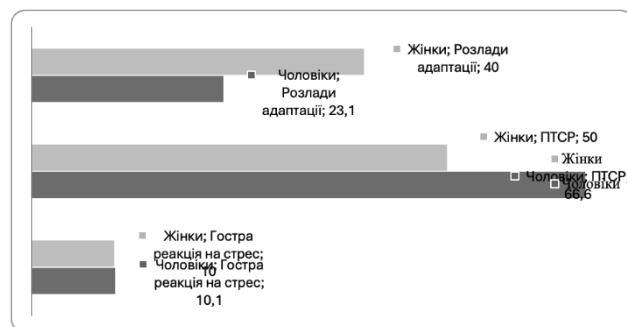


Рис. 1. Нозологічна структура постстресових розладів в УБД залежно від статі (%)

Головним елементом у новій системі організації первинної медичної допомоги стає міждисциплінарна команда спеціалістів, яка колегіально управляє здоров'ям пацієнта. Ефективність роботи такої команди визначається низкою факторів, а саме:

- якісне навчання сучасним, науково доведеним методам надання медичної допомоги;
- навчання всього складу команди новим принципам солідарної роботи з пацієнтом;

Таблиця 2

Результати скринінгового анкетування УБД про стан здоров'я за шкалою РНQ-9 (%)

N	Питання	Бали			
		1	2	3	4
1	Вам було не дуже цікаво або подобалось чимось займатися	8,9	21,4	48,2	19,6
2	Ви почувалися сумними, пригніченими або безнадійними	7,2	23,1	48,2	19,6
3	Вам було важко засинати або не прокидатися, або ви спали надто довго	17,8	21,4	30,2	30,2
4	Ви відчували втому або мало сил	8,9	48,2	19,6	21,4
5	У Вас був поганий апетит або Ви переїдали	8,9	48,2	19,6	21,4
6	Ви погано про себе думали або Ви почувалися невдахою, або думали, що підвели родину	21,4	8,9	48,2	19,6
7	Вам було важко зосередитись, наприклад, на читанні газети або перегляді телепередач	7,2	12,5	19,6	60,7
8	Ви рухалися або розмовляли настільки повільно, що інші люди могли б це помітити? Або ж навпаки, Ви були настільки метушливі або неспокійні, що пересувалися набагато більше, ніж зазвичай	60,7	7,2	12,5	19,6
9	У Вас були думки, що Вам краще було б померти, або Ви думали про те, щоб заподіяти собі шкоду	5,3	12,5	22,2	59,0

• обґрунтований та відкритий розподіл ролей та відповідальності між членами міждисциплінарної команди;

• нормативно-методичне обґрунтування лікувальних протоколів, що регулюють підходи до лікування пацієнтів;

• цифровізація процесів взаємодії усередині команди;

• створення умов для моніторингу здоров'я пацієнтів у режимі реального часу.

Найбільш поширені моделі міждисциплінарних команд представлені на рисунку 2.

Нами виокремлено функції медичної сестри в складі таких команд:

1. Визначати медичні, психологічні, духовні, соціальні, у тому числі побутові, проблеми пацієнта із ПТСП.



Рис. 2. Моделі міждисциплінарних команд

2. Самостійно вести спрямовану психологічну бесіду з УБД.

3. Вміти збирати сестринський анамнез хвороби та життя в пацієнтів з ознаками ПТСР, оцінювати психологічний стан хворого з формулюванням висновку експериментально-психологічного обстеження.

4. Визначити вид ПТСР і типи реагування пацієнта на захворювання.

5. Формувати адекватне відношення до захворювання в пацієнта з урахуванням віку і підтримувати його упродовж лікувально-діагностичного процесу.

6. Диференціювати психологічні особливості хворих із ПТСР, визначати необхідність психологічної корекції з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та віку.

7. Давати психогігієнічні поради пацієнту з клінічними проявами ПТСР.

8. Виробити тактику спілкування з хворими та їх родичами з урахуванням принципів сестринської етики та деонтології.

9. Особливості спілкування з батьками дітей із ПТСР.

10. Оцінити і провести корекцію взаємовідносин хворого на ПТСР з медичним персоналом.

11. Вміти впроваджувати заходи первинної психопрофілактики синдрому емоційного вигорання в медичному середовищі.

12. Виявляти та оцінювати фактори ризику для здоров'я пацієнта та членів його сім'ї, консультувати з питань зменшення їх впливу на здоров'я.

13. Здійснювати заходи щодо відновлення адаптаційних можливостей пацієнтів з урахуванням його психофізіологічного стану, навчати пристосуванню до обмежених можливостей, самообслуговування та самоогляду.

14. Консультувати пацієнта та його сім'ю щодо організації дієтичного харчування, дотримання рекомендацій лікувально-оздоровчого режиму, що призначаються на період відновлення організму.

Мультидисциплінарний підхід при організації реабілітації не тільки робить медсестру активним учасником лікувально-реабілітаційного процесу,

але і виставляє до неї високі вимоги – запобігти, полегшити, зменшити або звести до мінімуму проблеми і труднощі, що виникають у пацієнта у процесі реабілітації. Спрямованість дій медсестри залежить від наявних у пацієнта проблем.

Висновки. Серед всієї когорти УБД посттравматичний стресовий розлад діагностувався найчастіше (62,9%), гостра реакція на стрес – у 10,1% осіб, у решти (26,9%) – розлади адаптації. Медична сестра в складі мультидисциплінарної бригади виконує роль координатора діяльності інших фахівців та здійснює соціально-реабілітаційні й сестринські функції. Виконання цих різноманітних завдань потребує набуття медичною сестрою відповідних компетентностей.

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.

Список літератури

1. Воловик МГ, Белова АН, Кузнецов АН, Польова АВ, Воробійова ОВ, Халак МС. Використання методів віртуальної реальності для реабілітації військових ветеранів з посттравматичним стресовим розладом (огляд). Сучасні технології медицини. 2023;15(1):74-85. DOI: 10.17691/stm2023.15.1.08.

2. Борисова ОО. Психоедукаційні моделі у процесі психореабілітації учасників бойових дій: поняття та функції, приклад. Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія «Психологія». 2023;3:7-12. DOI: 10.32782/psyvisnyk/2023.3.1.

3. Герасименко ЛО. Посттравматичний стресовий розлад. НейроNEWS: психоневрологія та нейропсихіатрія. 2021;8:27-32.

4. Bricknell M. Military Combat Mental Health Framework. BMJ Mil Health. 2021 Jun;167(3):201-3. DOI: 10.1136/bmjilitary-2020-001439.

5. Vianez A, Marques A, Simões de Almeida R. Virtual Reality Exposure Therapy for Armed Forces Veterans with Post-Traumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Focus Group. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(1):464. DOI: 10.3390/ijerph19010464.

6. Lin CY, Meagher K, Bricknell M, Patel P, El Achi N, Kutluk T, et al. The challenges of international collaboration in conflict and health research: experience from the Research for Health in Conflict-Middle East and North Africa (R4HC-MENA) partnership. Confl Health. 2023 Jun 14;17(1):29. DOI: 10.1186/s13031-023-00527-8.

7. Каряка І, Доценко Л. Психокорекційні засоби подолання та попередження депресії у військовослужбовців. Вісник Національного університету оборони України. 2023;71(1):79-84. DOI: 10.33099/2617-6858-2023-71-1-79-84.

Оригінальні дослідження

8. Касімова ЛН, Кузнецов АН, Кропінова ІІ. Комплексна оцінка психологічного та психофізіологічного стану учасників бойових дій в експозиційній терапії посттравматичного стресового розладу з використанням віртуальної реальності. Сучасні технології медицини. 2024;16(5):35-42. DOI: 10.17691/stm2024.16.5.04.
9. Клименко ІС. Розроблення та впровадження програми медико-психологічної допомоги для військовополонених і мешканців тимчасово окупованих територій: виклики та досягнення. Психологія та медична психологія. 2024;63:235-38. <https://doi.org/10.32782/2663-5208.2024.63.41>
10. Пустовойт ММ, Юрценюк ОС, Іванова НМ, Пашковський ВМ. Теоретико-феноменологічні підходи до вивчення поняття трансформації особистості військовослужбовців внаслідок бойової травми. Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(3):62-73. DOI: 10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.10.
11. Асонов ДО. Резилієнс у ветеранів війни з травматичним ураженням головного мозку: огляд та клінічний випадок. Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2020;14:58-67. DOI: 10.26565/2312-5675-2020-14-07.
12. Крук ІМ, Григус ІМ. Сучасний погляд на психологічну реабілітацію військовослужбовців з посттравматичним стресовим розладом. Rehabilitation and Recreation. 2023;15:50-56. <https://doi.org/10.32782/2522-1795.2023.15.6>
13. Брухно РП, Яворовський ОП, Скалецький ЮМ, Зінченко ТО. Пріоритети забезпечення гігієни та безпеки праці медичного персоналу та стійкості закладів охорони здоров'я в надзвичайних ситуаціях. Запорізький медичний журнал. 2024;26(4):307-12. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.4.304454>
14. Брухно РП, Науменко ОМ, Яворовський ОП, Яворовська ОО, Риган ММ, Іванко АВ. Оцінка стійкості та безпеки закладів охорони здоров'я в Україні в надзвичайних умовах. Український військово-медичний журнал. 2025;1(6):26-34. DOI: 10.46847/ujmm.2025.1(6)-026.

References

1. Volovyk MH, Bielova AN, Kuznetsov AN, Pol'ova AV, Vorobiova OV, Khalak ME. Vykorystannia metodiv virtual'noi real'nosti dlia reabilitatsii viis'kovykh veteraniv z posttravmatychnym stresovym rozladom (ohliad) [Using virtual reality techniques for the rehabilitation of military veterans with post-traumatic stress disorder (review)]. Suchasni tekhnologii medytsyny. 2023;15(1):74-85. DOI: 10.17691/stm2023.15.1.08. (in Ukrainian).
2. Borysova OO. Psykhoedukatsiini modeli u protsesi psykhorabilitatsii uchasykiv boiovykh dii: poniattia ta funktsii, pryklad [Psychoeducational models in the process of psychorehabilitation of combatants: concepts and functions, example]. Naukovyi visnyk Uzhhorods'koho natsional'noho universytetu. Seriiia «Psykhologhiia». 2023;3:7-12. DOI: 10.32782/psy-visnyk/2023.3.1. (in Ukrainian).
3. Herasymenko LO. Posttravmatychnyi stresovyi rozlad [Post-traumatic stress disorder]. HeiroNEWS: psykhonevrolohiia ta neiropsykhiiatritia. 2021;8:27-32. (in Ukrainian).
4. Bricknell M. Military Combat Mental Health Framework. BMJ Mil Health. 2021 Jun;167(3):201-3. DOI: 10.1136/bmjilitary-2020-001439.
5. Vianez A, Marques A, Simões de Almeida R. Virtual Reality Exposure Therapy for Armed Forces Veterans with Post-Traumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Focus Group. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(1):464. DOI: 10.3390/ijerph19010464.
6. Lin CY, Meagher K, Bricknell M, Patel P, El Achi N, Kutluk T. The challenges of international collaboration in conflict and health research: experience from the Research for Health in Conflict-Middle East and North Africa (R4HC-MENA) partnership. Confl Health. 2023 Jun 14;17(1):29. DOI: 10.1186/s13031-023-00527-8.
7. Kariaka I, Dotsenko L. Psykhokorektsiini zasoby podolannia ta poperedzhennia depresii u viis'kovosluzhbovtziv [Psychocorrective means of overcoming and preventing depression in military personnel]. Visnyk Natsional'noho universytetu oborony Ukrainy. 2023;71(1):79-84. DOI: 10.33099/2617-6858-2023-71-1-79-84.
8. Kasimova LN, Kuznetsov AN, Kropinova II. Kompleksna otsinka psykholohichnoho ta psykhoфизиологичноho стану учасників бойових дій в експозиційній терапії посттравматичного стресового розладу з використанням віртуальної реальності [Comprehensive assessment of the psychological and psychophysiological state of combatants in exposure therapy for post-traumatic stress disorder using virtual reality]. Suchasni tekhnologii medytsyny. 2024;16(5):35-42. DOI: 10.17691/stm2024.16.5.04.
9. Klymenko IS. Rozroblennia ta vprovadzennia prohramy medyko-psykhologichnoi dopomohy dlia viis'kovopolonenykh i meshkantsiv tymchasovo okupovanykh terytorii: vyklyky ta dosiahnennia [Development and implementation of a medical and psychological care program for prisoners of war and residents of temporarily occupied territories: challenges and achievements]. Psykhofiziologhiia ta medychna psykholohiiia. 2024;63:235-38. <https://doi.org/10.32782/2663-5208.2024.63.41> (in Ukrainian).
10. Pustovojt MM, Yurtseniuk OS, Ivanova HM, Pashkovsk'kyj VM. Teoretyko-fenomenologichni pidkhody do vyvchennia poniattia transformatsii osobystosti vijs'kovosluzhbovtziv vnaslidok bojovoi travmy [Theoretical and phenomenological approaches to the study of the concept of transformation of the personality of military personnel as a result of combat trauma]. Klinichna ta eksperymental'na patolohiiia. 2023;22(3):62-73. DOI: 10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.10.
11. Asonov DO. Rezyliens u veteraniv vijny z travmatychnym urazhenniam holovnoho mozku: ohliad ta klinichnyj vypadok [Resilience in war veterans with traumatic brain injury: a review and clinical case study]. Psykhiiatritia, nevrolohiia ta medychna psykholohiiia. 2020;14:58-67. DOI: 10.26565/2312-5675-2020-14-07. (in Ukrainian).
12. Kruk IM, Hryhus IM. Suchasnyi pohliad na psykholohichnu reabilitatsiiu viis'kovosluzhbovtziv z posttravmatychnym stresovym rozladom [Contemporary view of psychological rehabilitation of servicemen with post-traumatic stress disorder]. Rehabilitation and Recreation. 2023;15:50-6. <https://doi.org/10.32782/2522-1795.2023.15.6> (in Ukrainian).
13. Brukhno RP, Yavorovs'kyi OP, Skalets'kyi YuM, Zinchenko TO. Priorytety zabezpechennia hihiieny ta bezpeky pratsi medychnoho personalu ta stiikosti zakladiv okhorony zdorov'ia v nadzvychnykh sytuatsiiakh [Priorities of ensuring hygiene and occupational safety of medical personnel and sustainability of health care facilities in emergency situations]. Zaporiz'kyi medychnyi zhurnal. 2024;26(4):307-12. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.4.304454> (in Ukrainian).
14. Brukhno RP, Naumenko OM, Yavorovs'kyi OP, Yavorovs'ka OO, Ryhan MM, Ivanko AV. Otsinka stiikosti ta bezpeky zakladiv okhorony zdorov'ia v Ukraini v nadzvychnykh umovakh [Assessment of stability and safety of health care facilities in Ukraine under emergency conditions]. Ukrain's'kyi viis'kovo-medychnyi zhurnal 2025;1(6):26-34. DOI: 10.46847/ujmm.2025.1(6)-

026. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

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

E-mail: t.sorokman@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

Хлунівська Л.Ю. – канд. мед. наук, доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: khlunovska.liudmyla@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-9285-2336

Черней Н.Я. – канд.мед.наук, асистент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Email:nadiavaskul@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5649-1548>

Information about the authors

Sorokman T.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: t.sorokmam@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>

Khlunovska L.Yu. – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: khlunovska.liudmyla@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-9285-2336

Cherney N.Ya. – PhD, Assistant of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Email:nadiavaskul@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5649-1548>



*Дата першого надходження рукопису до видання: 27.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 10.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ КРИТЕРІЇ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ІНФЕКЦІЯХ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У НЕМОВЛЯТ**Колоскова О.К., Іванова Л.А., Марусик У.І.**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: немовлята, гострий бронхіоліт, респіраторно-синцитіальна інфекція, негоспітальна пневмонія, С-реактивний білок, антибактеріальна терапія.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 24-29.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.4

E-mail:

koloskov.ek@gmail.com,
ivanova.loryna@bsmu.edu.ua,
marusyk.uliana@bsmu.edu.ua

Резюме. Інфекції нижніх дихальних шляхів у немовлят залишаються однією з провідних причин госпіталізації та водночас характеризуються високою частотою необґрунтованого призначення антибіотиків через складність етіологічної диференціації.

Мета роботи – удосконалити клініко-лабораторні підходи до обґрунтування стартової антибактеріальної терапії у дітей грудного віку з інфекціями нижніх дихальних шляхів.

Матеріал і методи. Проведено одноцентрове обсерваційне дескриптивне поперечне дослідження в паралельних незалежних групах. Обстежено 177 немовлят. До 1-ї групи увійшли 77 дітей із гострим вірусним бронхіолітом, до 2-ї групи – 100 пацієнтів із негоспітальною пневмонією імовірно бактеріальної етіології. Виконано клінічне, лабораторне, вірусологічне та рентгенологічне обстеження, визначено рівень С-реактивного білка (СРБ). Розраховано чутливість, специфічність, відносний ризик (ВР), співвідношення шансів (СШ) та атрибутивний ризик (АР).

Результати. Респіраторно-синцитіальний вірус переважав серед вірусних збудників (57,7%). Візінг-синдром і бронхообструкція не мали достовірної диференційної цінності (СШ 1,6; 95% ДІ 0,8–2,9). Лихоманка та локальні фізикальні зміни підвищували імовірність бактеріальної пневмонії, однак характеризувалися обмеженою самостійною прогностичною значущістю. Показники загального аналізу крові мали низьку чутливість. Рівень СРБ $\geq 10,0$ мг/л продемонстрував чутливість 84,4% та специфічність 61,4% щодо бактеріальної природи процесу (СШ 8,6; 95% ДІ 4,4–16,9).

Висновки. Самостійні клінічні критерії не забезпечують надійної етіологічної диференціації інфекцій нижніх дихальних шляхів у немовлят. Найбільш інформативним лабораторним маркером бактеріального процесу є підвищення СРБ $\geq 10,0$ мг/л, що в поєднанні з клінічними даними може слугувати підставою для призначення стартової антибактеріальної терапії.

CLINICAL AND LABORATORY CRITERIA FOR INITIATING ANTIBIOTIC THERAPY IN LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN INFANTS**Koloskova O.K., Ivanova L.A., Marusyk U.I.**

Key words: infants, acute bronchiolitis, respiratory syncytial infection, community-acquired pneumonia, C-reactive protein, antibiotic therapy.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 24-29.

Resume. Lower respiratory tract infections in infants remain a leading cause of hospitalization and are frequently associated with overuse of antibiotics due to diagnostic uncertainty.

Objective – to improve clinical and laboratory criteria for initiating empirical antibiotic therapy in infants with lower respiratory tract infections.

Material and methods. A single-center observational cross-sectional study with parallel independent groups included 177 infants. Group I comprised 77 children with acute viral bronchiolitis; Group II included 100 infants with probable bacterial community-acquired pneumonia. Clinical, laboratory, virological and radiological assessments were performed. Serum C-reactive protein (CRP) levels were measured. Sensitivity, specificity, relative risk (RR), odds ratio (OR) and attributable risk (AR) were calculated.

Results. Respiratory syncytial virus predominated among viral pathogens (57.7%). Wheezing and bronchial obstruction were not reliable differentiating signs (OR 1.6; 95% CI 0.8–2.9). Fever and focal auscultatory findings increased the probability of bacterial pneumonia but demonstrated limited independent

predictive value. Complete blood count parameters showed low sensitivity. CRP ≥ 10.0 mg/L demonstrated 84.4% sensitivity and 61.4% specificity for bacterial etiology (OR 8.6; 95% CI 4.4–16.9).

Conclusions. *Isolated clinical criteria are insufficient for reliable etiological differentiation. Elevated CRP ≥ 10.0 mg/L is the most informative marker of bacterial involvement and may justify initiation of empirical antibiotic therapy when combined with clinical findings.*

Вступ. Гострий бронхіоліт у дітей раннього віку залишається однією з найпоширеніших інфекцій нижніх дихальних шляхів, переважно вірусної етіології, з ключовою роллю респіраторно-синцитіального вірусу (РСВ). РСВ становить леву частку (65,0-75,0%) верифікованих вірусів, які спричинили гострий бронхіоліт у дітей, та, за наявності ко-інфекцій, може сприяти більш тяжкому перебігу захворювання [1]. У випадку SARS-CoV-2, який також може викликати бронхіоліт, нехай і рідше ніж РСВ, симптоми та перебіг якого є легшими [2, 3]. Другий за поширеністю етіологічний збудник гострого бронхіоліту – риновірус (РВ), який відповідає приблизно за 15,0% випадків виникнення даної нозології [4]. Рідко, але спостерігаються невірусні ко-інфекції з *Bordetella pertussis* та іншими атипovими бактеріями: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* та *Chlamydia trachomatis* [5].

Клінічними проявами захворювання є тахіпное, свистяче дихання (візінг), гіперсекреція та набряк слизової оболонки дрібних бронхів, що часто є підставою до госпіталізації, особливо у дітей віком до 12 місяців. Найчастіше вік дітей, що потрапляють до спеціалізованих відділень, становить від 3 до 6 місяців [6, 7]. Фактори ризику посідають важливе місце для прогнозування тяжкого перебігу захворювання та посідають вагове місце у вирішенні питання госпіталізації. Доказова медицина виділяє групу пацієнтів із підвищеною вразливістю, що потребують інтенсивного моніторингу:

- передчасно народжені діти (термін гестації менше 35 тижнів);
- поточна маса тіла немовля менше 5 кг;
- вік менше 12 тижнів, що корелює з незрілістю механізмів респіраторного контролю;
- супутні патології: бронхолегенева дисплазія, вроджені вади серця (особливо ціанотичні), імунодефіцитні стани та нейром'язові захворювання [8].

Попри те, що практично кожна дитина інфікується РСВ до дворічного віку, лише 3,0% вимагають госпіталізації, з яких близько 2,0-6,0% потребують переведення до відділень інтенсивної терапії (ВІТ) для механічної підтримки дихання [8]. Однак попри чітко верифіковану вірусну природу, клінічна практика продовжує демонструвати інерційність у призначенні антибіотиків, що вступає в пряме протиріччя з патофізіологічними та етіологічними фактами. Так, у ретроспективному дослідженні Rhim J-W et al. (2025) 84,0% дітей (віком від 3 до 23 міс.) отримували антибіотики при госпіталізації, хоча підтверджені

тяжкі бактеріальні інфекції були вкрай рідкісними (у 0,5% спостережень) [9]. У тому числі, частіше антибіотики отримували госпіталізовані пацієнти, які проживали у віддалених від центральних міст регіонах, лікувалися в лікарнях первинних-вторинних ланок, а також перебували під наглядом сімейних лікарів [10]. Автори підкреслюють, що підвищена температура та С-реактивний білок (СРБ) асоціювались із призначенням антибіотиків, але не були специфічними маркерами бактеріальної інфекції, що демонструє явний дисонанс між частотою бактеріальної ко-інфекції та проведення антибіотикотерапії [9]. У свою чергу, наявність класичних факторів ризику тяжкого перебігу бронхіоліту показала, що бактеріальна ко-інфекція асоціюється з довшою госпіталізацією та частішим застосуванням інвазивної вентиляції, проте не завжди дає підставу для рутинного призначення антибіотиків без підтверджених доказів бактеріальної етіології [11]. До подібних висновків приходять і Kalasikam M. et al. (2025), які досліджували 1 718 дітей із вірусними інфекціями нижніх дихальних шляхів (РСВ, грип, COVID-19) [12]. З проаналізованих даних було виявлено, що лише близько 8,0% випадків мали культивовану бактеріальну інфекцію. Незалежними предикторами отримання антибіотиків >3 днів у досліджуваної популяції були підвищені маркери запалення, наявні супутні захворювання, штучна вентиляція легень, госпіталізація до відділення інтенсивної терапії, грипоподібна інфекція та супутня нереспіраторна інфекція. Антибіотики призначались значно частіше, особливо при РСВ-інфекції, що чітко ілюструє дисонанс між реальною бактеріальною інфекцією та практикою антибіотикотерапії [12].

Таким чином, у клінічній практиці існує глибока розбіжність між доказовими рекомендаціями та реальними призначеннями. Рівень використання антибіотиків у госпіталізованих дітей із бронхіолітом коливається від 36,0% до вражаючих 88,0% [13]. Така ситуація зумовлена так званою «діагностичною дилемою», коли лікар стикається з труднощами диференціації тяжкого перебігу вірусного бронхіоліту та бактеріальної ко-інфекції. Ця проблема залишається актуальною для педіатричної практики, і подальші дослідження повинні спрямовуватися на оптимізацію антибіотикотерапії, мінімізацію ризику антибіотикорезистентності та зниження непотрібних втручань у госпіталізованих дітей.

Мета роботи – удосконалення раціональної етіотропної терапії інфекцій нижніх дихальних шляхів вірусної та/або бактеріальної природи у немовлят при госпіталізації з ознаками респіраторного дистресу.

Оригінальні дослідження

Матеріал і методи. Робочою гіпотезою дослідження виступало припущення, що за допомогою клініко-епідеміологічного аналізу результатів комплексного клініко-параклінічного обстеження дітей з ознаками гострого респіраторного дистресу, пов'язаного з ураженням нижніх дихальних шляхів, а саме, гострого бронхіоліту та позагоспітальної пневмонії, можна створити алгоритм вибору раціональної стартової етіотропної терапії.

Для перевірки робочої гіпотези створено когорту з 177 дітей грудного віку, які надходили до інфекційних стаціонарних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» упродовж одного календарного року. На підставі сучасних міжнародних та вітчизняних клінічних настанов та при обстеженні під час госпіталізації діагноз гострого бронхіоліту було встановлено 77 немовлятам, та вони сформували I клінічну групу порівняння, другу (II) клінічну групу сформували решта 100 дітей грудного віку з ознаками позаликарняної пневмонії, імовірно бактеріальної етіології. Частка хлопчиків у I групі переважала над часткою дівчат і становила 64,9%, що збігається з даними літератури [14]. У II клінічній групі частка хлопчиків переважала незначно і становила 57,0% при відсутності міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$). Практично кожний другий пацієнт обох клінічних груп порівняння відносився до першого півріччя життя, що становило 52,0% у I та 49,0% у II групі ($p > 0,05$). Відповідно, решта пацієнтів (48,0% у I та 51,0% у II, $p > 0,05$) була представлена дітьми віком від 7 до 12 місяців. В обох групах переважали мешканці сільської місцевості, що становило 75,3% у I групі та 76,0% у II групі відповідно ($p > 0,05$).

Представникам обох клінічних груп порівняння було проведено повний комплекс клініко-параклінічного обстеження впродовж 1-ї доби госпіталізації, зокрема, загальноклінічні, інструментальні, вірусологічні дослідження та імуноферментний аналіз інфламометричних маркерів периферичної крові. Припущення етіологічної ролі бактеріальної інфекції в розвитку запальних змін нижніх дихальних шляхів робилося на підставі клінічних ознак (фебрильна лихоманка, кашель, тахіпноє, респіраторний дистрес), фізикальних та/або рентгенологічних даних (інфільтративні затемнення в легенях), а також – аналізу мокротиння, в якому визначався відсотковий вміст альвеолоцитів 2-го порядку та проводилося бактеріологічне дослідження. Належність мокротиння до нижніх дихальних шляхів підтверджували за наявності у полі зору більше ніж 25 нейтрофільних гранулоцитів, альвеолярних макрофагів та сквамозних епітеліоцитів. Для додаткової оцінки показників запалення дітям загальної когорти проводились тести на С-реактивний білок. Використання СРБ-латекст тесту (реагент ТОВ «Лабораторія Гранум», м. Харків, Україна) для визначення рівня С-реактивного білка проводилось згідно з інструкцією діагностикума. Діагноз вірусної інфекції дихальних шляхів встановлювався на підставі аналізу епідеміологічних

даних, клініко-рентгенологічних ознак (гіперповітряність легень без інфільтративних змін) та результатів імунофлюорисцентного методу виявлення вірусних патогенів верхніх дихальних шляхів.

Отримані результати аналізували методами біостатистики та клінічної методології, використовуючи параметричні методи аналізу у великих вибірках із нормальним розподілом, а непараметричні – у малих вибірках. Використовували критерій достовірності відмінностей за Стьюдентом (t) та критерій кутового перетворення Фішера (χ^2). На засадах клінічної епідеміології оцінювали показники атрибутивного ризику (АР), відносного ризику (ВР) та співвідношення шансів (СШ) із зазначенням довірчих інтервалів (95% ДІ). Оцінку діагностичної цінності клініко-лабораторних результатів проводили з урахуванням їх чутливості, специфічності та прогностичної цінності.

Дослідження проведено із дотриманням принципів біоетики. Дизайн дослідження: одноцентрове обсерваційне дескриптивне поперечне дослідження в паралельних незалежних клінічних групах.

Результати дослідження та їх обговорення. Гострий бронхіоліт – це симптомокомплекс, який спричиняється різноманітними вірусними патогенами, серед яких лідерство належить РСВ. У роботі показано, що в немовлят I клінічної групи методом імунофлюорисценції виділено інфікування нижніх дихальних шляхів РСВ – у 57,7% випадків, вірусом парагрипу – 16,9%, аденовірусом – 13,8%, а решта етіології представлена вірусами грипу А і В. Таким чином, переважна більшість уражень нижніх дихальних шляхів вірусної етіології, що проходила з ознаками респіраторного дистресу, була спричинена РСВ, що збігається з даними літератури. Саме гострий вірусний бронхіоліт є найчастішою причиною госпіталізації дітей раннього віку, яка виступає чинником впливу на ухвалення рішень щодо призначення антибактеріальної терапії [15]. Особливо ця предикторна роль посилюється в немовлят, які мають «фонові стани» (вітам. Д-дефіцитний рахіт, білково-енергетична недостатність, полідефіцитна анемія). Так, реєструвалися у 58,6% немовлят з підтвердженням РСВ-бронхіолітом у 61,5% дітей з аденовірусною інфекцією, 62,9% хворих із парагрипом та у 88,9% дітей, хворих на грип. Це ставить під сумнів безпосередній зв'язок РС-вірусного бронхіоліту із подальшим персистуванням бронхообструктивного синдрому у дітей з atopією [16]. Проте у дітей I клінічної групи з вірусним бронхіолітом достовірно частіше траплялися ознаки atopічної реактивності у вигляді ураження шкіри, що становило 19,2% випадків, а у хворих на бактеріальну пневмонію – у 6,0% спостережень ($p = 0,017$). Не виключено, що саме atopічна реактивність сприяє розвитку вірусної інфекції через механізм гіперсприйнятливості бронхів до інфекційних та/або неінфекційних подразників [17, 18]. Разом із тим, отримані нами показники клініко-епідеміологічного ризику перебігу вірусної інфекції в немовлят з atopією, які увійшли до складу клінічних

груп порівняння, були доволі скромними (АР – 29,71%; ВР – 1,6 (95%ДІ: 0,68-3,93); СШ – 3,67 (95%ДІ: 1,4-9,64), що підкреслює певну дискусабельність взаємовідношень між атопією та вірусними інфекціями.

Фебрильна лихоманка у представників І клінічної групи траплялася у 49,0% випадків, та в 67,0% випадків у дітей із бактеріальною патологією ($p=0,006$). Таким чином, за наявності фебрильної лихоманки у немовлят з респіраторним дистресом підвищувалися шанси бактеріальної природи інфекційно-запального процесу порівняно до дітей із гострим вірусним бронхіолітом: АР – 18,47%; ВР – 1,4 (95%ДІ: 1,47-1,15); СШ – 2,1 (95%ДІ: 1,2-3,74). За наявності фебрильної лихоманки посттестова ймовірність бактеріальної природи ураження нижніх дихальних шляхів збільшується лише на 7,76%, а за відсутності виразної гіпертермії – зменшується на 10,71%.

У роботі показано, що на амбулаторному етапі гострий вірусний бронхіоліт у переважній більшості випадків проходив із субфебрильною лихоманкою, проте гострий початок захворювання траплявся лише у 10,0% випадків.

При надходженні до стаціонару локальні фізикальні зміни в легенях у 22,2% обстежених дітей з бронхіолітом асоціювалися із грипом А і В та аденовірусною інфекцією, а у хворих на парагрип – мали місце лише у 7,0% спостережень. У середньому, в 16,9% випадків у немовлят із бронхіолітом при фізикальному обстеженні підозрювали наявність локальних інфільтративних змін у легенях, натомість у групі дітей з бактеріальною пневмонією такі результати були отримані у 52,0% випадків ($p<0,001$). Одержані дані в цілому підтверджують діагностичну значущість локальних змін у легенях, виявлених при клінічному обстеженні, щодо встановлення діагнозу «пневмонія», хоча в кожній другій дитині ІІ клінічної групи вони не визначались при надходженні до стаціонару. Відносно хворих на бронхіоліт, виявлення локальних змін у легенях при фізикальному обстеженні підвищувала шанси ураження легеневої тканини у хворих ІІ групи: АР – 38,9%; ВР – 2,1 (95%ДІ: 1,28-3,31); СШ – 5,3 (95%ДІ: 2,7-10,2). Слід зазначити, що в решті пацієнтів ІІ групи при надходженні до стаціонару респіраторний дистрес зумовлювався обструктивною дихальною недостатністю із дифузними змінами в легенях, виявленою при обстеженні.

При надходженні до стаціонару у зв'язку з явищами інфекційно-запального процесу нижніх дихальних шляхів, у 35,0% немовлят І групи визначалися класичні ознаки бронхіальної обструкції та візінгу, а у хворих ІІ групи порівняння – у 25,0% випадків ($p>0,05$). Отже, наявність візінг-синдрому навряд чи дозволяє диференціювати вірусну та бактеріальну природу інфекції нижніх дихальних шляхів, оскільки показники клініко-епідеміологічного ризику даної події становили: АР – 11,9%; ВР – 1,3 (95%ДІ: 0,8-1,9); СШ – 1,6 (95%ДІ: 0,8-2,9). Таким чином, класичні

ознаки бронхіальної обструкції не суперечать перебігу пневмонії і, водночас, не дозволяють її виключити.

Слід зазначити, що клінічні ознаки респіраторного дистресу, зумовленого дистальною бронхообструкцією при гострому вірусному бронхіоліті, були більш характерними для РС-інфекції, яка водночас асоціювала з помірним лейкоцитозом переферичної крові ($\geq 10,5$ Г/л) та зсувом лейкоцитарної формули ліворуч ($\geq 12,2\%$ Г/л). Вказані лабораторні маркери мали місце у 17,2% немовлят із РСВ-бронхіолітом та лише в 1,1% спостережень за наявності інфікування вірусами грипу А і В.

Одержані дані дозволяють припустити, що на підставі результатів загальноклінічного обстеження дітей із гострим вірусним ураженням нижніх дихальних шляхів у створеній нами когорті немовлят неможливо достовірно встановити етіологічний характер збудника, а отже, – визначити раціональну етіотропну тактику лікування.

У немовлят І клінічної групи середнє абсолютне число паличкоядерних нейтрофілів крові становило ($0,44\pm 0,04$ Г/л), а у дітей ІІ групи – ($1,1\pm 0,14$ Г/л) ($p<0,01$), середнє абсолютне число сегментоядерних нейтрофілів становило відповідно ($2,11\pm 0,15$ Г/л та $3,1\pm 0,24$ Г/л) ($p<0,01$) та лімфоцитів відповідно – ($3,91\pm 0,19$ Г/л та $4,2\pm 0,24$ Г/л) ($p<0,05$). Таким чином, підвищену абсолютну кількість лімфоцитів крові недоцільно використовувати як маркер вірусної інфекції, так само як і паличкоядерний зсув нейтрофілів крові – для підтвердження бактеріального характеру запального процесу нижніх дихальних шляхів. Так, зсув лейкоцитарної формули ліворуч більше 12,0% паличкоядерних нейтрофілів характеризувався низькою чутливістю (34,0%) при задовільній специфічності (92,2%) при самостійному використанні для підтвердження бактеріального запального процесу нижніх дихальних шляхів.

Середньогрупові показники сироваткового вмісту С-реактивного білка (СРБ) дозволили встановити статистично достовірні відмінності в групах немовлят із альтернативною етіологією нижніх дихальних шляхів. Так, у хворих на гострий бронхіоліт цей показник становив, у середньому, ($22,39\pm 4,4$ мг/л), а в ІІ групі – ($67,26\pm 4,9$ мг/л) ($p<0,01$). Більше того, сироваткова концентрація СРБ $\geq 10,0$ мг/л мала місце у $38,6\pm 7,3\%$ хворих на гострий вірусний бронхіоліт та у $84,4\pm 1,8\%$ спостережень у ІІ клінічній групі ($p<0,01$). Таким чином, у підтвердженні бактеріальної природи запального процесу нижніх дихальних шляхів концентрація СРБ $\geq 10,0$ мг/л, як самостійний маркер, володіє чутливістю 84,4% (95%ДІ: 75,8-90,9) та специфічністю 61,4% (95%ДІ: 51,1-70,9), та асоціює із наступними клініко-епідеміологічними шансами даної події: АР – 48,36%; ВР – 3,4 (95%ДІ: 2,6-4,3); СШ – 8,6 (95%ДІ: 4,4-16,9).

Висновки

1. У структурі інфекцій нижніх дихальних шляхів у немовлят, госпіталізованих з ознаками респіраторного дистресу, переважають вірусні ураження, зокрема гострий бронхіоліт, етіологічно асоційований

Оригінальні дослідження

переважно з респіраторно-синцитіальною інфекцією (57,7% випадків).

2. Клінічні прояви респіраторного дистресу, включаючи візінг-синдром, тахіпное та бронхообструкцію, не дозволяють достовірно диференціювати вірусну та бактеріальну природу інфекційно-запального процесу нижніх дихальних шляхів у немовлят через недостовірний ризик (АР – 11,9%; ВР – 1,3 (95%ДІ: 0,8-1,9); СШ – 1,6 (95%ДІ: 0,8-2,9)).

3. Наявність фебрильної лихоманки та локальних фізикальних змін у легенях асоціюється з підвищеною імовірністю бактеріального ураження нижніх дихальних шляхів, однак їх ізольоване використання має обмежену прогностичну цінність для обґрунтування призначення антибактеріальної терапії.

4. Показники загального аналізу крові, зокрема абсолютна кількість лейкоцитів, лімфоцитів та паличкоядерних нейтрофілів, не можуть розглядатися як самостійні надійні маркери етіології інфекцій нижніх дихальних шляхів у немовлят через низьку

чутливість (34,0%).

5. Концентрація С-реактивного білка в сироватці крові $\geq 10,0$ мг/л є найбільш інформативним лабораторним маркером бактеріальної природи інфекцій нижніх дихальних шляхів, що характеризується високою чутливістю (84,4%) та помірною специфічністю (61,4%) і може використовуватися для обґрунтування призначення стартової антибактеріальної терапії.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні діагностичної та прогностичної цінності комплексу клінічних та параклінічних маркерів у верифікації бактеріальної етіології запалення термінального відділу бронхіального дерева для оптимізації етіотропного лікування.

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. García-García ML, Alcolea S, Alonso-López P, Martín-Martín C, Tena-García G, Casas I, et al. Antibiotic utilization in hospitalized children with bronchiolitis: a prospective study investigating clinical and epidemiological characteristics at a secondary hospital in Madrid (2004-2022). *Pathogens*. 2023;12(12):1397. DOI: 10.3390/pathogens12121397.
2. Flores-Pérez P, Gerig N, Cabrera-López MI, de Unzueta-Roch JL, del Rosal T, Calvo C. Acute bronchiolitis during the COVID-19 pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022;40(10):572-75. DOI: 10.1016/j.eimc.2021.06.012.
3. Andina-Martinez D, Alonso-Cadenas JA, Cobos-Carrascosa E, Bodegas I, Oltra-Benavent M, Plazaola A, et al. SARS-CoV-2 acute bronchiolitis in hospitalized children: neither frequent nor more severe. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(1):57-65. DOI: 10.1002/ppul.25731.
4. Gonzalez-German MF, Ruiz-Gonzalez S, Alcolea S, Pozo F, Casas I, Calvo C, et al. Viral co-detection in severe bronchiolitis and lung function, allergic sensitization and asthma prevalence in school-aged children. *Eur Respir J*. 2022;60(Suppl 66):72.
5. Polack FP, Stein RT, Custovic A. The syndrome we agreed to call bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2019;220(2):184-86. DOI: 10.1093/infdis/jiz082.
6. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics*. 2013;132(1):28-36. DOI: 10.1542/peds.2012-3877.
7. Berger TM, Aebi C, Duppenhaler A, Stocker M. Prospective population-based study of RSV-related intermediate care and intensive care unit admissions in Switzerland over a 4-year period (2001-2005). *Infection*. 2009;37(2):109-16. DOI: 10.1007/s15010-008-8130-z.
8. Biagi C, Betti L, Manieri E, Dondi A, Pierantoni L, Ramanathan R, et al. Different pediatric acute care settings influence bronchiolitis management: a 10-year retrospective study. *Life (Basel)*. 2023;13(3):635. DOI: 10.3390/life13030635.
9. Rhim JW, Lee J, Kim M, Han SB, Kim HS, Lee SY. Clinical factors associated with inappropriate antibiotic use in children with acute bronchiolitis. *Children (Basel)*. 2025;12(10):1303. DOI: 10.3390/children12101303.
10. Choi UY, Han SB. Antibiotic use in Korean children diagnosed with acute bronchiolitis: analysis of the national health insurance reimbursement data. *J Korean Med Sci*. 2024;39(17):e141. DOI: 10.3346/jkms.2024.39.e141.
11. Cortazzo V, Agosta M, De Rose DU, Fox V, Di Maio VC, Vrenna G, et al. Clinical relevance of bacterial and/or viral coinfection in acute bronchiolitis in an Italian neonatal unit during the 2021-2023 seasons. *Front Pediatr*. 2025;13:1577913. DOI: 10.3389/fped.2025.1577913.
12. Kalasikam M, Jimenez-Truque N, Kloek AB, Banerjee R. Antibiotic overuse in a contemporary cohort of children hospitalized with influenza, RSV, or SARS-CoV-2: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2025;25(1):759. DOI: 10.1186/s12887-025-06165-8.
13. Barbieri E, Cantarutti A, Cavagnis S, Cantarutti L, Baraldi E, Giaquinto C, et al. Impact of bronchiolitis guidelines publication on primary care prescriptions in the Italian pediatric population. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2021;31(1):15. DOI: 10.1038/s41533-021-00228-w.
14. Tian J, Wang XY, Zhang LL, Liu MJ, Ai JH, Feng GS, et al. Clinical epidemiology and disease burden of bronchiolitis in hospitalized children in China: a national cross-sectional study. *World J Pediatr*. 2023;19(9):851-63. DOI: 10.1007/s12519-023-00688-9.
15. Ballardini E, Manfrini M, Fattori S, Pellacani E, Ćosić B, Gargano G, et al. Hospitalizations for bronchiolitis among infants before and after the SARS-CoV-2 pandemic: an area-based study of the Emilia-Romagna Region, Italy. *Ital J Pediatr*. 2025;51(1):34. DOI: 10.1186/s13052-025-01871-6.
16. Jiang MY, Duan YP, Tong XL, Huang QR, Jia MM, Yang WZ, et al. Clinical manifestations of respiratory syncytial virus infection and the risk of wheezing and recurrent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2023;19(11):1030-40. DOI: 10.1007/s12519-023-00743-5.

17. Stamataki S, Georgountzou A, Papadopoulos NG, Taka S, Maggina P, Xepapadaki P, et al. Atopic children are more susceptible to viral respiratory infection at the age of 2-5 years old. *Allergy Asthma Proc.* 2023;44(1):64-70. DOI: 10.2500/aap.2023.44.220092.

18. Relić T, Ilić N, Kostić G, Jovanović D, Tambur Z, Lazarević I. Respiratory syncytial virus infection and bronchial hyperreactivity in children up to two years of age in correlation with atopy. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(1):59-65. DOI: 10.2298/vsp140930030r.

Відомості про авторів

Колоскова О.К. – д-р мед.наук, професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID: 0000-0002-4402-8756

Іванова Л.А. – д-р мед.наук, професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID: 0000-0002-6946-698X

Марусик У.І. – канд.мед.наук, доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID: 0000-0002-4789-7367

Information about the authors

Koloskova O.K. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID: 0000-0002-4402-8756

Ivanova L.A. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID: 0000-0002-6946-698X

Marusyk U.I. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID: 0000-0002-4789-7367



Дата першого надходження рукопису до видання: 16.03.2026 р.

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 06.04.2026 р.

Дата публікації: 26.05.2026 р.

ВПЛИВ БЕЗПЕРЕРВНОГО МОНІТОРИНГУ ГЛЮКОЗИ НА ГЛІКЕМІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ ПОДІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТОМ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПІД ЧАС ВІЙНИ

Крицький Т.І., Пасєчко Н.В., Савченко І.П., Наумова Л.В.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

Ключові слова: цукровий діабет, безперервний моніторинг глюкози, HbA1c, Time in Range, серцево-судинні захворювання, війна.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 30-35.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.5

E-mail: taraskrytskyu@gmail.com

Резюме. Цукровий діабет є однією з найбільших проблем охорони здоров'я в усьому світі, значно підвищуючи ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Для підтримки ефективного контролю за глікемією та запобігання серцево-судинним ускладненням, особливо в умовах обмеженого доступу до медичних ресурсів, зростає роль новітніх технологій, таких як безперервний моніторинг глюкози. Ця технологія дозволяє пацієнтам і лікарям у режимі реального часу контролювати рівень глюкози, що важливо для забезпечення стабільного лікування навіть у складних умовах.

Мета роботи – оцінити вплив безперервного моніторингу глюкози на показники глікемічного контролю, зокрема динаміку HbA1c, та серцево-судинні події у пацієнтів із цукровим діабетом та супутньою серцево-судинною патологією в умовах воєнного стану в Україні.

Матеріал і методи. У проспективне одноцентрове дослідження включено 100 пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типу, які перебували на лікуванні в ендокринологічному та кардіологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні у 2023-2024 рр. Усім пацієнтам встановлено системи CGM. Оцінювали HbA1c, Time in Range (TIR), Time Above Range (TAR), Time Below Range (TBR), варіабельність глікемії (%CV), частоту гіпоглікемій та серцево-судинні події.

Результати. Через 12 тижнів використання CGM відзначено статистично значуще зниження HbA1c (з 8,6% до 7,4%; $p<0,001$), зростання TIR (з 51% до 72%; $p<0,001$), зменшення частоти гіпоглікемій та кількості госпіталізацій з приводу гострих серцево-судинних подій. Застосування CGM асоціювалося зі зниженням варіабельності глікемії та суб'єктивного рівня стресу.

Висновки: безперервний моніторинг глюкози є ефективним інструментом покращення контролю цукрового діабету та профілактики серцево-судинних ускладнень у пацієнтів високого ризику в умовах війни. Динаміка HbA1c відображає інтегральний позитивний вплив CGM на глікемічний профіль.

THE EFFECT OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING ON GLYCAEMIC CONTROL AND CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASE DURING WAR

Krytskyi T.I., Pasyechko N.V., Savchenko I.P., Naumova L.V.

Key words: diabetes mellitus, continuous glucose monitoring, HbA1c, Time in Range, cardiovascular diseases, war.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 30-35.

Resume. Diabetes mellitus is one of the biggest health problems worldwide, significantly increasing the risk of developing cardiovascular diseases. To maintain effective glycaemic control and prevent cardiovascular complications, especially in settings with limited access to medical resources, the role of emerging technologies such as continuous glucose monitoring is growing. This technology allows patients and doctors to monitor glucose levels in real time, which is important for ensuring stable treatment even in difficult conditions.

The aim of the study is to evaluate the impact of continuous glucose monitoring on glycaemic control indicators, particularly HbA1c dynamics, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus (DM) and concomitant cardiovascular pathology under the conditions of martial law in Ukraine.

Materials and methods. A prospective single-center study included 100 patients with type 1 and type 2 diabetes who were treated in the endocrinology and cardiology department of the Ternopil Regional Clinical Hospital in 2023-2024. All patients were equipped with CGM systems. HbA1c, Time in Range (TIR), Time Above Range (TAR), Time Below Range (TBR), glycemic variability (%CV), frequency of hypoglycemic events, and cardiovascular events were evaluated.

Results. After 12 weeks of CGM use, there was a statistically significant reduction in HbA1c (from 8.6% to 7.4%; $p < 0.001$), an increase in TIR (from 51% to 72%; $p < 0.001$), and a decrease in the frequency of hypoglycemic events and hospitalizations for acute cardiovascular events. The use of CGM was associated with a reduction in glycemic variability and subjective stress levels.

Conclusions. Continuous glucose monitoring is an effective tool for improving diabetes control and preventing cardiovascular complications in high-risk patients under wartime conditions. The dynamics of HbA1c reflect the integrated positive impact of CGM on the glycemic profile.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є однією з основних неінфекційних причин захворюваності та смертності на глобальному рівні. Наявність супутньої серцево-судинної патології, такої як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія та порушення ритму серця, значно підвищує ризик розвитку ускладнень та погіршує прогноз для пацієнтів із ЦД. В умовах воєнного стану ці ризики ще більше зростають через порушення логістичних ланцюгів, обмежений доступ до планової медичної допомоги, хронічний психоемоційний стрес, а також перебої з постачанням ліків і засобів для самоконтролю [1, 2].

Традиційні методи контролю глікемії, що базуються на епізодичному вимірюванні рівня глюкози капілярної крові, часто є недостатніми для своєчасного виявлення гіпо- та гіперглікемій та оцінки варіабельності глікемії [3, 4]. Глікований гемоглобін (HbA1c) є золотим стандартом інтегральної оцінки глікемічного контролю, однак не відображає коливань глюкози протягом доби та не дозволяє оцінити Time in Range (TIR) [5, 6]. У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями саме гострі коливання глікемії та гіпоглікемії можуть виступати тригерами аритмій, гострих коронарних синдромів та декомпенсації серцевої недостатності [7].

Технологія безперервного моніторингу глюкози (Continuous Glucose Monitoring, CGM) відкриває нові можливості для персоналізованого ведення пацієнтів із ЦД, особливо в умовах нестабільності та обмеженого доступу до медичної інфраструктури. CGM дозволяє пацієнту та лікарю в реальному часі оцінювати тенденції глікемії, визначати епізоди нічних та безсимптомних гіпоглікемій, аналізувати вплив харчування, фізичної активності та стресу на рівень глюкози [8].

Водночас, у науковій літературі практично немає даних про ефективність використання систем безперервного моніторингу глюкози в пацієнтів із ЦД та серцево-судинною патологією в умовах війни. Це підкреслює необхідність проведення досліджень, що враховують специфіку українських реалій.

Мета дослідження - оцінити вплив безперервного моніторингу глюкози (CGM) на показники

глікемічного контролю, зокрема динаміку HbA1c, та серцево-судинні події в пацієнтів із ЦД та супутньою серцево-судинною патологією в умовах воєнного стану в Україні.

Матеріал і методи. Проведено проспективне одноцентрове клінічне дослідження на базі ендокринологічного та кардіологічного відділень КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР у період із січня 2023 р. по червень 2024 р.

У дослідження включено 100 пацієнтів віком від 18 до 85 років, середній вік яких становив $(62,4 \pm 9,3)$ років (табл. 1). Чоловіків було 48 (48%), жінок - 52 (52%). Усі пацієнти мали ЦД 1-го або 2-го типу, зокрема 38 пацієнтів мали ЦД 1-го типу, а 62 - ЦД 2-го типу. Підтверджена серцево-судинна патологія, яка виявлена в 78% пацієнтів (артеріальна гіпертензія), 54% - ішемічна хвороба серця, 22% - хронічна серцева недостатність, а 19% - фібриляція передсердь.

Таблиця 1

Базова характеристика обстежених пацієнтів (n=100)

Показник	Значення
Вік, роки (M±SD)	62,4±9,3
Чоловіки, n (%)	48 (48%)
Жінки, n (%)	52 (52%)
Тривалість ЦД, роки (M±SD)	11,2±6,5
ЦД 1-го типу, n (%)	38 (38%)
ЦД 2-го типу, n (%)	62 (62%)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	78 (78%)
Ішемічна хвороба серця, n (%)	54 (54%)
Хронічна серцева недостатність, n (%)	22 (22%)
Фібриляція передсердь, n (%)	19 (19%)

Критерії включення до дослідження передбачали наявність ЦД 1-го або 2-го типу, підтверджену серцево-судинну патологію (ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь), а також згоду пацієнта на використання систем безперервного моніторингу глюкози (CGM) та участь у дослідженні. Критерії виключення включали наявність гострих інфекційних захворювань, гострий коронарний

Оригінальні дослідження

синдром або інсульт протягом останніх трьох місяців, онкологічні захворювання в термінальній стадії, тяжкі психічні розлади, а також неможливість користування CGM з технічних або когнітивних причин.

Усі пацієнти, що відповідали критеріям, отримали системи CGM (Dexcom G6/G7, FreeStyle Libre 2/3, Medtronic Guardian) на період щонайменше 12 тижнів. Протягом цього періоду проводився аналіз показників глікемічного контролю, таких як рівень HbA1c (на початку та через 12 тижнів), середньодобова глюкоза, Time in Range (TIR; 3.9-10 ммоль/л), Time Above Range (TAR; >10 ммоль/л), Time Below Range (TBR; <3.9 ммоль/л), варіабельність глікемії (коефіцієнт варіації, %CV), а також частота симптомних та безсимптомних гіпоглікемій. Окрім того, реєстрували серцево-судинні події, такі як епізоди дестабілізації стенокардії, декомпенсації серцевої недостатності, нові епізоди аритмій та госпіталізації з кардіальних причин.

Для оцінки психоемоційного стану пацієнтів використовувались шкали GAD-7 (рівень тривоги) та PSS-10 (рівень суб'єктивного стресу) на початку та наприкінці спостереження [9, 10, 11].

Статистичний аналіз проводили за допомогою стандартних методів варіаційної статистики. Кількісні показники виражали як середнє значення та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для порівняння показників до та після використання CGM застосовували парний t-тест Стьюдента.

Після 12 тижнів використання систем безперервного моніторингу глюкози в пацієнтів із ЦД та серцево-судинною патологією відзначено достовірне покращення глікемічного контролю. Середній рівень HbA1c знизився (з $8,6 \pm 1,2\%$ до $7,4 \pm 0,9\%$), ($p < 0,001$). Зростання TIR (з 51% до 72%), ($p < 0,001$) супроводжувалося зменшенням частки часу в зоні гіперглікемії (TAR) (з 39% до 23%), ($p < 0,001$) та гіпоглікемії (TBR) (з 9,3% до 3,1%), ($p < 0,01$). Варіабельність глікемії (CV) зменшилася (з 38% до 28%), ($p < 0,05$).

На тлі покращення показників глікемічного контролю знизилася частота госпіталізацій з приводу гострих серцево-судинних подій: кількість дестабілізацій стенокардії зменшилася на 28%, епізодів декомпенсації хронічної серцевої недостатності - на 22%, звернень у відділення невідкладної допомоги - на 31%. У пацієнтів із фібриляцією передсердь у 14 з 19 випадків відзначено скорочення тривалості пароксизмів, за даними холтерівського моніторингу.

Рівень тривоги за шкалою GAD-7 знизився (з $12,3 \pm 4,1$ до $8,1 \pm 3,7$) балів, ($p < 0,05$), рівень суб'єктивного стресу за PSS-10 - (з 23 ± 6 до 16 ± 5) балів, ($p < 0,05$). Пацієнти відзначали підвищення відчуття контролю над захворюванням, особливо в періоди повітряних тривог, вимушеного перебування в укриттях та обмеженого доступу до лікаря.

Після 12 тижнів використання систем безперервного моніторингу глюкози в пацієнтів із ЦД та супутньою серцево-судинною патологією відзначено комплексне та статистично значуще

покращення показників глікемічного контролю, зменшення частоти гіпо- та гіперглікемічних епізодів, а також позитивну динаміку клінічних кардіальних подій і психоемоційного стану.

Середній рівень HbA1c достовірно знизився (з $8,6 \pm 1,2\%$) на початку спостереження до ($7,4 \pm 0,9\%$) через 12 тижнів застосування CGM ($p < 0,001$). Таким чином, середнє абсолютне зниження становило 1,2 відсоткового пункту, що є клінічно значущим для пацієнтів високого серцево-судинного ризику, оскільки супроводжується зменшенням експозиції до хронічної гіперглікемії та потенційним зниженням ризику мікро- і макросудинних ускладнень. Динаміка HbA1c узгоджувалася з паралельними змінами показників CGM (табл. 2).

Таблиця 2

Показники глікемічного контролю до та після використання CGM

Показник	До CGM	Після CGM
HbA1c, %	8.6	7.4
TIR, %	51.0	72.0
TAR, %	39.0	23.0
TBR, %	9.3	3.1
CV, %	38.0	28.0

Використання системи безперервного моніторингу глюкози (CGM) призвело до суттєвих змін у профілі глікемії пацієнтів, що виразилося в перерозподілі часу перебування глюкози в цільових та позацильових діапазонах. Зокрема, показник Time in Range (TIR) збільшився (з 51% до 72%), ($p < 0,001$), що свідчить не лише про зниження середнього рівня глюкози, а й про стабілізацію добового профілю глікемії. Це вказує на покращення контролю глікемії, де пацієнти проводять більше часу в межах оптимального рівня глюкози. Показник Time Above Range (TAR) зменшився (з 39% до 23%), ($p < 0,001$), що свідчить про скорочення часу, який глюкоза проводила в зоні гіперглікемії, і зменшення тривалих періодів декомпенсації. Така зміна має значення для запобігання ускладнень, пов'язаних із високим рівнем глюкози, таких як гіперглікемічні стани. Водночас, Time Below Range (TBR) знизився (з 9,3% до 3,1%), ($p < 0,01$), що є важливим для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, оскільки гіпоглікемія може бути тригером аритмій, ішемії та гемодинамічної нестабільності. З огляду на ці дані, можна стверджувати, що використання CGM не лише сприяє зниженню рівня глюкози, але й переводить глікемічний контроль у більш фізіологічну та безпечну площину, зменшуючи ризик виникнення небажаних коливань рівня глюкози.

Варіабельність глікемії, оцінена за допомогою коефіцієнта варіації (CV), достовірно зменшилася (з 38% до 28%), ($p < 0,05$). Висока варіабельність глікемії асоціюється з оксидативним стресом, ендотеліальною дисфункцією та електричною нестабільністю міокарда, що підвищує ризик розвитку серцево-

судинних ускладнень, зокрема аритмій, ішемії та раптової серцевої смерті. Зниження варіабельності має особливе значення для пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та порушеннями ритму, оскільки це зменшує потенційні тригери для серцевих подій. У клінічному спостереженні зниження варіабельності глікемії проявлялося в меншій кількості різких коливань рівня глюкози протягом доби та більш прогнозований відповіді на прийом їжі, інсуліну чи фізичну активність, що сприяє покращенню загального стану пацієнтів та зниженню ризику серцево-судинних ускладнень.

На тлі використання системи безперервного моніторингу глюкози (CGM) відзначено зменшення частоти як симптомних, так і безсимптомних гіпоглікемій. Одним із ключових практичних ефектів застосування CGM стало скорочення показника Time Below Range (TBR) та своєчасне виявлення «прихованих» епізодів гіпоглікемії, зокрема вночі та в пацієнтів, які мають ослаблене сприйняття гіпоглікемії. Пацієнти зазначали, що використання трендів і сигналів тривоги сприяло більш ранньому коригуванню харчування та дозування інсуліну або цукрознижувальної терапії, уникненню повторних гіпоглікемій після «лікування» попередньої (ефект «гойдалки») та зменшенню страху перед нічними гіпоглікеміями, що часто є причиною свідомого «перетримування» гіперглікемії. Ці результати підтверджують важливість CGM як ефективного інструмента для підвищення безпеки пацієнтів і управління гіпоглікеміями, зокрема для тих, хто має труднощі в розпізнаванні симптомів гіпоглікемії.

На тлі покращення глікемічного профілю зафіксовано зменшення частоти госпіталізацій та звернень за невідкладною допомогою з приводу гострих серцево-судинних станів. Зокрема, кількість епізодів дестабілізації стенокардії зменшилася на 28%, епізодів декомпенсації хронічної серцевої недостатності - на 22%, а звернень до відділення невідкладної допомоги - на 31%. У підгрупі пацієнтів із фібриляцією передсердь у 14 з 19 випадків спостерігалось скорочення тривалості пароксизмів, за даними холтеровського моніторингу. Клінічно це часто супроводжувалося зменшенням скарг на серцебиття та епізоди слабкості, що пацієнти нерідко пов'язували з униканням гіпоглікемій і різких постпрандіальних «піків» глюкози.

Варто зазначити, що дизайн дослідження не дозволяє однозначно встановити причинно-наслідковий зв'язок між використанням CGM та кардіальними подіями. Однак синхронне покращення показників Time in Range (TIR), Time Below Range (TBR), коефіцієнта варіації (CV) та зменшення частоти серцево-судинних дестабілізацій є клінічно переконливими та патофізіологічно обґрунтованими.

Після 12 тижнів використання системи безперервного моніторингу глюкози (CGM) зафіксовано позитивні зміни психоемоційних показників. Зокрема, рівень тривоги за шкалою GAD-7

знизився (з $12,3 \pm 4,1$ до $8,1 \pm 3,7$) балів, ($p < 0,05$), а рівень суб'єктивного стресу за шкалою PSS-10 зменшився (з 23 ± 6 до 16 ± 5) балів, ($p < 0,05$). Пацієнти зазначали зростання відчуття контролю над захворюванням, особливо в умовах повітряних тривог, перебування в укриттях, перебоїв зі сном та нерегулярного харчування. Важливим аспектом стало те, що пацієнти підкреслювали цінність трендів CGM як «підказки» в ситуаціях, коли доступ до консультації лікаря був обмежений, а симптоми стресу могли маскувати гіпоглікемію.

Упродовж 12 тижнів застосування системи безперервного моніторингу глюкози (CGM) у пацієнтів із ЦД та супутньою серцево-судинною патологією виявлено суттєве покращення інтегрального контролю глікемії, що відобразилося у зниженні рівня HbA1c. Також спостерігався перехід глікемії до більш «безпечного» профілю, зокрема в результаті зростання Time in Range (TIR) та зменшення Time Above Range (TAR) і Time Below Range (TBR). Водночас, відбулося зниження варіабельності глікемії, що підтверджено зменшенням коефіцієнта варіації (CV). Застосування CGM також призвело до зменшення частоти клінічних дестабілізацій серцево-судинного стану та звернень за невідкладною допомогою. Окрім того, відзначено позитивну динаміку психоемоційного стану пацієнтів, зокрема зниження рівня тривоги та суб'єктивного стресу, що є особливо важливим в умовах воєнного стану.

Отримані результати підтверджують важливу роль безперервного моніторингу глюкози в оптимізації лікування пацієнтів із ЦД та серцево-судинною патологією в умовах війни. Зниження HbA1c більш ніж на 1,0 відсотковий пункт протягом 12 тижнів відповідає клінічно значущому покращенню глікемічного контролю та узгоджується з даними попередніх досліджень щодо ефективності CGM. Покращення TIR та зменшення варіабельності глікемії є критично важливими чинниками профілактики гострих серцево-судинних подій.

У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями гіпоглікемія асоціюється з підвищеним ризиком аритмій, ішемії міокарда [12]. У нашому дослідженні зниження частоти гіпоглікемій та часу в зоні гіпоглікемії на тлі використання CGM могло сприяти зменшенню числа госпіталізацій та дестабілізацій серцево-судинного стану.

Особливістю нашого дослідження є проведення в умовах воєнного стану, що супроводжується постійними стресогенними чинниками, порушенням режиму дня, обмеженнями в доступі до медичної допомоги та діагностичних можливостей. У цих умовах CGM стає не лише інструментом контролю глікемії, але й засобом дистанційної взаємодії між пацієнтом і лікарем, дозволяючи коригувати терапію без частих візитів до стаціонару.

Важливим є також позитивний вплив застосування CGM на психоемоційний стан пацієнтів. Зменшення тривожності та відчуття стресу, зафіксоване в нашій роботі, можна пояснити підвищенням суб'єктивного

Оригінальні дослідження

контролю над захворюванням та зменшенням страху перед раптовими гіпоглікеміями, особливо в нічний час або під час повітряних тривоги.

Результати дослідження підтверджують, що система безперервного моніторингу глюкози (CGM) повинна стати невід'ємною частиною управління лікуванням пацієнтів із цукровим діабетом та супутніми серцево-судинними захворюваннями високого ризику, зокрема в умовах соціальної та медичної нестабільності, а також під час війни.

Висновки

1. Використання безперервного моніторингу глюкози у пацієнтів із цукровим діабетом та супутньою серцево-судинною патологією в умовах воєнного стану в Україні призводить до достовірного зниження рівня HbA1c та покращення інших показників глікемічного контролю.

2. Динаміка HbA1c (зниження з 8,6% до 7,4% протягом 12 тижнів) відображає інтегральний позитивний вплив CGM на глікемічний профіль пацієнтів.

3. Зменшення варіабельності глікемії, частоти гіпоглікемій та збільшення TIR асоціюються зі зниженням кількості госпіталізацій та дестабілізацій серцево-судинного стану.

4. В умовах війни CGM є важливим інструментом не лише для медичного, але й психоемоційного забезпечення пацієнтів, сприяючи зменшенню рівня тривоги та суб'єктивного стресу.

5. Впровадження технологій CGM у широку клінічну практику в Україні є доцільним і може сприяти зниженню тягаря серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом.

References

1. Siam NH, Snigdha NN, Tabasumma N, Parvin I. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Exploring Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment Strategies. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(12):436. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2512436>
2. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):575-84. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
3. Lazar S, Reurean-Pintilei DV, Ionita I, Avram VF, Herascu A, Timar B. Glycemic Variability and Its Association with Traditional Glycemic Control Biomarkers in Patients with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional, Multicenter Study. *J Clin Med*. 2025;14(7):2434. <https://doi.org/10.3390/jcm14072434>
4. Wrench E, Subar DA, Vampouras TM, Lauder RM, Gaffney CJ. Myths and methodologies: Assessing glycaemic control and associated regulatory mechanisms in human physiology research. *Exp Physiol*. 2024;109(9):1461-77. <https://doi.org/10.1113/EP091433>
5. Alfadli SF, Alotaibi YS, Aqdi MJ, Almozan LA, Alzubaidi ZB, Altamani HA, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring systems on glycemic control in adults with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Metabol Open*. 2025;27:100382. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2025.100382>
6. Klein KR, Buse JB. The trials and tribulations of determining HbA1c targets for diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(12):717-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00425-6>
7. Lucci C, Marongiu A, Genovese S, Mazza M, Cosentino N, Marenzi G. Hypoglycemia and glycemic variability in acute myocardial infarction: the lesser-known aspects of glycemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;24(1):309. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02862-x>
8. Kwon SY, Moon JS. Advances in Continuous Glucose Monitoring: Clinical Applications. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2025;40(2):161-73. <https://doi.org/10.3803/EnM.2025.2370>
9. Kucher SV, Mudra UO, Hanberher II, Mysula MS, Mysula YI, Dzhyvak VH, et al. Investigation of increased levels of anxiety and depression impact on the quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Svity Med Biol*. 2025;2:89-94. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-2-92-89-94>
10. Simon PD. The 10-item Perceived Stress Scale as a valid measure of stress perception. *Asia Pac Psychiatry*. 2021;13(2):e12420. <https://doi.org/10.1111/appy.12420>
11. Agyapong B, Brett-MacLean P, Orimalade A, Dias RDL, Wei Y, Agyapong VIO. Prevalence and Independent Predictors of Anxiety and Depression Among Elementary and High School Educators: Cross-Sectional Study. *JMIR Form Res*. 2024;8:e60760. <https://doi.org/10.2196/60760>
12. Li G, Zhong S, Wang X, Zhuge F. Association of hypoglycaemia with the risks of arrhythmia and mortality in individuals with diabetes - a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1222409. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1222409>

Відомості про авторів

Крицький Т.І. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри внутрішньої медицини №1, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-7476-2775>

Пасечко Н.В. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>

Савченко Ірина Петрівна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри внутрішньої медицини №1, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-9687-1219>

Наумова Л.В. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри внутрішньої медицини №1, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна.

<https://orcid.org/0000-0002-3135-3509>

Information about the authors

Krytsky Taras - PhD, MD, Associate Professor, Department of Internal Medicine №1, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MOH of Ukraine, Ternopil, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-7476-2775>

Pasyechko Nadiya - DSc, Prof., MD, Head of the Department of Internal Medicine №1, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MOH of Ukraine, Ternopil, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>

Savchenko Iryna - PhD, MD, Associate Professor, Department of Internal Medicine №1, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MOH of Ukraine, Ternopil, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-9687-1219>

Naumova Lyudmyla - PhD, MD, Associate Professor, Department of Internal Medicine №1, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of MOH of Ukraine, Ternopil, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-3135-3509>



*Дата першого надходження рукопису до видання: 17.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 07.06.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

ВИВЧЕННЯ АГРЕГАЦІЇ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ В ГРУПІ ПАЦІЄНТІВ З КОМБІНОВАНИМ УРАЖЕННЯМ ВИСХІДНОЇ АОРТИ ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ З УРАХУВАННЯМ СТАТІ ПАЦІЄНТІВ

Жеков І.І.

Державна установа «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

Ключові слова: гендерні особливості, аневризма аорти, ішемічна хвороба серця, супутня патологія, коморбідність.

Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 2 (118). С. 36-40.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.6

E-mail:
igor.zhekov@gmail.com

Резюме. Мета дослідження – встановити агрегацію супутньої патології та її вплив на результати хірургічного лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця та аневризмою висхідної аорти залежно від статі.

Матеріал і методи. У дослідження увійшли 341 пацієнт з аневризмами аорти та ІХС. Хворих розподілили за статтю: основна група – 241 пацієнт із поєднаними або етапними втручаннями на аорті та КШ, група порівняння – 100 пацієнтів з аневризмами аорти без ІХС. У даний аналіз увійшли 46 пацієнтів з корекцією аневризми висхідної аорти та КШ: 23 (50,0%) жінки і 23 чоловіки; пацієнти з розширювальною аневризмою були виключені.

Результати. Жінки були децю старші ($64,7 \pm 7,3$ проти $61,0 \pm 8,5$ року; $p=0,121$) та мали вищий ІМТ ($30,7 \pm 6,1$ проти $28,2 \pm 4,7$; $p=0,127$). Середній діаметр аневризми не відрізнявся ($56,8 \pm 10,8$ проти $54,4 \pm 12,6$ мм; $p=0,492$). Частота АГ – 8 (34,7%) у кожній групі і ЦД 2-го типу – 1 (4,3%) у кожній була однаковою. ІМ в анамнезі відзначено лише в чоловіків – 3 (13,0%). Захворювання травної та сечовидільної систем частіше спостерігались у чоловіків (5 і 7 проти 1 і 3), хронічні захворювання легень – у жінок (3 проти 2). Патологія ШЗ і варикозна хвороба відзначались лише у жінок (1 і 4). Ожиріння I-III ст. частіше реєстрували у жінок (15), надмірну масу тіла – у чоловіків (10 проти 4).

Висновки. У пацієнтів з аневризмою висхідної аорти та ІХС виявлено гендерні відмінності супутньої патології: у жінок частіше реєстрували ожиріння (I-III ст.), патологію щитоподібної залози та варикозну хворобу, у чоловіків – перенесений ІМ і захворювання сечовидільної та гастроінтестинальної систем. За наявності більшої коморбідності у жінок, інтраопераційні показники та частота ранніх післяопераційних ускладнень не мали гендерних відмінностей ($p>0,05$), що свідчить про відсутність впливу коморбідності на ранні хірургічні результати в межах вибірки та обґрунтовує необхідність подальших досліджень.

STUDY OF THE AGGREGATION OF COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH COMBINED ASCENDING AORTIC PATHOLOGY AND ISCHEMIC HEART DISEASE WITH CONSIDERATION OF SEX DIFFERENCES

Zhekov I.I.

Key words: sex differences, aortic aneurysm, ischemic heart disease, comorbid pathology, comorbidity.

Bukovinian Medical Herald. 2026.
V. 30, № 2 (118). P. 36-40.

Resume. To determine the aggregation of comorbidities in patients with ascending aortic aneurysm and ischemic heart disease (IHD) and to assess their impact on surgical outcomes.

Materials and Methods. The study included 341 patients with aortic aneurysms and coronary artery disease (CAD). Patients were stratified by sex: the main group comprised 241 patients who underwent concomitant or staged aortic surgery and coronary artery bypass grafting (CABG), while the comparison group included 100 patients with aortic aneurysms without CAD. The present analysis included 46 patients who underwent ascending aortic aneurysm repair combined with CABG: 23 (50.0%) women and 23 men; patients with aortic dissection were excluded.

Results. Women were slightly older (64.7 ± 7.3 vs. 61.0 ± 8.5 years; $p = 0.121$) and had a higher body mass index (30.7 ± 6.1 vs. 28.2 ± 4.7 ; $p = 0.127$). The

mean aneurysm diameter did not differ (56.8 ± 10.8 vs. 54.4 ± 12.6 mm; $p = 0.492$). The prevalence of arterial hypertension (8 (34.7%) in each group) and type 2 diabetes mellitus (1 (4.3%) in each group) was similar. A history of myocardial infarction was observed only in men (3 (13.0%). Gastrointestinal and genitourinary diseases were more frequent in men (5 and 7 vs. 1 and 3, respectively), whereas chronic lung diseases were slightly more common in women (3 vs. 2). Thyroid disorders and varicose vein disease were observed only in women (1 and 4). Obesity (grades I–III) was more frequent in women (15), while overweight was more common in men (10 vs. 4).

Conclusions. In patients with ascending aortic aneurysm and CAD, sex-related differences in comorbidity were identified: women more often had obesity (grades I–III), thyroid disease, and varicose vein disease, whereas men more frequently had prior myocardial infarction and gastrointestinal and genitourinary disorders. Despite greater comorbidity in women, intraoperative parameters and the incidence of early postoperative complications did not differ by sex ($p > 0.05$), indicating no impact of comorbidity on early surgical outcomes within this cohort and supporting the need for further studies.

Вступ. Аневризми висхідної аорти в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) залишаються однією з найбільш складних категорій патології у сучасній кардіохірургії, що зумовлено як технічною складністю втручань, так і високою частотою супутніх захворювань у цієї когорти пацієнтів. Наявність коморбідної патології суттєво впливає на перебіг перед- та післяопераційного періодів, ризик ускладнень і віддалені результати лікування, особливо в умовах комбінованих хірургічних втручань на аорті та коронарних артеріях [1].

Останніми роками зростає інтерес до вивчення гендерних особливостей результатів хірургічного лікування аневризм висхідної аорти. Низка досліджень продемонструвала відмінності між чоловіками та жінками щодо віку на момент операції, профілю супутніх захворювань, морфологічних характеристик аорти та післяопераційних результатів [2, 3, 4]. Зокрема, жінок частіше оперують у старшому віці та мають більшу поширеність супутніх метаболічних і системних порушень, що потенційно може впливати на перебіг лікувального процесу [5].

Водночас, дані літератури щодо впливу статі на результати комбінованих втручань при аневризмах висхідної аорти із супутньою ІХС залишаються суперечливими. За результатами великих ретроспективних аналізів та метааналізів, стать пацієнта не завжди є незалежним предиктором несприятливих результатів, однак структура та агрегація коморбідної патології можуть відігравати ключову роль у формуванні ризику ускладнень [6].

У зв'язку з цим актуальним є детальне вивчення супутньої патології у пацієнтів з аневризмою висхідної аорти та ІХС з урахуванням статі, а також її впливу на перебіг хірургічного лікування та ранні післяопераційні результати. Особливу цінність становить аналіз однорідної групи пацієнтів без розширення аорти, яким виконуються стандартизовані комбіновані втручання, що дозволяє мінімізувати вплив конфаундерів і зосередитись на ролі гендерних та коморбідних чинників.

Мета дослідження – встановити агрегацію

супутньої патології у пацієнтів з аневризмою висхідної аорти та ішемічною хворобою серця, та її вплив на результати хірургічного лікування.

Матеріал і методи. Дослідження проводилося на базі ДУ "Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України" у період з 2015 по 2024 рік. Проаналізовано медичні картки стаціонарного хворого (форма №003/о), дані ехокардіографії, коронарографії, комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням, виписки із медичної картки амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма №027/о). До вибірки дослідження увійшов 341 пацієнт з патологією аорти, включно з аневризмами та розширюючими аневризмами аорти. Дизайн дослідження полягав у розподілі хворих на дві групи. До основної групи увійшов 241 хворий з аневризмами аорти та ІХС, яким виконувались одночасні або етапні хірургічні втручання на аорті та коронарне шунтування (КШ). Групу порівняння склали 100 пацієнтів з аневризмами аорти, у яких в анамнезі ІХС не спостерігалася. У даний аналіз увійшли 46 пацієнтів з основної групи, яким виконували корекцію аневризм висхідної аорти в поєднанні з шунтуванням коронарних артерій. В аналіз були включені пацієнти з аневризмою висхідного відділу грудної аорти, виключені пацієнти з діагностованою розширюючою аневризмою аорти. Серед них 23 (50,0 %) жінки та 23 чоловіки, відповідно. Пацієнтів розподілено по групах за гендерною ознакою. Середній вік жінок становив ($64,7 \pm 7,3$) років, а середній вік чоловіків ($61,0 \pm 8,5$) років. Пацієнти взяли участь у дослідженні за власним бажанням, про що свідчить їх особистий підпис у інформованій згоді пацієнта на участь у дослідженні. Кожен пацієнт особисто був інформований щодо обов'язків і прав та можливості завершити дослідження у будь-який момент за його бажанням, без будь-яких наслідків та пояснення причин своїх дій.

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік пацієнтів-жінок становив ($64,7 \pm 7,3$) років, що було дещо вище порівняно з пацієнтами-чоловіками ($61,0 \pm 8,5$) років, однак статистично

Оригінальні дослідження

значущої різниці не виявлено ($p=0,121$). Індекс маси тіла також був вищим у жінок ($30,7 \pm 6,1$ проти $28,2 \pm 4,7$), без достовірної міжгрупової різниці ($p=0,127$). Середній діаметр аневризми висхідної аорти, за даними ехокардіографії, становив ($56,8 \pm 10,8$ мм) у жінок та ($54,4 \pm 12,6$ мм) у чоловіків ($p=0,492$). Тривалість стаціонарного лікування була коротшою у пацієток ($26,0 \pm 10,2$) ліжко-днів порівняно з чоловіками ($29,0 \pm 10,2$) ліжко-днів, проте без статистично значущої різниці ($p=0,324$). Фракція викиду лівого шлуночка не відрізнялася між групами і становила $52,4 \pm 9,5\%$ у жінок та $53,74 \pm 8,3\%$ у чоловіків ($p=0,613$). Водночас, об'ємні показники лівого шлуночка були більшими у чоловіків: кінцево-діастолічний об'єм — ($203,6 \pm 61,3$ мл проти $157,3 \pm 49,5$ мл) ($p=0,007$), тоді як кінцево-систолический об'єм становив ($91,5 \pm 27,7$ мл проти $77,8 \pm 32,9$ мл) відповідно, без досягнення статистичної значущості ($p=0,134$), (табл. 1).

Далі проводили аналіз частоти супутньої патології в учасників дослідження. Так, частота виникнення АГ - 8 (34,7%) випадків у кожній групі та цукрового діабету 2-го типу (ЦД) - 1 (4,3%) випадок у кожній групі були схожими в обох групах. Інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі спостерігався лише у чоловіків - 3 (13,0%) випадки. Захворювання травної та сечовидільної систем частіше траплялися в пацієтів-чоловіків (5 та 7 випадків відповідно), порівняно з 1 та 3 випадками у пацієтів-жінок. Хронічні захворювання легень дещо частіше траплялися в

пацієтів-жінок, ніж у пацієтів-чоловіків (3 випадки проти 2 у чоловіків). Захворювання щитоподібної залози та варикозне розширення вен нижніх кінцівок спостерігалися лише в пацієтів-жінок (1 та 4 випадки відповідно). Ожиріння I-III ступеня частіше виявлялося в пацієтів-жінок (15 випадків), тоді як надмірна маса тіла частіше траплялася в пацієтів-чоловіків (10 випадків, 4 жінки). Одна пацієтка перенесла протезування аортального клапана; один пацієнт-чоловік переніс операцію КШ, ще в 1 випадку виконували пластику коарктації аорти (КоА) заплатою, (табл. 2).

Аналіз ранніх післяопераційних ускладнень не продемонстрував статистично значущих гендерних відмінностей. Ускладнення з боку респіраторної системи зареєстровані по одному випадку в кожній групі ($p=1,00$). Геморагічні ускладнення, що потребували реторакотомії, відзначені в одній пацієтці-жінки та не спостерігалися у пацієтів-чоловіків ($p=0,31$). Порушення ритму серця виникли в 1 (4,3%) пацієтці та у 2 (8,7%) пацієтів-чоловіків; різниця була статистично незначущою ($p=1,00$). Усі випадки аритмій купіровані медикаментозно. Ускладнення з боку видільної системи, що потребували проведення діалізу, зафіксовані лише в одного пацієнта-чоловіка ($p=0,31$). У досліджуваній вибірці летальних випадків не зареєстровано (0% в обох групах), (табл. 3).

Таблиця 1

Кількісна та якісна характеристика досліджуваних пацієнтів

Показник	n 46 (100,0%), M±m		
	Пацієнти-жінки	Пацієнти-чоловіки	P
Кількість	23 (50,0%)	23 (50,0%)	-
Середній вік, pp	$64,7 \pm 7,3$	$61,0 \pm 8,5$	0,121
ІМТ	$30,7 \pm 6,1$	$28,2 \pm 4,7$	0,127
Розмір АВА (мм)	$56,8 \pm 10,8$	$54,4 \pm 12,6$	0,492
Кількість ліжко-днів	$26,0 \pm 10,2$	$29,0 \pm 10,2$	0,324
ФВ ЛШ (%)	$52,4 \pm 9,5$	$53,74 \pm 8,3$	0,613
КДО (мл)	$157,3 \pm 49,5$	$203,6 \pm 61,3$	0,007
КСО (мл)	$77,8 \pm 32,9$	$91,5 \pm 27,7$	0,134

Примітка: АВА - аневризма висхідної аорти.

Таблиця 2

Супутні та перенесені захворювання

Нозологія	Пацієнти- жінки	Пацієнти-чоловіки
Гіпертонічна хвороба	8	8
Цукровий діабет II типу	1	1
ІМ в анамнезі	-	3
Ураження гастроінтестинальної системи	1	5
Ураження сечовидільної системи	3	7
Хронічні захворювання легень	3	2
Захворювання щитоподібної залози	1	-
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	4	-
Ожиріння (I-III ст.)	15	8
Надлишкова маса тіла	4	10

Примітка: ІМ -інфаркт міокарда;

Таблиця 3

Характеристика ранніх ускладнень у післяопераційному періоді, у досліджуваних групах

Найменування ускладнення	Пацієнти-жінки	Пацієнти-чоловіки
Ускладнення, пов'язані з респіраторною системою	1	1
Ускладнення, пов'язані з геморагією	1	-
Порушення ритму серця	1	2
Ускладнення, пов'язані з видільною системою	-	1

Отримані результати свідчать, що в пацієнтів з аневризмою висхідної аорти без розшарування в поєднанні з ішемічною хворобою серця ранні результати комбінованого хірургічного лікування є, загалом, зіставними між жінками та чоловіками, незважаючи на відмінності в структурі супутньої патології. Це узгоджується із сучасними даними літератури, згідно з якими стать сама по собі не завжди є незалежним предиктором ранніх післяопераційних ускладнень після хірургії висхідної аорти [3].

Водночас, у представленій когорті простежується чітка тенденція до більшої агрегації супутньої патології в пацієнок жіночої статі, насамперед за рахунок вищої частоти ожиріння, захворювань щитоподібної залози та варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. Подібні спостереження неодноразово описані в попередніх дослідженнях, де жінки з аневризмами висхідної аорти частіше характеризувалися менш сприятливим коморбідним профілем та старшим віком на момент оперативного втручання [2, 4, 6]. Вважається, що саме сукупність супутніх захворювань, а не стать як така, може визначати перебіг періопераційного періоду та потенційний ризик ускладнень.

Особливу увагу заслуговує виявлена різниця в об'ємах лівого шлуночка: як у передопераційному, так і в інтраопераційному періодах КДО та КСО були достовірно більшими у чоловіків. Подібні морфофункціональні відмінності між статями описані й іншими авторами та можуть відображати різні механізми ремоделювання міокарда на тлі ІХС та аортальної патології [5]. При цьому відсутність різниці у фракції викиду ЛШЛ між групами вказує на збережену систолічну функцію в обох когортах, що могло сприяти сприятливим раннім результатам лікування.

Незважаючи на більш виражену коморбідність у жінок, інтраопераційні показники (тривалість операції, штучного кровообігу, час перетискання аорти, об'єм крововтрати) не відрізнялися статистично значуще між групами. Це підтверджує можливість застосування уніфікованих хірургічних підходів до лікування аневризми висхідної аорти в поєднанні з ІХС незалежно від статі пацієнтів, за умови ретельної передопераційної оцінки супутньої патології, що узгоджується з даними великих ретроспективних серій

та метааналізів [1, 7].

Разом з тим, невеликий обсяг вибірки обмежує можливість формування остаточних висновків щодо ролі окремих коморбідних факторів і потребує подальших досліджень на більших когортах пацієнтів для підтвердження виявлених тенденцій, зокрема у гендерному аспекті.

Висновки. У пацієнтів з аневризмою висхідної аорти та ішемічною хворобою серця відзначалась гендерна різниця в агрегації супутньої патології: у пацієнок-жінок частіше реєстрували ожиріння (I–III ст.), захворювання щитоподібної залози та варикозну хворобу вен нижніх кінцівок, тоді як у пацієнтів-чоловіків частіше спостерігались перенесений інфаркт міокарда та ураження сечовидільної й гастроінтестинальної систем. Незважаючи на більш виражену агрегацію супутніх захворювань у пацієнок жіночої статі, інтраопераційні показники (тривалість операції, час штучного кровообігу, час перетискання аорти, інтраопераційна крововтрата) не мали статистично значущих гендерних відмінностей ($p > 0,05$). Частота ранніх післяопераційних ускладнень була низькою та не відрізнялась між пацієнтами-жінками і пацієнтами-чоловіками ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність негативного впливу агрегації супутньої патології на ранні результати хірургічного лікування в межах даної вибірки та підкреслює необхідність подальших досліджень з більшим числом спостережень.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження доцільно спрямувати на аналіз агрегації супутньої патології в пацієнтів з аневризмою висхідної аорти та ішемічною хворобою серця з урахуванням статі та віку на більших репрезентативних вибірках, із залученням багатофакторного аналізу та оцінки віддалених результатів, що дозволить більш точно визначити прогностичне значення супутніх захворювань для перебігу післяопераційного періоду та оптимізувати індивідуалізовану хірургічну тактику.

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

- Robinson NB, Hameed I, Naik A, Ishtiaq MF, Rahouma M, Girardi LN, et al. Effect of Concomitant Coronary Artery Bypass Grafting on Outcomes of Ascending Aorta Replacement. *Ann Thorac Surg.* 2020 Dec;110(6):2041-46. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.070>. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32343949; PMCID: PMC7799918.
- Almendárez M, Formica F, Gutierrez Sáenz de Santamaría J, Avanzas P, Escalera A, Alvarez-Velasco R, et al. Sex-Related Differences in Life Expectancy Compared to General Population after Surgery for Ascending Aortic Aneurysm. *J Clin Med.* 2024 Aug

Оригінальні дослідження

4;13(15):4554. <https://doi.org/10.3390/jcm13154554>. PMID: 39124820; PMCID: PMC11313614.

3. Beller CJ, Farag M, Wannaku S, Seppelt P, Arif R, Ruhparwar A, et al. Gender-specific differences in outcome of ascending aortic aneurysm surgery. PLoS One. 2015 Apr 22;10(4):e0124461. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124461>. PMID: 25902057; PMCID: PMC4406687.

4. Jiang H, Xu H, Xu Z. Sex-related differences in outcome of thoracic aortic surgery. J Cardiothorac Surg. 2024 Apr 16;19(1):226. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02735-6>. PMID: 38627818; PMCID: PMC11020790.

5. Al-Tawil M, Friedrich C, Broll A, Salem M, Schoettler J, de Silva N, et al. Sex-based disparities in ascending aortic aneurysm surgery outcomes: a comprehensive analysis of 1148 consecutive patients with propensity-score matching. J Cardiothorac Surg. 2024 Jun 14;19(1):331. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02646-6>. PMID: 38877532; PMCID: PMC11177366.

6. Al-Tawil M, Geragotellis A, Alroobi A, Aboabdo M, Alaila D, Sulaiman WA, et al. Real World Sex Differences in Patients Undergoing Ascending Aortic Aneurysm Surgery-A Systematic Review and Meta-Analysis of Reconstructed Time-to-Event Data. J Clin Med. 2025 Mar 12;14(6):1908. <https://doi.org/10.3390/jcm14061908>. PMID: 40142725; PMCID: PMC11943001.

7. van Kampen A, Haunschild J, von Aspern K, Dietze Z, Misfeld M, Saeed D, et al. Sex-Related Differences After Proximal Aortic Surgery: Outcome Analysis of 1773 Consecutive Patients. Ann Thorac Surg. 2023 Dec;116(6):1186-93. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2022.05.039>. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35697115.

Відомості про авторів

Жеков І.І. – канд. мед. наук, лікар-хірург серцево-судинний, старший науковий співробітник відділу хірургічного лікування патології аорти, Державна установа «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М.М.Амосова Національної академії медичних наук України»; <https://orcid.org/0000-0002-9785-7777>; igor.zhekov@gmail.com.

Information about the authors

Zhekov I.I. - Candidate of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, Senior Research Fellow at the Department of Surgical Treatment of Aortic Pathology, State Institution "M.M. Amosov National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; <https://orcid.org/0000-0002-9785-7777>; igor.zhekov@gmail.com



Дата першого надходження рукопису до видання: 26.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 17.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.

MULTIOMIC PATTERN OF TMPRSS2 (RS12329760) GENE REGULATORY EFFECTS: MQTL, PQTL AND TUQTL IN COVID-19

Sokolenko M.O., Sydoruk L.P.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: COVID-19, TMPRSS2 gene (rs12329760), methylation quantitative trait loci (mQTL), protein quantitative trait loci (pQTL), transcript usage quantitative trait loci (tuQTL), serine protease, enzymes, mechanisms, inflammation, SARS-CoV-2.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 41-46.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.7

E-mail: sokolenko_maks@ukr.net
lsydorchuk@ukr.net

Objective – of the study was to analyse multiomic characteristics of TMPRSS2 (rs12329760) gene regulatory effects – mQTL, pQTL and tuQTL and to explore its potential implications for COVID-19-related molecular pathways.

Material and methods. Genotyping of the TMPRSS2 gene (rs12329760) locus was performed in 48 patients with a mild course and 72 patients with moderate-to-severe COVID-19. Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes, and allelic discrimination of the target SNP was conducted using RT-PCR. mQTL, pQTL and tuQTL associations of rs12329760 (TMPRSS2) were identified using the QTLbase database within a ± 10 Mb cis-window (chr21:42852497, hg19). Effect sizes (β), standard errors (SE), and p-values were extracted for each association. Gene and transcript annotation, including ENSG and ENST identifiers, were verified using the Ensembl (GRCh37/hg19 assembly) to ensure standardized gene nomenclature and accurate transcript-level mapping.

Results. In patients blood, rs12329760 of the TMPRSS2 gene was found to be associated with methylation changes at the MX1 locus (cg10833439), where the effective T allele suppressed mQTL activity ($\beta = -0.0086$; $p = 1.680e-4$). In the prefrontal cortex, rs12329760 showed a positive, although statistically insignificant, association with MX1 pQTL levels ($\beta = 0.0679 - 0.0588$; $p = 0.0539 - 0.0871$), indicating possible context-dependent proteomic modulation. In iPSC stem cells, rs12329760 of the TMPRSS2 gene was also found to be associated with 21 cis-regulatory transcript usage associations spanning 11 polymorphic loci. The variant demonstrated bidirectional tuQTL effects: suppression of BACE2 (ENST00000330333), MX1 (ENST00000486275; ENST00000619682) and C2CD2 (ENST00000482084) transcripts ($\beta = -0.5201 - 0.2906$; $p = 0.0075 - 8.660e-5$), while enhancing alternative isoforms of BACE2 (ENST00000491838), C2CD2 (ENST00000467074) and MX1 (ENST00000490220) transcripts ($\beta = 0.4545 - 0.2525$; $p = 0.0065 - 9.260e-4$).

Conclusions. Therefore, the multiomic analysis of mQTL, pQTL and tuQTL data confirms the functional significance of rs12329760 of the TMPRSS2 gene as a regulatory genetic modifier, and the detected bidirectional modulation of MX1 and other immune-related genes indicates its possible impact on antiviral response pathways associated with SARS-CoV-2 infection.

МУЛЬТИОМНИЙ ПАТЕРН РЕГУЛЯТОРНИХ ЕФЕКТІВ ГЕНА TMPRSS2 (RS12329760): MQTL, PQTL ТА TUQTL ПРИ COVID-19

Соколенко М.О., Сидорчук Л.П.

Ключові слова: COVID-19, ген TMPRSS2 (rs12329760), локуси кількісних ознак метилювання (mQTL), локуси кількісних ознак білка (pQTL), локуси кількісних ознак використання транскрипту (tuQTL), серинова протеаза, ферменти, механізми, запалення, SARS-CoV-2.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 41-46.

Мета роботи – проаналізувати мультиомні характеристики регуляторних ефектів гена TMPRSS2 (rs12329760) – mQTL, pQTL та tuQTL, а також дослідити їх потенційний вплив на молекулярні шляхи, пов'язані з COVID-19.

Матеріал і методи. Генотипування локусу гена TMPRSS2 (rs12329760) проведено в 48 пацієнтів з легким перебігом та 72 пацієнтів із COVID-19 середнього та важкого ступеня. Геномну ДНК екстраговано з лейкоцитів периферичної крові, а аельну дискримінацію цільового SNP проведено за допомогою RT-PCR. Асоціації mQTL, pQTL та tuQTL гена rs12329760 (TMPRSS2) ідентифіковані за допомогою бази даних QTLbase у межах cis-вікна ± 10 Мб (chr21:42852497, hg19). Для кожної асоціації були отримані розміри ефектів (β), стандартні помилки (SE) та р-значення. Анотацію генів та транскриптів, включаючи ідентифікатори ENSG та ENST, перевірено за допомогою Ensembl (GRCh37/hg19) для забезпечення

Оригінальні дослідження

стандартизованої номенклатури генів та точного картування на рівні транскриптів.

Результати. Виявлено, що у крові хворих rs12329760 гена TMPRSS2 пов'язаний зі змінами метилювання в локусі MX1 (cg10833439), де ефективний алель T пригнічував активність mQTL ($\beta = -0,0086$; $p = 1,680e-4$). У префронтальній корі rs12329760 показав позитивний, хоча й статистично незначущий, зв'язок із рівнями MX1 pQTL ($\beta = 0,0679 - 0,0588$; $p = 0,0539 - 0,0871$), що вказує на можливу контекстно-залежну протеомну модуляцію. У стовбурових клітинах iPSC також було виявлено, що rs12329760 гена TMPRSS2 пов'язаний з 21 асоціацією використання цис-регуляторного транскрипту, що охоплюють 11 поліморфних локусів. Варіант продемонстрував двонаправлені ефекти tuQTL: пригнічення транскриптів VACE2 (ENST00000330333), MX1 (ENST00000486275; ENST00000619682) та C2CD2 (ENST00000482084) ($\beta = -0,5201 - 0,2906$; $p = 0,0075 - 8,660e-5$), одночасно посилюючи альтернативні ізоформи транскриптів VACE2 (ENST00000491838), C2CD2 (ENST00000467074) та MX1 (ENST00000490220) ($\beta = 0,4545 - 0,2525$; $p = 0,0065 - 9,260e-4$).

Висновки. Таким чином, мультиомний аналіз даних mQTL, pQTL та tuQTL підтверджує функціональне значення rs12329760 гена TMPRSS2 як регуляторного генетичного модифікатора, а виявлена двонаправлена модуляція MX1 та інших імуноасоційованих генів вказує на її можливий вплив на шляхи протівірусної відповіді, пов'язані з інфекцією SARS-CoV-2.

Introduction. The COVID-19 pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has upended the daily life of individuals around the world, with historic numbers of cases, deaths and profound socioeconomic disruption worldwide [1, 2]. Among different genes potentially involved in COVID-19, the association between the polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system-related genes, i.e., ACE2 and TMPRSS2 and the severity of COVID-19 disease have been the most investigated [3]. In fact, ACE2 rs2285666 and TMPRSS2 rs12329760 single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been investigated in several studies, although their results are controversial. Some studies have correlated the T (A) allele of the TMPRSS2 rs12329760 [4] SNPs with lower severity of COVID-19 in an Indian population.

The rs12329760 variant of the TMPRSS2 gene is located in the coding part of the gene. According to the predictions of some bioinformatics software, this variant can decrease enzyme activity and stability; hence activation of the SARS-CoV-2 and its entry into host cells are diminished [5]. Therefore, this variant has been predicted to have a protective effect against SARS-CoV-2 infection. Interestingly, this variant has been proposed as one of the candidate gene variants in justifying the high incidence and COVID-19-related mortality rate in the Italian population compared to the other European and Asian countries [6]. The gene encoding TMPRSS2 is located on chromosome 21 at 21q22.3. It is highly polymorphic, considering the variations in frequencies according to the studied population, and the literature presents two SNPs as potential modulators of the infectious process caused by SARS-CoV-2: rs2070788 and rs12329760 [7]. rs12329760 is characterized by a substitution of the T allele for C at position 589 of the gene, a promoter region, and is therefore classified as a missense mutation, replacing a valine with a methionine at position 160, the T allele appears to be related to lower expression of the TMPRSS2 protein, with moderate catalytic activity

[8].

Existing systems science approaches allow us to consider genetic variants not only as structural changes in proteins, but also as regulatory factors that affect the multilevel organization of gene expression. Accordingly, the analysis of mQTL (methylation quantitative trait loci), pQTL (protein quantitative trait loci) and tuQTL (transcript usage quantitative trait loci) opens up the possibility of qualitatively assessing the impact of SNPs on epigenetic modifications and alternative transcript usage [9]. Despite the availability of data on eQTL effects of TMPRSS2 [10], a comprehensive multiomic characterization of mQTL, pQTL and tuQTL effects of rs12329760 in the context of COVID-19 is practically absent. Thus, there is a need for a systems study that will combine genetic, transcriptomic and proteomic levels to clarify the functional role of rs12329760.

The aim of the study was to analyse multiomic characteristics of TMPRSS2 (rs12329760) gene regulatory effects – mQTL, pQTL and tuQTL and to explore its potential implications for COVID-19-related molecular pathways.

Research materials and methods.

Identification of Genetic Polymorphisms. Genotyping of the TMPRSS2 (rs12329760) locus was performed in 72 patients with moderate to severe COVID-19 and 48 patients with mild disease. Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using the Thermo Scientific™ GeneJET™ Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit following the manufacturer's instructions, and allelic discrimination of the targeted SNP was performed using RT-PCR. mQTL, pQTL, and tuQTL associations of rs12329760 (TMPRSS2) were identified using the QTLbase database within a ± 10 Mb cis-window (chr21:42852497, hg19). Effect sizes (β), standard errors (SE), and p-values were extracted for each association. Gene and transcript annotations, including ENSG and ENST identifiers, were verified using Ensembl (GRCh37/hg19 assembly) to ensure standardized gene

nomenclature and accurate mapping at the transcript level.

The study was conducted in accordance with international ethical and bioethical principles in accordance with ICH-GCP standards, the Declaration of Helsinki (1964 as amended), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), and current Ukrainian legislation. The study protocol was reviewed and approved by the Bioethics Committee of the Bukovina State Medical University (Protocol No. 2, October 2025). Written informed consent was obtained from all participants before inclusion in the study.

Statistical Analysis. All statistical analyses were performed in accordance with contemporary biomedical research standards using Statistica 13.0 software (StatSoft Inc., USA; license No. JPZ804I382130ARCN10-J). The χ^2 (Pearson) test was employed to assess differences in genotype frequency distributions. The significance of differences between independent samples with approximately normal distributions was evaluated using Student's t-test, whereas the Wilcoxon–Mann–Whitney U test was applied for non-normally distributed data. Statistical significance was accepted at $p < 0.05$.

Results and their discussion. The heatmap of the methylation quantitative trait locus (mQTL) rs12329760 of the *TMPRSS2* gene in blood, in interaction with the *MX1* gene within a single association (cis-regulation) region (\pm

10M; chr21:42852497 (hg19)), is shown in Figure 1. The rs12329760 variant of the *TMPRSS2* gene suppresses the mQTL activity of the *MX1* gene (cg10833439 (chr21:42793818)) in blood through the effective T allele of interaction ($\beta = -0,0086$; $SE = 0,0021$; $p = 1,680e-4$).

The protein quantitative trait locus (pQTL) rs12329760 of the *TMPRSS2* gene in the prefrontal cortex, in interaction with the *MX1* gene within two associations via cis-regulation (\pm 10M region; chr21:42852497 (hg19)), is shown in Figure 2. The rs12329760 variant of the *TMPRSS2* gene enhances the activity of the pQTL locus of the *MX1* gene (P20591 (chr21:42792231-42831141)) in the prefrontal cortex through the effective T allele of interaction; however, the association is not statistically significant ($\beta = 0,0679-0,0588$; $SE = 0,0344$; $p = 0,0539-0,0871$).

The transcript usage quantitative trait loci (tuQTL) rs12329760 of the *TMPRSS2* gene in iPSC stem cells, in association with 11 gene polymorphisms through 21 cis-regulatory interactions (\pm 10M region; chr7:150690079 (hg19)), are presented in Figure 3.

The list of Ensembl genes (ENSG), including merged transcripts (ENST) with coding sequences within the tuQTL gene loci interacting with *TMPRSS2* via rs12329760 in iPSC stem cells, is provided in Table 1. Transcripts belonging to the same gene identifier (*MX1*,

mQTL for rs12329760 (+/- 10M region)

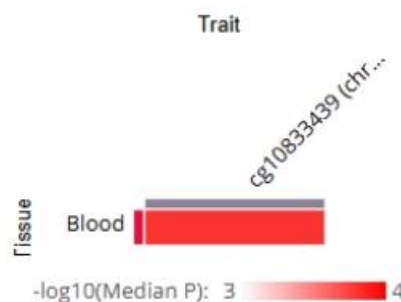


Fig. 1. Heatmap visualization of the methylation quantitative trait locus (mQTL) for dbSNP: rs12329760 of the *TMPRSS2* gene in blood, in interaction with the *MX1* gene within a single association (cis-regulation) region (\pm 10M; chr21:42852497 (hg19)). The color intensity of each cell corresponds to the mQTL median $-\log_{10}$ (Median P)

pQTL for rs12329760 (+/- 10M region)

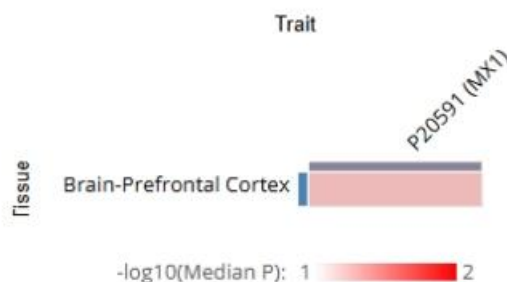


Fig. 2. Heatmap of the protein quantitative trait locus (pQTL) for dbSNP: rs12329760 of the *TMPRSS2* gene in the prefrontal cortex, in interaction with the *MX1* gene within two associations via cis-regulation (\pm 10M region; chr21:42852497 (hg19)). The color intensity of each cell corresponds to the pQTL median $-\log_{10}$ (Median P)

Оригінальні дослідження

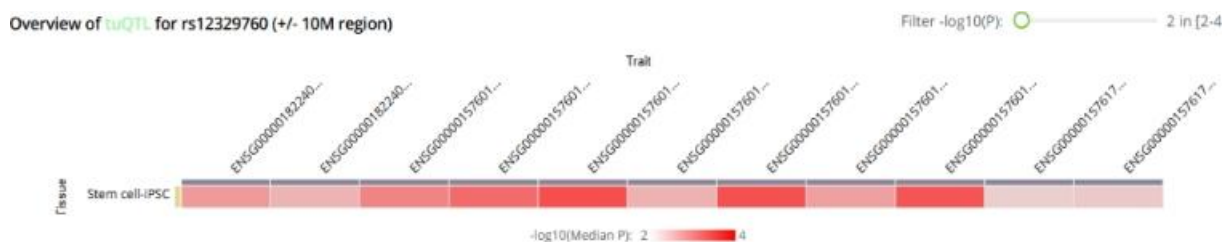


Fig. 3. Heatmap of transcript usage quantitative trait loci (tuQTL) for dbSNP: rs12329760 of the TMPRSS2 gene in iPSC stem cells, in association with 11 gene polymorphisms and 21 associations (via cis-regulation) ($\pm 10M$ region; chr7:150690079 (hg19)). The color intensity of each cell corresponds to the tuQTL median $-\log_{10}$ (Median P)

BACE2) differ in transcription start and end sites, splicing events, and exon composition, and may give rise to substantially different proteins. Clusters of overlapping transcripts lacking coding sequences are annotated as separate genes. Transcripts overlapping within non-coding sequences (i.e., intronic regions or UTR – UnTranslated Region) are classified as distinct genes. The interaction of rs12329760 with transcripts of the MX1 gene (ENST00000486275; ENST00000619682;

ENST00000486275), BACE2 (ENST00000330333), and C2CD2 (ENST00000482084) was associated with suppression of their activity ($\beta=-0,5201/-0,2906$; $p=0,0075-8,660e-5$). In contrast, interaction of rs12329760 with other transcripts of the MX1 gene (ENST00000490220; ENST00000490220) and the genes C2CD2 (ENST00000467074) and BACE2 (ENST00000491838) was accompanied by increased tuQTL activity ($\beta=0,4545-0,2525$; $p=0,0065-9,260e-4$).

Table 1

Transcript usage quantitative traits (tuQTL) of the TMPRSS2 gene (dbSNP: rs12329760) in iPSC stem cells

Gene influencing transcript usage	Effective allele of interaction.	Effect size β .	SE	P
MX1 (ENSG00000157601.grp_1.contained.ENST00000486275; chr21:42792232-42831141)	-	-0,4996- /-0,2906 /	0,1231- 0,1467	8,660e ⁻⁵ - 0,0052
MX1 ENSG00000157601.grp_1.contained.ENST00000490220; chr21:42792232-42831141	-	0,4057- 0,2830	0,1161- 0,0874	6,590e ⁻⁴ - 0,0015
MX1 ENSG00000157601.grp_1.contained.ENST00000619682; chr21:42792232-42831141	-	-0,5201	0,1473	5,860e ⁻⁴
MX1 ENSG00000157601.grp_2.contained.ENST00000486275; chr21:42792232-42831141	-	-0,4982-/- 0,4162/	0,1213- 0,1462	7,240e ⁻⁵ - 0,0052
MX1 ENSG00000157601.grp_2.contained.ENST00000490220; chr21:42792232-42831141	-	0,4345-0,2525	0,1280- 0,0892	9,260e ⁻⁴ - 0,0054
C2CD2 ENSG00000157617.grp_1.contained.ENST00000467074; chr21:43305222-43373999	-	0,4250	0,1535	0,0065
C2CD2 ENSG00000157617.grp_1.contained. ENST00000482084; chr21:43305222-43373999	-	-0,4222	0,1552	0,0075
BACE2 ENSG00000182240.grp_2.contained.ENST00000330333; chr21:42539729-42654445	-	-0,4722	0,1529	0,0025
BACE2 ENSG00000182240.grp_2.contained. ENST00000491838; chr21:42539729-42654445	-	0,4545	0,1559	0,0042

Note. SE (standard error) – standard error.

Based on the results obtained, it can be stated that various forms of interaction between genes that determine

the individual immune response and the TMPRSS2 gene in patients with COVID-19 are capable of forming complex

networks of regulatory connections, which in turn affect the clinical outcome of the disease. Specific changes in DNA methylation can qualitatively modify both the level of gene expression and the stability of transcripts and alternative splicing [11]. The diverse use of transcripts (tuQTL) determines the spectrum of protein isoforms that significantly differ in functional activity [12]. At the same time, proteomic variations (pQTL) directly demonstrated the level of functionally active molecules in target tissues quite clearly.

By conducting a study of the tissue-specific effects of rs12329760 in blood, brain and pluripotent stem cells (iPSC), we were able to characterize the systemic nature of the regulatory changes that occur during coronavirus disease. Taking into account the known neurotropic nature of SARS-CoV-2 and the numerous neurological complications that have been recorded in COVID-19 patients [13], analysis in brain tissue certainly has additional pathogenetic value. At the same time, the systemic immune response was reflected in the results of our study in the blood, and the identified iPSC models open up prospects for modern functional interpretation of genetic variants that can determine individual

characteristics of the course of COVID-19, as well as contribute to the formation of the basis for the creation of personalized approaches in predicting the risk of developing severe forms of the disease and effective therapeutic management.

Conclusions. Therefore, the multiomic analysis of mQTL, pQTL and tuQTL data confirms the functional significance of rs12329760 of the TMPRSS2 gene as a regulatory genetic modifier, and the detected bidirectional modulation of MX1 and other immune-related genes indicates its possible impact on antiviral response pathways associated with SARS-CoV-2 infection.

Prospects for further research. It is promising to combine multiomic data with clinical phenotypes of COVID-19 in order to assess the prognostic significance of this variant for the severity of the disease and to develop personalized approaches to risk stratification. An important direction also remains the analysis of interpopulation differences in allele frequency and its regulatory effects.

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

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Chow EJ, Uyeki TM, Chu HY. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nat Rev Microbiol.* 2023 Mar;21(3):195-210. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00807-9>
2. Sydoruk L, Sokolenko M, Škoda M, Lajcin D, Vyklyuk Y, Sydoruk R, et al. Management of Severe COVID-19 Diagnosis Using Machine Learning. *Computation.* 2025;13(10):238. <https://doi.org/10.3390/computation13100238>
3. Fernández-de-Las-Peñas C, Arendt-Nielsen L, Díaz-Gil G, Gómez-Esquer F, Gil-Crujeira A, Gómez-Sánchez SM, et al. Genetic Association between ACE2 (rs2285666 and rs2074192) and TMPRSS2 (rs12329760 and rs2070788) Polymorphisms with Post-COVID Symptoms in Previously Hospitalized COVID-19 Survivors. *Genes (Basel).* 2022 Oct 24;13(11):1935. <https://doi.org/10.3390/genes13111935>
4. Ravikanth V, Sasikala M, Naveen V, Latha SS, Parsa KVL, Vijayarathay K, et al. A variant in TMPRSS2 is associated with decreased disease severity in COVID-19. *Meta Gene.* 2021 Sep;29:100930. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100930>
5. Paniri A, Hosseini MM, Akhavan-Niaki H. First comprehensive computational analysis of functional consequences of TMPRSS2 SNPs in susceptibility to SARS-CoV-2 among different populations. *J Biomol Struct Dyn.* 2021 Jul;39(10):3576-93. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1767690>
6. Sokolenko M, Sydoruk L, Sokolenko A, Sydoruk R, Kamyshna I, Sydoruk A, et al. Antiviral Intervention of COVID-19: Linkage of Disease Severity with Genetic Markers FGB (rs1800790), NOS3 (rs2070744) and TMPRSS2 (rs12329760). *Viruses.* 2025;17(6):792. <https://doi.org/10.3390/v17060792>
7. Telles AFC, Menezes Junior BS, Dos Santos CA, Alves MRM, Sena LOC, Cipolotti R. Genetic Association Between TMPRSS2 Polymorphisms and COVID-19 Severity in Brazilian Health Workers. *Viruses.* 2025 Dec 5;17(12):1587. <https://doi.org/10.3390/v17121587>
8. de Andrade CC, Silva ATP, Vasconcelos LRS, Oliveira PRS, de Souza CDF, da Costa Armstrong A, et al. A Polymorphism in the TMPRSS2 Gene Increases the Risk of Death in Older Patients Hospitalized with COVID-19. *Viruses.* 2022 Nov 18;14(11):2557. <https://doi.org/10.3390/v14112557>
9. Dong XX, Chen DL, Chen HM, Li DL, Hu DN, Lanca C, et al. DNA methylation biomarkers and myopia: a multi-omics study integrating GWAS, mQTL and eQTL data. *Clin Epigenetics.* 2024 Nov 13;16(1):157. <https://doi.org/10.1186/s13148-024-01772-1>
10. Соколенко М, Сидорчук Л. Тканинно-специфічна eQTL-модульована регуляція варіанта TMPRSS2 (rs12329760) та його потенційна роль у сприйнятливості до COVID-19. *ScienceRise: Medical Science.* 2025 Dec 4;65:24-9. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2025.348232>
11. Wang N, Hu Y, Wang Z. Regulation of alternative splicing: Functional interplay with epigenetic modifications and its implication to cancer. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2023 Sep 12:e1815. <https://doi.org/10.1002/wrna.1815>
12. Kubota N, Suyama M. Mapping of promoter usage QTL using RNA-seq data reveals their contributions to complex traits. *PLoS Comput Biol.* 2022 Aug 29;18(8):e1010436. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010436>
13. Ahmad SJ, Feigen CM, Vazquez JP, Kobets AJ, Altschul DJ. Neurological Sequelae of COVID-19. *J Integr Neurosci.* 2022 Apr 6;21(3):77. <https://doi.org/10.31083/j.jin2103077>

Information about the authors

Sokolenko M.O. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. e-mail: sokolenko_maks@ukr.net.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7150-7146>

Sydorchuk L.P. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. e-mail: lsydorchuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>

Оригінальні дослідження

Відомості про авторів

Соколенко М.О. – канд.мед.наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. e-mail: sokolenko_maks@ukr.net.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7150-7146>

Сидорчук Л.П. – д-р мед. наук, професор, завідувачка кафедри сімейної медицини, Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. e-mail: lsydorchuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>



*Дата першого надходження рукопису до видання: 18.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 05.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

АКТИВАЦІЯ C-FOS ГЕНА У НЕЙРОНАХ ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ ПРИ ДОВГОТРИВАЛІЙ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Чайковська В.Р., Довгань О.В.

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

Ключові слова: гіпоталамус, c-Fos, етанол, нейрон.

Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 2 (118). С. 47-55.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.8

E-mail: a000147@vntu.edu.ua

Мета дослідження – виявити особливості експресії гена c-fos та щільності c-Fos-імунопозитивних нейронів у ядрах гіпоталамуса щурів під час алкогольної інтоксикації для з'ясування нейробіологічних механізмів дії алкоголю.

Матеріал і методи. Експериментальне дослідження проведено на 24 гризунах чистої лінії Wistar 270-300 г, віком 3-4 місяці, під час гострої алкогольної інтоксикації та на тлі алкогольної залежності. Аналізували зрізи головного мозку, що відповідали координатам AP: [-1,3 до -2,8] мм від лінії брегми. У дослідженні застосували патофізіологічний аналіз для моделювання гострої алкогольної інтоксикації та хронічної алкогольної залежності в щурів. Гістологічний метод використано для вивчення структур гіпоталамуса на світлооптичному бінокулярному мікроскопі. Імуногістохімічний підхід дозволив визначити експресію гена c-fos за допомогою поліклональних антитіл проти білка c-Fos у гістологічних зрізах головного мозку.

Результати. Використано метод імуногістохімічного виявлення c-fos експресії генів за допомогою поліклональних антитіл проти c-Fos-протеїну в зрізах головного мозку. Це дало можливість встановити особливості змін кількості й щільності c-Fos-імунопозитивних нейронів ядер гіпоталамуса в різних експериментальних групах тварин. Найбільш виражені зміни кількісних показників c-Fos-імунопозитивних нейронів у групі щурів із гострою алкогольною інтоксикацією (ГАІ) виявлено на рівнях -1,3/-2,8 мм у паравентрикулярному ядрах (PaAP/PaMP) та латеральному ядрах (LHD/LHV), де їхня кількість зростала на 44-68 %, а показники супраоптичного ядра (SO) зросли на 16%. У ядрах дорсомедіальне гіпоталамічне (DMD) та вентромедіальних гіпоталамічних (VMHD/VMHV) гіпоталамуса відзначено підвищення на 30 – 49 %. Натомість, у групі хронічної алкогольної залежності (ХАЗ) спостерігалось зниження кількості таких нейронів на рівнях -1,3/-2,8 мм у ядрах PaAP/PaMP, SO, LHD/LHV та DMD на 39 – 68 %. Водночас, у VMHD/VMHV ядрах гіпоталамуса показники становили лише 5 – 7 % порівняно з контрольною групою. У групі щурів із гострою алкогольною інтоксикацією (ГАІ) на рівнях -1,3 до -2,8 мм відзначено підвищену щільність c-Fos-імунопозитивних нейронів у паравентрикулярному ядрах (PaAP/PaMP), передньому гіпоталамічному ядрі (АН), латеральних гіпоталамічних ядрах (LHD/LHV), супраоптичному ядрі (SO), медіальному преоптичному ядрі (MPO), вентромедіальних гіпоталамічних ядрах (VMHD/VMHV), дорсомедіальному гіпоталамічному ядрі (DMD) та сірому горбу (ТС). Найвищі середні значення щільності зареєстровано в PaAP – (4,5 ± 0,8) одиниць та PaMP – (18,6 ± 2,5) мічених нейронів у тестовій ділянці на рівні -1,3 мм. У VMHD показник становив (15,2 ± 0,7) одиниць, у VMHV – (16,3 ± 0,7) одиниць. У вентральній частині латерального гіпоталамічного ядра (LHV) зафіксовано (11,4 ± 1,4) одиниць, тоді як у дорсальній частині (LHD) – (8,0 ± 1,3) мічених нейронів у тестовій ділянці на рівні -2,8 мм. Встановлений коефіцієнт кореляції був статистично значущим ($p < 0,05$), тоді, як у SO – (4,4 ± 1,4) клітин на рівнях -1,3 до -1,8 мм від лінії брегми показники істотно не відрізнялися від контрольних значень ($p > 0,05$). У групі щурів із хронічною алкогольною залежністю (ХАЗ) найбільш виражене зниження щільності c-Fos-імунопозитивних нейронів зафіксовано в ядрах PaAP – (1,4 ± 0,5) одиниць, SO – (2,3 ± 7,4) одиниць, PaMP – (6,1 ± 0,6) клітин, LHD – (1,1 ± 0,6) нейронів, LHV – (1,4 ± 0,5) клітин та DMD – (4,8 ± 0,9) на рівнях – (1,8 до -2,8) мм від лінії брегми.

Оригінальні дослідження

Встановлений коефіцієнт кореляції був статистично значущим ($p < 0,05$). Водночас, у ядрах VMHD ($11,1 \pm 2,2$) клітин та VMHV ($11,6 \pm 1,6$) нейронів на рівнях -2,3 до -2,8 мм від лінії брегми показники істотно не відрізнялися від контрольних значень ($p > 0,05$).

Висновки. Отже, за результатами дослідження можна стверджувати, що імуногістохімічний аналіз із використанням поліклональних антитіл проти c-Fos-протеїну підтвердив свою ефективність для виявлення змін експресії гена c-fos у нейронах гіпоталамуса при різних моделях алкогольного впливу. Встановлено достовірне підвищення кількості та щільності c-Fos-імунопозитивних нейронів при гострій алкогольній інтоксикації в більшості досліджених ядер гіпоталамуса. Найбільш виражені зміни спостерігалися в PaAP/PaMP та LHD/LHV (зростання на 44–68 %), а також у DMD та VMHD/VMHV відповідно на 30–49 %, ($p < 0,05$). У SO показники залишалися близькими до контрольних значень ($p > 0,05$). Однак через можливу хвилеподібну динаміку експресії c-Fos, ймовірно, зафіксовано саме фазу початкового зростання. Це дозволяє розглядати SO як “пізній” центр відповіді, та може бути цікавим для подальшого вивчення короточасних і швидкоплинних механізмів регуляції нейрональної активності. Виявлено значне зниження щільності c-Fos-імунопозитивних нейронів при хронічній алкогольній залежності у PaAP/PaMP, LHD/LHV та DMD (на 39–68 %) ($p < 0,05$). У VMHD та VMHV показники залишалися близькими до контрольних значень ($p > 0,05$), що може свідчити про часткове збереження функціональної активності цих ядер.

ACTIVATION OF THE C-FOS GENE IN HYPOTHALAMIC NEURONS OF RATS DURING ALCOHOL INTOXICATION

Chaikovska V.R., Dovgan O.V.

Key words: hypothalamus, c-Fos, ethanol, neuron.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 47-55.

Objective – to identify the features of c-fos gene expression and the density of c-Fos-immunopositive neurons in the hypothalamic nuclei of rats during alcohol intoxication to elucidate the neurobiological mechanisms of alcohol action.

Materials and methods. The experimental study was conducted on 24 pure Wistar rodents 270-300 g, aged 3-4 months during acute alcohol intoxication, and on the background of alcohol dependence. Brain slices were analyzed, corresponding to the AP coordinates: [-1.3 to -2.8] mm from the bregma line. The study used pathophysiological analysis to model acute alcohol intoxication and chronic alcohol dependence in rats. The histological method was used to study the structures of the hypothalamus on a light-optical binocular microscope. The immunohistochemical approach allowed us to determine the expression of the c-fos gene using polyclonal antibodies against the c-Fos protein in histological brain sections.

Results. The method of immunohistochemical detection of c-fos gene expression using polyclonal antibodies against c-Fos protein in brain slices was used. This made it possible to establish the features of changes in the number and density of c-Fos-immunopositive neurons of the hypothalamic nuclei in different experimental groups of animals. The most pronounced changes in the quantitative indicators of c-Fos-immunopositive neurons in the group of rats with acute alcohol intoxication (AAI) were detected at the levels of -1.3/-2.8 mm in the paraventricular nuclei (PaAP/PaMP) and lateral nuclei (LHD/LHV), where their number increased by 44-68%, and the indicators of the supraoptic nucleus (SO) increased by 16%. In the dorsomedial hypothalamic (DMD) and ventromedial hypothalamic (VMHD/VMHV) nuclei of the hypothalamus, an increase of 30–49% was observed. In contrast, in the chronic alcohol dependence (CAD) group, a decrease in the number of such neurons at the levels of -1.3/-2.8 mm in the PaAP/PaMP, SO, LHD/LHV and DMD nuclei by 39–68% was observed. At the same time, in the VMHD/VMHV nuclei of the hypothalamus, the indicators were only 5–7% compared to the control group. In the group of rats with acute alcohol

intoxication (AAI) at levels of -1.3 to -2.8 mm, an increased density of *c-Fos*-immunopositive neurons was observed in the paraventricular nucleus (PaAP/PaMP), anterior hypothalamic nucleus (AH), lateral hypothalamic nuclei (LHD/LHV), supraoptic nucleus (SO), medial preoptic nucleus (MPO), ventromedial hypothalamic nuclei (VMHD/VMHV), dorsomedial hypothalamic nucleus (DMD), and truncus striatum (TC). The highest average density values were recorded in PaAP 4.5 ± 0.8 units and PaMP 18.6 ± 2.5 labeled neurons in the test area at the level of -1.3 mm. In VMHD the indicator was 15.2 ± 0.7 units, in VMHV 16.3 ± 0.7 units. In the ventral part of the lateral hypothalamic nucleus (LHV) 11.4 ± 1.4 units were recorded, while in the dorsal part (LHD) 8.0 ± 1.3 labeled neurons in the test area at the level of -2.8 mm. The established correlation coefficient was statistically significant ($p < 0.05$). While in SO 4.4 ± 1.4 cells at the levels of -1.3 to -1.8 mm from the bregma line, the indicators did not differ significantly from the control values ($p > 0.05$). In the group of rats with chronic alcohol dependence (CAD), the most pronounced decrease in the density of *c-Fos*-immunopositive neurons was recorded in the nuclei PaAP 1.4 ± 0.5 units, SO 2.3 ± 7.4 units, PaMP 6.1 ± 0.6 cells, LHD 1.1 ± 0.6 neurons, LHV 1.4 ± 0.5 cells and DMD 4.8 ± 0.9 at the levels of -1.8 to -2.8 mm from the bregma line. The established correlation coefficient was statistically significant ($p < 0.05$). At the same time, in the nuclei VMHD (11.1 ± 2.2 cells) and VMHV (11.6 ± 1.6 neurons) at the levels of -2.3 to -2.8 mm from the bregma line, the indicators did not differ significantly from the control values ($p > 0.05$). **Conclusions.** Thus, the results of our study show that immunohistochemical analysis using polyclonal antibodies against *c-Fos* protein has confirmed its effectiveness for detecting changes in *c-fos* gene expression in hypothalamic neurons in various models of alcohol exposure. A significant increase in the number and density of *c-Fos*-immunopositive neurons was established in acute alcohol intoxication in most of the hypothalamic nuclei studied. The most pronounced changes were observed in PaAP/PaMP and LHD/LHV (increase by 44–68%), as well as in DMD and VMHD/VMHV by 30–49%, respectively, ($p < 0.05$). In SO, the indicators remained close to the control values ($p > 0.05$). However, due to the possible wave-like dynamics of *c-Fos* expression, we probably recorded the initial growth phase. This allows us to consider SO as an “late” response center, and may be interesting for further study of short-term and transient mechanisms of regulation of neuronal activity. A significant decrease in the density of *c-Fos*-immunopositive neurons was found in chronic alcohol dependence in PaAP/PaMP, LHD/LHV and DMD (by 39–68%) ($p < 0.05$). In VMHD and VMHV, the indicators remained close to the control values ($p > 0.05$), which may indicate partial preservation of the functional activity of these nuclei.

Вступ. Алкоголь є одним із найбільш поширених нейротропних речовин, здатних чинити як гострий, так і хронічний вплив на функціонування центральної нервової системи [1,2,3]. Відомо, що навіть одноразове введення етанолу може призводити до значних змін у нейрональній збудливості, тоді як тривале вживання формує стійкі нейробиологічні перебудови, що є основою толерантності, залежності та порушень поведінки [4, 5, 6]. Особливу увагу привертає гіпоталамус – філогенетично старий відділ проміжного мозку, який відіграє важливу роль у підтриманні сталості внутрішнього середовища й забезпеченні інтеграції функцій вегетативної, ендокринної та соматичної систем. Його ядра (паравентрикулярне, супраоптичне, вентромедіальне, дорсомедіальне та ін.) беруть участь у контролі гомеостатичних процесів, включно з регуляцією стресових реакцій, когнітивних поведінкових змін, харчової поведінки та водно-сольового балансу [7-11]. Для оцінки функціональної

активності нейронів широко застосовується маркер *c-Fos*, продукт експресії негайно-раннього гена *c-fos*, який індукується у відповідь на різноманітні фізіологічні та фармакологічні стимули (стрес, біль, алкоголь, нікотин). Виявлення *c-Fos*-імунопозитивних клітин дозволяє простежити активацію окремих гіпоталамічних ядер під впливом алкоголю та визначити відмінності між гострим і хронічним впливом [12-16]. Таким чином, аналіз експресії гена *c-fos* та щільності *c-Fos*-імунопозитивних нейронів у гіпоталамусі є важливим інструментом для розуміння нейробиологічних механізмів дії алкоголю та його ролі у формуванні патологічних змін у центральній нервовій системі.

Мета дослідження – виявити особливості експресії гена *c-fos* та щільності *c-Fos*-імунопозитивних нейронів в ядрах гіпоталамуса щурів під час алкогольної інтоксикації для з’ясування нейробиологічних механізмів дії алкоголю.

Оригінальні дослідження

Матеріал і методи. У дослідженні використано шурів чистої лінії Wistar масою 270-300 г, віком 3-4 місяці. Тварин утримували в лабораторних умовах для адаптації зі сталими показниками температури, вологості та з вільним доступом до води та їжі. Експерименти проведено з дотриманням 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. Усіх положень вище перелічених документів було дотримано, а також використано якомога меншу кількість тварин для отримання достовірних результатів. Тварин розподілили на три експериментальні групи по вісім шурів у клітці. Перша група – контрольна група тварин, які отримували ін'єкції фізіологічного розчину інтраперитонеально (n=8), друга група – моделювання гострої алкогольної інтоксикації (n=8), тварини отримували ін'єкції інтраперитонеально етанолу у дозі 2 г/кг 15 % розчину, та третя група – моделювання хронічної алкогольної залежності (n=8), тварини отримували розчин етилового спирту у вільному доступі протягом 30 діб. Перший тиждень – 5% розчин етанолу, 2-й тиждень – 10 %, 3-й тиждень – 15 %, 4-7 тижні – 20 %. У дослідженні застосовували фізіологічний аналіз для моделювання гострої алкогольної інтоксикації та хронічної алкогольної залежності в шурів. Гістологічний метод використано для вивчення структур гіпоталамуса на світлооптичному бінокулярному мікроскопі, оснащеного камерою. Імуногістохімічний метод із використанням поліклональних антитіл проти білка c-Fos та стандартної авідин-біотин-пероксидазної системи (АВС) дозволив виявити c-Fos-імунопозитивні ядра нейронів. Додавання діамінобензидину, як субстрату пероксидази, забезпечило темне забарвлення ядер, де накопичувався білок c-Fos. Межі аналізованих структур визначалися відповідно до атласу [17]. Аналізували зрізи, що відповідали координатам AP: [-1,3 до -2,8] мм від лінії брегми.

Щільність c-Fos-імунопозитивних нейронів (кількість мічених клітин на тест-площах зрізів мозку 200×200 мкм²) підраховували в ядрах гіпоталамуса: паравентрикулярному (PaAP/PaMP), передньому (AH), латеральних (LHV/LHD), супраоптичному (SO), медіальному преоптичному (MPO), вентромедіальних (VMHD/VMHV), дорсомедіальному (DMD), сірому горбу (TC) на рівнях від -1.3 до -2.8 мм від брегми за атласом. Середня щільність c-Fos-імунопозитивних нейронів у зрізі мозку товщиною 40 мкм на тест-площах розраховувалася по сім-вісім зрізів, отриманих від кожної тварини всіх трьох груп. Для кожної структури підраховували до 112 значень щільності мічених нейронів. Статистичну обробку даних

здійснювали за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), а також додатково застосовували post hoc-аналіз та критерій Манна-Уїтні U. Міжгрупові відмінності вважали статистично значущими при (p < 0,05).

Результати дослідження та їх обговорення. У контрольній групі тварин спостерігали середню щільність c-Fos-імунопозитивних нейронів (2-16 кл/зріз) у ядрах PaAP/PaMP, LHD/LHV, SO, DMD, VMHD/VMHV (рис. 1, 2). Найбільш виражені зміни кількісних показників c-Fos-імунопозитивних нейронів у групі шурів із гострою алкогольною інтоксикацією (GAI) виявлено на рівнях -1,3/-2,8 мм у ядрах PaAP – (4,5 ± 0,8) одиниць, F(1,14)=14,91, p=0, (ANOVA), по U=5,0, p=0 (Манна – Уїтні), (p < 0.001). SO – (4,4 ± 1,4) одиниць, F(1,14) = 31,02, p=0,3, (ANOVA), по U=22,5, p=0,3 (Манна – Уїтні), (p > 0,05). Зазвичай SO характеризується швидкою відповіддю на гострі подразники, такі як стрес, біль, гіпертензія, навчання їждобувних рухів [18-22]. За даними літератури, пік експресії c-Fos мРНК у супраоптичному ядрі (SON, PAV) зазвичай спостерігається у проміжку між 20 хв та 1 год після гострого подразника [23, 24]. У нашому дослідженні забір матеріалу проведено через 20–30 хв після введення етанолу, тобто у фазі набору піку, коли експресія ще не досягла максимального рівня, а лише розпочинала свій підйом. Це пояснює відносно нижчий відсоток активації, зафіксований у SON, який становив 16 %. Важливо підкреслити, що такий показник не свідчить про слабку реакцію, а відображає ранню фазу поступового зростання експресії, яка, ймовірно, досягла б значно вищих значень при пізнішій реєстрації. Білок c-Fos є раннім маркером нейрональної активації, який характеризується швидкою та транзиторною відповіддю на гострі подразники. У роботах Sanada, K. експресія c-Fos може досягати піку протягом перших хвилин після стимуляції, але вже через 10 хв рівень значно знижувався [25]. Таким чином, у нашій роботі, на момент відбору матеріалу, фаза пікової індукції c-Fos могла бути завершена, і ми могли реєструвати переважно залишковий рівень активації. Такий часовий зсув може пояснювати відносно нижчі показники індукції, порівняно з іншими дослідженнями, де фіксація проводилася ближче до моменту піку. Активація Fos у різних ділянках мозку може мати хвилеподібний характер і не відбувається одночасно у всіх структурах [26]. У PaMP – (18,6 ± 2,5) мічених нейронів (у тестовій ділянці на рівні -1,3 мм), F(1,14) = 72,2, p=0, (ANOVA), по U=0, p=0 (Манна – Уїтні), (p < 0.001). VMHD – (15,2 ± 0,7) од., F(1,14) = 62,36, p=0, (ANOVA), по U=0, p=0 (Манна – Уїтні), (p < 0.001). VMHV – (16,3 ± 0,7) од., F(1,14) = 58,3, p=0, (ANOVA), по U=0, p=0 (Манна – Уїтні), (p < 0.001). DMD – (15,7 ± 1,3) клітин, F(1,14)=46,1, p=0, (ANOVA), по U=0,5, p=0 (Манна – Уїтні), (p < 0.001). LHD – (8,0 ± 1,3) мічених нейронів, F(1,14)=23,9, p=0, (ANOVA), по U=3, p=0 (Манна – Уїтні), (p < 0.001). LHV – (11,4 ± 1,4) одиниць (у тестовій ділянці на рівні

-2,8 мм), $F(1,14) = 60,48$, $p=0$, (ANOVA), по $U=0$, $p=0$ (Манна – Уїтні), ($p < 0,001$). У роботах Clark C. D., (2023) при повторному впливі стресу щури демонстрували посилене добровільне споживання алкоголю, що супроводжувалося активацією експресії c-Fos у вентромедіальному ядрі гіпоталамуса (VMHD/VMHV) та паравентрикулярному ядрі (PVH). Ця активація була більш вираженою у чутливих тварин, ніж у стійких, які зменшували споживання алкоголю після стресових впливів [27, 28, 29, 30]. У групі щурів із хронічною алкогольною залежністю (ХАЗ), порівняно з контролем, найбільш виражене зниження щільності c-Fos-імунопозитивних нейронів зафіксовано в ядрах PaAP – $(1,4 \pm 0,5)$ одиниць, $F(1,14)=11,29$, $p=0$, (ANOVA), по $U=8,5$, $p=0,01$ (Манна – Уїтні), ($p < 0,005$). Показники SO – $(2,3 \pm 7,4)$ одиниць, $F(1,14)=9,3$, $p=0$, (ANOVA), по $U=9,5$, $p=0,02$ (Манна – Уїтні), ($p < 0,005$). PaMP – $(6,1 \pm 0,6)$ клітин, $F(1,14)=143,1$, $p=0$, (ANOVA), по $U=0$, $p=0$ (Манна – Уїтні), ($p < 0,001$). LHD – $(1,1 \pm 0,6)$ нейронів, $F(1,14)=6,83$, $p=0,02$ (ANOVA), по $U=12$, $p=0,03$ (Манна – Уїтні), ($p < 0,005$), на рівні -2,12 мм. LHV –

$(1,4 \pm 0,5)$ клітин, $F(1,14)=36,6$, $p=0,0$, (ANOVA), по $U=1,5$, $p=0$ (Манна – Уїтні), ($p < 0,001$), на рівні -2,12 мм. DMD – $(4,8 \pm 0,9)$ одиниць, $F(1,14)=61,36$, $p=0$, (ANOVA), по $U=0$, $p=0$ (Манна – Уїтні), ($p < 0,005$) (на рівнях -1,8 до -2,8 мм від лінії брегми). Встановлений коефіцієнт кореляції був статистично значущим ($p < 0,05$). При хронічній залежності встановлено пригнічення активації у вищеперахованих гіпоталамічних ядрах, що відображає процеси нейрональної адаптації. Зниження показників у гіпоталамічних структурах узгоджується з даними літератури, які описують подібні зміни при повторних епізодах гіпоглікемії [31]. Це свідчить про універсальні механізми адаптації мозку до тривалого патологічного впливу. Водночас, у ядрах VMHD – $(11,1 \pm 2,2)$ клітин, $F(1,14)=11,29$, $p=0$, (ANOVA), по $U=24$, $p=0,4$ (Манна – Уїтні), та у VMHV – $(11,6 \pm 1,6)$ нейронів, $F(1,14)=1,53$, $p=0,2$ (ANOVA), по $U=21,5$, $p=0,5$ (Манна – Уїтні), ($p > 0,005$) (на рівнях -2,3 до -2,8 мм від лінії). При тривалому впливі алкоголю в нашій роботі незначне зниження експресії c-Fos у ядрах VMHD/V самців може свідчити про наявність стійких

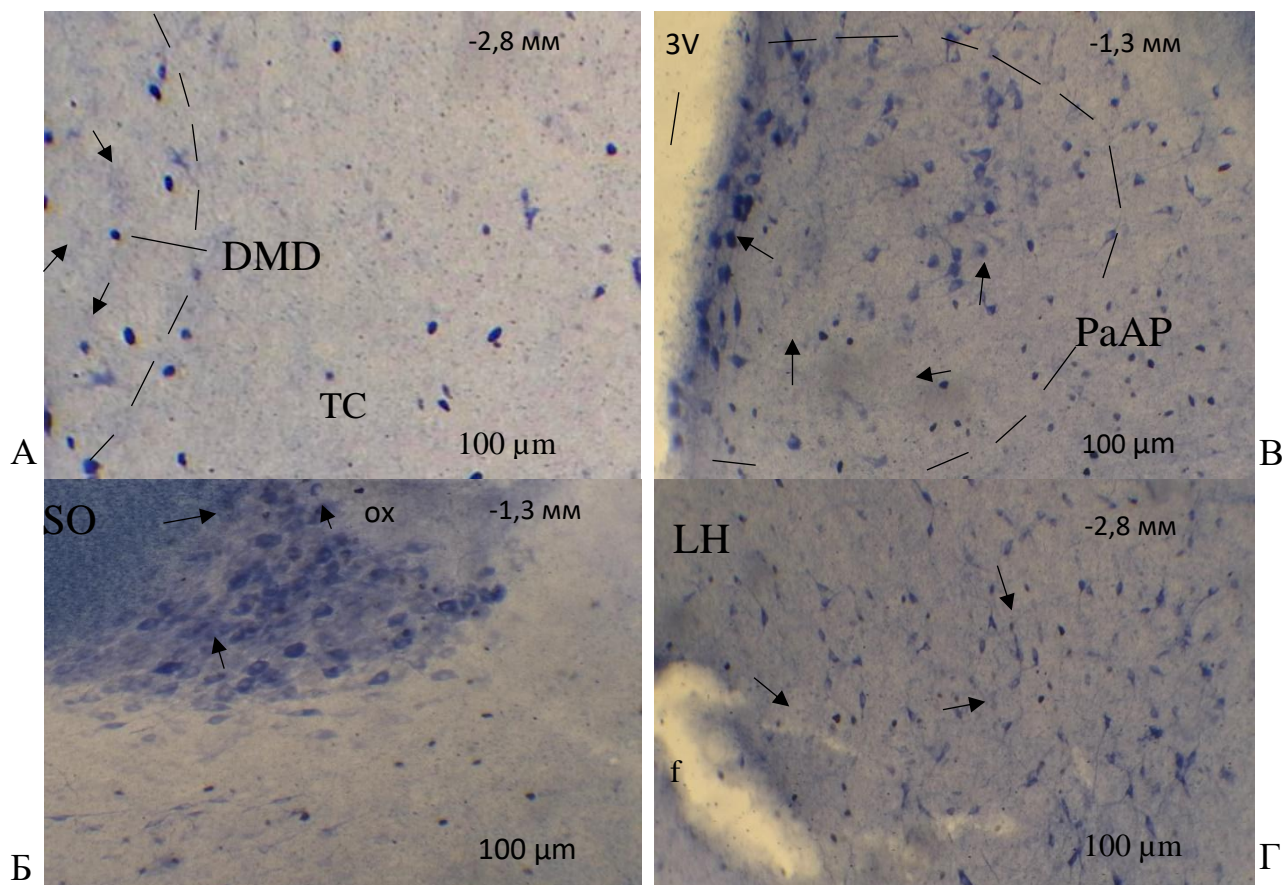


Рис.1. Мікрофотографії c-Fos-імунореактивних нейронів у різних структурах гіпоталамуса мозку щурів при різній алкогольній експозиції: фронтальні рівні -1,3 (А-Г) від брегми. Чорними стрілочками позначені c-Fos-імунопозитивні ядра мічених нейронів. Позначення структур: f – склепіння; DMD – дорсомедіальне гіпоталамічне ядро, задня частина; LHD/LHV – дорсальна й вентральна частини латерального гіпоталамічного ядра; ox – оптичний перехрест; PaAP – передня частина паравентрикулярного гіпоталамічного ядра; SO – супраоптичне ядро; TC – сірий горб; 3V – 3-й шлуночок. Масштаб 100 мкм у рис. А-Г

Оригінальні дослідження

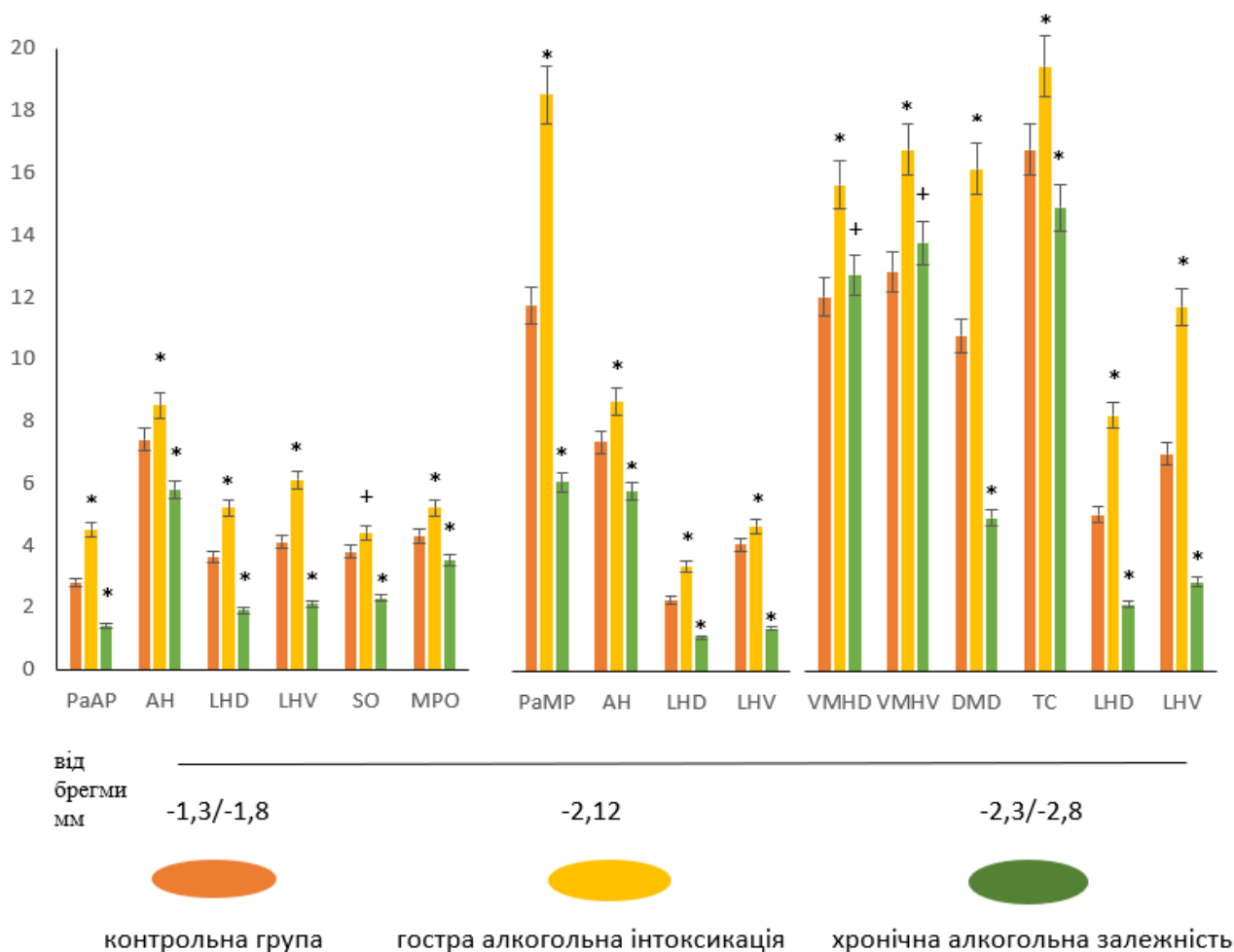


Рис. 2. Діаграми показників середньої щільності с-Fos-імунореактивних нейронів у різних структурах гіпоталамуса.

Помаранчеві, жовті, та зелені стовпчики – середня щільність, \pm похибка середнього с-Fos-імунопозитивних нейронів у різних структурах гіпоталамуса (на різних фронтальних рівнях від -1,3 мм до -2,8 мм від брегми, за атласом мозку щура на площі зрізів 200×200 мкм²) у контрольній групі, групи гострої алкогольної інтоксикації, та групи хронічної алкогольної залежності. Зірочками над стовпчиками вказані випадки вірогідних різниць ($p < 0,05$) середньої щільності мічених нейронів у структурах гіпоталамуса групи гострої алкогольної інтоксикації та групи щурів хронічної алкогольної залежності порівняно з контролем. Позначками (+) – випадки відмінностей ($p > 0,05$) показників у групи щурів гострої алкогольної інтоксикації та групи щурів хронічної алкогольної залежності від контрольних значень. Примітка: PaAP/PaMP – передня/медіальна частини паравентрикулярного ядра, AH – переднє ядро, LHD/LHV – дорсальна й вентральна частини латерального гіпоталамічного ядра; ox – оптичний перехрест; SO – супраоптичне ядро; MPO – медіальне преоптичне ядро; VMHD/VMHV – венстромедіальне гіпоталамічне ядро, задня/вентральна частини; TC – сірий горб DMD – дорсомедіальне гіпоталамічне ядро, задня частина.

компенсаторних механізмів, які запобігають різкому пригніченню нейрональної активності. Хронічне вживання алкоголю формує толерантність, що проявляється у компенсаторному зниженні активності або виснаженні нейронних тканин головного мозку. При хронічному впливі алкоголю процеси експресії с-Fos у ядрах VMHD/V можуть адаптуватися, знижуючи реактивність, або їх активація не є ключовою у підтриманні залежності.

Висновки. Імуногістохімічний аналіз із використанням антитіл проти с-Fos підтвердив свою ефективність як інструмент для оцінки нейрональної

активації гіпоталамуса при різних моделях алкогольного впливу. Гостра алкогольна інтоксикація (ГАІ) супроводжується значним підвищенням кількості та щільності с-Fos-імунопозитивних нейронів у більшості досліджених ядер: PaAP/PaMP та LHD/LHV зростання на 44–68 %, та DMD, VMHD/VMHV на 30–49 % відповідно, ($p < 0,05$), що свідчить про гіперреактивність нейрональних мереж, залучених до регуляції стресових, мотиваційних та поведінкових реакцій. Відсутність суттєвих змін у супраоптичному ядрі (SO), що не досяг рівня статистичної значущості ($p > 0,05$). При хронічній

алкогольної залежності (ХАЗ) встановлено зниження експресії c-Fos у найбільш чутливих гіпоталамічних ядрах PaAP, PaMP, SO, LHD/LHV та DMD на 39–68 %, ($p < 0,05$), що відображає адаптаційне пригнічення нейрональної активності та може свідчити про формування толерантності до тривалого алкогольного впливу. Відсутність суттєвих змін у вентромедіальних ядрах (VMHD/V) ($p > 0,05$). Отримані дані підтверджують, що білок c-Fos є чутливим маркером нейрональної активації, а характер його експресії відображає протилежні ефекти гострої та хронічної дії алкоголю – від активації до пригнічення. Вибірковість змін (відсутність реакції у SO при гострій інтоксикації та у VMH при хронічній залежності) демонструє, що алкоголь не рівномірно впливає на всі структури мозку, а формує специфічні патерни нейронної активності, які лежать в основі розвитку алкогольної поведінки та залежності.

Перспективи подальших досліджень. Пошук

фармакологічних або нейромодуляційних стратегій, які можуть нормалізувати дисбаланс активації/пригнічення в гіпоталамусі. Створення препаратів, що впливають на гіпоталамічні мережі, з метою зменшення тяги до алкоголю. Вдосконалення діагностики та персоналізованих підходів до лікування алкогольної залежності. Отримані результати демонструють вибірковість змін у різних ядрах – це може стати основою для створення "мапи алкогольної активаційної зміни" мозку. Така мапа була б надзвичайно корисною як у фундаментальних дослідженнях, так і в клінічній практиці.

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.

Список літератури

- Hardiany NS, Dewi PKK, Dewi S, Tejo BA. Exploration of neuroprotective effect from Coriandrum sativum L. ethanolic seeds extracts on brain of obese rats. *Sci Rep.* 2024;14(1):603. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51221-5>
- Huang J, Xiao L, Wei JX, Shu YH, Fang SQ, Wang YT, et al. Protective effect of arctigenin on ethanol-induced neurotoxicity in PC12 cells. *Mol Med Rep.* 2017;15(4):2235-40. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6222>
- West RK, Rodgers SP, Leasure JL. Neural Perturbations Associated With Recurrent Binge Alcohol in Male and Female Rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021;45(2):365-74. <https://doi.org/10.1111/acer.14529>
- O'Herron P, Summers PM, Shi AY, Kara P, Woodward JJ. In vivo two-photon imaging of neuronal and brain vascular responses in mice chronically exposed to ethanol. *Alcohol.* 2019;85:41-7. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2019.12.001>
- Licheri V, Jacquez BJ, Valenzuela CF, Brigman JL. Electrophysiological data showing the acute alcohol effect on neuronal excitability in the murine posterior parietal cortex. *Data Brief.* 2025;63:112160. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2025.112160>
- Thompson SM, Fabian CB, Ferranti AS, Joffe ME. Acute alcohol and chronic drinking bidirectionally regulate the excitability of prefrontal cortex vasoactive intestinal peptide interneurons. *Neuropharmacology.* 2023;238:109638. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109638>
- Savić B, Murphy D, Japundžić-Žigon N. The Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus in Control of Blood Pressure and Blood Pressure Variability. *Front Physiol.* 2022;13:858941. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.858941>
- Nakamura K. Central Mechanisms of Thermoregulation and Fever in Mammals. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2024;1461:141-59. https://doi.org/10.1007/978-981-97-4584-5_10
- Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol.* 2016;6(2):603-21. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>
- Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells.* 2023;12(23):2726. <https://doi.org/10.3390/cells12232726>
- Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech.* 2017;10(6):679-89. <https://doi.org/10.1242/dmm.026609>
- Bazovkina DV, Fursenko DV, Naumenko VS, Kulikov AV. The Role of C1473G Polymorphism in Mouse Tryptophan Hydroxylase 2 Gene in the Acute Effects of Ethanol on the c-fos Gene Expression and Metabolism of Biogenic Amines in the Brain. *Biochemistry.* 2023;88(3):291-302. <https://doi.org/10.1134/S000629792303001X>
- Ariyasiri K, Choi TI, Gerlai R, Kim CH. Acute ethanol induces behavioral changes and alters c-fos expression in specific brain regions, including the mammillary body, in zebrafish. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;109:110264. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110264>
- Genders SG, O'Shea R, Brunner S, Kofler B, Hale MW, van den Buuse M, et al. Altered c-Fos expression following alcohol intake in discrete brain regions of galanin 3 receptor knockout mice. *Behav Brain Res.* 2025;490:115640. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2025.115640>
- Li Y, Du S, Sun J, Guo Z, Zhang Q, Fan P, et al. C-Fos protein expression in the mouse brain: effects of nicotine aerosol. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2025;505:117588. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2025.117588>
- Dehkordi O, Rose JE, Millis RM, Mirzaei SA, Manaye KF, Jayam Trouth A, et al. Neuroanatomical Relationships between Orexin/Hypocretin-Containing Neurons/Nerve Fibers and Nicotine-Induced c-Fos-Activated Cells of the Reward-Addiction Neurocircuitry. *J Alcohol Drug Depend.* 2017;5(4):273. <https://doi.org/10.4172/2329-6488.1000273>
- The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates | ScienceDirect. (n.d.). Retrieved July 12, 2025. Available from: <https://www.sciencedirect.com/book/9780125476201/the-rat-brain-in-stereotaxic-coordinates>
- Cunningham JT, Grindstaff RJ, Grindstaff RR, Sullivan MJ. Fos immunoreactivity in the diagonal band and the perinuclear zone of the supraoptic nucleus after hypertension and hypervolaemia in unanaesthetized rats. *J Neuroendocrinol.* 2002;14(3):219-27. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1331.2001.00765.x>
- Ueta Y, Yamashita H, Kawata M, Koizumi K. Water deprivation induces regional expression of c-fos protein in the brain of

Оригінальні дослідження

inbred polydipsic mice. *Brain Res.* 1995;677(2):221-28. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00142-D](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00142-D)

20. Мороз ВМ, Йолтухівський МВ, Власенко ОВ. Латеральний гіпоталамус і префронтальна кора в організації довільних рухів. Вінниця-Київ: ЦНІТ ВДМУ; 1998. 181 с.

21. Yoltukhovskii MV. Fast ballistic food-procuring movements in rats: Phenomenology and probable controlling mechanisms. *Neurophysiology.* 1997;29(3):137-44.

22. Власенко ОВ, Довгань ОВ, Пілявський ОІ, Майський ВО, Мазніченко АВ. Зміни експресії c-fos та НАДФН-діафоразної активності в структурах гіпоталамуса щурів, пов'язані з харчовою депривацією та реалізацією оперантних їждобувних рухів. *НЕЙРОФІЗІОЛОГІЯ.* 2009;41(2):173-82.

23. Spencer CM, Houtp TA. Dynamics of c-fos and ICER mRNA expression in rat forebrain following lithium chloride injection. *Brain Res Mol Brain Res.* 2001;93(2):113-26. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(01\)00173-5](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(01)00173-5)

24. Barros VN, Mundim M, Galindo LT, Bittencourt S, Porcionatto M, Mello LE. The pattern of c-Fos expression and its refractory period in the brain of rats and monkeys. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:72. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00072>

25. Sanada K, Ueno H, Miyamoto T, Baba K, Tanaka K, Nishimura H, et al. AVP-eGFP was significantly upregulated by hypovolemia in the parvocellular division of the paraventricular nucleus in the transgenic rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2021;322(3):R161-R69. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00107.2021>

26. Morgan JI, Cohen DR, Hempstead JL, Curran T. Mapping patterns of c-fos expression in the central nervous system after seizure. *Science.* 1987;237(4811):192-97. <https://doi.org/10.1126/science.3037702>

27. Clark CD, Li J, Nipper MA, Helms ML, Finn DA, Ryabinin AE. Differential c-Fos Response in Neurocircuits Activated by Repeated Predator Stress in Male and Female C57BL/6J Mice with Stress Sensitive or Resilient Alcohol Intake Phenotypes. *Neuroscience.* 2023;535:168-83. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.11.001>

28. Robinson SL, Dornellas APS, Burnham NW, Houck CA, Luhn KL, Bendorath SC, et al. Distinct and Overlapping Patterns of Acute Ethanol-Induced C-Fos Activation in Two Inbred Replicate Lines of Mice Selected for Drinking to High Blood Ethanol Concentrations. *Brain Sci.* 2020;10(12):988. <https://doi.org/10.3390/brainsci10120988>

29. Brunke OR, Bonauto SM, Boshak EM, Rauch MJ, Weera MM. Effects of predator odor stress on alcohol-induced conditioned taste aversion and lateral habenula cFos expression in rats. *Neuropharmacology.* 2026;284:110780. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2025.110780>

30. Briski KP, Mandal SK. Hindbrain lactopivric regulation of hypothalamic neuron transactivation and gluco-regulatory neurotransmitter expression: Impact of antecedent insulin-induced hypoglycemia. *Neuropeptides.* 2019;77:101962. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2019.101962>

References

1. Hardiany NS, Dewi PKK, Dewi S, Tejo BA. Exploration of neuroprotective effect from Coriandrum sativum L. ethanolic seeds extracts on brain of obese rats. *Sci Rep.* 2024;14(1):603. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51221-5>

2. Huang J, Xiao L, Wei JX, Shu YH, Fang SQ, Wang YT, et al. Protective effect of arctigenin on ethanol-induced neurotoxicity in PC12 cells. *Mol Med Rep.* 2017;15(4):2235-40. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6222>

3. West RK, Rodgers SP, Leasure JL. Neural Perturbations Associated With Recurrent Binge Alcohol in Male and Female Rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021;45(2):365-74. <https://doi.org/10.1111/acer.14529>

4. O'Herron P, Summers PM, Shih AY, Kara P, Woodward JJ. In vivo two-photon imaging of neuronal and brain vascular responses in mice chronically exposed to ethanol. *Alcohol.* 2019;85:41-7. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2019.12.001>

5. Licheri V, Jacquez BJ, Valenzuel CF, Brigman JL. Electrophysiological data showing the acute alcohol effect on neuronal excitability in the murine posterior parietal cortex. *Data Brief.* 2025;63:112160. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2025.112160>

6. Thompson SM, Fabian CB, Ferranti AS, Joffe ME. Acute alcohol and chronic drinking bidirectionally regulate the excitability of prefrontal cortex vasoactive intestinal peptide interneurons. *Neuropharmacology.* 2023;238:109638. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109638>

7. Savić B, Murphy D, Japundžić-Žigon N. The Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus in Control of Blood Pressure and Blood Pressure Variability. *Front Physiol.* 2022;13:858941. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.858941>

8. Nakamura K. Central Mechanisms of Thermoregulation and Fever in Mammals. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2024;1461:141-59. https://doi.org/10.1007/978-981-97-4584-5_10

9. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol.* 2016;6(2):603-21. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>

10. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells.* 2023;12(23):2726. <https://doi.org/10.3390/cells12232726>

11. Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech.* 2017;10(6):679-89. <https://doi.org/10.1242/dmm.026609>

12. Bazovkina DV, Fursenko DV, Naumenko VS, Kulikov AV. The Role of C1473G Polymorphism in Mouse Tryptophan Hydroxylase 2 Gene in the Acute Effects of Ethanol on the c-fos Gene Expression and Metabolism of Biogenic Amines in the Brain. *Biochemistry.* 2023;88(3):291-302. <https://doi.org/10.1134/S000629792303001X>

13. Ariyasiri K, Choi TI, Gerlai R, Kim CH. Acute ethanol induces behavioral changes and alters c-fos expression in specific brain regions, including the mammillary body, in zebrafish. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;109:110264. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110264>

14. Genders SG, O'Shea R, Brunner S, Kofler B, Hale MW, van den Buuse M, et al. Altered c-Fos expression following alcohol intake in discrete brain regions of galanin 3 receptor knockout mice. *Behav Brain Res.* 2025;490:115640. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2025.115640>

15. Li Y, Du S, Sun J, Guo X, Zhang Q, Fan P, et al. C-Fos protein expression in the mouse brain: effects of nicotine aerosol. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2025;505:117588. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2025.117588>

16. Dehkordi O, Rose JE, Millis RM, Mirzaei SA, Manaye KF, Jayam Truth A, et al. Neuroanatomical Relationships between Orexin/Hypocretin-Containing Neurons/Nerve Fibers and Nicotine-Induced c-Fos-Activated Cells of the Reward-Addiction

Neurocircuitry. J Alcohol Drug Depend. 2017;5(4):273. <https://doi.org/10.4172/2329-6488.1000273>

17. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates | ScienceDirect. (n.d.). Retrieved July 12, 2025. Available from: <https://www.sciencedirect.com/book/9780125476201/the-rat-brain-in-stereotaxic-coordinates>

18. Cunningham JT, Grindstaff RJ, Grindstaff RR, Sullivan MJ. Fos immunoreactivity in the diagonal band and the perinuclear zone of the supraoptic nucleus after hypertension and hypervolaemia in unanaesthetized rats. J Neuroendocrinol. 2002;14(3):219-27. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1331.2001.00765.x>

19. Ueta Y, Yamashita H, Kawata M, Koizumi K. Water deprivation induces regional expression of c-fos protein in the brain of inbred polydipsic mice. Brain Res. 1995;677(2):221-28. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00142-D](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00142-D)

20. Moroz VM, Yoltukhiv's'kyi MV, Vlasenko OV. Lateral'nyi hipotalamus i prefrontal'na kora v orhanizatsii dovil'nykh rukhiv [Lateral hypothalamus and prefrontal cortex in the organization of voluntary movements]. Vinnytsia-Kyiv: TsNIT VDMU; 1998. 181 p. (in Ukrainian).

21. Yoltukhovskii MV. Fast ballistic food-procuring movements in rats: Phenomenology and probable controlling mechanisms. Neurophysiology. 1997;29(3):137-44.

22. Vlasenko OV, Dovhan' OV, Piliavs'kyi OI, Mais'kyi VO, Maznichenko AV. Zminy ekspresii s-fos ta NADPH-diaforaznoi aktyvnosti v strukturakh hipotalamusa schuriv, pov'iazani z kharchovoiu depryvatsiieiu ta realizatsiieiu operantnykh yizhodobuvnykh rukhiv [Changes in c-fos expression and NADPH-diaphorase activity in rat hypothalamic structures associated with food deprivation and the implementation of operant food-seeking movements]. NEIROFIZIOLOHIIA. 2009;41(2):173-82. (in Ukrainian).

23. Spencer CM, Houpt TA. Dynamics of c-fos and ICER mRNA expression in rat forebrain following lithium chloride injection. Brain Res Mol Brain Res. 2001;93(2):113-26. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(01\)00173-5](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(01)00173-5)

24. Barros VN, Mundim M, Galindo LT, Bittencourt S, Porcionatto M, Mello LE. The pattern of c-Fos expression and its refractory period in the brain of rats and monkeys. Front Cell Neurosci. 2015;9:72. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00072>

25. Sanada K, Ueno H, Miyamoto T, Baba K, Tanaka K, Nishimura H, et al. AVP-eGFP was significantly upregulated by hypovolemia in the parvocellular division of the paraventricular nucleus in the transgenic rats. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2022;322(3):R161-R69. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00107.2021>

26. Morgan JI, Cohen D, Hempstead JL, Curran T. Mapping patterns of c-fos expression in the central nervous system after seizure. Science. 1987;237(4811):192-97. <https://doi.org/10.1126/science.3037702>

27. Clark CD, Li J, Nipper MA, Helms ML, Finn DA, Ryabinin AE. Differential c-Fos Response in Neurocircuits Activated by Repeated Predator Stress in Male and Female C57BL/6J Mice with Stress Sensitive or Resilient Alcohol Intake Phenotypes. Neuroscience. 2023;535:168-83. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.11.001>

28. Robinson SL, Dornellas APS, Burnham NW, Houck CA, Luhn KL, Bendrat SC, et al. Distinct and Overlapping Patterns of Acute Ethanol-Induced C-Fos Activation in Two Inbred Replicate Lines of Mice Selected for Drinking to High Blood Ethanol Concentrations. Brain Sci. 2020;10(12):988. <https://doi.org/10.3390/brainsci10120988>

29. Brunke OR, Bonauto SM, Boshak EM, Rauch MJ, Weera MM. Effects of predator odor stress on alcohol-induced conditioned taste aversion and lateral habenula cFos expression in rats. Neuropharmacology. 2026;284:110780. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2025.110780>

30. Briski KP, Mandal SK. Hindbrain lactoprovic regulation of hypothalamic neuron transactivation and gluco-regulatory neurotransmitter expression: Impact of antecedent insulin-induced hypoglycemia. Neuropeptides. 2019;77:101962. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2019.101962>

Відомості про авторів

Чайковська В.Р. – аспірант кафедри нормальної фізіології, ВНМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна. a000147@vnmu.edu.ua, <https://orcid.org/0009-0004-7148-2948>

Довгань О.В. – канд. мед. наук, доцент кафедри нормальної фізіології, декан факультету підготовки іноземних громадян, ВНМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-8740-0650>

Information about the authors

Chaikovska Viktoriia – Postgraduate student of the Department of Normal Physiology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Dovgan Oleksandr – Doctor of Medical Sciences, associate Professor, Dean of the Faculty of Foreign Citizens, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.



*Дата першого надходження рукопису до видання: 23.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 06.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

ОЦІНКА ПРАКТИКИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ РУБЦЕМ НА МАТЦІ ПІСЛЯ КОНСЕРВАТИВНОЇ МІОМЕКТОМІЇ

Нікітіна І.М.¹, Кузьоменська М.Л.^{1,2}, Сміян С.А.¹, Бабар Т.В.¹

¹Сумський державний університет, м. Суми, Україна

²Державна Наукова Установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ, Україна

Ключові слова: рубець на матці, вагітність, кесарів розтин, лейоміома матки, репродуктивна функція, консервативна міомектомія, консервативно-пластичні операції на матці, перинатальні наслідки, лапароскопічні втручання, пологи з рубцем на матці, відновлення міометрія, неспроможність рубця на матці.

Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 2 (118). С. 56-61.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.9

E-mail:

nikitina1med@gmail.com
marinalk@ukr.net
s.smiyan@med.sumdu.edu.ua
t.babar@med.sumdu.edu.ua

Резюме. Проведено аналіз особливостей перебігу вагітності та пологів з рубцем на матці, що охоплював оцінку морфофункціональних особливостей стану рубця після кесаревого розтину, консервативної міомектомії та ендоскопічних втручання на матці, перебігу вагітності та оцінку перинатальних наслідків у цих жінок.

Мета дослідження – оцінити анатомо-функціональні особливості рубця на матці після перенесених оперативних втручання, перебіг вагітності та перинатальні наслідки у жінок із рубцем на матці.

Матеріал і методи. Дослідження проводилося на базі Сумського обласного клінічного перинатального центру протягом 2020-2025 рр. Проведено проспективний аналіз клініко-анамнестичних даних, перебігу вагітності та пологів у 198 жінок із рубцем на матці після кесаревого розтину, консервативної міомектомії та ендоскопічних втручання на матці. Програма обстеження охоплювала клінічні спостереження, лабораторні та інструментальні методи діагностики. Виконано ультразвукову та доплерометричну оцінку морфофункціонального стану матки за допомогою апарата «General electric Voluson E8» (Сполучені Штати Америки).

Результати дослідження. Серед обстежених 198 жінок у 147 (74,2 %) рубець на матці зумовлений попереднім кесаревим розтином, у 36 (18,2 %) – консервативною міомектомією, у 15 (7,5 %) – ендоскопічним втручанням з приводу неповної перегородки матки. За допомогою УЗД у 142 (96,6 %) жінок з рубцем на матці після попереднього кесаревого розтину встановлено локалізацію рубця в нижньому сегменті матки, корпоральний рубець – у решти 3,4 % жінок; ехографічні ознаки відносної «анатомічної» неспроможності рубця відзначено у 21 (10,6 %) вагітної. У 96 (48,5 %) жінок вагітність ускладнилася загрозою переривання або передчасних пологів, у 71 (35,8 %) – анемією, у 53 (26,8 %) – дисфункцією плаценти. Розродження в термін відзначено у 153 (77,3 %), дострокове – у решти 22,7 %; шляхом КР – у 191 (96,4 %), у решти 3,6 % – через природні пологові шляхи. У 3 (1,5 %) випадках пологи ускладнились гіпотонією матки, з приводу чого було проведено поетапну деваскуляризацію матки.

Висновки. Найчастішими причинами формування рубця на матці є попередній кесарів розтин, консервативна міомектомія та ендоскопічні внутрішньоматкові операції. Вагітність у пацієнток із рубцем на матці найчастіше ускладнюється загрозою переривання вагітності і передчасних пологів, анемією, дисфункцією плаценти і затримкою внутрішньоутробного росту плода. Вибір тактики розродження зумовлений сукупністю даних анамнезу, стану рубця на матці, акушерського статусу і побажань самої жінки.

PECULIARITIES OF PREGNANCY AND LABOR COURSE IN WOMEN WITH A UTERINE SCAR

Nikitina I.M., Kuzyomenska M.L., Smiian S.A., Babar T.V.

Key words: uterine scar, pregnancy, cesarean section, uterine leiomyoma, reproductive

Resume. An analysis was conducted of the specific features of pregnancy and labor in women with a uterine scar, including an assessment of the morphofunctional characteristics of the uterine scar following cesarean section,

function, conservative myomectomy, reconstructive uterine surgery, perinatal outcomes, laparoscopic interventions, labor with a uterine scar, myometrial restoration, uterine scar insufficiency.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 56-61.

conservative myomectomy, and endoscopic uterine interventions, as well as the course of pregnancy and evaluation of perinatal outcomes in these women.

The aim of the study: *To evaluate the anatomical and functional characteristics of the uterine scar after previous surgical interventions, the course of pregnancy, and perinatal outcomes in women with a uterine scar.*

Materials and Methods. *The study was carried out at the Municipal Non-Profit Enterprise of the Sumy Regional Clinical Perinatal Center during 2020–2025. A prospective analysis of clinical and anamnestic data, as well as the course of pregnancy and labor, was performed in 198 women with a uterine scar following cesarean section, conservative myomectomy, and endoscopic uterine interventions. The examination program included clinical observation, laboratory tests, and instrumental diagnostic methods. Ultrasound and Doppler assessment of the morphofunctional condition of the uterus was performed using the General Electric Voluson E8 system (United States).*

Results. *Among the 198 examined women, in 147 (74.2%) the uterine scar resulted from a previous cesarean section, in 36 (18.2%) from conservative myomectomy, and in 15 (7.5%) from endoscopic intervention for incomplete uterine septum. Ultrasound examination in 142 (96.6%) women with a uterine scar after previous cesarean section revealed scar localization in the lower uterine segment, while a corporal scar was identified in 3.4% of cases. Echographic signs of relative “anatomical” scar insufficiency were detected in 21 (10.6%) pregnant women. In 96 (48.5%) women, pregnancy was complicated by threatened miscarriage or preterm labor; in 71 (35.8%) by anemia; and in 53 (26.8%) by placental dysfunction. Term delivery occurred in 153 (77.3%) women, while 22.7% delivered preterm. Delivery by cesarean section was performed in 191 (96.4%) cases, whereas 3.6% delivered vaginally. In 3 (1.5%) cases, labor was complicated by uterine hypotonia, which required stepwise uterine devascularization.*

Conclusions. *The most common causes of uterine scar formation are previous cesarean section, conservative myomectomy, and endoscopic intrauterine surgery. Pregnancy in patients with a uterine scar is most frequently complicated by threatened miscarriage and preterm labor, anemia, placental dysfunction, and intrauterine growth restriction. The choice of delivery management is determined by a combination of medical history, uterine scar condition, obstetric status, and the woman’s preferences.*

Вступ. Проблема формування рубця на матці після акушерських і гінекологічних оперативних втручань посідає провідне місце в сучасному акушерстві. Це зумовлено постійним зростанням частоти хірургічних операцій за відсутності суттєвого зниження перинатальних втрат. Ведення пологів у жінок із рубцевозміненою маткою сьогодні трапляється дедалі частіше. Упродовж останніх років у світі спостерігається збільшення кількості оперативних втручань на матці в пацієнок репродуктивного віку, що призводить до утворення рубця, який може негативно впливати на перебіг подальшої вагітності та процес розродження [1, 2].

Вагітні з рубцем на матці, зокрема після реконструктивно-пластичних операцій, належать до групи дуже високого акушерського та перинатального ризику. У цієї категорії пацієнок значно частіше виникають ускладнення, які підвищують імовірність оперативного розродження [3, 4]. Такі пологи вважаються високоризиковими через зростання показників материнської та перинатальної захворюваності й смертності, передусім унаслідок можливого розриву матки. Формування неспроможного рубця може бути пов’язане з

технічними недоліками ушивання після видалення міоматозного вузла, недостатнім гемостазом із розвитком гематоми або надмірною електрокоагуляцією. Порушення кровопостачання міометрія спричиняє його стоншення та підвищує ризик розриву під час наступної вагітності. Надлишковий електротермічний вплив здатний викликати коагуляційний некроз і формування сполучнотканинного рубця, що знижує його функціональну спроможність. Отже, методика ушивання маткової рани після кесаревого розтину чи органозберігаючих операцій має враховувати глибину й локалізацію дефекту, особливості кровопостачання тканин та технічні можливості втручання в кожному конкретному випадку [5, 6].

Найчастіше рубець на матці формується після кесаревого розтину, консервативної міомектомії та пластичних операцій із приводу вроджених аномалій розвитку матки. Оскільки більшість таких пацієнок планують реалізацію репродуктивної функції, запобігання ускладненням під час вагітності та пологів є надзвичайно актуальним. До найбільш небезпечних ускладнень належать прикріплення плаценти в ділянці рубця, її патологічна інвазія, діастаз або розрив

Оригінальні дослідження

рубцевої тканини [7, 8].

Оцінка анатомо-функціональної повноцінності рубця та динамічний контроль за його станом здійснюються за допомогою сучасних методів візуалізації – ультразвукового дослідження, гістероскопії, магнітно-резонансної та комп'ютерної томографії. Водночас під час вагітності провідним методом є ультразвукова діагностика, яка дає змогу визначити товщину рубця, наявність ніш та інших структурних змін, що дозволяють прогнозувати його еластичність і здатність витримувати навантаження гестаційного періоду та пологів [9–12]. Наявність рубця на матці асоціюється з підвищеною частотою перинатальних ускладнень, збільшенням кількості повторних оперативних втручань, а також зростанням рівня материнської захворюваності у 3–4 рази порівняно з пологами через природні пологові шляхи [13–15].

Попри значну кількість наукових досліджень, присвячених проблемі рубця на матці після органозберігаючих операцій, її не можна вважати остаточно вирішеною, зокрема щодо ефективності профілактичних і лікувальних заходів. Оптимізація ведення вагітності та вибору тактики розродження у жінок із рубцем на матці, а також розроблення чітких критеріїв оцінки анатомо-функціональної спроможності оперованої матки залишаються актуальними напрямками сучасного акушерства.

Мета дослідження – оцінити анатомо-функціональні особливості рубця на матці після перенесених оперативних втручань, перебіг вагітності та перинатальні наслідки у жінок із рубцем на матці.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на базі Сумського обласного клінічного перинатального центру упродовж 2020–2025 років у рамках НДР кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету «Оптимізація тактики ведення пацієнток з порушенням репродуктивного здоров'я» (номер державної реєстрації 0121U114162, термін виконання 2021–2026 рр.). Проведено проспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у 198 жінок із рубцем на матці після кесаревого розтину, консервативної міомектомії та ендоскопічних втручань на матці, із них у 53 (26,8 %) встановлено наявність двох і більше рубців після кесаревого розтину.

Критеріями включення у дослідження були: наявність в анамнезі оперативного втручання на матці (кесарів розтин, консервативна міомектомія або ендоскопічна операція з приводу вади розвитку матки), термін після попередньої операції понад два роки (з урахуванням часу репарації та відновлення морфофункціонального стану міометрія), відсутність екстрагенітальної патології, одноплідна вагітність.

Усім пацієнткам відповідно до клінічних протоколів виконували трансабдомінальне ультразвукове дослідження за допомогою ультразвукового апарата «General electric Voluson E8» (Сполучені Штати Америки). Для детальнішої

візуалізації рубця після попереднього кесаревого розтину проводили трансвагінальне ультразвукове дослідження. У динаміці трансабдомінальне УЗД ділянки рубця після кесаревого розтину виконували після 30 тижнів та у 36–38 тижнів вагітності.

Додатково проводили доплерометричне дослідження кровотоку в маткових артеріях і в ділянці рубця на матці. Усі діагностично-лікувальні процедури проводились згідно з протоколом дослідження, затвердженим локальним комітетом з біоетики (протокол №5/11 від 03.06.2022), після отримання письмової згоди пацієнток на участь у дослідженні та хірургічні втручання, за наявності показань.

Первинну обробку та статистичний аналіз зібраних даних здійснювали з використанням пакета програм Microsoft Word 2010 та Microsoft Excel (на платформі HP PREMIER EXPERIENCE). Для глибшої статистичної обробки застосовували програмне забезпечення Statistica 10, для прогнозування спроможності рубця на матці після попереднього кесаревого розтину застосовували лінійний дискримінантний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік обстежуваних становив $(33,2 \pm 1,1)$ років. У 147 (74,2 %) жінок рубець на матці зумовлений попереднім кесаревим розтином, у 36 (18,2 %) – консервативною міомектомією, у 15 (7,5 %) – ендоскопічними втручаннями з приводу неповної перегородки матки (рис. 1).

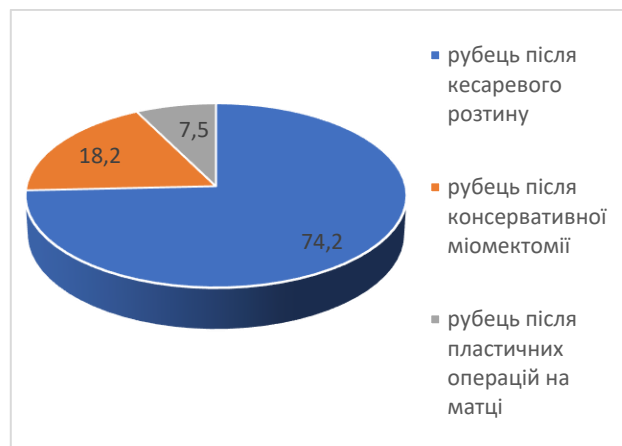


Рис. 1. Причини формування рубця на матці

Згідно з критеріями включення у дослідження інтервал після попередньо перенесеної консервативно-пластичної операції на матці чи кесаревого розтину становив понад два роки. Серед жінок, прооперованих з приводу міоми матки, 19 із 36 (52,8 %) очікували перші пологи.

Згідно з анамнезом із 53 жінок із двома і більше рубцями після кесаревого розтину встановлено, що під час попередньої вагітності основними показаннями до оперативного розродження були: тазове передлежання плода – у 9 (17,0 %), дистрес плода – у 16 (30,2 %),

ускладнені пологи (аномалії пологової діяльності, клінічно вузький таз тощо) – у 19 (35,8 %), прогресуюча преєклампсія – у 4 (7,6 %), передчасне відшарування плаценти – у 5 (9,4 %) жінок (рис. 2).



Рис. 2. Основні показання до оперативного розродження у пацієток з двома і більше рубцями на матці

Ретельний збір анамнезу показав, що післяопераційний період проходив без ускладнень у 112 (76,2 %) із 147 жінок із рубцем після кесаревого розтину. Інші 35 (23,8 %) жінок зазначали різні проблеми після пологів: гіпертермія спостерігалася у 17 із 35 (48,6 %), у 6 (17,1 %) пацієток, діагностований післяпологовий ендометрит, лактостаз – у 12 (34,3 %), дизуричні явища спостерігались у 18 пацієток (22,9 %). Із 198 обстежуваних із рубцем на матці 38 (19,2 %) отримували антибактеріальну терапію.

Вирішальну роль у діагностиці стану рубця на матці після попереднього кесаревого розтину відігравало ультразвукове дослідження, під час якого локалізацію рубця у ділянці нижнього сегмента матки встановлено у 142 (96,6 %) із 147 вагітних, корпоральний рубець діагностовано у решти 5 (3,4 %).

В обстежуваних із рубцем після консервативної міомектомії ускладнень після операції не виявлено. Лапароскопічним доступом консервативна міомектомія була проведена у 29 із 36 жінок (80,6 %), решти 7 (19,4 %) пацієткам проведена лапаротомія. Середній термін після консервативної міомектомії становив $(2,6 \pm 0,7)$ років. Локалізація рубця на матці після консервативної міомектомії відповідала первинній локалізації видаленого міоматозного вузла. Найчастіше спостерігались рубці, розташовані у ділянці дна матки (15 або 41,7 % із 36 жінок), у ділянці тіла матки відзначено наявність 14 (38,9 %) рубців. У решти 7 (19,4 %) жінок мало місце видалення множинних вузлів різної локалізації, проте в 11 пацієток (30,6 %) була відсутня інформація щодо локалізації та техніки ушивання ложа видаленого міоматозного вузла. Одним із недоліків - відсутність

даних про проникнення в порожнину матки під час міомектомії.

У 108 із 198 (54,5 %) вагітних рубцем на матці простежувалась наявність супутніх захворювань: у 22 (11,1 %) – хронічний пієлонефрит, у 12 (6,1 %) – порушення жирового обміну, у 15 (7,6 %) – патологія органів зору, у 10 (5,1 %) – захворювання шлунково-кишкового тракту, у 16 (8,1 %) – нейроциркуляторна дистонія, у 6 (3,1 %) – хронічна артеріальна гіпертензія, у 14 (7,1 %) – варикозна хвороба. Загалом, частота екстрагенітальної патології відповідала загальнопопуляційним показникам.

Статистично значущих відмінностей у перебігу вагітності між пацієтками з одним і двома рубцями на матці після кесаревого розтину не встановлено.

Майже в половині жінок - 96 (48,5 %) - вагітність ускладнилася загрозою переривання або передчасних пологів, у кожній третій пацієтці - 71 (35,8 %) - діагностували анемію. На підставі даних ультразвукового та доплерометричного дослідження матково-плацентарно-плодового кровотоку, у кожній четвертій вагітній у третьому триместрі відзначалася фетоплацентарна дисфункція – 53 (26,8 %), що проявлялася затримкою внутрішньоутробного росту у 22 (11,1 %) обстежуваних.

За даними ультразвукового та доплерівського дослідження ділянки рубця після кесаревого розтину, ехографічні ознаки відносної «анатомічної» неспроможності рубця відзначено у 21 (10,6 %) із 198 жінок на 32-му тижні вагітності. Так, неоднорідність та нерегулярність рубця по товщині міометрія виявлено у 18 (9,1 %) із 198 вагітних, а нетипове розташування рубця (вище зони нижнього сегмента або низьке розташування) – у 14 (7,1 %) із 198 жінок. З анамнезу цих пацієток встановлено, що попередній кесарів розтин проводився в ургентному порядку.

У 29 жінок (7,1 % із 198) виявлено стоншення міометрія в ділянці рубця до 2,5 мм. Значне зменшення судинізації в ділянці рубця виявлено в 13 із 198 вагітних (6,6 %), що характерно для дегенерації сполучної тканини міометрія. Відсутність скарг та будь-яких клінічних проявів анатомічної та функціональної недостатності рубця на матці в цієї групи жінок дозволила продовжити вагітність. Для цієї когорти пацієток розроблено індивідуальний план ведення вагітності, що включав спостереження в умовах стаціонару, динамічний кардіотокографічний моніторинг стану плода, тонуусу матки та загального стану вагітної, надання психологічної підтримки та профілактику респіраторного синдрому у плода в разі екстрених пологів. Попри наявності сучасних діагностичних методів для оцінки стану рубця на матці, немає точних «математичних» критеріїв його анатомічної та функціональної недостатності, і остаточний вибір методу розродження залишається за пацієткою. У переважній більшості випадків жінки цієї групи наповняли на розродженні шляхом кесаревого розтину.

Розродження в термін 38–40 тижнів відбулося у 153 (77,3 %), дострокове – у решти 45 (22,7 %). У всіх

Оригінальні дослідження

випадках передчасних пологів проводився кесарів розтин. 146 (73,7 %) пацієнткам із рубцем на матці проведено кесарів розтин у терміні 39-40 тижнів, у решти 7 (3,6 %) жінок пологи відбулися через природні пологові шляхи (рис. 3).



Рис. 3. Розподіл способів розродження

Показаннями до кесаревого розтину при доношеній вагітності був дистрес плода в пологах – 21 (14,4 %) випадок, обструктивні пологи – у 14 (9,6 %) жінок, неправильне положення плода після відходження навколоплідних вод – в 11 (7,5 %), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – у 5 (3,4 %). Решта жінок свідомо обрали кесарів розтин, вважаючи наявність рубця на матці.

У всіх випадках пологів природними шляхами застосовувалися регіональні методи знеболювання.

Середня крововтрата під час кесаревого розтину становила (650 ± 230) мл; у 3 (1,5 %) випадках пологи ускладнилися гіпотонією матки, з приводу чого було проведено поетапну деваскуляризацію матки. Випадків масивної акушерської кровотечі не було.

Середня маса тіла доношених немовлят становила (3475,67 ± 354,23) г, середній зріст – (52,70 ± 3,81) см. Середня маса тіла недоношених дітей – (1978,16 ± 356,75) г, зріст – (43,65 ± 4,51) см. За шкалою Апгар у групі новонароджених із дистресом оцінка становила 5–6 балів (10 немовлят із 198 або 5,1 %), 15,2 % (30 із 198 новонароджених) отримали 6-7 балів, 35 дітей (17,7 % із 198) – 7–8 балів, інш. 123 дитини (62,1 % із 198) – 8-9 балів.

Післяпологовий період у 179 (90,4 %) жінок проходив без ускладнень; 19 (9,6 %) пацієнток мали субінволюцію матки, післяпологовий ендометрит із підвищенням температури до (38,8 ± 2,4) °С діагностували у 7 випадках (3,5 %), у 6 (3,1 %) жінок спостерігався лактостаз із підвищенням температури.

Висновки. Найпоширенішими причинами формування рубця на матці є кесарів розтин (74,2 %), консервативна міомектомія (18,2 %) та ендоскопічні внутрішньоматкові операції (7,5 %). Ускладнений перебіг вагітності за наявності рубця на матці зумовлений високою частотою загрози переривання вагітності та передчасних пологів (48,5 %), анемією (35,8 %), плацентарною дисфункцією (26,8 %), затримкою росту плода (11,1 %).

Вибір тактики пологів за наявності рубця на матці визначається сукупністю даних анамнезу, огляду та оцінки стану рубця на матці з використанням методів візуалізації та бажаннями самої жінки. Доцільним видається пошук методів оцінки морфофункціонального стану оперованої матки та прогнозування перинатальних наслідків вагітності у цих жінок на етапі передгравідарної підготовки.

References

1. Styer AK, Rueda BR. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:3-12. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.018.
2. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer A. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2703-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.065.
3. El-Balat A, DeWilde RL, Schmeil I, Tahmasbi-Rad M, Bogdanyova S, Fathi A, et al. Modern Myoma Treatment in the Last 20 Years: A Review of the Literature. *Biomed Res Int.* 2018 Jan;2018:4593875. DOI: 10.1155/2018/4593875.
4. Laughlin SK, Stewart EA. Uterine Leiomyomas: Individualize the Approach to Heterogeneous Condition. *Obstet Gynecol.* 2011;117(2 Pt 1):396-403. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31820780e3.
5. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *The Eur Journal of Obstetrics and Gynecology and Reprod Biol.* 2010 Sep;152(1):96-102. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.012.
6. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016 Nov;22(6):665-86. DOI: 10.1093/humupd/dmw023.
7. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Aug;22(4):571-88. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2008.04.002.
8. Lisiecki M, Paszkowski M, Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids – a review of literature. *Prz Menopauzalny.* 2017 Dec;16(4):137-40. DOI: 10.5114/pm.2017.72759.
9. Baird DD, Harmon QE, Upson K, Moore KR, Barker-Cummings C, Baker S, et al. A prospective, ultrasound – based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and growth: methods and results of Recruitmen. *J. Womens Health (Larchmt).* 2015;24(11):907-15. DOI: 10.1089/jwh.2015.5277.
10. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG.* 2017;124(10):1501-12. DOI: 10.1111/1471-0528.14640.
11. Choi EJ, Cho SB, Lee SR, Lim YM, Jeong K, Moon HS, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases

with adenomyosis and endometriosis. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(6):579-86. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.6.579.

12. Cha PC, Takahashi A, Hosono N, Low SK, Kamatani N, Kubo M, et al. A genome wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nat Genet.* 2011;43(5):447-50. DOI: 10.1038/ng.805.

13. Baschinsky DY, Isa A, Niemann TH, Prior TW, Lucas JG, Frankel WL. Diffuse leiomyomatosis of the uterus: a case report with clonality analysis. *Hum Pathol.* 2000;31(11):1429-32.

14. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of Uterine Fibroids Development. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6151. DOI: 10.3390/ijms20246151.

15. Lin CY, Wang CM, Chen ML, Hwang BF. The effects of exposure to air pollution on the development of uterine fibroids. *Int J Hyg Environ Health.* 2019 Apr; 222(3):549-55. DOI: 10.1016/j.ijheh.2019.02.004.

Відомості про авторів

Нікітіна І.М. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

ORCID 000-0001-6595-2502; e-mail: nikitina1med@gmail.com

Кузьоменська М.Л. – д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій Національної Академії Наук України», м. Київ; професор кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

ORCID 0009-0004-7713-6712; e-mail: marinalk@ukr.net

Сміян С.А. – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

ORCID 0000-0002-7679-2302; e-mail: s.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Бабар Т.В. – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї Навчально-наукового Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

ORCID 0000-0002-5889-2429; e-mail: t.babar@med.sumdu.edu.ua

Information about the authors

Nikitina Iryna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Family Planning of the Educational and Scientific Medical Institute of Sumy State University.

ORCID 000-0001-6595-2502; e-mail: nikitina1med@gmail.com

Kuziomenska Marina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Department of Reproductive Health at the State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine," Kyiv; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Family Planning at the Educational and Scientific Medical Institute of Sumy State University.

ORCID 0009-0004-7713-6712; e-mail: marinalk@ukr.net

Smiian Svitlana – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Family Planning at the Educational and Scientific Medical Institute of Sumy State University.

ORCID 0000-0002-7679-2302; e-mail: s.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Babar Tetiana – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Family Planning at the Educational and Scientific Medical Institute of Sumy State University.

ORCID 0000-0002-5889-2429; e-mail: t.babar@med.sumdu.edu.ua



*Дата першого надходження рукопису до видання: 24.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 07.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

VCAM-1-ОПОСЕРЕДКОВАНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНА АКТИВАЦІЯ ТА СС16-ЗАЛЕЖНИЙ ЕПІТЕЛІАЛЬНИЙ ЗАХИСТ У ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІОЛІТУ У ДІТЕЙ**Токарчук Н.І.**

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

Ключові слова: діти, бронхіоліт, перебіг, діагностика, запалення.Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 2 (118). С. 62-66.**DOI:** 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.10**E-mail:**
nadia_tokarchuk@ukr.net**Резюме.** Бронхіоліт є поширеною патологією нижніх дихальних шляхів і основною причиною госпіталізації дітей малюкового віку. Враховуючи значення ендотеліальної дисфункції, пошкодження бронхіолярного епітелію, визначення даних маркерів як предикторів, що відображають інтенсивність запалення, ступінь ушкодження епітелію та прогноз перебігу захворювання, є актуальним напрямом сучасної педіатричної пульмонології.**Мета дослідження:** доцільність визначення молекули судинної адгезії VCAM-1 та секреторного білка клуб-клітин СС16 у дітей із бронхіолітом для ранньої оцінки тяжкості запалення.**Матеріал і методи.** Проведено проспективне когортне клініко-лабораторне дослідження 60 дітей віком 1-24 місяці на базі педіатричного стаціонару у 2022-2024 рр. Усім дітям проводили загальноклінічний огляд, оцінку сатурації та частоти дихання, загальний аналіз крові, С-реактивний білок. Визначення VCAM-1 та СС16 здійснювали методом ELISA із використанням комерційних тест-систем відповідно до інструкцій виробника. Статистичну обробку виконували за допомогою Statistica/SPSS/R; критичний рівень значущості ($p < 0,05$).**Результати.** Отримані результати свідчать, що чим інтенсивніше ендотеліальне запалення (високий VCAM-1), тим тяжчий клінічний перебіг бронхіоліту, тоді як зміни СС16 відображають ступінь ушкодження та компенсаторної відповіді бронхіального епітелію. Дисбаланс між підвищеним VCAM-1 і зміненим рівнем СС16 відображає тяжкість перебігу бронхіоліту та фенотип запальної відповіді.**Висновки.** Комплексне визначення цих біомаркерів має перспективу для персоналізованої діагностики, прогнозування та потенційної таргетної терапії у дітей малюкового віку.**VCAM-1-MEDIATED ENDOTHELIAL ACTIVATION AND CC16-DEPENDENT EPITHELIAL PROTECTION IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIOLITIS IN CHILDREN****Tokarchuk N.I.****Key words:** children, bronchiolitis, clinical course, diagnostics, inflammation.Bukovinian Medical Herald. 2026.
V. 30, № 2 (118). P. 62-66.**Resume.** Bronchiolitis is a common lower respiratory tract disease and a leading cause of hospitalization in infants and young children. Considering the role of endothelial dysfunction and bronchiolar epithelial injury, the identification of these markers as predictors reflecting the intensity of inflammation, the degree of epithelial damage, and the prognosis of the disease course is a relevant focus of modern pediatric pulmonology.**Objective:** to assess the feasibility of determining vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and club cell secretory protein (CC16) levels in children with bronchiolitis for early evaluation of inflammatory severity.**Material and methods.** A prospective cohort clinical and laboratory study included 60 children aged 1–24 months treated at a pediatric inpatient base during 2022–2024, in accordance with evidence-based medicine and bioethics principles. Clinical examination, oxygen saturation measurement, blood analysis, and VCAM-1/CC16 assessment by ELISA were performed. Statistical processing used Statistica/SPSS/R; significance level $p < 0.05$.**Results.** The results indicate that the greater the endothelial inflammation (elevated VCAM-1), the more severe the clinical course of bronchiolitis, whereas CC16 changes reflect the degree of bronchial epithelial injury and the

compensatory response. An imbalance between increased VCAM-1 and altered CC16 levels reflects disease severity and the phenotype of the inflammatory response.

Conclusions. *The combined assessment of these biomarkers shows promise for personalized diagnostics, prognostication, and potential targeted therapy in young children.*

Вступ. Бронхіоліт є однією з найпоширеніших причин госпіталізації дітей малюкового віку та характеризується запаленням дрібних дихальних шляхів, епітеліальним ушкодженням, набряком слизової та бронхообструкцією. Пошук біомаркерів, які відображають інтенсивність запалення, ступінь ушкодження епітелію та прогноз перебігу захворювання, є актуальним напрямом сучасної педіатричної пульмонології.

Серед перспективних маркерів особливу увагу привертають: VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) – показник ендотеліальної активації та клітинної міграції; CC16 (Club Cell Secretory Protein, Clara cell protein) – маркер функціонального стану бронхіолярного епітелію з протизапальними властивостями [1].

Бронхіоліт найчастіше асоційований із вірусними інфекціями (передусім RSV), які уражають епітелій дрібних бронхів, включаючи Club-клітини, що є одними з первинних мішеней інфекції. Ключовими механізмами патогенезу бронхіоліту є вірус-індуковане ушкодження епітелію; активація вродженого імунітету; міграція лейкоцитів у стінку бронхіол; набряк, гіперсекреція слизу та обструкція. Саме ці процеси відображаються змінами рівнів VCAM-1 і CC16 [4, 8].

VCAM-1, як маркер ендотеліальної активації та клітинної міграції, має особливу біологічну роль, а саме, – це адгезивна молекула судинного ендотелію, що забезпечує прикріплення лейкоцитів до ендотелію та їх подальшу трансендотеліальну міграцію у вогнище запалення. Підвищення її експресії відображає інтенсивність системної та локальної запальної відповіді [2].

Клінічні дослідження у дітей малюкового віку показали значне підвищення рівня VCAM-1 у сироватці крові при бронхіоліті, особливо у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом. Середній рівень VCAM-1 у дітей із бронхіолітом був приблизно у 3 рази вищим у групі з алергічним фоном порівняно з дітьми без нього, що відображає більш виражену ендотеліальну активацію та імунозапальну реакцію [3].

Патогенетичне значення підвищення VCAM-1 відображає активацію судинного ендотелію та рекрутинг нейтрофілів і моноцитів; асоціюється з алергічним типом запалення та більш тяжким перебігом бронхіоліту; може бути індикатором ризику подальшої бронхіальної гіперреактивності [5]. Таким чином, VCAM-1 є маркером інтенсивності запальної інфільтрації бронхіол.

CC16 має вагомe значення як маркер цілісності епітелію бронхіол та протизапального захисту. CC16 – це 15–16-кДа білок, що секретується Club-клітинами бронхіолярного епітелію та бере участь у підтриманні

гомеостазу дихальних шляхів і захисті від запалення. Його основні ефекти полягають у протизапальному та імунорегуляторному впливі; зниженні продукції прозапальних цитокінів; захисті епітелію від оксидативного стресу та ушкодження. CC16 також пригнічує NF-κB-залежне запалення та апоптоз епітеліальних клітин [6].

Під час RSV-інфекції рівень CC16 знижується і негативно корелює з тяжкістю захворювання; експериментальне введення білка зменшувало запалення та гіперреактивність дихальних шляхів. У моделях дефіциту CC16 спостерігали більшу вірусну персистенцію; посилене запалення; підвищену продукцію слизу та реактивність бронхів.

У дітей із бронхіолітом рівень CC16 змінюється залежно від фенотипу запалення та алергічного анамнезу. Встановлено, що концентрація CC16 у сироватці може бути вищою за контрольні значення та відображає ушкодження бронхіального епітелію [7].

CC16 розглядається як біомаркер епітеліальної дисфункції та дихальних порушень при бронхіоліті. Деякі дослідження також демонструють кореляцію рівнів CC16 (особливо в сечі) з клінічною тяжкістю гострого бронхіоліту. Молекулярні механізми захисної дії CC16 реалізуються через пульмопротекторний ефект через кілька ключових механізмів, серед яких інгібування сигнального шляху cPLA₂/COX-2, що зменшує вірус-індуковане запалення та зниження оксидативного стресу та фероптозу клітин епітелію, підвищуючи антиоксидантний захист, розглядаються як вагомi. Однак не менш важливими є пригнічення прозапальних цитокінів (IL-1β, IL-6, IL-8) і регуляція NF-κB-залежної відповіді та обмеження протеолітичного ушкодження та ремоделювання дрібних дихальних шляхів, впливаючи на матриксні металопротеїнази та TGF-β. Отже, CC16 є не лише маркером, а й активним учасником патогенезу бронхіоліту [9].

Чи існує взаємодоповнююча роль VCAM-1 і CC16 у патогенезі бронхіоліту? Відповідь на дане питання достатньо обґрунтована (табл. 1).

Таким чином, VCAM-1 являється індикатором «агресії» запалення, тоді як CC16 – індикатор «захисту» та репарації епітелію.

Дослідження доводять доцільність визначення цих маркерів у дітей із бронхіолітом для ранньої оцінки тяжкості та фенотипу запалення; визначення ступеня ушкодження бронхіального епітелію; стратифікації ризику обструктивних ускладнень і рецидивного свистячого дихання; потенційної розробки таргетних протизапальних підходів.

Мета роботи – оцінити доцільність визначення VCAM-1 та CC16 у дітей із бронхіолітом для ранньої стратифікації тяжкості запалення та прогнозування перебігу.

Оригінальні дослідження

Таблиця 1
Взаємодоповнююча роль VCAM-1 і CC16 у патогенезі бронхіоліту

Патогенетична ланка	VCAM-1	CC16
Ендотеліальна активація	↑ Адгезія лейкоцитів	–
Міграція клітин запалення	Стимулює	Опосередковано гальмує
Ушкодження епітелію	Маркер інтенсивності	Маркер та регулятор
Протизапальний контроль	–	Виражений
Ремодельовання бронхіол	Сприяє через запалення	Обмежує
Прогностична цінність	Тяжкість і алергічний фенотип	Цілісність епітелію та перебіг

Матеріал і методи. Дизайн дослідження. Проведено проспективне когортне клініко-лабораторне дослідження з метою визначення ролі молекули судинної адгезії VCAM-1 та секреторного білка клуб-клітин CC16 у патогенезі бронхіоліту у дітей малюкового віку.

Дослідження виконано на клінічній базі педіатричного стаціонару протягом 2022–2024 рр. відповідно до принципів доказової медицини та біоетики. Контингент обстежених: у дослідження включено 60 дітей віком від 1 до 24 місяців. Сформовано дві групи: основна група – діти з клінічно підтвердженим бронхіолітом ($n = 40$); контрольна група – умовно здорові діти без гострих або хронічних захворювань респіраторної системи ($n = 20$). Критерії включення: вік до 2 років; клінічний діагноз гострого бронхіоліту (відповідно до національних та міжнародних рекомендацій); перший або другий епізод бронхообструкції на тлі вірусної інфекції; підписана інформована згода батьків або законних представників. Критеріями виключення були вроджені вади серця або хронічна серцево-легенева патологія; бронхолегенева дисплазія; імунодефіцитні стани; бактеріальна пневмонія; системні запальні або генетичні захворювання; попереднє застосування системних глюкокортикостероїдів.

Усім дітям проводили загальноклінічний огляд з оцінкою тяжкості стану; визначення частоти дихання, сатурації кисню (SpO_2); оцінку вираженості бронхообструктивного синдрому за клінічною шкалою; загальний аналіз крові; С-реактивний білок. Визначення біомаркерів VCAM-1 та CC16: для лабораторного аналізу у дітей здійснювали забір венозної крові в перші 24 години госпіталізації. Концентрації VCAM-1 та CC16 визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) із використанням стандартних комерційних тест-систем відповідно до інструкцій виробника.

Проведена оцінка патогенетичних взаємозв'язків шляхом аналізу залежності рівнів VCAM-1 від вираженості системного запалення; зв'язок CC16 із

клінічною тяжкістю бронхіоліту; співвідношення VCAM-1/CC16 як показник балансу «запалення – епітеліальний захист»; кореляцію біомаркерів із показниками сатурації, частоти дихання та тривалості госпіталізації.

Обробку результатів виконували з використанням пакета статистичних програм (Statistica / SPSS / R). Застосовували перевірку нормальності розподілу (Shapiro–Wilk); описову статистику ($M \pm SD$ або $Me [IQR]$); t -критерій Стьюдента або U -критерій Манна–Уїтні; кореляційний аналіз Спірмена (r); ROC-аналіз для оцінки діагностичної цінності маркерів. Різницю вважали статистично значущою при ($p < 0,05$).

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол схвалено локальною комісією з біоетики. Батьки або законні представники дітей підписували письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та використання біологічного матеріалу.

Результати дослідження та їх обговорення

У дослідження включено 40 дітей віком від 1 до 24 місяців (медіана – 8,7 міс). У більшості дітей бронхіоліт розвинувся на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції з типовими клінічними проявами: тахіпноє – у 100 % дітей; експіраторна задишка – у 36 (90 %) дітей; втягнення податливих місць грудної клітки – у 36 дітей (90 %); зниження $SpO_2 < 95$ % – у 100 % пацієнтів. Середня тривалість госпіталізації становила ($7,8 \pm 2,3$) діб.

В обстежених дітей із бронхіолітом виявлено статистично значуще підвищення рівня VCAM-1 у сироватці крові ($92,8 \pm 3,12$) нг/мл та був у 2,4 раза вищий за такий у дітей контрольної групи ($38,6 \pm 3,48$) нг/мл, $OR = 2,2$; 95 % CI , (1,49–8,380), ($p < 0,05$).

Підвищення VCAM-1 свідчить про активацію судинного ендотелію та інтенсивну міграцію імунокомпетентних клітин у зону запалення дрібних дихальних шляхів. У дітей із більш тяжким перебігом бронхіоліту рівень VCAM-1 був достовірно вищим, ніж при середньотяжкому перебігу ($p < 0,05$), що підтверджує його роль як маркера активності запального процесу.

Рівень CC16, як показника ушкодження бронхіолярного епітелію, у дітей основної групи також достовірно відрізнявся ($33,4 \pm 2,34$) нг/мл та був у 1,8 раза достовірно вищим, ніж у дітей контрольної групи ($18,8 \pm 1,64$) нг/мл, ($OR = 2,3$; 95 % CI 1,14 – 10,28, $p < 0,05$).

Однак у дітей із вираженою бронхообструкцією спостерігалася найбільш значна зміна рівня CC16, його зниження до ($12,8 \pm 1,04$) нг/мл, що вказує на його участь у механізмах локального протизапального захисту.

У подальшому проведений кореляційний аналіз біомаркерів із клінічними показниками. Встановлено статистично значущі взаємозв'язки між рівнем VCAM-1 і частотою дихання ($r = 0,45$; $p < 0,05$); між VCAM-1 і тривалістю госпіталізації ($r = 0,53$; $p < 0,05$); між CC16 і рівнем сатурації кисню ($r = 0,48$; $p < 0,05$) та між співвідношенням VCAM-1/CC16 і тяжкістю бронхообструкції ($r = 0,46$; $p < 0,01$).

Отримані результати свідчать, що чим інтенсивніше ендотеліальне запалення (високий VCAM-1), тим тяжчий клінічний перебіг бронхіоліту, тоді як зміни CC16 відображають ступінь ушкодження та компенсаторної відповіді бронхіального епітелію.

Аналіз діагностичної цінності білка CC16 у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт, засвідчив, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,903 [0,769-0,964 95 % CI]. Точка відсічки знаходиться на рівні 15,2 нг/мл із чутливістю 82,3 % та специфічністю 93,5 %; діагностична точність (Ac) (76,57 %), прогностичність позитивного результату (PVP) (73,51 %) та прогностичність негативного результату (PVN) (82,5 %).

Необхідно зазначити, що у дітей, хворих на бронхіоліт чутливість значення VCAM-1 становила 77,7 % при специфічності 81,9 %; площа AUC під ROC-кривою склала 0,702 [0,383-0,902 95 % CI], точка відсічки знаходиться на рівні 7,33 нг/мл; діагностична точність (Ac) (69,57 %), прогностичність позитивного результату (PVP) (67,79 %) та прогностичність негативного результату (PVN) (75,00 %). Отже, комбіноване використання VCAM-1 та CC16 підвищувало прогностичну точність оцінки перебігу бронхіоліту.

Таким чином, отримані дані дозволяють розглядати бронхіоліт як процес, у якому одночасно реалізуються два взаємопов'язані механізми: VCAM-1-залежна ендотеліальна активація, яка призводить до рекрутингу лейкоцитів, посилення запалення та набряку бронхіол. Порушення функції club-клітин (CC16), у свою чергу, сприяє зниженню локального протизапального контролю, ушкодженню епітеліального бар'єра та формуванню бронхообструкції. Дисбаланс між прозапальними механізмами (VCAM-1) та епітеліопротекторними факторами (CC16) визначає клінічну вираженість бронхіоліту у дітей раннього віку.

Отримані результати дослідження поглиблюють сучасне уявлення про патогенез бронхіоліту у дітей малюкового віку як складного багатокomпонентного процесу, що включає поєднання ендотеліальної дисфункції, інтенсивної імунозапальної відповіді та ушкодження бронхіолярного епітелію. У патогенезі бронхіоліту ендотеліальна активація є ключовою ланкою запалення. Виявлене підвищення рівня VCAM-1 у дітей із бронхіолітом підтверджує, що системна активація ендотелію є важливим механізмом розвитку захворювання. VCAM-1 забезпечує адгезію лейкоцитів до судинної стінки та їх подальшу міграцію у тканину легень, що сприяє формуванню перибронхіального запалення, набряку слизової оболонки та звуженню просвіту дрібних дихальних шляхів [12].

Кореляція між рівнем VCAM-1 і клінічними показниками тяжкості (тахіпноє, зниження сатурації, тривалість госпіталізації) свідчить, що цей маркер відображає не лише наявність запалення, а і його інтенсивність. Таким чином, VCAM-1 можна розглядати як індикатор активності ендотеліально-лейкоцитарної взаємодії, яка визначає вираженість

обструкції бронхіол.

Білок CC16 відіграє вагомий роль у підтриманні епітеліального гомеостазу. Встановлені зміни концентрації CC16 демонструють порушення функціонального стану club-клітин – основного джерела цього протеїну в дистальних дихальних шляхах. CC16 виконує важливу протизапальну та цитопротекторну роль, обмежуючи продукцію прозапальних медіаторів, оксидативний стрес і ушкодження епітелію. Зниження та дизрегуляція CC16 при бронхіоліті може свідчити про виснаження локальних механізмів захисту, що призводить до підвищеної проникності епітеліального бар'єра; посилення запальної відповіді; гіперсекреції слизу; формування транзиторної бронхіальної гіперреактивності [10].

Отримані нами асоціації між рівнем CC16 і показниками оксигенації підтверджують його значення як маркера ушкодження дистальних відділів бронхіального дерева.

Виявлений дисбаланс між рівнями VCAM-1 та CC16 у сироватці крові відображає їх патогенетичну взаємодію при бронхіоліті. Одним із найбільш показових результатів дослідження є встановлений взаємозв'язок між підвищенням VCAM-1 і змінами CC16. Це дозволяє розглядати бронхіоліт як стан порушеної рівноваги між прозапальними механізмами (ендотеліальна активація, клітинна інфільтрація), епітеліопротекторними механізмами (антизапальна дія club-клітин).

Такий дисбаланс створює умови для пролонгації запалення навіть після елімінації вірусного агента та може пояснювати розвиток рецидивного свистячого дихання у частини дітей після перенесеного бронхіоліту [14].

Отже, практична цінність визначення VCAM-1 та CC16 полягає в можливості ранньої стратифікації тяжкості бронхіоліту; прогнозування тривалості перебігу захворювання; виявлення дітей із ризиком затяжного або рецидивного обструктивного синдрому та ймовірно персоналізації підходів до моніторингу та терапії [13, 15].

Комплексна оцінка цих маркерів може відображати не лише інтенсивність запалення, а й здатність респіраторного епітелію до відновлення, що є важливим для прогнозу.

Обмеження дослідження: дослідження має певні обмеження відносно невеликого обсягу вибірки; одноразового визначення біомаркерів без динамічного спостереження; відсутності довгострокового аналізу формування бронхіальної гіперреактивності; гетерогенності вірусних збудників, що могли впливати на інтенсивність імунної відповіді.

Подальші дослідження потребують розширення когорти пацієнтів, оцінки динаміки маркерів у процесі лікування та вивчення їх прогностичного значення щодо розвитку повторних епізодів обструкції.

Висновки

1. Бронхіоліт супроводжується поєднанням ендотеліального запалення та ушкодження бронхіолярного епітелію. VCAM-1 є маркером

Оригінальні дослідження

активації судинного ендотелію та інтенсивності клітинної інфільтрації. Білок CC16 є ключовим пневмопротекторним білком Club-клітин, який обмежує запалення, оксидативний стрес і ремоделювання.

2. Дисбаланс між підвищеним VCAM-1 і зміненим рівнем CC16 відображає тяжкість перебігу бронхіоліту та фенотип запальної відповіді.

3. Комплексне визначення цих біомаркерів має перспективу для персоналізованої діагностики, прогнозування та потенційної таргетної терапії у дітей малюкового віку.

Перспективи подальших досліджень

Поглиблене вивчення ролі CC16 відкриває потенційні можливості створення нових терапевтичних стратегій, спрямованих на відновлення епітеліального бар'єра та модифікацію запальної відповіді. Одночасно VCAM-1 може розглядатися як мішень для контролю патологічної клітинної міграції при тяжкому перебігу бронхіоліту.

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

Фінансування. Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

References

1. Tokarchuk NI, Overchuk AA. Value of vascular cell adhesion molecule-1 and CC16 protein in bronchiolitis in young children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2023;5:47-51. <https://doi.org/10.15574/SP.2023.133.47>
2. Zhang XM, Zhu HT, Chang M. Expression of intercellular adhesion molecules in children with bronchiolitis and their clinical significance. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics.* 2018;20(1):43-7. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2018.01.009>
3. Cook-Mills JM, Marchese ME, Abdala-Valencia H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(6):1607-38. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3522>
4. Li G, Jiang X, Liang X, Hou Y, Zang J, Zhu B, et al. BAP31 regulates the expression of ICAM-1/VCAM-1 via MyD88/NF- κ B pathway in acute lung injury mice model. *Life Sci.* 2023;313:121310. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121310>
5. Li Y, Huang X, Guo F, Lei T, Li S, Monaghan-Nichols P, et al. TRIM65 E3 ligase targets VCAM-1 degradation to limit LPS-induced lung inflammation. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(3):190-201. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz077>
6. Johnson MDL, Younis US, Menghani SV, Addison KJ, Whalen M, Pilon AL, et al. CC16 binding to α 4 β 1 integrin protects against *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(11):1410-18. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2576OC>
7. Egron C, Labbé A, Rochette E, Mulliez A, Bernard A, Amat F. Urinary club cell protein 16 (CC16): Utility of its assay during acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(2):490-95. <https://doi.org/10.1002/ppul.24584>
8. Otelea MR, Oancea C, Reisz D, Vaida MA, Maftai A, Popescu FG. Club cells-A guardian against occupational hazards. *Biomedicines.* 2023;12(1):78. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010078>
9. Sebina I, Phipps S. The contribution of neutrophils to bronchiolitis pathogenesis of RSV bronchiolitis. *Viruses.* 2020;12(8):808. DOI: 10.3390/v12080808.
10. Zhai J, Insel M, Addison KJ, Stern DA, Pederson W, Dy A, et al. Club cell secretory protein deficiency leads to altered lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(3):302-12. DOI: 10.1164/rccm.201807-1345OC.
11. Lin J, Zhang W, Wang L, Tian F. Diagnostic and prognostic value of club cell protein 16 (CC16) in critical care patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(2):e22262. DOI: 10.1002/jcla.22262.
12. Chen X, Xu K, He Y, Jin J, Mao R, Gao L, et al. CC16 as an Inflammatory Biomarker in Induced Sputum Reflects Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:705-17. DOI: 10.2147/COPD.S400999.
13. Gholizadeh M, Saeedy SAG, Roodi PB, Saedisomeolia A. The association between zinc and endothelial adhesion molecules ICAMs and VCAM-1 and nuclear receptors PPAR- α and PPAR- γ : A systematic review on cell culture, animal and human studies. *Microvasc Res.* 2021;138:104217. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104217>
14. Voicu G, Mocan CA, Sefciuc F, Rebleanu D, Anghelache M, Cecoltan S, et al. VCAM-1 targeted nanocarriers of shRNA-Smad3 mitigate endothelial-to-mesenchymal transition triggered by high glucose concentrations and osteogenic factors in valvular endothelial cells. *Int J Biol Macromol.* 2024;281(Pt1):136355 <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.136355>
15. Tokarchuk NI, Ochered'ko OM, Overchuk AA. Analiz ryzyku vynyknennia retsydyvnoho vizynhu u ditei, khvorykh na bronhiolit, na osnovi matematychnoi modeli Veibulla [Analysis of the risk of recurrent wheezing in children with bronchiolitis based on the Weibull mathematical model]. *Neonatology, khirurgiia ta perynatal'na medytsyna.* 2023;13(2):46-53. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.7>

Відомості про авторів

Токарчук Н.І. – д-р мед. наук, професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна; E-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net; ORCID: 0000-0001-6868-6596

Information about the author

Tokarchuk N.I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; E-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net; ORCID: 0000-0001-6868-6596



*Дата першого надходження рукопису до видання: 30.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 07.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

ЦИФРОВИЙ ІНСТРУМЕНТ «CHECK ME» ЯК СПОСІБ ПІДВИЩИТИ РІВЕНЬ ВАКЦИНАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ

Ільков О.В.¹, Сем'янів М.М.²

¹Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: цифрові інструменти, вакцинація дорослих, первинна медична допомога, Check Me, ухвалення клінічних рішень, психічне здоров'я, війна, діагностика.

Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 2 (118). С. 67-71.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.11

E-mail:

oksane0115@gmail.com
m.semianiv@bsmu.edu.ua

Резюме. Цифровий інструмент Check Me як спосіб підвищити рівень вакцинації пацієнтів. Дані сучасних досліджень свідчать, що інтерактивні та персоналізовані цифрові інтервенції можуть підвищувати готовність до вакцинації та фактичне охоплення щепленнями, особливо при використанні в умовах первинної медичної допомоги.

Мета дослідження – оцінити вплив цифрового інструмента підтримки ухвалення рішень Check Me на рівень вакцинації серед дорослих пацієнтів у закладі первинної медичної допомоги.

Матеріал і методи. Проведено одноцентрове дослідження типу «до-після-дослідження» (before–after study) у закладі первинної медичної допомоги. Включено пацієнтів віком ≥ 18 років, які зверталися до клініки в періоди до та після імплементації цифрового інструмента Check Me. Проаналізовано дані близько 3000 пацієнтів. За критеріями включення відібрано близько 80 осіб. Інструмент використовувався пацієнтами до та під час амбулаторного прийому для формування рекомендацій щодо необхідних щеплень відповідно до чинних рекомендацій. Основним показником був середній рівень вакцинації на одного пацієнта. Статистичний аналіз проводили з використанням t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок із розрахунком 95% довірчого інтервалу, статистично значущими вважали відмінності при ($p < 0,05$).

Результати. Після імплементації інструмента Check Me середній рівень вакцинації зріс з $(1,08 \pm 1,0)$, ($n = 16$) до $(1,96 \pm 1,0)$, ($n = 57$). Різниця середніх становила 0,88 (95% ДІ 0,33–1,43). При порівнянні незалежних вибірок отримано статистично значущу різницю ($t = 3,11$; $p = 0,003$), що свідчить про достовірне підвищення рівня вакцинації після впровадження інструмента.

Висновки. Використання цифрового інструмента підтримки ухвалення рішень Check Me у практиці первинної медичної допомоги статистично значуще підвищує рівень вакцинації серед дорослих пацієнтів. Отримані результати підтверджують перспективність застосування персоналізованих цифрових інтервенцій для покращення охоплення вакцинацією та можуть бути підґрунтям для подальших досліджень з більшою вибіркою.

THE CHECK ME DIGITAL TOOL AS A WAY TO INCREASE PATIENT VACCINATION RATES

Ilkov O.V., Semianiv M.M.

Key words: digital tools, adult vaccination, primary health care, Check Me, clinical decision making, mental health, war, diagnostics.

Bukovinian Medical Herald. 2026.
V. 30, № 2 (118). P. 67-71.

Resume. The digital tool Check Me as a means of increasing patient vaccination rates is discussed. Recent research indicates that interactive, personalized digital interventions can increase vaccination willingness and coverage, particularly when used in primary care settings.

Objective of the study – to evaluate the impact of the Check Me digital decision-making support tool on vaccination rates among adult patients in a primary care facility.

Materials and Methods. A single-center before-after-study was conducted at a primary care facility. Patients aged ≥ 18 years who visited the clinic during periods before and after the implementation of the Check Me digital tool were included. Data from approximately 3,000 patients were analyzed. Approximately

Оригінальні дослідження

80 individuals were selected based on the inclusion criteria. The tool was used by patients before and during outpatient visits to generate recommendations for necessary vaccinations in accordance with current guidelines. The primary outcome measure was the average vaccination rate per patient. Statistical analysis was performed using Student's *t*-test for independent samples with a 95% confidence interval.

Results. Following the implementation of the Check Me tool, the average vaccination rate increased from 1.08 ± 1.0 ($n = 16$) to 1.96 ± 1.0 ($n = 57$). The difference in means was 0.88 (95% CI 0.33–1.43). A statistically significant difference was found when comparing independent samples ($t = 3.11$; $p = 0.003$), indicating a significant increase in vaccination rates following the tool's implementation.

Conclusions. The use of the Check Me digital decision-support tool in primary care practice statistically significantly increases vaccination rates among adult patients. The results confirm the potential of personalized digital interventions to improve vaccination coverage and may serve as a basis for further studies with larger samples.

Вступ. Вакцинація залишається одним із найефективніших заходів профілактики інфекційних захворювань, однак рівень охоплення вакцинацією серед дорослого населення в багатьох країнах залишається недостатнім [1]. Розвиток цифрового світу вже відзначив вплив цифрових інструментів на підвищення прихильності до вакцинації, оскільки вони можуть впливати на обізнаність пацієнтів, змінювати їх ставлення до вакцинації та підвищувати готовність ухвалення рішення щодо вакцинації. До таких інструментів належать, наприклад: SMS-нагадування, мобільні та веб-додатки, освітні онлайн-платформи, соціальні мережі, чат-боти, ігрові програми, а також персоналізовані системи підтримки ухвалення рішень. За даними систематичних оглядів, таке використання різних систем нагадувань для пацієнтів зокрема та для медичних працівників у цілому є одним із найбільш ефективних цифрових підходів [2]. Наприклад, в одному з досліджень використано метод надсилання SMS-повідомлень та електронних нагадувань, що асоціювалося зі статистично значущим підвищенням рівня вакцинації, зокрема проти ВПЛ (вірусу папіломи людини) та COVID-19, особливо у випадках поєднання нагадувань з короткими інформаційними повідомленнями [3, 4]. Освітні веб-ресурси та мобільні додатки можуть покращити рівень знань, вони формують позитивне ставлення та підвищують готовність до вакцинації, однак їх вплив на сам процес проведення вакцинації є менш стабільним, якщо використовувати цей метод без додаткових поведінкових інтервенцій [5, 7]. Іншим важливим інструментом у формуванні ставлення до вакцинації є соціальні мережі. Дослідження показують, що інтерактивні, орієнтовані на діалог формати комунікації підвищують рівень довіри, знань та намірів вакцинуватися. І разом з тим односторонні інформаційні повідомлення, без можливості взаємодії, впливають переважно на обізнаність, але значно менше можуть вплинути на поведінку [6, 8, 9, 10]. Використання ігрових цифрових платформ та інструментів також може виявити позитивний вплив

на готовність вакцинуватися та сформувати позитивне ставлення до вакцинації, хоча щодо впливу на реальне охоплення вакцинацією дані поки що обмежені [7]. Особливий інтерес викликають персоналізовані веб-додатки та системи підтримки ухвалення рішень, які враховують індивідуальні характеристики пацієнта, а також його вакцинальний статус. Такі інструменти можуть підвищувати рівень довіри до вакцинації, впевненість в ухваленому рішенні та вплинути на завершувальність вакцинальних сесій [5, 7, 11, 12]. Окрему групу становлять розмовні чат-боти, які використовують принципи мотиваційного інтерв'ювання та теорій поведінки, що дозволяє підвищувати готовність до вакцинації, рівень довіри та знижувати вагання щодо щеплень [13, 14]. Значною мірою на ефективність цифрових платформ впливає їх дизайн. Найкращі результати демонструють інструменти, які були створені враховуючи патерни поведінки, а також ті, що мають різні інтерактивні формати з можливістю діалогу чи простору для додаткових запитань та персоналізований контент [6, 9, 13]. Водночас, важливим завданням цифрових стратегій є протидія дезінформації, широке поширення якої в інтернеті може знижувати довіру до вакцинації та рівень охоплення щепленнями [9, 14, 15]. З огляду на це, використання цифрових інструментів підтримки ухвалення рішень у практиці первинної медичної допомоги може бути перспективним підходом для підвищення рівня вакцинації серед дорослого населення. Тому, враховуючи отриману інформацію, ухвалено рішення дослідити ефективність цифрової платформи *Check Me*, яка формує персональні рекомендації щодо вакцинації з урахуванням віку, статі, професії.

Мета дослідження – оцінити рівень охоплення вакцинацією в дорослого населення до та після імплементації цифрового інструмента *Check Me* на прикладі вакцини ДП-М (дифтерійно-протиправцевий анатоксин).

Матеріал і методи. Для даного дослідження, яке виконано як одноцентрове обсерваційне

до-після-дослідження (before-after study), обрано та проаналізовано дані близько 3000 пацієнтів.

Критеріями включення були: вік ≥ 18 років, звернення за медичною допомогою у визначені періоди до та після імплементації інструмента *Check Me*, наявність повних даних щодо вакцинального статусу та проведених щеплень. Критеріями виключення були: відсутність або фрагментарність даних про вакцинацію, медичні протипоказання до щеплень. Порівнювалися дві незалежні вибірки.

Інструмент *Check Me* був інтегрований лікарями під час амбулаторного прийому – як засіб підтримки в ухваленні рішень щодо проведення рекомендованих вакцинацій у дорослих, так і власне самими пацієнтами закладу. Інструмент містив поруч з іншою інформацією щодо профілактики, алгоритм перевірки вакцинального статусу пацієнта та нагадування щодо необхідності проведення вакцинації. Основним показником ефективності був середній рівень вакцинації на одного пацієнта, що визначався як кількість проведених або рекомендованих вакцинацій відповідно до індивідуального вакцинального статусу.

Дослідження виконане відповідно до принципів Гельсінської декларації, з урахуванням етичних стандартів; усі пацієнти, які проходили радник *Check Me* давали інформовану згоду на обробку інформації. Статистичний аналіз нами проведено з використанням методів описової та аналітичної статистики. Кількісні дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$). Перед

застосуванням t-критерію Стьюдента оцінено відповідність даних припущенням про нормальність розподілу та рівність дисперсій. Для порівняння середніх значень між незалежними групами до та після імплементації радника дослідницька група використовувала t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Різницю ми вважали статистично значущою при ($p < 0,05$). Додатково обчислювали 95% довірчий інтервал (95% CI) для різниці середніх значень.

Результати дослідження та їх обговорення. Після імплементації цифрового інструмента підтримки ухвалення клінічних рішень *Check Me* відзначено статистично значуще підвищення рівня вакцинації ДП-М серед дорослих пацієнтів, які отримували медичну допомогу в умовах клініки. Отримані результати свідчать про позитивний вплив використання даного інструмента на покращення профілактичної складової медичної допомоги, зокрема щодо підвищення прихильності пацієнтів до вакцинації.

За результатами проведеної статистичної обробки даних (табл.1) встановлено, що середній показник вакцинації у групі до впровадження цифрового інструмента ($n = 16$) становив ($1,08 \pm 1,0$), тоді як після його впровадження ($n = 57$) цей показник зріс до ($1,96 \pm 1,0$). Таким чином, спостерігається чітка позитивна динаміка, що відображає майже двократне зростання середнього рівня охоплення вакцинацією серед досліджуваної популяції.

Абсолютна різниця між середніми значеннями

Таблиця 1

Результати статистичної обробки даних

Показник	До (n=16)	Після (n=57)	Δ	95% CI	t	p
Рівень вакцинації, $M \pm SD$	$1,08 \pm 1,0$	$1,96 \pm 1,0$	0,88	0,33–1,43	3,11	0,003

становила $\Delta = 0,88$, що вказує на клінічно значущий ефект впровадження інтервенції. Візуалізація отриманих результатів (рис.1) додатково підтверджує наявність вираженої тенденції до зростання показників вакцинації ДП-М після застосування інструмента *Check*. При визначенні довірчого інтервалу отримано

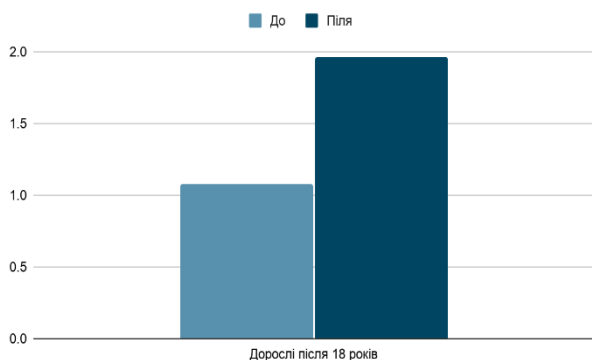


Рис. 1. Рівень охоплення вакцинацією до та після

імплементації цифрового інструмента *Check Me* такі дані: 95% довірчий інтервал ($CI_{95\%} = 0,33 - 1,43$). При порівнянні нами середніх значень за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок отримано статистично значущу різницю ($t = 3,11$; $p = 0,003$).

Отримані результати узгоджуються з даними сучасних наукових досліджень, які підтверджують ефективність цифрових інтервенцій у підвищенні рівня вакцинації. Зокрема, в одному зі систематичних оглядів Чандінг Н. та співавторів показано, що цифрові освітні та нагадувальні інструменти достовірно підвищують рівень вакцинації проти вірусу папіломи людини HPV, особливо за рахунок покращення інформованості та формування прихильності до щеплень [2]. Також, за даними Батеукс Е. та співавторів, цифрові інтервенції, включаючи автоматизовані нагадування та інформаційні платформи, мають значущий позитивний вплив на охоплення вакцинацією проти COVID-19 [4].

Крім того, результати узгоджуються з даними одного з оглядів авторів Одон А. та ін., у якому

Оригінальні дослідження

підкреслюється, що інтеграція цифрових технологій у програми імунізації дозволяє підвищити доступність вакцинації та оптимізувати процес ухвалення клінічних рішень. Важливим є також те, що цифрові інструменти сприяють стандартизації медичної допомоги та зменшенню впливу людського фактору [3].

Ще один систематичний огляд Лімаїє Р. та ін. показав, що використання соціальних медіа та цифрових комунікаційних стратегій сприяє підвищенню рівня довіри до вакцинації, що є ключовим фактором у формуванні поведінки пацієнтів [9]. У свою чергу, дослідження Касціні Ф. підкреслює роль цифрового середовища у формуванні ставлення до вакцинації, включаючи як позитивний вплив, так і ризики, пов'язані з поширенням дезінформації [8].

Окремо варто відзначити результати ще одного дослідження, які продемонстрували ефективність використання штучного інтелекту у вигляді цифрових асистентів для підвищення прихильності до вакцинації, що є співзвучним із отриманими нами результатами щодо ефективності інструмента *Check Me* [14].

Таким чином, результати даного дослідження підтверджують загальносвітову тенденцію щодо ефективності цифрових інструментів у підвищенні рівня вакцинації. Отримані дані свідчать про те, що впровадження систем підтримки ухвалення клінічних рішень може бути перспективним напрямком для підвищення якості профілактичної медичної допомоги, особливо в умовах обмежених ресурсів та підвищеного навантаження на систему охорони здоров'я.

Оскільки інструмент *Check Me* не лише підвищує інформованість, а й сприяє ухваленню рішень на основі індивідуальних медичних показників, він може бути використаний як одним з таких інтервенцій. Проте обмеженням дослідження була невелика вибірка та відсутність контрольної рандомізованої групи, що зумовлює потребу в подальших дослідженнях для повноцінної оцінки ефективності цифрового радника.

Висновки. Використання цифрового інструмента підтримки ухвалення рішень *Check Me* у практиці первинної медичної допомоги статистично достовірно підвищує рівень вакцинації ДПП-М серед дорослого населення. Результати демонструють перспективність застосування подібних персоналізованих платформ для підвищення охоплення вакцинацією.

Перспективи подальших досліджень. Використання цифрового інструмента підтримки ухвалення рішень *Check Me* у практиці первинної медичної допомоги статистично значуще підвищує рівень вакцинації серед дорослих пацієнтів. Отримані результати підтверджують перспективність застосування персоналізованих цифрових інтервенцій для покращення охоплення вакцинацією та можуть бути підґрунтям для подальших досліджень з більшою вибіркою. Також важливо оцінити перспективний вплив даного інструмента щодо інших вакцин та скрінінгових методів.

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. World Health Organization. Immunization coverage [Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2026 Mar 28]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
2. Chandeying N, Thongseiratch T. Systematic review and meta-analysis comparing educational and reminder digital interventions for promoting HPV vaccination uptake. *NPJ Digit Med*. 2023;6:162. <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00912-w>
3. Odone A, Gianfredi V, Sorbello S, Capraro M, Frascella B, Vigezzi G, et al. The use of digital technologies to support vaccination programmes in Europe: state of the art and best practices from experts' interviews. *Vaccines*. 2021;9(10):1126. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101126>
4. Batteux E, Mills F, Jones L, Symons C, Weston D. The effectiveness of interventions for increasing COVID-19 vaccine uptake: a systematic review. *Vaccines*. 2022;10(3):386. <https://doi.org/10.3390/vaccines10030386>
5. Choi J, Tamí-Maury I, Cuccaro P, Kim S, Markham C. Digital health interventions to improve adolescent HPV vaccination: a systematic review. *Vaccines*. 2023;11(2):249. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020249>
6. Li L, Wood C, Kostkova P. Vaccine hesitancy and behavior change theory-based social media interventions: a systematic review. *Transl Behav Med*. 2022;12(2):243-72. <https://doi.org/10.1093/tbm/ibab148>
7. Hakim H, Driedger P, Gagnon P, Chevrier M, Roch M, MSc R, et al. Digital gamification tools to enhance vaccine uptake: scoping review. *JMIR Serious Games*. 2024;12:e47257. <https://doi.org/10.2196/47257>
8. Cascini F, Pantović A, Al-Ajlouni Y, Failla G, Puleo V, Melnyk A, et al. Social media and attitudes towards a COVID-19 vaccination: a systematic review of the literature. *eClinicalMedicine*. 2022;48:101454. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101454>
9. Limaye R, Holroyd T, Blunt M, Jamison A, Sauer M, Weeks R, et al. Social media strategies to affect vaccine acceptance: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2021;20(8):959-73. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1949292>
10. Martínez-Serrano A, Pulido-Fuentes M, Notario-Pacheco B, Palmar-Santos A, Cobo-Cuenca A, Díez-Fernández A. Immunity awareness - strategies to improve the degree of acceptance of vaccines: a systematic review. *Vaccines*. 2025;13(6):618. <https://doi.org/10.3390/vaccines13060618>
11. Woodall W, Zimet G, Kong A, Buller D, Reither J, Chilton L, et al. Vacteens.org: a mobile web app to improve HPV vaccine uptake. *Front Digit Health*. 2021;3:693688. <https://doi.org/10.3389/fdgh.2021.693688>
12. Woodall W, Buller D, Zimet G, Kong A, Reither J, Chilton L, et al. TeenVac.org: a mobile web app to improve human papillomavirus vaccine uptake for adolescent boys. *J Adolesc Health*. 2025;77(4):749-55. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2025.06.015>
13. Kozłowska A, Grzyb T, Doliński D. A virtual assistant can persuade you to get vaccinated against the flu: online dialogue as a

- tool of social influence in promoting vaccinations. Soc Sci Med. 2025;369:117825. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2025.117825>
14. Li Y, Li M, Yorke J, Bressington D, Chung J, Xie Y, et al. Effects of a theory- and evidence-based, motivational interviewing-oriented artificial intelligence digital assistant on vaccine attitudes: a randomized controlled trial. J Med Internet Res. 2025;27:72637. <https://doi.org/10.2196/72637>
15. Garrett R, Young S. Online misinformation and vaccine hesitancy. Transl Behav Med. 2021;11(12):2194-9. <https://doi.org/10.1093/tbm/ibab128>
16. Wilson S, Wiysonge C. Social media and vaccine hesitancy. BMJ Glob Health. 2020;5(10):e004206. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-004206>

Відомості про авторів

Ільков О.В. – асистентка кафедри сімейної медицини та амбулаторної допомоги медичного факультету №2 Ужгородського національного університету, м. Ужгород, Україна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0923-0596>

Сем'янів М.М. – д-р філософії, доцентка закладу вищої освіти кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-7142>

Information about the authors

Ilkov O.V. – Assistant at the Department of Family Medicine and Outpatient Care, Faculty of Medicine No. 2, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0923-0596>

Semianiv M.M. – Doctor of Philosophy, Associate Professor at the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-7142>



Дата першого надходження рукопису до видання: 18.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 08.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.

МОРФОГЕНЕЗ КЛИНОПОДІБНОЇ КІСТКИ ВПРОДОВЖ ЗАРОДКОВОГО ПЕРІОДУ ОНТОГЕНЕЗУ

Проняєв Д.В., Білійчук М.І.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: голова, морфометрія, краніометрія, морфогенез, ембріон, ембріогенез, анатомія.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 72-78.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.12

E-mail: proniaiev@bsmu.edu.ua
bilychuk.dent@gmail.com

Резюме. Проведено комплексний морфологічний аналіз розвитку клиноподібної кістки протягом раннього ембріонального періоду онтогенезу (4-6 тижнів внутрішньоутробного розвитку ВУР), з уточненням просторової організації її зачатків, виявленням критичних періодів становлення кісткових структур та їх взаємовідношень. Встановлено, що в 4-й тиждень клиноподібна кістка представлена єдиним мезенхімним комплексом прехордального та трабекулярного походження, який ще не має чітких меж, але задає первинну вісь та топографію майбутніх передклиноподібних і заклинноподібних сегментів. На 5-му тижні відбувається виокремлення самостійних мезенхімних конденсацій зачатків тіла, великих, малих крил та крилоподібного відростка клиноподібної кістки; формування перших зон майбутніх синхондрозів, що визначає початкову сегментацію тіла клиноподібної кістки. Шостий тиждень характеризується переходом до ранньої хондрифікації, морфологічним вирівнюванням зачатків уздовж середньої осі, встановленням стійких просторових взаємовідношень між перед- та заклинноподібними конденсаціями, початком формування ділянки турецького сідла.

Отримані результати уточнюють послідовність ранніх морфогенетичних подій та показують, що саме у 4-6-й тиждень розвитку закладаються провідні лінії росту, сегментація та просторові взаємозв'язки клиноподібної кістки, які визначають особливості формування середньої черепної ямки у подальших етапах онтогенезу.

Мета дослідження - виявити морфологічні особливості формування та становлення зачатків клиноподібної кістки протягом 4-6-го тижня ВУР.

Матеріал і методи. Для проведення дослідження використано 15 препаратів зародків, 4-6-го тижнів ВУР, з колекції кафедри анатомії імені М. Г. Туркевича. Проведено морфологічний аналіз та серійне гістологічне дослідження парафінових зрізів, забарвлених гематоксилін-еозинном. Оцінювали просторову організацію та хронологію формування мезенхімних і хрящових зачатків клиноподібної кістки, а також їх топографо-анатомічні взаємовідношення із навколишніми структурами.

Результати дослідження. Аналіз 15 зародків 4-6-го тижнів розвитку показав, що в 4-й тиждень клиноподібна ділянка представлена однорідною масою мезенхіми, яка розташована прехордально та топографічно пов'язаною з переднім відділом хорди та зачатком трабекулярної пластинки. На 5-му тижні простежено виокремлення самостійних мезенхімних конденсацій зачатків малих, великих крил та тіла клиноподібної кістки, що супроводжується формуванням ранніх зон сегментації та зачатків внутрішньоклинноподібних синхондрозів. Виявлено структурування бічних мезенхімних масивів із подальшим формуванням складного мезенхімного комплексу, який встановлює просторову стабільність у ділянці майбутніх великих крил. У 6-й тиждень встановлено появу перших хондрогенних осередків, ущільнення мезенхіми тіла клиноподібної кістки, ранню конфігурацію ділянки турецького сідла.

Висновки. Розвиток клиноподібної кістки протягом 4-го тижня ВУР характеризується інтенсивним формуванням мезенхімних зачатків, що задають напрямок і просторову організацію всіх подальших етапів морфогенезу. Протягом 5-го тижня ВУР з'являються перші центри хондрифікації, у перед- та заклинноподібних мезенхімних ущільненнях; продовжуються процеси конденсації бічних мезенхімних масивів, які є зачатками великих крил. Протягом 5-го тижня ВУР формується зачаток

крилоподібного відростка, що структурно об'єднує середні та бічні мезенхімні масиви. Відзначається розвиток раних топографічних та морфологічних взаємозв'язків між волокнами трійчастого нерва. Протягом 6-го тижня ВУР визначаються межі майбутніх каналів і отворів, формується ділянка турецького сідла та закладається основа для подальшої інтенсивної хондрифікації.

MORPHOGENESIS OF THE SPHENOID BONE DURING THE EMBRYONIC PERIOD OF ONTOGENESIS

Proniaiev D.V., Biliichuk M.I.

Key words: head, morphometry, craniometry, morphogenesis, embryo, embryogenesis, anatomy.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 72-78.

Resume. A comprehensive morphological analysis of the development of the sphenoid bone during the early embryonic period of ontogenesis (4-6 weeks of intrauterine development) was performed, with clarification of the spatial organization of its primordia, identification of critical periods of bone structure formation, and their interrelationships. It was established that in the 4th week the sphenoid bone is represented by a single mesenchymal complex of prechordal and trabecular origin, which does not yet have clear boundaries but determines the primary axis and topography of the future presphenoid and postsphenoid segments. In the 5th week, independent mesenchymal condensations of the primordia of the body, greater wings, lesser wings, and the pterygoid process of the sphenoid bone become distinguishable; the first zones of future synchondroses are formed, determining the initial segmentation of the sphenoid body. The 6th week is characterized by the transition to early chondrification, morphological alignment of the primordia along the median axis, establishment of stable spatial relationships between the pre- and postsphenoid condensations, and the beginning of the formation of the sella turcica region.

The obtained results clarify the sequence of early morphogenetic events and demonstrate that during the 4-6th weeks of development the principal growth lines, segmentation, and spatial relationships of the sphenoid bone are established, which determine the formation features of the middle cranial fossa in the subsequent stages of ontogenesis.

Objective. To identify the morphological features of the formation and development of the sphenoid bone primordia during the 4-6th weeks of intrauterine development.

Material and Methods. The study was performed using 15 embryo specimens aged 4-6 weeks of intrauterine development from the collection of the M. H. Turkevych Department of Anatomy. A morphological analysis and serial histological examination of paraffin sections stained with hematoxylin and eosin were carried out. The spatial organization and chronology of the formation of mesenchymal and cartilaginous primordia of the sphenoid bone were evaluated, as well as their topographic and anatomical relationships with surrounding structures.

Results. Analysis of 15 embryos aged 4-6 weeks demonstrated that during the 4th week the sphenoid region is represented by a homogeneous mass of mesenchyme located prechordally and topographically associated with the anterior part of the notochord and the primordium of the trabecular plate. During the 5th week, independent mesenchymal condensations of the primordia of the lesser wings, greater wings, and the body of the sphenoid bone were observed, accompanied by the formation of early segmentation zones and primordia of the intrasphenoid synchondroses. Structuring of the lateral mesenchymal masses with the subsequent formation of a complex mesenchymal complex was identified, which establishes spatial stability in the region of the future greater wings. During the 6th week, the appearance of the first chondrogenic centers, condensation of the mesenchyme of the sphenoid body, and the early configuration of the sella turcica region were observed.

Conclusions. The development of the sphenoid bone during the 4th week of intrauterine development is characterized by intensive formation of mesenchymal

Оригінальні дослідження

primordia that determine the direction and spatial organization of all subsequent stages of morphogenesis. During the 5th week of intrauterine development, the first chondrification centers appear in the pre- and postsphenoid mesenchymal condensations; the processes of condensation of the lateral mesenchymal masses, which are the primordia of the greater wings, continue. During the 5th week of intrauterine development, the primordium of the pterygoid process is formed, structurally uniting the medial and lateral mesenchymal masses. Early topographic and morphological relationships between the fibers of the trigeminal nerve are also observed. During the 6th week of intrauterine development, the boundaries of the future canals and foramina are determined, the sella turcica region is formed, and the basis for further intensive chondrification is established.

Вступ. Клиноподібна кістка є центральним елементом основи черепа, що формує більшу частину середньої черепної ямки та бере участь у формуванні очних ямок, носової порожнини, крило-піднебінної ямки та численних каналів і отворів важливих для проходження судинно-нервових структур [1]. Її складна конфігурація, що включає тіло, великі та малі крила, крилоподібні відростки, а також ділянку турецького сідла з гіпофізарною ямкою, є результатом багатоступеневих ембріональних процесів, що відбуваються протягом раннього пренатального періоду [2]. Особливе значення має ранній (4-6-й тиждень) етап розвитку, коли закладаються основні морфогенетичні осі, визначається майбутня сегментація тіла клиноподібної кістки та починають формуватися окремі хондрогенні осередки [3].

Складність будови клиноподібної кістки відображає її подвійне ембріональне походження: передклиноподібна частина пов'язана з прехордальною мезенхімою, тоді як заклиноподібна - із хордальними структурами та мезенхімою, що розташовується навколо хорди. Формування цих двох компонентів має різну динаміку та регуляцію, що створює передумови для варіабельності та можливих порушень у розвитку основи черепа. У більш пізні етапи морфогенезу ці частини зростаються через систему транзиторних синхондрозів, проте фундаментальні структурні особливості визначаються саме на ранніх стадіях [4].

Попри значну кількість досліджень, присвячених розвитку кісткових структур середньої черепної ямки людини, саме ранні етапи формування клиноподібної кістки залишаються недостатньо деталізованими. Сучасні роботи здебільшого зосереджені на вивченні зрілих хондрогенних моделей або описують хід окостеніння, залишаючи поза увагою ті критичні зміни, що передують появі перших хондрогенних мезенхімних ущільнень [5].

Між тим, саме цей часовий інтервал визначає закладку провідних структурних елементів, які згодом забезпечать формування турецького сідла, правильне розміщення гіпофіза, просторові відносини великих і малих крил, напрямку росту крилоподібних відростків та становлення основних судинно-нервових каналів. Невідповідності у цих ранніх процесах можуть бути чинниками порушення формування основи черепа,

варіантної анатомії та навіть деяких клінічних патологій [6].

Отже, дослідження ранніх (4-6-й тиждень) етапів внутрішньоутробного розвитку (ВУР) клиноподібної кістки є ключовим для розуміння загальної логіки формування основи черепа та встановлення тих морфогенетичних залежностей, які визначають подальшу будову середньої черепної ямки. Детальне вивчення цього періоду дозволяє уточнити часову послідовність появи окремих мезенхімних конденсацій, визначити напрямки їх росту, описати взаєморозташування із хордо-краніальними структурами та встановити ранні ознаки хондрифікації. Це, у свою чергу, створює підґрунтя для формування сучасної ембріологічної моделі розвитку клиноподібної кістки та відкриває можливості для поглибленого аналізу варіантної та аномальної морфології основи черепа в клінічній практиці.

Мета дослідження - визначення послідовності та морфологічних особливостей раннього морфогенезу клиноподібної кістки людини.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 30 препаратах людських зародків, 4-6 тижнів ВУР, що зберігаються в колекції музею кафедри анатомії імені М.Г. Туркевича. Визначення та відбір матеріалу здійснювали за критеріями належності до ранніх стадій розвитку, з урахуванням зовнішніх морфометричних показників та внутрішніх гістологічних параметрів. До дослідження включали лише препарати без ознак механічних пошкоджень або деформації, які могли б ускладнити вивчення ранніх морфологічних особливостей закладки клиноподібної кістки. Зразки фіксувалися у 10% нейтральному формаліні, з подальшим тривалим зберіганням у музейному середовищі.

Мікроскопічне дослідження проводили на парафінових серійних зрізах завтовшки 5мкм. Забарвлення здійснювали стандартною методикою гематоксилін-еозином. Гістологічний аналіз охоплював оцінку ступеня клітинної конденсації мезенхіми, появу перших ділянок хондрифікації, щільність та орієнтацію хондробластів, а також взаєморозташування хрящових закладок клиноподібної кістки із зачатками потиличної пластинки. Особливу увагу приділяли часовій динаміці розвитку тіла клиноподібної кістки,

передклиноподібної частини.

Усі дослідження виконано з дотриманням етичних норм, що регламентують використання музейних морфологічних препаратів.

Результати дослідження та їх обговорення. В ембріонів 4-го тижня ВУР (4,0-5,5 мм ТКД) виявлено формування первинних морфологічних компонентів черепа у вигляді послідовної конденсації мезенхіми навколо хорди, що створює умови для формування майбутнього хрящового елемента черепа. В ембріонів 4,3 мм ТКД відзначено єдиний мезенхімний конденсований комплекс, що складається із прехордальної мезенхіми та мезенхімних трабекул. Така рання конденсація визначає осьову орієнтацію, просторові межі та топографічне взаємовідношення майбутніх анатомічних складових клиноподібної кістки.

На даному ранньому етапі розвитку початковим фактором, що індукує морфогенез клиноподібної кістки, є хорда, що розташовується вентральніше нервової трубки. Її сигнальна роль у формуванні основної частини черепа добре відома: вона сприяє зближенню та злиттю трабекул у присередньому напрямку, а також визначає напрямок конденсації мезенхіми.

Слід зазначити, що протягом 4-го тижня ВУР, клиноподібна кістка не існує як дискретна морфологічна одиниця, проте являє собою нечітко окреслений дифузний мезенхімний тяж. При дослідженні конденсації закладки клиноподібної кістки нами виявлено підвищену клітинність з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, великою кількістю зачаткових судинних структур, що пронизують мезенхімні ущільнення. Мезенхіма складається переважно з дрібних клітин із великими ядрами та незначним об'ємом цитоплазми, що вказує на їх мітотичну активність, та, відповідно, на ранні недиференційовані стадії розвитку. Протягом 4-го тижня ще не відбуваються процеси формування зачаткових елементів волокнистої сполучної тканини, а також охрястя та відсутні ознаки хондрифікації.

У ділянці формування майбутнього тіла клиноподібної кістки, в ембріонів 4,5 мм ТКД виявлено комплекс ущільненої прехордальної мезенхіми, яка закладає фундамент для майбутнього формування перед- та заклиноподібних сегментів. Просторова організація даних ущільнень мезенхіми відбувається за принципом двох паралельно розташованих мезенхімних трабекул, що поступово наближаються в присередньому напрямку. Саме цей процес та період є критичним, адже в ньому відбувається закладка майбутніх морфогенетичних процесів та топографічних взаємовідношень тіла клиноподібної кістки.

На поперечних гістологічних зрізах ембріонів 5,0 мм ТКД, клітини ущільнень мезенхіми розташовані у вигляді щільних тяжів, які тісно прилягають до поверхні хорди. Відзначаються добре розвинені капілярні судини діаметром 8-12 мкм, які хаотично пронизують мезенхімний масив, що, у свою чергу,

забезпечує інтенсивне постачання кисню та нутрієнтів клітинам, які зазнають активного мітотичного поділу. Вищевказані особливості раннього кровопостачання мезенхімних ущільнень є першим морфологічним маркером того, як у подальшому відбуватиметься хондрифікація: регіони зі щільним кровопостачанням згодом стають центрами конденсації та первинної хондрогенної активності.

Важливою подією протягом 4-го тижня ВУР є формування зачаткових структур крил клиноподібної кістки. Так, вже в ембріонів 5,2 мм ТКД виявлено бічні мезенхімні маси, що мають тенденції до формування більш бічних виростів: зачатків бічних крил (майбутні великі крила клиноподібної кістки) та компонента очної ямки (майбутні малі крила клиноподібної кістки).

Незважаючи на те, що на даному етапі розвитку вищевказані структури не являються окремими морфологічними одиницями, вже на 4-му тижні ВУР нами виявлено зміну орієнтації мезенхімних волокон та щільність клітинної популяції.

Наприкінці 4-го тижня ВУР, в ембріонів 5,5 мм ТКД виявлено, що зачаткові мезенхімні структури великих та малих крил виникає додаткова, мезенхімна «перетинка», яка являє собою закладку крилоподібного відростка, що відзначається у вигляді вузлового ущільнення мезенхіми між центральною та бічними ущільненнями мезенхіми.

З вентрального боку мезенхімного зачатка тіла клиноподібної кістки мезенхіма має більш пухку структуру, оскільки добре виражені процеси інвагінації ектодерму сприяють формуванню кишені Ратке. Незважаючи на те, що гіпофізарний апарат протягом даного періоду розвитку зумовлює лише просторову організацію тканин, саме топографічне взаємовідношення цих ембріональних зачаткових структур у 4-му тижні визначає майбутні кісткові елементи передньої стінки турецького сідла.

Четвертий тиждень розвитку можна охарактеризувати як фазу формування первинної мезенхімної архітекtonіки майбутньої клиноподібної кістки. На цьому етапі відбувається не лише закладка основних прехордальних та трабекулярних структур, але й створення передумов для подальшого розщеплення і морфологічного відокремлення зачатків тіла, великих та малих крил клиноподібної кістки. Хоча окремі центри хондрифікації з'являються лише на початку 5-го тижня, саме топографія 4-го тижня визначає їхню просторову взаємодію, характер росту та напрямок подальшої диференціації.

Отже, протягом 4-го тижня ВУР відбувається інтенсивне формування мезенхімного матриксу, який задає напрямок і просторову організацію всіх подальших етапів морфогенезу. Він характеризується формуванням єдиного мезенхімного комплексу в зоні прехордального та трабекулярного сегментів, ранньою орієнтацією майбутніх крил, утворенням первинних структурних зв'язків (зокрема зачатку крилоподібного відростка). Саме цей період формує морфологічне тло, на якому в наступні тижні виникатимуть окремі

Оригінальні дослідження

хрящові зачатки, з яких розвинеться складна та високоорганізована клиноподібна кістка черепа.

В ембріонів 5-го тижня ВУР відзначаються формування первинних ділянок хондрифікації. Клітини мезенхімних ущільнень в їх центральних ділянках втрачають щільні міжклітинні контакти та поступово диференціюються у хондрогенну клітинну популяцію.

Відзначається морфологічне розгалуження основних зачаткових структур клиноподібної кістки. Так, центрально розташована маса мезенхіми зазнає поділу на вентральний та дорсальний відділи. Мезенхіма передклиноподібної ділянки на даному етапі розвитку має найбільшу клітинну щільність та демонструє ранні ознаки хондрифікації, у вигляді дрібних базофільних клітин, що віддиференційовані від основної маси. Протягом раннього періоду 5-го тижня ВУР, передньо розташоване ущільнення ще не має чіткої окресленості, проте ділянка його формування та взаємозв'язок із структурами, що його оточують, закладають основу для формування передньої частини тіла клиноподібної кістки, а так і передньої частини турецького сідла клиноподібної кістки.

На відміну від мезенхіми передклиноподібної ділянки, розвиток мезенхіми заклиноподібної ділянки тісно пов'язаний із хордою, що простягається поруч із нею. Заклиноподібна мезенхіма відрізняється більшою пухкістю клітинного компонента, більшою кількістю міжклітинної речовини та помірно васкуляризацією. Ця ділянка являє собою зачаток для формування спинки турецького сідла клиноподібної кістки. Вже в ембріонів 6,5 мм ТКД відзначаються ділянки клітинних популяцій, що змінюють свою орієнтацію у напрямку до краніо-каудальної осі.

Одночасно із формуванням центральних відділів клиноподібної кістки відбуваються подальші процеси ущільнення бічних мезенхімних мас, що являють собою зачаткові структури крил клиноподібної кістки.

Так, зачаткові парні елементи малих крил представлені у вигляді компактних окреслених мезенхімальних пластів. В ембріонів 7,0 мм ТКД вищевказані пласти набувають дугоподібної форми, відзначаються ранні процеси хондрифікації. Гістологічно клітини мезенхімних зачатків малих крил меншого розміру та більш компактно розташовані, що вказує на швидший темп диференціації останніх.

В ембріонів 7,5 мм ТКД зачатки великих крил клиноподібної кістки починають формуватися із найбільш бічних мезенхімних мас та дещо каудально. Клітинний компонент ущільнень є більш пухким, з вищим ступенем васкуляризації та характеризується, відповідно, меншою щільністю клітин, що вказує на більш повільні процеси диференціації та подальшої хондрифікації. Проте вже протягом 5-го тижня відзначається чітке розмежування мезенхімних клітинних груп, що пізніше визначатимуть розташування круглого та овального отворів.

Наприкінці 5-го тижня ВУР, у зародків відзначається активний розвиток зачатків

крилоподібних відростків, останні являють собою мезенхімні перемички, що з'єднують присередні та бічні ущільнення. Поруч із клітинами зачатків відзначається первинне скупчення нервових структур, що являють собою волокна трійчастого нерва, які на даному етапі розвитку прилягають безпосередньо до мезенхімних перемичок.

Відзначається подальша інвагінація кишені Ратке, яка досягає зони майбутнього турецького сідла. Формування передньої стінки майбутньої гіпофізарної ямки відбувається в тісній взаємодії між передклиноподібною мезенхімою та епітеліальним зачатком гіпофіза, і відповідно, проявляється у вигляді ущільнень мезенхіми попереду кишені Ратке.

Отже, протягом 5-го тижня ВУР з'являються перші центри хондрифікації, у перед- та заклиноподібних мезенхімних ущільненнях. Продовжуються процеси конденсації бічних мезенхімних масивів, які є зачатками великих крил. Найбільш характерним процесом для 5-го тижня є формування зачатка крилоподібного відростка у вигляді перемичкоподібної структури що починає об'єднувати структурно середні та бічні масиви. Відзначається розвиток ранніх топографічних та морфологічних взаємозв'язків між волокнами трійчастого нерва.

Протягом 6-го тижня ВУР, у ембріонів 9,0 мм ТКД виявлено більш виражене ущільнення мезенхімних ділянок, відзначається більша структурна впорядкованість та починають формуватися вже окремі морфологічно впізнавані елементи майбутньої клиноподібної кістки.

Клітини заклиноподібного мезенхімного ущільнення активно мігрують у напрямку серединної площини та формують суцільну пластинку, яка згодом стане задньою частиною клиноподібної кістки. Саме в цей період відбувається визначення майбутньої межі між клиноподібною та потиличною кістками, формуються топографічні взаємовідношення зони клино-потилічного синхондрозу.

Одночасно відбуваються процеси диференціації передклиноподібної мезенхіми, розвиток якої пов'язаний із формуванням кишені Ратке. Так, остання, інвагінуючись у напрямку майбутньої ямки сідла, впливає на диференціацію мезенхіми передклиноподібної ділянки та визначає напрямок росту передньої стінки майбутнього турецького сідла. Унаслідок взаємодії цих двох структур формується первинна конфігурація гіпофізарної ямки, а мезенхімні конденсації у цій ділянці набувають чіткішої орієнтації вздовж серединної лінії. На 6-му тижні уперше можна говорити про початок формування загальних контурів ділянки турецького сідла, яка визначатиме просторову організацію центральної частини основи черепа в наступні тижні розвитку.

В ембріонів 10,5 мм ТКД зачатки малих крил стають більш чітко окресленими та прилягають до передньо-верхньої поверхні зачатка тіла клиноподібної кістки. Мезенхімні ущільнення малих крил тісно пов'язані із формуванням зачаткових нервових структур зорового нерва, вздовж яких

формується перші контури майбутнього зорового каналу. Бічні ущільнення великих крил утворюють трикутноподібну або серпоподібну пластинку, з якої розвиватимуться великі крила клиноподібної кістки. До неї щільно прилягають елементи трійчастого вузла, що визначає топографічні взаємини структур середньої черепної ямки. На цьому етапі формується мезенхімно-ектодермальний комплекс, який включає зачатки великих крил, крилоподібного відростка та прилеглі нервові структури (рис. 1).

Упродовж 6-го тижня починають окреслюватися

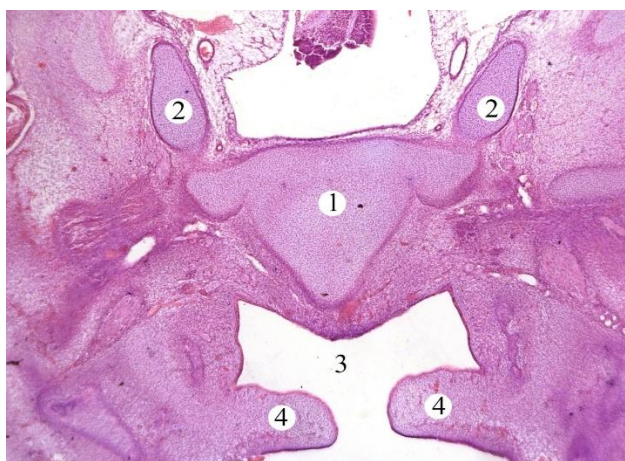


Рис. 1. Фронтальний зріз голови ембріона 6 тижнів ВУР. Забарвлення гематоксилін та еозин. Зб. $\times 10$: 1 – тіло клиноподібної кістки; 2 – малі крила клиноподібної кістки; 3 – носова порожнина; 4 – зачаток піднебіння

Таким чином, 6-й тиждень розвитку є періодом, коли клиноподібна кістка вперше починає виконувати функцію центрального морфологічного елемента росту черепа. Саме на цьому етапі встановлюються основні просторові взаємовідношення між зачатками клиноподібної, скроневої та решітчастої кісток, визначаються межі майбутніх каналів і отворів, формується ділянка турецького сідла та закладається основа для подальшої інтенсивної хондрифікації на сьомому тижні, що врешті забезпечить базу для початку остеогенезу в наступні періоди внутрішньоутробного розвитку.

Висновки. Розвиток клиноподібної кістки протягом 4-го тижня ВУР характеризується інтенсивним формуванням мезенхімних зачатків, що задають напрямок і просторову організацію всіх подальших етапів морфогенезу. Протягом 5-го тижня ВУР з'являються перші центри хондрифікації, у передта заклиноподібних мезенхімних ущільненнях; продовжуються процеси конденсації бічних мезенхімних масивів, які є зачатками великих крил. Протягом 5-го тижня ВУР формується зачаток крилоподібного відростка, що структурно об'єднує середні та бічні мезенхімні масиви. Відзначається розвиток ранніх топографічних та морфологічних взаємозв'язків між волокнами трійчастого нерва.

ділянки майбутніх перехідних синхондрозів, зокрема внутрішньоклиноподібного та клино-потиличного, які на цьому етапі представлені менш щільними ділянками мезенхіми між передклиноподібним і заклиноподібним сегментами, а також між заклиноподібним сегментом і зачатком потиличної кістки. Хоча вони ще не мають морфології справжніх синхондрозів, ці зони вже виконують функцію гнучких з'єднань, що дозволяють окремим частинам клиноподібної кістки рости у різних напрямках та зберігати структурну цілісність (рис. 2).



Рис. 2. Сагітальний зріз голови ембріона 7 тижнів ВУР. Забарвлення гематоксилін та еозин. Зб. $\times 10$: 1 – тіло клиноподібної кістки; 2 – зачаток перпендикулярної пластинки решітчастої кістки; 3 – язик; 4 – носова порожнина

Протягом 6-го тижня ВУР визначаються межі майбутніх каналів і отворів, формується ділянка турецького сідла та закладається основа для подальшої інтенсивної хондрифікації.

Перспективи подальших досліджень. На нашу думку, перспективним є продовження дослідження утворів клиноподібної кістки в плодовому періоді, з розробкою математичних моделей динаміки морфометричних параметрів.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність будь-яких реальних чи потенційних конфліктів інтересів, що могли б вплинути на результати представленого дослідження.

Фінансування. Дослідження не мало грантової підтримки та виконувалось у рамках комплексної НДР кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету «Морфофункціональні особливості розвитку органів та систем у межах топографо-анатомічних ділянок в онтогенезі людини», № держреєстрації: 0125U002137.

Етичні аспекти. У процесі проведення дослідження автори дотримувалися всіх належних етичних норм. Автори заявляють про не використання засобів штучного інтелекту під час проведення досліджень та написання статті.

References

1. Triantafyllou G, Piagkou M. The developing human sphenoid bone: linking embryological development to adult morphology. *Biology*. 2025;14(8):1090. <https://doi.org/10.3390/biology14081090>
2. Piagkou M, Fiska A, Tsakotos G, Triantafyllou G, Politis C, Koutserimpas C, et al. A morphological study on the sphenoid bone ligaments' ossification pattern. *Surg Radiol Anat*. 2023;45(11):1405-17. <https://doi.org/10.1007/s00276-023-03226-4>
3. Utsunomiya N, Katsube M, Yamaguchi Y, Yoneyama A, Morimoto N, Yamada S. The first 3D analysis of the sphenoid morphogenesis during the human embryonic period. *Sci Rep*. 2022;12:5259. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08972-w>
4. Costea C, Turliuc S, Cucu A, Dumitrescu G, Carauleanu A, Buzduga C, et al. The "polymorphous" history of a polymorphous skull bone: the sphenoid. *Anat Sci Int*. 2018;93(1):14-22. <https://doi.org/10.1007/s12565-017-0399-5>
5. Dmytrenko RR, Tsyhykalo OV, Makarchuk IS. Embriolohichni peredumovy vad rozvytku cherepa liudyny [Embryological prerequisites for human skull malformations]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk*. 2024;28(1):109-16. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.20> (in Ukrainian).
6. Captier G, Cristol R, Montoya P, Prudhomme M, Godlewski G. Prenatal organization and morphogenesis of the sphenofrontal suture in humans. *Cells Tissues Organs*. 2003;175(2):98-104. <https://doi.org/10.1159/000073753>

Відомості про авторів

Проняєв Д.В. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. e-mail: proniaiev@bsmu.edu.ua.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8096-4640>.

Scopus Author ID: 57226622413

Researcher ID: D-4218-2017.

Білійчук М.І. – аспірант кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. e-mail: Bilyichuk.dent@gmail.com.

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-0105-2973>.

Information about the authors

Proniaiev Dmytro – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Human Anatomy named after M.G. Turkevych, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. e-mail: proniaiev@bsmu.edu.ua.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8096-4640>.

Scopus Author ID: 57226622413.

Researcher ID: D-4218-2017.

Bilyichuk Mykhailo – post graduate student of the Department of Human Anatomy named after M.G. Turkevych, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. e-mail: Bilyichuk.dent@gmail.com.

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-0105-2973>.



*Дата першого надходження рукопису до видання: 19.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 09.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

ОЦІНКА ВПЛИВУ КОРВІТИНУ НА ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ В ЛЕГЕНЯХ МОРСЬКИХ СВИНОК З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПОЄДНАННЯМ АЛЕРГІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ПНЕВМОНІЇ

Іванків О.Л., Дячок І.Л., Садляк О.В., Грицко Р.Ю.

ДНТ “Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького”

Ключові слова:

експериментальний алергійний альвеоліт, експериментальна пневмонія, оксид азоту, стабільні метаболіти оксиду азоту, корвітин.

Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 2 (118). С. 79-84.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.13

E-mail: oksanalvivna@gmail.com

Резюме. Оксид азоту в організмі людини виконує функцію ефектора імунної відповіді, що проявляється впливом на процеси дозрівання клітин, їх диференціацію, проліферацію, апоптоз, тощо. Крім того, зміни окремих показників метаболізму оксиду азоту можуть мати важливе значення в якості прогностичного фактора для динаміки перебігу захворювань, оцінки їх діагностики та лікування.

Мета дослідження – оцінити стан системи оксиду азоту, досліджуючи стабільні метаболіти NO у гомогенаті легень морських свинок з експериментальною пневмонією та з експериментальним поєднанням алергійного альвеоліту і пневмонії та з'ясувати вплив корвітину на зміни рівня стабільних метаболітів системи оксиду азоту при вказаній коморбідній патології.

Матеріал і методи. Експериментальне визначення стабільних метаболітів NO у гомогенаті легень морських свинок проводили на 7-му, 14-ту та 21-шу доби експерименту за методом Schmidt H.H.W. Модель експериментальної пневмонії та алергійного альвеоліту відтворювали за методом Регеди М.С. Визначення концентрації стабільних метаболітів оксиду азоту в результаті корекції корвітином проводили на 21-шу добу досліду.

Результати досліджень. У результаті проведеного експерименту встановлено суттєве збільшення рівня стабільних метаболітів NO, як за умов формування експериментальної пневмонії, так і при експериментальному поєднанні експериментального алергійного альвеоліту та пневмонії порівняно з контрольною групою тварин. Найвищий рівень стабільних метаболітів NO був зафіксований на 21-шу добу експерименту за коморбідної патології. Доведений позитивний вплив корвітину для корекції встановлених змін концентрації досліджуваних показників метаболізму NO за експериментального поєднання альвеоліту та пневмонії.

Висновки. З'ясована важлива роль досліджуваних стабільних метаболітів оксиду азоту для патогенезу як експериментальної пневмонії, так і коморбідної патології, що дасть можливість розширити вже існуючі уявлення про особливості розвитку цих патологій та, ймовірно, забезпечить можливість впровадження отриманих результатів досліджень до практичної медицини.

EVALUATION OF THE INFLUENCE OF CORVITIN ON INDICATORS OF NITROGEN OXIDE METABOLISM IN THE LUNGS OF GUINEA PIGS WITH AN EXPERIMENTAL COMBINATION OF ALLERGIC ALVEOLITIS AND PNEUMONIA

Ivankiv O.L., Diachok I.L., Sadlyak O.V., Grytsko R.Yu.

Key words: experimental pneumonia, experimental allergic alveolitis, nitric oxide, stable metabolites of nitric oxide, corvitin, inflammatory process.

Bukovinian Medical Herald. 2026.
V. 30, № 2 (118). P. 79-84.

Resume. Nitric oxide in the human body acts as an effector of the immune response, influencing processes such as cell maturation, differentiation, proliferation, and apoptosis. In addition, changes in individual indicators of nitric oxide metabolism can be important prognostic factors for the dynamics of disease course and for the assessment of diagnosis and treatment.

The purpose of the study to assess the state of the nitric oxide system by examining stable metabolites of NO in the lung homogenate of guinea pigs with experimental pneumonia and with an experimental combination of allergic

Оригінальні дослідження

alveolitis and pneumonia and to find out the effect of corvitin on changes in the level of stable metabolites of the nitric oxide system in the specified comorbid pathology.

Material and methods. *Experimental determination of stable NO metabolites in guinea pig lung homogenate was performed on the 7th, 14th, and 21st days of the experiment by the method of Schmidt H.H.W. The model of experimental pneumonia and allergic alveolitis was reproduced by the method of Regeda M.S. Determination of the concentration of stable metabolites of nitric oxide as a result of corvitin correction was carried out on the 21st day of the experiment.*

Results of the study. *As a result of the conducted experiment, a significant increase in the level of stable NO metabolites was established, both under the conditions of the formation of experimental pneumonia and in the experimental combination of experimental allergic alveolitis and pneumonia, compared to the control group of animals. The highest level of stable NO metabolites was recorded on the 21st day of the experiment with comorbid pathology. The proven positive effect of corvitin for the correction of established changes in the concentration of the studied indicators of NO metabolism in the experimental combination of alveolitis and pneumonia.*

Conclusions. *The important role of the investigated stable metabolites of nitric oxide for the pathogenesis of both experimental pneumonia and comorbid pathology has been clarified, which will provide an opportunity to expand the existing ideas about the peculiarities of the development of these pathologies and will probably provide the possibility of introducing the obtained research results to practical medicine.*

Вступ. Вважається, що роль оксиду азоту (NO) полягає у його потужній ендотелійрозслаблюючій дії, що супроводжується розслабленням гладких м'язів судин, пригніченням їх проліферації. Крім того, NO бере участь також і в регуляції системного та легеневого судинного опору, процесів агрегації тромбоцитів, зсідання крові та ін. [1,2,3]. NO - це молекула вільного радикалу, яка відіграє важливу роль для певних фізіологічних і патологічних процесів у ссавців [5]. Вона утворюється за допомогою NO-синтази (NOS) у результаті процесу перетворення L-аргініну (L-arg) у L-цитрулін за участю кисню і нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату. Загалом ідентифіковано три ізоформи NOS: нейрональна NOS (nNOS) та ендотеліальна NOS (eNOS) є конститутивно експресованими кальційзалежними ферментами, які характеризуються швидкою продукцією невеликої кількості NO. Також відома індукована NOS (iNOS), що є кальційнезалежним ферментом, який активується на транскрипційному рівні під час запального процесу, спричиняючи відносно повільне, але одночасно суттєво підвищене вироблення NO [4,5,6].

Продукція iNOS істотно збільшується у результаті пошкодження клітини зовнішніми подразниками [8]. NO поряд з іншими процесами, пов'язаними з імунною системою, опосередковує патологічні ефекти ліпополісахариду (LPS), окремих цитокінів (TNF, IL-1 та ін.), регулює адгезію лейкоцитів та епітеліальних клітин, пригнічує проліферацію Т-клітин і покращує активність природних клітин - кілерів (NK). Загалом припускають, що NO тісно пов'язаний з імунною системою, а, отже, може відігравати ключову роль у прогресуванні коморбідної патології [7,8].

Мета дослідження: оцінити стан системи оксиду азоту, досліджуючи стабільні метаболіти NO у гомогенаті легень морських свинок з експериментальною пневмонією та з експериментальним поєднанням алергічного альвеоліту та пневмонії у різні періоди їх формування, а також з'ясувати вплив корвітину на вказаний показник метаболізму системи оксиду азоту при вказаній коморбідній патології.

Матеріал і методи досліджень. Експериментальну модель пневмонії (ЕМП) та алергічного альвеоліту (ЕАА) відтворювали на морських свинках, оскільки ці тварини служать класичним об'єктом для відтворення захворювань алергічного і запального характеру [9]. Стабільні метаболіти NO визначали за методом H.H.W.Schmidt [10]. Стабільними метаболітами NO в організмі людини вважають нітрити та нітрати, які утворюються внаслідок окиснення NO. Дослідження рівня цих метаболітів використовують для оцінки інтенсивності синтезу оксиду азоту. Визначення рівня азотистих сполук проводили за стандартною методикою з використанням реактиву Грісса.

Морські свинки утримувалися в стандартних умовах віварію ЛНМУ імені Данила Галицького, що відповідає нормам поводження з тваринами під час виконання експериментальних досліджень згідно з положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Закону України № 3447-IV "Про захист тварин від жорстокого поводження" згідно з директивою Ради ЄС

2010/63/EU про дотримання постанов, законів, адміністративних положень Держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [11, 12], протоколом №4 засідання комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького від 17.03.2025р.

Дослідження проводили на морських свинках масою тіла 180-230 г. Для проведення експерименту дослідних тварин було поділено на 4 серії. 1-ша серія – інтактні тварини (контроль) – 10 мурчаків, 2-га серія – морські свинки з ЕП (7,14,21 доби експерименту) – 22 тваринки, 3-тя серія – тваринки з ЕАА, асоційованим з ЕП, була поділена на три підгрупи, у кожній по 10 тваринок. У 1-й підгрупі тварин було виведено з експерименту на 7-му добу, в 2-й – на 14-ту, у 3-й - на 21-шу добу. Виведення з експерименту проводили під хлороформним наркозом у доби, що відповідають часу розвитку стадій запального процесу та забирали легеневу тканину для проведення відповідних досліджень. 4-та серія – 9 тваринок – морські свинки після лікування корвітином. Виведення з експерименту у цій групі проводили на 21-шу добу. Корвітин вводили внутрішньоочеревинно в дозі 40 мг/кг маси тіла 1 раз в день з 7-ї по 24-ту добу. Для експерименту використовували корвітин («Борщагівський ХФЗ», Україна).

Статистичну обробку результатів проводили за критерієм Стюдента, з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 8.0. Статистично достовірними розбіжності вважали при ($p < 0,05$). Для проведення статистичних розрахунків, побудови графіків і таблиць використовували програмне забезпечення RStudio v1.2.5042, а також електронні таблиці Excel з пакета MS Office 2010 з використанням ліцензійної програми STATISTICA

(версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA). Послідовність статистичних процедур виконували згідно з рекомендаціями [13].

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що рівень стабільних метаболітів NO суттєво змінюється як при формуванні ЕП, так і при експериментальному поєднанні ЕАА та ЕП порівняно з контрольною групою тварин. Так, за умов формування ЕП у легенях мурчаків відзначено достовірне зростання стабільних метаболітів NO, починаючи з 7-ї доби експерименту. А саме – на 90%, 73%, 50% ($p < 0,05$) відповідно на 7-му, 14-ту та 21-шу доби проведення експерименту. Рис.1.

Також виявлено істотне підвищення стабільних метаболітів оксиду азоту у 3 серії експериментальних тварин у порівнянні з інтактними тваринами, сягаючи максимального значення на 21 добу експерименту, що склало 203% ($p < 0,05$) проти контрольної групи. Загалом, можна констатувати, що підвищення концентрації вказаних метаболітів оксиду азоту розподілилося наступним чином: збільшення їх на 86%, 100%, 103% ($p < 0,05$) відповідно на 7-му, 14-ту та 21-шу доби проведенного експерименту порівняно з 1-ю серією тварин (рис.1). Такі зміни можна пояснити активацією системи NO, що, ймовірно, зумовлено імунологічною відповіддю організму за умов розвитку коморбідної патології.

Наступним етапом було визначення рівня стабільних метаболітів оксиду азоту в гомогенаті легень морських свинок з ЕАА, поєднаним з ЕП після корекції їх корвітином. Визначення проводили на двадцять першу добу експерименту, що, ймовірно, можна пов'язати з найбільш вираженою запальною реакцією у цей період дослідження (рис.2).

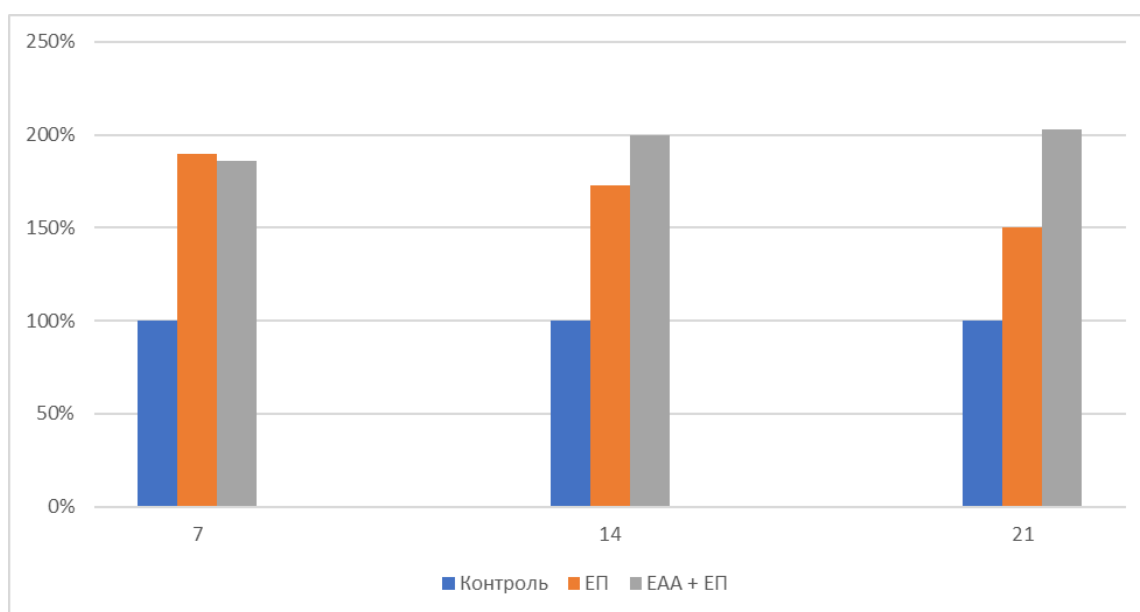


Рис.1. Рівень стабільних метаболітів NO у гомогенаті легень морських свинок у відсотках порівняно з контролем за умов розвитку ЕП та ЕАА і ЕП.

Оригінальні дослідження

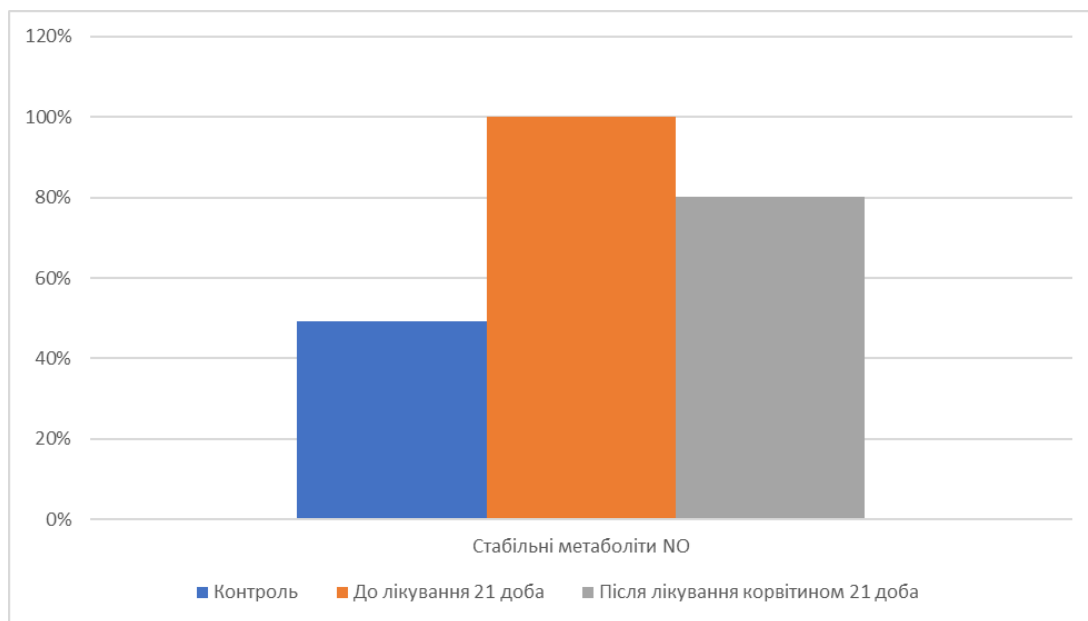


Рис.2. Концентрація стабільних метаболітів NO у гомогенаті легень морських свинок до та після корекції корвітином

Відповідно, рівень цього показника після введення корвітину знизився на 19,6%, проти рівня до лікування. Це, можливо може свідчити про імунокоригувальний вплив цього засобу на рівень стабільних метаболітів NO (рис.2).

Висновки

1. Отримані результати вказують на важливу роль стабільних метаболітів оксиду азоту для патогенезу як експериментальної пневмонії, так і коморбідної патології. Ці дані можуть стати основою для з'ясування ролі оксиду азоту та механізму його дії при цій поєднаній патології та поглибити вже існуючі уявлення про особливості розвитку досліджуваних патологій.

2. Експериментальний алергійний альвеоліт, поєднаний з експериментальною пневмонією, викликає більш істотні розлади стабільних метаболітів оксиду азоту, досягаючи найвищого свого рівня на 21-шу добу експерименту, порівняно зі змінами, що виникають за експериментальної пневмонії.

3. Встановлена позитивна коригувальна дія корвітину стосовно впливу на рівень стабільних метаболітів NO легень морських свинок за експериментального поєднання алергійного альвеоліту та пневмонії.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективи наступних досліджень можуть бути спрямовані на вивчення впливу корвітину та, ймовірно, інших речовин з антиоксидантними та протизапальними властивостями на стан таких метаболітів системи оксиду азоту, як наприклад, сумарна активність NOS, L-аргінін у гомогенаті легень морських свинок за досліджуваної коморбідної патології.

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.

Список літератури

1. Ліпкан НГ, Кучменко ОБ, Мхітарян ЛС. Активність індукцибельної NO-синтази та вміст цитруліну в сироватці крові як маркери імунозапальної активації та оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;3(4):46-52. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12492.
2. Gladwin MT, Raat NJ, Shiva S, Dezfulian C, Hogg N, Kim-Shapiro DB, et al. Nitrite as a vascular endocrine nitric oxide reservoir that contributes to hypoxic signaling, cytoprotection, and vasodilation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;291(5):2026-35. DOI: 10.1152/ajpheart.00407.2006.
3. Chatterjee A, Black SM, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. Vascul Pharmacol. 2008;49(4-6):134-40. DOI: 10.1016/j.vph.2008.06.008.
4. Сольвар ЗЛ, Погорецька ЯО. Зміни в системі оксиду азоту в легенях мурчаків з експериментальним алергічним альвеолітом та експериментальним пародонтитом у різні періоди моделювання експерименту. Вісник морської медицини. 2023;4:90-4. DOI: http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606742
5. Antoun JS, Mei L, Gibbs K, Farella M. Effect of orthodontic treatment on the periodontal tissues. Periodontol 2000. 2017;74(1):140-57. DOI: 10.1111/prd.12194.
6. Dhenain T, Côté F, Coman T. Serotonin and orthodontic tooth movement. Biochimie. 2019;161:73-9.

<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.04.002>

7. Li Y, Jacox LA, Little SH, Ko CC. Orthodontic tooth movement. The biology and clinical implications. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018;34:207-14. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.01.007>

8. Sundar NM, Krishnan V, Krishnaraj S, Hemalatha VT, Alam MN. Comparison of the salivary and the serum nitric oxide levels in chronic and aggressive periodontitis. A biochemical study. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(6):1223-27. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5386.3068>

9. Регада МС. Експериментальні моделі алергійного альвеоліту та пневмонії. Львів; 2024. 13 с.

10. Schmidt HHW. Determination of Nitrite and Nitrate Culture Media. *Acta Biochemica.* 1995;2:323-27.

11. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986;123:52. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.

12. 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. *Off J Eur Union.* 2010;53(L276):33-79.

13. Грузева ТС, Лехан ВМ, Охнев ВА, Галієнко ЛІ, Крячкова ЛВ, Паламар БІ, та ін. Біостатистика. Вінниця: Нова книга; 2020. 384 с.

References

1. Lipkan NH, Kuchmenko OB, Mkhitarian LS. Aktyvnist' indutsybel'noi NO-syntazy ta vmist tsytrulinu v syrovatitsi krovi yak markery imunozapal'noi aktyvatsii ta oksydatyvnoho stresu pry khronichnii sertsevi nedostatnosti [Inducible NO synthase activity and serum citrulline content as markers of immunoinflammatory activation and oxidative stress in chronic heart failure]. *Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen'.* 2021;3(4):46-52. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12492. (in Ukrainian).

2. Gladwin MT, Raat NJ, Shiva S, Dezfulian C, Hogg N, Kim-Shapiro DB, et al. Nitrite as a vascular endocrine nitric oxide reservoir that contributes to hypoxic signaling, cytoprotection, and vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(5):2026-35. DOI: 10.1152/ajpheart.00407.2006.

3. Chatterjee A, Black SM, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation. *Vascul Pharmacol.* 2008;49(4-6):134-40. DOI: 10.1016/j.vph.2008.06.008.

4. Sol'var ZL, Pohorets'ka YaO. Zminy v systemi oksydu azotu v leheniakh murchakiv z eksperymental'nym alerhichnym al'veolitom ta eksperymental'nym parodontyтом u rizni periody modeliuвання eksperymentu [Changes in the nitric oxide system in the lungs of guinea pigs with experimental allergic alveolitis and experimental periodontitis during different periods of the experimental simulation]. *Visnyk mors'koi medytsyny.* 2023;4:90-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606742> (in Ukrainian).

5. Antoun JS, Mei L, Gibbs K, Farella M. Effect of orthodontic treatment on the periodontal tissues. *Periodontol* 2000. 2017;74(1):140-57. <https://doi.org/10.1111/prd.12194>

6. Dhenain T, Côté F, Coman T. Serotonin and orthodontic tooth movement. *Biochimie.* 2019;161:73-9. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.04.002>

7. Li Y, Jacox LA, Little SH and Ko CC. Orthodontic tooth movement. The biology and clinical implications. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018;34:207-214. ViewArticle:GoogleScholar:PubMed/NCBI. DOI 10.1016/j.kjms.2018.01.007

<https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.01.007>

8. Sundar NM, Krishnan V, Krishnaraj S, Hemalatha VT and Alam MN. Comparison of the salivary and the serum nitric oxide levels in chronic and aggressive periodontitis. A biochemical study. *J Clin Diagn Res.* 2013 ;7:1223-1227. PubMed/NCBI7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5386.3068>

9. Reheda MS. Eksperymental'ni modeli alerhiinoho al'veolitu ta pnevmonii [Experimental models of allergic alveolitis and pneumonia]. Lviv; 2024. 13 p. (in Ukrainian).

10. Schmidt HHW. Determination of Nitrite and Nitrate Culture Media. *Acta Biochemica.* 1995;2:323-27.

11. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986;123:52. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>

12. 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. *Off J Eur Union.* 2010;53(L276):33-79.

13. Hruzieva TS, Lekhan VM, Okhniev VA, Haliienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. Biostatystyka [Biostatistics]. Vynnytsia: Nova knyha; 2020. 384 p. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Іванків О.Л. – канд. мед. наук, доцент кафедри фармакології ДНТ "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького", м.Львів, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-4719-3263>

Дячок І.Л. – Д-р філософії за спеціальністю фармація, промислова фармація, старший викладач кафедри фармакології ДНТ "Львівський медичний університет імені Данила Галицького", м.Львів, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-1465-9688>

Садляк О. В. – Канд. мед. наук, доцент кафедри патологічної фізіології, ДНТ "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького", м.Львів, Україна

<https://orcid.org/0009-0000-1146-0481>

Грицько Р.Ю. – Кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб, ДНТ "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького", м.Львів, Україна

<https://orcid.org/0000-0001-7086-8399>

Information about the authors

Ivankiv O.L. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Danylo

Оригінальні дослідження

Halytsky Lviv National Medical University of the State Non-Commercial Enterprise, Lviv, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0002-4719-3263>

Diachok I.L. – Doctor of Philosophy in Pharmacy, Industrial Pharmacy, Senior Lecturer of the Department of Pharmacology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the State Non-Commercial Enterprise, Lviv, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0002-1465-9688>

Sadlyak O.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the State Non-Commercial Enterprise, Lviv, Ukraine.

<https://orcid.org/0009-0000-1146-0481>

Hrytsko R.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, State Technical University “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine

<https://orcid.org/0000-0001-7086-8399>



Дата першого надходження рукопису до видання: 20.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 10.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.

QUANTITATIVE DETERMINATION OF DELAYED MATURATION OF CHORIONIC VILLI IN THE PLACENTA IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19

Savchuk T.V., Leshchenko I.V.*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine***Key words:** placenta, COVID-19, SARS-CoV-2, chorionic villi, pathology, delayed villous maturation.*Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 85-90.***DOI:** 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.14**E-mail:** leshchenko@nmu.ua
t.savchuk@nmu.ua**Summary.** The structure of the chorion changes according to gestational age, including stem, intermediate, and terminal villi. In the placenta, SARS-CoV-2 affects cells expressing angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), including endothelium and syncytiotrophoblasts. Damage to these cells triggers pyroptosis, inflammation, and arteriolosclerosis. During its maturation, the placenta records and preserves these changes, manifested as impaired chorionic villus formation. **Objective.** To quantitatively assess delayed maturation of the villous chorion in pregnant women with COVID-19.**Materials and Methods.** 102 placentas from COVID-19-positive pregnancies were examined: Group I (n=90) – placentas from live term births during the acute phase of maternal disease, and Group II (n=12) – placentas from antenatal fetal asphyxia. In Group II, maternal infection occurred at 17–22 weeks of gestation. For comparison, 50 placentas from physiological term deliveries before the COVID-19 pandemic were analyzed. Microscopic, immunohistochemical, and statistical methods were used. Histological slides were photographed with a digital camera through a microscope, and images were analyzed in JPEG format using ONLINE JPG TOOLS to quantify the percentage of pixels corresponding to the structure of interest.**Results.** In Group II (antenatal fetal asphyxia), there was an increased proportion of stem and intermediate chorionic villi – 36 (25–50) vs. 7 (6–9) in Group I. Stem villi in Group II exhibited qualitative changes, including stromal fibrosis and arteriolosclerosis. The number of terminal villi in Group II was 8 (8–8); $p < 0.001$. In Group I, the number of terminal villi did not differ from the comparison group – 26 (25–27), indicating appropriate villous chorion formation for gestational age. Despite similar numbers of terminal villi in Groups I and the comparison group, the inter-villous space percentage was reduced in Group I – 26 (20–33) vs. 44 (40–49) in the comparison group, indicating edema of terminal villi. A decreased number of villi in Group II led to an increased inter-villous space – 49 (44–55).**Conclusions.** A quantitative assessment of placental structures was performed in the acute phase of coronavirus disease in cases of live term birth and in cases of antenatal asphyxia following infection at 17–22 weeks of gestation. The basis of placental insufficiency is qualitative and quantitative remodeling of the chorion. Distal villous hypoplasia chorionic villi in cases of antenatal fetal death are a manifestation of SARS-CoV-2-induced injury to stem and semi-stem villi during the second trimester of gestation.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЗАТРИМКИ ДОЗРІВАННЯ ВОРСИНЧАСТОГО ХОРІОНА ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ХВОРОБІ (COVID-19) У ВАГІТНОЇ

Савчук Т.В., Лещенко І.В.**Ключові слова:** плацента, COVID-19, SARS-CoV-2, ворсини хоріона, патологічна анатомія, затримка дозрівання ворсин хоріона.*Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 85-90.***Резюме.** Структура хоріона змінюється відповідно до терміну вагітності: стовбурові, проміжні та термінальні ворсини. У плаценті SARS-CoV-2 уражає клітини, що експресують ангіотензинперетворювальний фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2), – ендотелій, синцитіотрофобласт. Ураження цих клітин спричиняє піроптоз, запалення та розвиток артеріолосклерозу. Під час свого дозрівання плацента фіксує та зберігає зміни, які проявляються порушенням формування хоріона.

Оригінальні дослідження

Мета роботи – кількісне визначення затримки дозрівання ворсинчастого хоріона при коронавірусній хворобі COVID-19 у вагітної.

Матеріал і методи. Досліджувались 102 плаценти при COVID-19 у вагітної: I група (n=90) – плацента при народженні живого доношеного плода в гострому періоді хвороби у вагітної, та II група (n=12) – при антенатальній асфіксії. У II групі жінка хворіла на 17-22 тижнях гестації. Для порівняння даних досліджували плаценту (n=50) при фізіологічних пологах до епідемії COVID-19.

Застосовували мікроскопічний, імуногістохімічний, статистичний методи дослідження. Для визначення кількісного показника гістологічні препарати фотографували через мікроскоп за допомогою цифрової фотокамери, отримані фотографії завантажували у форматі JPEG на сервіс ONLINE JPG TOOLS, за допомогою якого визначали відсоток кольору пікселя у фото, який є відсотком досліджуваної структури.

Результати. При антенатальній асфіксії плода (група II) спостерігалось збільшення відсотка стовбурових та напівстовбурових ворсин хоріона – 36 (25; 50) проти 7 (6; 9) у плацентах групи I. Стовбурові ворсини групи II відрізняли якісні зміни – фіброз строми та артеріолосклероз. Кількість термінальних ворсин у групі II була 8 (8-8); ($p < 0,001$). У плацентах групи I кількість термінальних ворсин не відрізнялася від групи порівняння – 26 (25-27), що є показником адекватного формування ворсинчастого хоріона відповідно до гестаційного віку. При однаковій кількості термінальних ворсин хоріона в групах I та порівняння відсоток міжворсинчастого простору в групі I був зменшений – 26 (20-33) проти групи порівняння – 44 (40-49), що є проявом набряку термінальних ворсин хоріона. Зменшення кількості ворсин у групі II призводило до збільшення відсотка міжворсинчастого простору – 49 (44-55).

Висновки. Проведено кількісне визначення структур плаценти в гострому періоді коронавірусної хвороби при народженні живого доношеного плода та при антенатальній асфіксії при інфікуванні на 17-22 тижнях. Основа плацентарної недостатності – якісна та кількісна перебудова хоріона. Гіпоплазія термінальних ворсин при антенатальній загибелі плода – прояв ураження SARS-CoV-2 стовбурових та напівстовбурових ворсин у другому триместрі гестації.

Introduction. The structure of the chorion changes according to gestational age, consisting of stem, intermediate (immature and mature), and terminal villi [1]. During the first and second trimesters, immature intermediate villi predominate, serving as a source for mature intermediate villi, while in the third trimester, terminal villi predominate [2,3]. Stem villi play a role in regulating blood flow and providing mechanical stability to the villous tree. Intermediate villi serve as a source for the formation of terminal villi, which form the vasculosyncytial membranes [4].

In the placenta, the coronavirus SARS-CoV-2 affects cells expressing angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), including endothelium and syncytiotrophoblasts, leading to pyroptosis, endothelial dysfunction with impaired blood rheology, platelet activation, microcirculatory disturbances, inflammation, and arteriosclerosis [5–8]. During its maturation, the placenta records and preserves changes that manifest as impaired chorion formation [9], which is reflected by quantitative alterations in chorionic villi and in the intervillous space.

Objective. To quantitatively assess delayed maturation of the villous chorion in pregnant women with COVID-19.

Materials and Methods. To achieve the study

objective, 102 placentas from COVID-19-positive pregnancies were examined: Group I (n=90) – placentas from live term births during the acute phase of maternal COVID-19, and Group II (n=12) – placentas from antenatal fetal asphyxia. The material was obtained in accordance with a cooperation agreement with the Department of Pathological Anatomy of the National Children's Specialized Hospital Okhmatdyt of the Ministry of Health of Ukraine during the period from 2020 to 2022. In Group I, the post-COVID interval (the time between maternal COVID-19 diagnosis and delivery) ranged from 1 to 3 weeks. In Group II, maternal infection occurred at 17–22 weeks of gestation. COVID-19 in pregnant women was confirmed by a positive polymerase chain reaction (PCR) test for SARS-CoV-2 RNA. For comparison, 50 placentas from physiological term deliveries before the COVID-19 pandemic were analyzed.

Microscopic, histochemical, immunohistochemical, and statistical methods were used. Histochemical staining was performed using the MSB method modified by Zerbino–Lukasevich. Immunohistochemical (IHC) analysis was carried out using monoclonal antibodies against CD34 (Thermo Fisher Scientific, USA) at working dilutions to assess the condition of arteriolar endothelium.

To determine quantitative parameters, histological slides were photographed through a microscope with a digital camera. The obtained images were saved in JPEG format and uploaded to the ONLINE JPG TOOLS service

(onlinejpgtools.com/find-dominant-jpg-colors), which allowed the determination of the percentage of pixel color corresponding to the studied structure (Fig. 1; Fig 2A, B) [10].

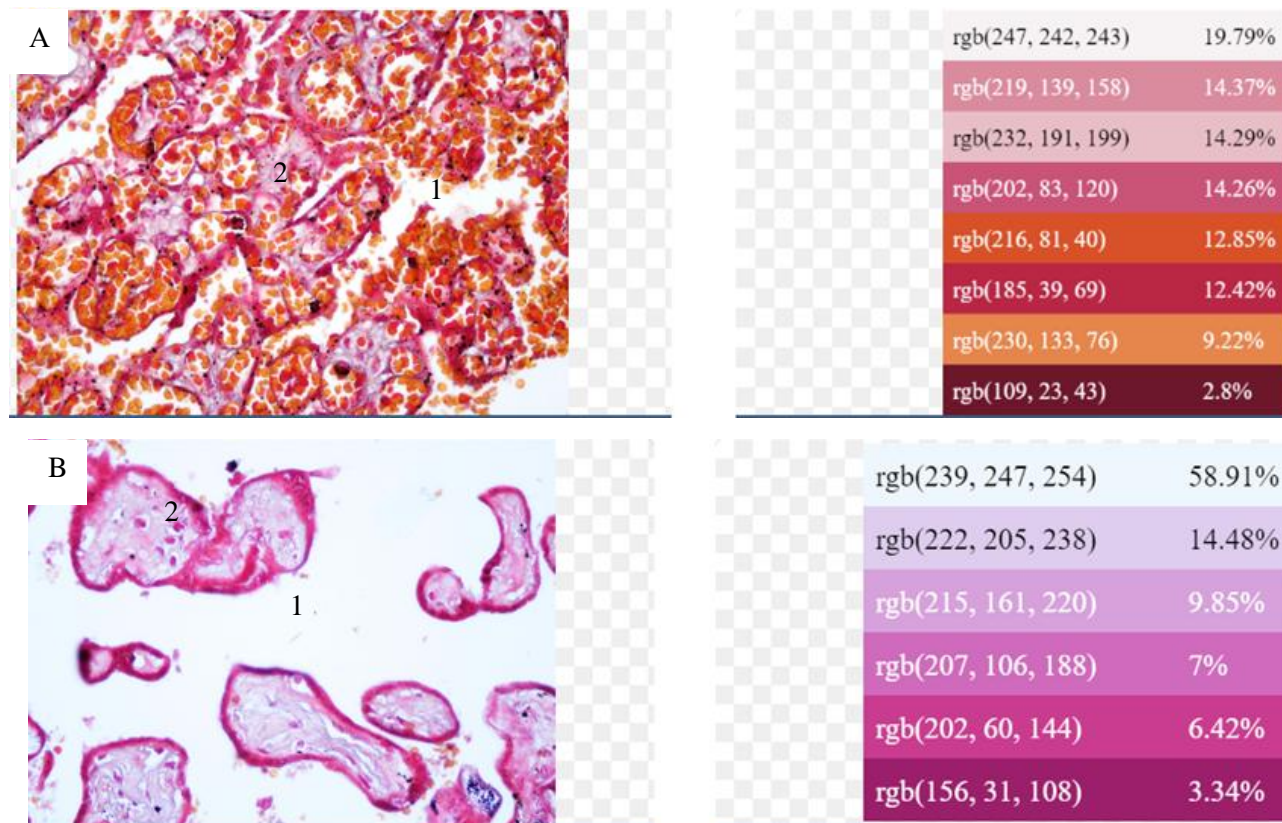


Fig. 1. Screenshots from ONLINE JPG TOOLS: A, B (left) – uploaded JPEG images; right – percentage of colors in the image. 1 – intervillous space (light color); 2 – terminal villi (sum of pink color shades)

To determine the percentage of stem and intermediate (semi-stem) villi, these villi were colored in Microsoft Paint with a color distinct from the other structures in the image (green), followed by percentage calculation using the ONLINE JPG TOOLS service.

Statistical analysis was performed using SPSS IBM v.22 (Armonk, NY, USA), licensed to Bogomolets National Medical University, license No. 128 dated 01.08.2016. Variational statistical methods were applied. For multiple group comparisons of mean values, the non-parametric Kruskal–Wallis test was used. Ranked data are presented as median with lower and upper quartiles (Me [Q1; Q3]). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and Discussion. In the study of placentas from live term neonates in the acute phase of coronavirus disease (Group I) and from cases of maternal infection at 17–22 weeks of gestation with antenatal fetal asphyxia (Group II), alterations in the proportional distribution of stem, semi-stem, and terminal chorionic villi, as well as the intervillous space, were observed. In cases of antenatal fetal asphyxia (Group II), an increased percentage of stem and intermediate villi of the chorion was observed – 36 (25–50) versus 7 (6–9) in Group I placentas (Table 1; Fig.

2C–F). Stem villi in Group II were characterized by qualitative changes, including stromal fibrosis and arteriosclerosis (Fig. 2D), as evidenced by blue staining on immunohistochemical analysis.

In some vessels with an obliterated lumen, revascularization was observed as a final attempt to restore vascular patency (Fig. 3D, arrow).

The number of terminal villi in Group II was 8 (8–8), indicating hypoplasia of terminal villi; $p < 0.001$ (Fig. 2B). In Group I, the number of terminal villi did not differ from the comparison group – 26 (25–27), reflecting adequate formation of the villous chorion for gestational age. Despite a similar number of terminal villi in Groups I and the comparison group, the intervillous space percentage in Group I was reduced – 26 (20–33) versus 44 (40–49) in the comparison group, indicating edema of the terminal villi (Fig. 2C; Fig. 3).

In Group I, edematous terminal villi were located in close proximity to each other. Due to stromal edema of the terminal villi in the main groups, a reduction in the vascular lumen was observed, with vessels positioned centrally within the villi (Fig. 3.A,B). This led to an increase in the thickness of the vasculosyncytial membranes, resulting in malperfusion [11].

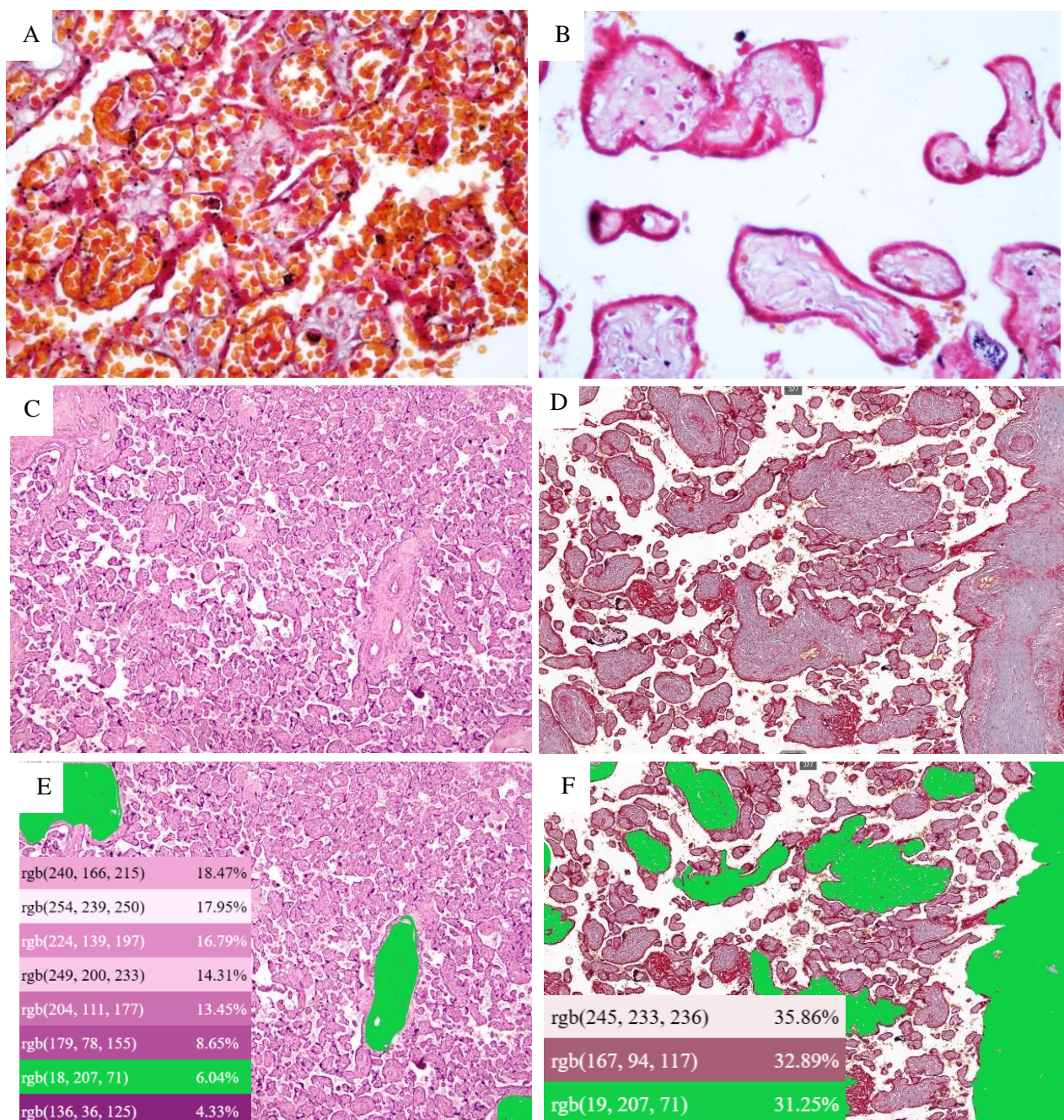


Fig. 2. Structural changes of the placenta in pregnant women with COVID-19. A, C, E – placenta from a term pregnancy with COVID-19 at 37 weeks of gestation. B, D, F – placenta from antenatal fetal demise at 34 weeks of gestation, COVID-19 at 19–20 weeks of gestation. MSB staining modified by D.D. Zerbino and L.L. Lukasevich; A, B $\times 400$; C–F $\times 40$

Table 1

Pathomorphological changes in the placenta in pregnant woman with COVID-19

Parameters	COVID-19 (N=102)			p
	Live births (Group I) (N=90)	Antenatal asphyxia (Group II) (N=12)	Comparison group (N=50)	
Percentage of stem and semi-stem chorionic villi; %	7 (6; 9)	36 (25; 50)*	7 (7; 9)	p<0,001
Number of terminal villi ¹	26 (25-27)	8 (8-8)*	26 (25-27)	p<0,001
Intervillous space, %	26 (20-33)*	49 (44-55)	44 (40-49)	p<0,001

Note: *p<0.001 (Kruskal–Wallis test); ¹ – number of terminal villi in a single field of view at 400 \times magnification

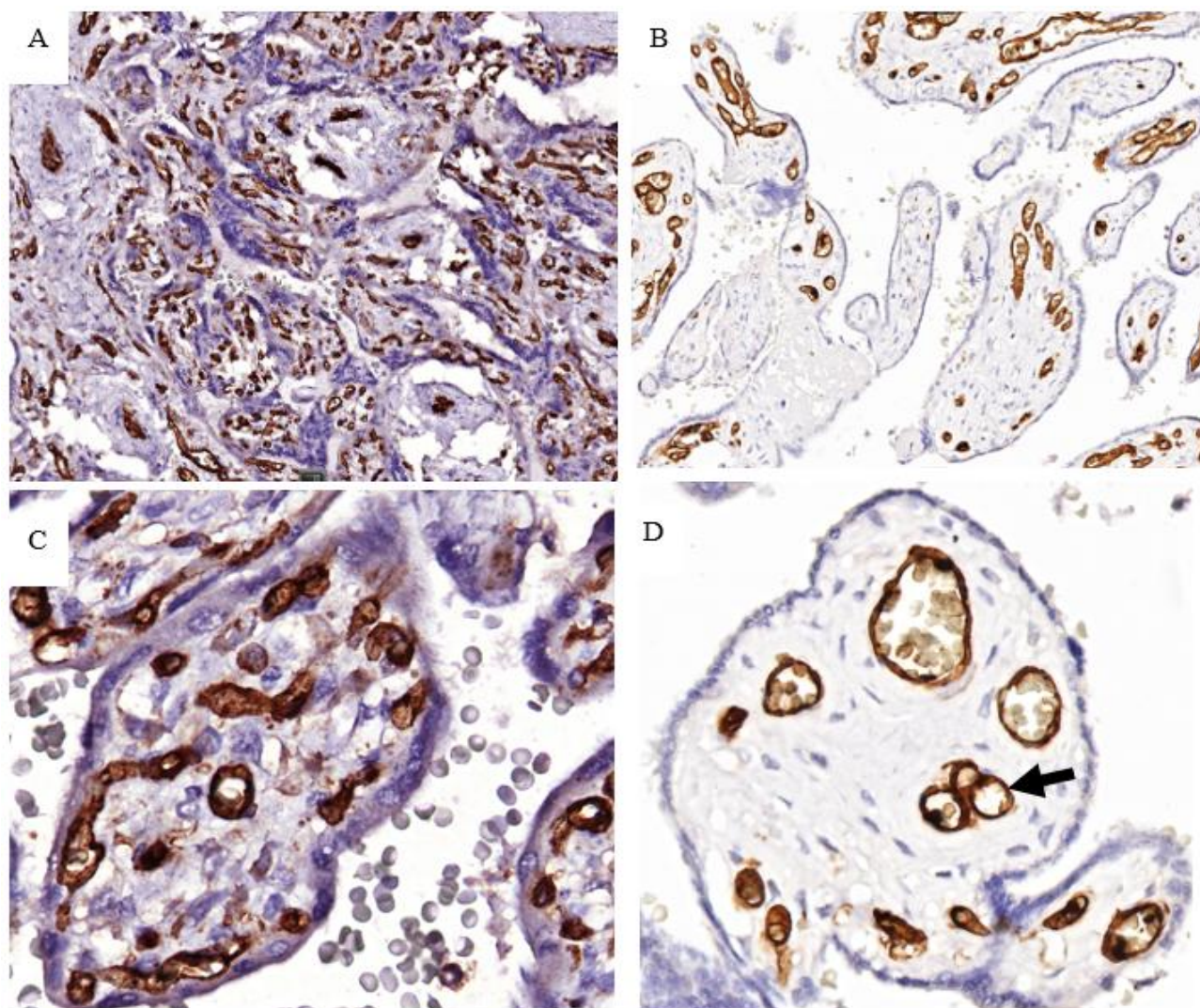


Fig. 3. Structural changes of terminal chorionic villi in placentas from pregnancies complicated by COVID-19. A, C – placenta from a term pregnancy with coronavirus disease at 39 weeks of gestation. B, D – placenta from antenatal fetal demise at 34 weeks of gestation; maternal COVID-19 at 19–20 weeks of gestation. Immunohistochemical study showing expression of monoclonal antibodies against CD34 in the vascular endothelium of chorionic villi. A, B $\times 200$. C, D $\times 400$

A large number of syncytial knots were identified between the terminal chorionic villi; their presence is considered a compensatory mechanism aimed at increasing the intervillous space (Fig. 3A). According to other researchers, an increased number of syncytial knots reflects telocyte damage and loss of their regulatory control over syncytiotrophoblast apoptosis [12].

In Group II, despite a reduced proportion of terminal villi, an increase in the percentage of the intervillous space was observed –49 (44–55). The latter is described as a three-dimensional system of channels between chorionic villi, the unobstructed patency of which ensures adequate maternal perfusion.

On the one hand, edema of terminal chorionic villi (Group I), and on the other, the surrounding villous environment – characterized by the accumulation of fibrinoid material or inflammatory cells – intervillitis (Group II) – lead to a reduction in the size of the intervillous channels, ultimately

resulting in the development of placental insufficiency.

The study of placentas from pregnant women with coronavirus disease at different gestational ages revealed both qualitative and quantitative changes in the formation of the chorionic villous tree. Quantitative differences were manifested by alterations in the proportional distribution of chorionic villi across the main study groups, which in turn were associated with qualitative changes in stem (and semi-stem) villi following SARS-CoV-2 – induced injury at the corresponding stage of pregnancy.

In Group II, SARS-CoV-2 infection resulted in stromal fibrosis and arteriosclerosis of stem villi. Since these structures serve as a growth source for terminal villi, their number within the cotyledon was reduced, resulting in distal villous hypoplasia chorionic villi. Thus, placental insufficiency in Group II is based on structural remodeling of the chorion.

Conclusions. A quantitative assessment of placental

Оригінальні дослідження

structures was performed in the acute phase of coronavirus disease in cases of live term birth and in cases of antenatal asphyxia following infection at 17–22 weeks of gestation. The basis of placental insufficiency is qualitative and quantitative remodeling of the chorion. Distal villous hypoplasia chorionic villi in cases of antenatal fetal death are a manifestation of SARS-CoV-2 – induced injury to stem and semi-stem villi during the second trimester of gestation.

Future Directions. A prospective direction for further

research is the study of villous chorion formation in pregnant women with COVID-19 during early gestational stages.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest, including financial, personal, or other relationships that could have influenced the presented study and its results.

Funding

This study was conducted without financial support.

References

1. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development*. 2019 Nov 15;146(22):dev163428. <https://doi.org/10.1242/dev.163428>
2. Turowski G, Tony Parks W, Arbuckle S, Jacobsen AF, Heazell A. The structure and utility of the placental pathology report. *APMIS*. 2018 Jul;126(7):638-46. <https://doi.org/10.1111/apm.12842>
3. Cindrova-Davies T, Sferruzzi-Perri AN. Human placental development and function. *Semin Cell Dev Biol*. 2022 Nov;131:66-77. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.03.039>
4. Sankar KD, Bhanu PS, Kiran S, Ramakrishna BA, Shanthi V. Vasculosyncytial membrane in relation to syncytial knots complicates the placenta in preeclampsia: a histomorphometrical study. *Anat Cell Biol*. 2012 Jun;45(2):86-91. <https://doi.org/10.5115/acb.2012.45.2.86>
5. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction. *Circulation*. 2007 Mar 13;115(10):1285-95. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.652859>
6. Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2020 May 12;23(3):177-80. <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>
7. Savchuk TV, Leshchenko IV, Vaslovych VV, Chernenko OH, Malysheva TA. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: pathomorphological ultrastructural changes of the placenta. *Pathologia*. 2025 Dec 23;22(3):187-99. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2025.3.338824>
8. Savchuk TV, Leshchenko IV, Vaslovych VV, Chernenko OH, Malysheva TA. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: pathomorphological changes in the terminal villi of the placenta. *Pol Merkur Lekarski*. 2025;53(4):485-94. <https://doi.org/10.36740/Merkur202504108>
9. Turowski G, Vogel M. Re-view and view on maturation disorders in the placenta. *APMIS*. 2018 Jul;126(7):602-12. <https://doi.org/10.1111/apm.12858>
10. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, Transient Organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015 Mar 5;370(1663):20140066. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0066>
11. Sara S, Peter L, Ajlana L, Matts O, Francisco ON, Jan W, et al. OP003. Placental perfusion in normal pregnancy and in early and late preeclampsia: A magnetic resonance imaging study. *Pregnancy Hypertension*. 2013 Apr;3(2):63. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.04.019>
12. Abu-Dief EE, Elsayed HM, Atia EW, Abdel-Rahman M, Fawzy M. Modulation of Telocytes in Women with Preeclampsia: A Prospective Comparative Study. *J Microsc Ultrastruct*. 2021 Jan 22;9(4):158-63. DOI: 10.4103/JMAU.JMAU_52_20.

Відомості про авторів

Савчук Т.В. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри патологічної анатомії НМУ імені О.О. Богомольця; вул. Мечникова, 5; м. Київ, Україна, 01133; моб. 0994292455

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7218-0253>

e-mail: t.savchuk@nmu.ua

Лещенко І.В. – старший викладач кафедри фізіології НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8239-256X>

e-mail: leshchenko@nmu.ua

Information about the authors

Savchuk Tetiana – MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, 01133.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7218-0253>

e-mail: t.savchuk@nmu.ua

Leshchenko Ivan – PhD, Senior Lecturer at the Department of Physiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8239-256X>

e-mail: leshchenko@nmu.ua



*Дата першого надходження рукопису до видання: 26.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 10.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

ENHANCED ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF $Ti_3C_2T_x$ MXene VIA TIME-CONTROLLED PHOTOTHERMAL THERAPY**Varava Y.V.**

Biomedical Research Centre, Sumy State University, Ukraine

Key words: MXene, photothermal therapy, antibacterial activity, near-infrared irradiation, two-dimensional nanomaterials.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 91-96.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.15**E-mail:** yuliia.varava@gmail.com**Objective** – to evaluate the antibacterial potential of two-dimensional (2D) nanomaterials, with a focus on the photothermal activity of $Ti_3C_2T_x$ MXene as an alternative to conventional antibiotic therapy.**Material and methods.** This experimental study investigated the antimicrobial properties of $Ti_3C_2T_x$ MXene under near-infrared (NIR) laser irradiation. The photothermal antibacterial effect was assessed against *Escherichia coli* using continuous laser mode (4 W, 10 Hz) with varying irradiation durations. Bacterial viability was evaluated to determine the time-dependent efficacy of the treatment. The antibacterial mechanisms were analyzed based on physicochemical interactions and thermal effects induced by MXene.**Results.** The findings demonstrated a pronounced time-dependent antibacterial effect of $Ti_3C_2T_x$ MXene under NIR irradiation. A significant bacterial reduction exceeding 99.99% was observed after 10 and 15 minutes of laser exposure. The antibacterial activity is attributed to the synergistic action of localized photothermal heating and the intrinsic physicochemical properties of MXene, leading to disruption of bacterial membranes and irreversible cellular damage. Additionally, irradiation duration and post-treatment incubation time were identified as critical factors influencing bactericidal efficiency.**Conclusion.** $Ti_3C_2T_x$ MXene exhibits strong potential as an antibiotic-free platform for photothermal antibacterial therapy. Its effectiveness is mediated by combined thermal and material-specific mechanisms, making it particularly promising for combating drug-resistant bacterial infections. Further research is required to optimize treatment parameters, including irradiation conditions and bacterial load, to improve therapeutic outcomes and facilitate future biomedical applications.**ПОСИЛЕНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ $Ti_3C_2T_x$ MXene ЗА РАХУНОК ФОТОТЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ З КОНТРОЛЕМ ЧАСУ****Варава Ю.В.****Ключові слова:** MXene, фототермальна терапія, антибактеріальна активність, ближнє інфрачервоне випромінювання, двовимірні наноматеріали.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 91-96.

Мета роботи – оцінити антибактеріальний потенціал двовимірних (2D) наноматеріалів з акцентом на фототермальну активність $Ti_3C_2T_x$ MXene як альтернативи традиційній антибіотикотерапії.**Матеріал і методи.** У даному експериментальному дослідженні вивчали антимікробні властивості $Ti_3C_2T_x$ MXene під впливом лазерного випромінювання ближнього інфрачервоного (NIR) діапазону. Фототермальний антибактеріальний ефект оцінювали щодо *Escherichia coli* у безперервному режимі лазера (4 Вт, 10 Гц) із різною тривалістю опромінення. Життєздатність бактерій визначали для оцінки часовозалежної ефективності лікування. Механізми антибактеріальної дії аналізували на основі фізико-хімічних взаємодій та теплових ефектів, індукованих MXene.**Результати.** Отримані дані продемонстрували виражений часовозалежний антибактеріальний ефект $Ti_3C_2T_x$ MXene під впливом NIR-опромінення. Значне зниження кількості бактерій (>99,99%) спостерігалось після 10 та 15 хвилин лазерного впливу. Антибактеріальна активність зумовлена синергічною дією локального фототермального нагрівання та власних фізико-хімічних властивостей MXene, що призводить до пошкодження бактеріальних мембран і незворотного

Оригінальні дослідження

клітинного ушкодження. Крім того встановлено, що тривалість опромінення та час інкубації після обробки є критичними факторами, що впливають на бактерицидну ефективність.

Висновок. $Ti_3C_2T_x$ MXene демонструє високий потенціал як платформа для антибіотик-незалежної фототермальної антибактеріальної терапії. Його ефективність зумовлена поєднанням термічних і матеріал-специфічних механізмів, що робить його перспективним для боротьби з антибіотикорезистентними бактеріальними інфекціями. Подальші дослідження необхідні для оптимізації параметрів фототермального впливу, зокрема умов опромінення та бактеріального навантаження, з метою підвищення терапевтичної ефективності та впровадження у біомедичну практику.

Introduction. According to the World Health Organization (WHO), the rapid emergence and spread of antibiotic-resistant microorganisms represent a critical global health challenge, posing serious threats to human health, food security, and modern healthcare systems [1]. This growing crisis necessitates the development of alternative antimicrobial strategies that can effectively combat resistant pathogens while minimizing the risk of further resistance development.

In response to this challenge, significant research efforts have been directed toward nanomaterials with intrinsic antibacterial properties. These materials have demonstrated considerable potential across a wide range of applications, including water purification, food packaging, medical devices, and textile engineering [2]. Among them, two-dimensional (2D) nanomaterials have attracted particular attention due to their unique structural and physicochemical characteristics, such as high surface area, tunable surface chemistry, and mechanical sharpness, which contribute to their antimicrobial activity [3].

A fundamental understanding of the antibacterial mechanisms of 2D nanomaterials is essential for the rational design of next-generation antimicrobial systems with enhanced efficacy and reduced cytotoxicity. One of the key proposed mechanisms involves the physical interaction between sharp-edged nanosheets and bacterial cell membranes. It is hypothesized that these nanoscale sharp edges can mechanically disrupt the bacterial cell wall, leading to membrane damage, leakage of intracellular components, and ultimately cell death. In this study, we aim to experimentally investigate and validate this mechanism as a primary contributor to antibacterial activity [4].

More recently, photoresponsive nanomaterials have emerged as promising candidates for antibiotic-free antibacterial therapies. These systems can be activated by external light sources to generate localized hyperthermia or reactive oxygen species (ROS), both of which exhibit strong antimicrobial effects. However, the practical application of such approaches remains challenging, as the efficiency of ROS generation and thermal effects may decrease under physiological conditions or prolonged exposure times [5].

Photothermal therapy (PTT) represents a particularly attractive strategy, relying on photothermal agents that convert absorbed light into heat, thereby inducing bacterial

inactivation through protein denaturation and thermal ablation. Among various photothermal materials, $Ti_3C_2T_x$ MXene has shown remarkable potential due to its excellent photothermal conversion efficiency, large surface area, and favorable biocompatibility. Previous studies have demonstrated that MXene exhibits antibacterial activity even in the absence of irradiation under dynamic conditions; however, its performance under near-infrared (NIR) light, particularly at a wavelength of 808 nm, remains insufficiently explored [6].

Due to their strong absorption in the NIR region, MXenes can efficiently convert light energy into heat, leading to a rapid increase in local temperature. This photothermal effect not only enhances bacterial killing but may also facilitate deeper penetration of sharp MXene nanosheets into bacterial membranes, thereby amplifying mechanical damage.

In this context, the present study aims to investigate the photothermal antibacterial performance of $Ti_3C_2T_x$ MXene under NIR laser irradiation, with a particular focus on determining the optimal exposure duration required to achieve effective bacterial inactivation. By correlating irradiation time with antibacterial efficiency and temperature changes, this work seeks to contribute to the development of optimized MXene-based photothermal antibacterial strategies.

Objective of the study: to assess the antibacterial efficacy of $Ti_3C_2T_x$ MXene as an integrative platform for photothermal therapy, taking into account the influence of irradiation duration on bacterial viability and treatment effectiveness.

Material and methods. Mueller–Hinton agar (MHA, SKU 70191) and Mueller–Hinton broth (MHB, SKU 70192) were obtained from Sigma–Aldrich (St. Louis, MO, USA) and used as standard microbiological media for bacterial cultivation and antimicrobial susceptibility testing. All reagents were of analytical grade and used without further purification.

$Ti_3C_2T_x$ MXene (where T_x represents surface terminations such as $-OH$, $-Cl$, and $-F$ groups) was synthesized via selective etching of the aluminum layer from the Ti_3AlC_2 MAX phase precursor. The etching process was performed using a minimally intensive layer delamination (MILD) method, involving a mixture of hydrochloric acid (HCl) and lithium fluoride (LiF), as previously described [7]. Following etching, the

multilayered MXene was delaminated to obtain few-layer $Ti_3C_2T_x$ flakes, which were subsequently dispersed in deionized water to form a stable colloidal suspension. The final concentration of the MXene dispersion used in this study was 4.4 mg/mL. Prior to use, the suspension was sonicated to ensure homogeneous dispersion and prevent agglomeration.

The antibacterial activity of MXene was evaluated against *Escherichia coli* (ATCC 25922), a model Gram-negative bacterium. The bacterial strain was cultured overnight on MHA plates at 37 °C. A fresh bacterial suspension was prepared and adjusted to approximately 10^6 colony-forming units (CFU)/mL. For the experimental setup, 100 μ L of the bacterial suspension was added to each well of a sterile 96-well plate. Subsequently, 100 μ L of MXene solution (final concentration: 50 μ g/mL) was introduced into the wells. Control wells without MXene were included for comparison. The plates were incubated at 37 °C for 6 hours to allow interaction between bacteria and MXene. After incubation, samples were subjected to near-infrared (NIR) laser irradiation in continuous mode (4 W, 10 Hz) for 5, 10, and 15 minutes. To evaluate antibacterial efficacy, samples were analyzed at two time points: 30 minutes and 24 hours after irradiation. At each time point, 10 μ L aliquots were taken from each well and plated onto MHA using the streak plate method. The plates were incubated at 37 °C for 24 hours, after which bacterial colonies were counted, and CFU/mL values were calculated. All experiments were performed in triplicate to ensure reproducibility.

Scanning electron microscopy (SEM) was employed to investigate the interactions between MXene materials and bacterial cells. Observations were carried out using a Phenom ProX (Phenom-World BV, Eindhoven, The Netherlands) and a JEOL JSM-7001F microscope, both equipped with an energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDX) system for elemental analysis. In addition, transmission electron microscopy (TEM) analysis was performed using a JEOL 2100F to further examine structural details at higher resolution.

To evaluate the photothermal ablation effect of MXene

on bacterial biofilms, glass substrates (0.2×0.3 cm) were initially prepared and incubated with a standardized bacterial suspension according to the previously described protocol, allowing the formation of a uniform biofilm layer on the surface. After biofilm establishment, the samples were subjected to near-infrared (NIR) laser irradiation under the previously defined experimental conditions in order to activate the photothermal properties of the MXene nanosheets.

Following irradiation, the samples were gently rinsed with phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.4) to remove non-adherent or weakly attached bacterial cells. The remaining biofilm structures were then fixed using 1% glutaraldehyde in PBS for 15 minutes, with the fixation step repeated twice to ensure adequate preservation of both cellular components and the extracellular matrix. Subsequently, the samples were washed twice with PBS (15 minutes each) to eliminate residual fixative.

Dehydration of the biofilms was performed using a graded ethanol series (25%, 50%, 80%, and 96%), ensuring gradual solvent exchange and minimizing structural collapse of the biofilm architecture. After complete dehydration, the samples were air-dried and mounted onto carbon adhesive tape. Prior to SEM imaging, a thin gold coating (~5 nm) was applied by sputtering to enhance electrical conductivity and improve image resolution.

All experiments were performed in triplicate. Data for normally distributed variables are expressed as mean \pm standard deviation (SD). Comparisons among three or more groups were conducted using one-way ANOVA with Tukey's post hoc test. Non-normally distributed data were analyzed using the Kruskal–Wallis or Friedman test. Statistical analysis was carried out with GraphPad Prism 10.3.1, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results and Discussion. The antibacterial performance of $Ti_3C_2T_x$ MXene under NIR laser irradiation was systematically evaluated using *E. coli* as a representative Gram-negative microorganism. The results demonstrate a clear dependence of antibacterial activity on irradiation time and subsequent incubation period (Figure 1).

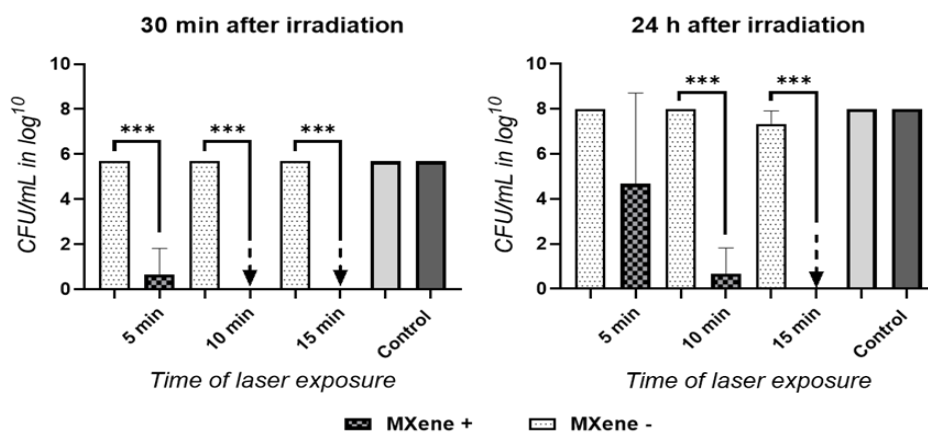


Fig. 1. Time-dependent antibacterial activity of MXene after varying irradiation exposure times. Control samples correspond to non-irradiated wells

Оригінальні дослідження

Short-term analysis (30 minutes post-irradiation) revealed that even brief exposure (5 minutes) resulted in a noticeable bacteriostatic effect, characterized by suppression of bacterial growth rather than complete eradication. This indicates that MXene, even at relatively short irradiation durations, can interfere with bacterial proliferation.

After 24 hours of incubation, a more pronounced effect of irradiation duration was observed. Samples exposed to 10 and 15 minutes of NIR irradiation exhibited significant antibacterial activity, with bacterial reduction reaching up to 99.9%. In contrast, shorter irradiation times showed limited long-term bactericidal effects, suggesting insufficient thermal damage to ensure irreversible bacterial inactivation. The observed antibacterial behavior strongly correlates with temperature elevation during laser exposure, as illustrated in Figure 2. Prolonged irradiation resulted in higher localized temperatures within the wells, confirming the photothermal nature of MXene. This temperature increase is a critical factor contributing to bacterial cell damage.

The antibacterial mechanisms of MXene under photothermal activation can be attributed to several factors. First, localized heat generation disrupts bacterial membrane integrity, leading to leakage of intracellular components. Second, elevated temperatures can cause protein denaturation and enzyme inactivation, ultimately impairing essential cellular processes. Additionally, the potential generation of reactive oxygen species (ROS) may further enhance oxidative stress within bacterial cells [8].

Importantly, the photothermal conversion efficiency of MXene plays a central role in its antibacterial performance. Upon NIR irradiation, MXene absorbs light and converts it into heat through non-radiative relaxation processes. This localized hyperthermia creates a hostile microenvironment for bacterial survival [9].

A widely accepted explanation of MXene antibacterial activity is the “nano-knife” mechanism, in which sharp edges of 2D flakes penetrate bacterial membranes, causing physical disruption and cell death. To verify this, SEM analysis was performed after incubation of *E. coli* with $Ti_3C_2T_x$ MXenes. To prevent MXene sedimentation and ensure uniform dispersion, *E. coli* were co-incubated with Ti-based MXenes under continuous rotation. This

maintained homogeneous suspension and maximized potential membrane contact required for the “nano-knife” mechanism. Despite improved dispersion and prolonged exposure, no significant differences in bacterial growth or colony formation were observed compared to static controls, indicating negligible antibacterial activity under these conditions. No evidence of membrane damage was observed (Fig. 3, A). Instead, MXene nanosheets adhered to or coated bacterial surfaces, with smaller flakes attaching to membranes and larger sheets enveloping the cells. TEM confirmed intact membrane structures while showing MXene localization on the cell surface (Fig. 3, B), and EDX (Fig. 3, C) detected titanium, consistent with $Ti_3C_2T_x$ presence. These results indicate that mechanical membrane disruption does not occur under the tested conditions, questioning the relevance of the “nano-knife” mechanism in this case.

In contrast to direct MXene–bacteria co-incubation, photothermal therapy (PTT) provides an effective route for MXene-based antibacterial action. $Ti_3C_2T_x$ MXenes (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) were irradiated with NIR for 5 - 15 min. A strong antibacterial effect was already observed after 5 min, with complete eradication after 10 and 15 min (Fig. 3, E). Temperature measurements showed significant heating in the presence of MXenes, reaching 62.7 °C after 15 min, compared to 31.1 °C for the control. SEM analysis revealed clear bacterial damage after irradiation, with *E. coli* exhibiting surface deformation and leakage of intracellular contents, confirming photothermal-induced structural disruption.

Furthermore, the intrinsic physicochemical characteristics of MXene, including high specific surface area, hydrophilicity, and abundant surface terminations, are essential for interactions with bacterial membranes. While pristine MXene nanosheets exhibit limited intrinsic antibacterial activity, their efficacy is significantly enhanced under near-infrared (NIR) laser irradiation, which induces localized photothermal effects and membrane disruption [10]. These properties also allow for functional tunability, and strategic surface modifications or synergistic combination with other antimicrobial agents may further improve antibacterial performance, providing promising avenues for future investigation.

Temperature profile under laser irradiation

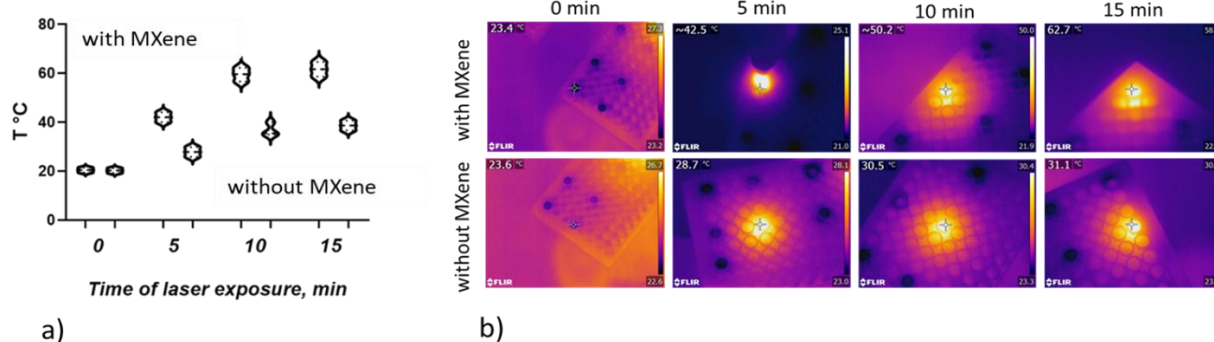


Fig. 2. Average temperature recorded in the wells following laser irradiation at different time intervals

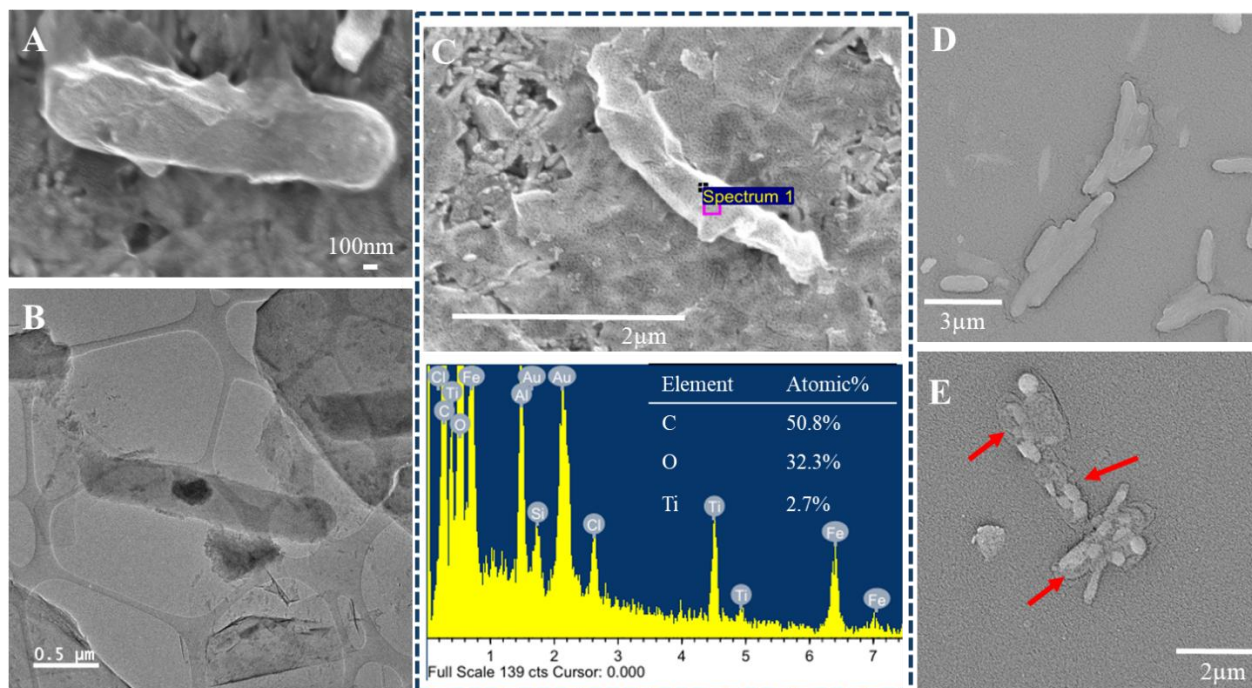


Fig. 3. (A) SEM and (B) TEM images of *E. coli* treated with $Ti_3C_2T_x$ MXenes, (C) the squares indicate the areas of EDX analysis for determining the presence of element distribution (at.%), where Au originates from sputter coating and Fe from the electrically conductive substrate, of *E. coli* treated with $Ti_3C_2T_x$ MXene; SEM images of the *E. coli* after $Ti_3C_2T_x$ MXene-based photothermal therapy (D) control samples, (E) strains treated with $Ti_3C_2T_x$. The red arrows indicate the morphology changes

Overall, the results highlight that irradiation duration is a critical parameter governing the transition from bacteriostatic to bactericidal effects. Achieving sufficient thermal exposure is essential for irreversible bacterial damage.

Conclusions. This study demonstrates that $Ti_3C_2T_x$ MXene exhibits significant antibacterial activity when activated by NIR laser irradiation, primarily through a photothermal mechanism. The antibacterial effect was strongly dependent on irradiation duration, with optimal bactericidal performance observed at 10–15 minutes of exposure. These findings position MXene as a promising candidate for photothermal antibacterial applications, particularly in the context of wound healing and treatment of drug-resistant infections. The ability to achieve high antibacterial efficiency without inducing resistance further enhances its biomedical potential. However, to fully translate this approach into clinical applications, further investigations are required. Future studies should focus on optimizing key parameters such as irradiation mode, power

density, exposure time, and MXene concentration. Additionally, in vivo studies and biocompatibility assessments are essential to validate safety and therapeutic efficacy. A deeper understanding of dose-dependent effects and interaction mechanisms will be critical for developing standardized protocols for MXene-based photothermal antibacterial therapy.

Prospects for further research to optimize photothermal treatment parameters of $Ti_3C_2T_x$ MXene, including irradiation conditions, exposure time, and bacterial load, as well as to investigate its antibacterial efficacy against a broader spectrum of clinically relevant and drug-resistant microorganisms.

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

Funding. This research was supported by Horizon Europe MSCA-2021-SE-01 projects MX-MAP (#101086184) and ESCULAPE (#101131147), and by a grant from the Ministry of Education and Science of Ukraine (No 0124U000552).

References

1. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA, et al. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare*. 2023;11(13):1946. DOI: 10.3390/healthcare11131946
2. Bhattacharjee R, Negi A, Bhattacharya B, Dey T, Mitra P, Preetam S, et al. Nanotheranostics to target antibiotic-resistant bacteria: Strategies and applications. *OpenNano*. 2023;11:100138. DOI: 10.1016/j.onano.2023.100138
3. Murali A, Lokhande G, Deo KA, Brokesh A, Gaharwar AK. Emerging 2D nanomaterials for biomedical applications. *Mater Today*. 2021;50:276-302. DOI: 10.1016/j.mattod.2021.04.020
4. Alimohammadi F, Sharifian GhM, Attanayake NH, Thenuwara AC, Gogotsi Y, Anasori B, et al. Antimicrobial Properties of 2D MnO₂ and MoS₂ Nanomaterials Vertically Aligned on Graphene Materials and Ti₃C₂MXene. *Langmuir*. 2018;34(24):7192-7200. DOI: 10.1021/acs.langmuir.8b00262

5. Liu H, Xing F, Zhou Y, Yu P, Xu J, Luo R, et al. Nanomaterials-based photothermal therapies for antibacterial applications. *Mater Des.* 2023;233:112231. DOI: 10.1016/j.matdes.2023.112231
6. Li J, Li Z, Liu X, Li C, Zheng Y, Yeung KWK, et al. Interfacial engineering of Bi₂S₃/Ti₃C₂T_x MXene based on work function for rapid photo-excited bacteria-killing. *Nat Commun.* 2021;12(1):1224. DOI: 10.1038/s41467-021-21435-6
7. Gazzi A, Fusco L, Khan A, Bedognetti D, Zavan B, Vitale F, et al. Photodynamic Therapy Based on Graphene and MXene in Cancer Theranostics. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:295. DOI: 10.3389/fbioe.2019.00295
8. Yousefi M, Dadashpour M, Hejazi M, Hasanzadeh M, Behnam B, de la Guardia M, et al. Anti-bacterial activity of graphene oxide as a new weapon nanomaterial to combat multidrug-resistance bacteria. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;74:568-81. DOI: 10.1016/j.msec.2016.12.125
9. Luo H, Hu B, Zhang HL, Li Ch, Shi Y, Li X, et al. Antibacterial, photothermal and stable Ag-titanium-oxo-clusters hydrogel designed for wound healing. *Mater Des.* 2023;226:111674. DOI: 10.1016/j.matdes.2023.111674
10. Korniienko V, Gogotsi O, Varava Y, Zandersone B, Deineka V, Husak Y, et al. Critical Assessment of Intrinsic Antibacterial Properties and Photothermal Therapy Potential of MXene Nanosheets. *ACS Appl Nano Mater.* 2026;9(4):1925-48. DOI: 10.1021/acsanm.5c04961

Information about the author

Varava Y.V. – Postgraduate Student, Department of Morphology, Sumy State University, Sumy, Ukraine. E-mail: yuliia.varava@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1007-3743>

Відомості про автора

Варава Ю.В. – аспірантка кафедри морфології, Сумський державний університет, м. Суми, Україна. E-mail: yuliia.varava@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1007-3743>



Дата першого надходження рукопису до видання: 02.04.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 16.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ НАТРІЙЗАЛЕЖНОГО КОТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗИ ДРУГОГО ТИПУ НА СУБ'ЄКТИВНІ ПОКАЗНИКИ ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО БЛАГОПОЛУЧЧЯ ЗА КОНТРОЛЮ СЕРЦЕВИХ БІОМАРКЕРІВ У КАРДІОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ

Глащук Т.О., Тащук М.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози другого типу, якість життя, С-реактивний білок, серцево-судинні захворювання, емплагліфлозин.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 97-101.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.16

E-mail:

ilashchuk.tetiana@bsmu.edu.ua;
axaosovitsh@gmail.com

Резюме. Хронічні серцево-судинні захворювання супроводжуються підвищеним ризиком госпіталізації, смерті, зниженням якості життя, тривожністю та низькорівневим системним запаленням. С-реактивний білок відображає запальне навантаження, пов'язане з функціональним станом пацієнта. Водночас, ІНЗКТГ-2 можуть стати новим мультифакторним елементом впливу для хворих із кардіологічною патологією.

Мета дослідження - оцінити вплив додавання інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози другого типу до стандартної терапії на якість життя та рівень С-реактивного білка в кардіологічних пацієнтів.

Матеріал і методи. Проведено одноцентрове проспективне відкрите порівняльне дослідження з двома візитами: вихідним і повторним через один місяць. У фінальний аналіз включено 40 пацієнтів, рандомізованих у групу стандартної терапії з емплагліфлозином та контрольну групу. Оцінювали С-реактивний білок, індекс якості життя за п'ятирівневим опитувальником EQ-5D-5L та візуально-аналогову шкалу EQ-VAS; додатково аналізували підгрупи за наявністю цукрового діабету й перенесеного ішемічного інсульту.

Результати. У загальній когорті рівень С-реактивного білка знизився (з $6,8 \pm 3,1$ до $5,6 \pm 2,7$ мг/л), а індекс якості життя зріс (з $0,71 \pm 0,14$ до $0,74 \pm 0,14$). У групі емплагліфлозину зниження С-реактивного білка було виразнішим, ніж у контролі: $(-1,92 \pm 1,11$ проти $-0,57 \pm 0,15$ мг/л). Приріст індексу якості життя також був більшим: $(+0,05 \pm 0,02$ проти $+0,01 \pm 0,01$). Зниження С-реактивного білка корелювало з поліпшенням якості життя.

Висновки. Додавання емплагліфлозину до стандартного лікування асоціювалося зі зменшенням запального навантаження та клінічно значущим покращенням якості життя. Результати підтримують доцільність одночасної оцінки біомаркерів запалення та пацієнт-орієнтованих показників під час контролю ефективності кардіометаболічної терапії.

IMPACT OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS ON SUBJECTIVE INDICATORS OF PSYCHOSOCIAL WELL-BEING UNDER CONTROL OF CARDIAC BIOMARKERS IN CARDIOLOGY PATIENTS

Ilashchuk T.O., Tashchuk M.V.

Key words: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, quality of life, C-reactive protein, cardiovascular diseases, empagliflozin.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 97-101.

Resume. Chronic cardiovascular diseases are associated with hospitalization, mortality, impaired quality of life, anxiety, and low-grade systemic inflammation. C-reactive protein may reflect the inflammatory burden associated with functional status. At the same time, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors may become a new multifactorial therapeutic component for patients with cardiovascular pathology.

Objective. To evaluate the effect of adding a SGLT 2 inhibitors to standard therapy on quality of life and C-reactive protein levels in cardiology patients.

Material and methods. A single-centre prospective open comparative study with two visits was performed: baseline and one-month follow-up. The final analysis included 40 patients randomized to standard therapy plus empagliflozin or

Оригінальні дослідження

standard therapy alone. C-reactive protein, the EQ-5D-5L five-dimension five-level quality-of-life index and the EQ-VAS visual analogue scale were assessed; subgroups with diabetes mellitus and previous ischemic stroke were analysed.

Results. In the overall cohort, C-reactive protein decreased from 6.8 ± 3.1 to 5.6 ± 2.7 mg/L, while the quality-of-life index increased from 0.71 ± 0.14 to 0.74 ± 0.14 . In the empagliflozin group, C-reactive protein reduction was more pronounced than in controls: -1.92 ± 1.11 versus -0.57 ± 0.15 mg/L. The increase in the quality-of-life index was also greater: $+0.05 \pm 0.02$ versus $+0.01 \pm 0.01$. Reduction in C-reactive protein correlated with improvement in quality of life.

Conclusions. Adding empagliflozin to standard therapy was associated with lower inflammatory burden and clinically relevant improvement in quality of life, supporting combined biomarker and patient-reported monitoring of cardiometabolic therapy.

Вступ. Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною смертності та інвалідизації у світі, а їхній глобальний тягар продовжує зростати на тлі старіння населення, коморбідності та недостатнього контролю факторів ризику [1]. Для України проблема має особливе значення через високу частоту артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та значне навантаження на систему охорони здоров'я [2].

Клінічний перебіг хронічної кардіоваскулярної патології визначається не тільки гемодинамічними та лабораторними показниками, але й суб'єктивним функціональним станом пацієнта. Зниження якості життя, тривожність і депресивна симптоматика часто супроводжують ішемічну хворобу серця та серцеву недостатність, впливаючи на прихильність до терапії, самооцінку здоров'я та частоту повторних звернень [3].

C-реактивний білок є інтегральним маркером системного запалення, асоційованим з атеросклеротичним процесом, ендотеліальною дисфункцією та несприятливим прогнозом [4]. Тому його поєднана оцінка з показниками якості життя може поглибити розуміння клінічного ефекту терапії.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози другого типу (ІНЗКТГ-2) знижують ризик госпіталізацій із приводу серцевої недостатності та серцево-судинної смерті в пацієнтів із різними фенотипами серцевої недостатності, незалежно від наявності цукрового діабету другого типу [5,6]. Можливі механізми їхнього ефекту виходять за межі глікемічного контролю та включають метаболічне, натрійуретичне, кардіоренальне й потенційно протизапальне ремоделювання [6].

Вплив цієї групи препаратів на пацієнт-орієнтовані кінцеві точки і короткострокову динаміку запальних біомаркерів у реальній клінічній когорті залишається дискусійним. Дані щодо якості життя при коронарній патології та серцевій недостатності підтверджують доцільність стандартизованої опитувальної оцінки [8,9].

Мета дослідження – оцінити вплив додавання ІНЗКТГ-2 до стандартної терапії в кардіологічних пацієнтів на суб'єктивні показники якості життя, рівень C-реактивного білка та взаємозв'язок між

змінами запального біомаркера і психосоціальним благополуччям.

Матеріал і методи. Проведено одноцентрове, проспективне, відкрите, порівняльне дослідження із двома візитами: вихідним та повторним через один місяць терапії. У фінальний аналіз включено 40 кардіологічних пацієнтів, які спостерігалися стаціонарно та амбулаторно на базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету та Центральної міської клінічної лікарні м. Чернівці.

Дослідження виконано відповідно до етичних принципів медичних досліджень, наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. та положень Гельсінкської декларації. Протокол дослідження схвалений комісією з питань біоетики, усі учасники надали письмову інформовану згоду. Персональні дані пацієнтів не використовували.

Пацієнтів рандомізували методом блокової рандомізації 1:1 до основної групи ($n=20$), яка отримувала стандартну терапію та емплагліфлозін 10 мг перорально один раз на добу, і контрольної групи ($n=20$), яка отримувала стандартну терапію без ІНЗКТГ-2. Маскування не застосовували. Стандартне лікування призначали згідно з чинними рекомендаціями за відсутності протипоказань: інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, β -адреноблокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, діуретики, антиагреганти та статини за показаннями [6].

Критеріями включення - вік 40-80 років, серцево-судинні захворювання, відсутність великих кардіоваскулярних подій упродовж щонайменше трьох місяців до включення, стабільна базисна терапія, когнітивна спроможність до самостійного заповнення опитувальників та письмова інформована згода. Середній вік становив ($63,6 \pm 11,2$) років; цукровий діабет другого типу мали 52,5% пацієнтів, перенесений ішемічний інсульт - 47,5%.

Критеріями виключення - виражена ниркова недостатність, активні системні запальні або онкологічні захворювання, тяжкі психічні розлади, вагітність і попереднє застосування препаратів цієї групи протягом шести місяців і більше.

Венозну кров відбирали вранці натще. На обох

візитах визначали С-реактивний білок і гомоцистеїн за стандартними протоколами клініко-діагностичної лабораторії з поданням результатів в одиницях СІ. Суб'єктивне психосоціальне благополуччя оцінювали за офіційною україномовною версією п'ятирівневого опитувальника EQ-5D-5L: п'ять доменів та візуально-аналогова шкала EQ-VAS. Індекс якості життя розраховували на основі британської тарифної моделі, адаптованої для аналізу якості життя в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [8].

Кількісні показники описували як середнє значення та стандартне відхилення або медіану з міжквартильним інтервалом залежно від типу розподілу (критерій Шапіро-Уїлка). Для порівняння незалежних вибірок застосовували t-критерій Стьюдента або критерій Манна-Уїтні, для парних вимірювань - парний t-критерій або критерій Вілкоксона. Якісні змінні аналізували за допомогою χ^2 -критерію або точного критерію Фішера. Кореляційні зв'язки визначали за коефіцієнтами Пірсона або Спірмена. Критичний рівень значущості приймали рівним 0,05; у результатах наведено фактичні значення p або межі p для малих значень. Обробку даних виконували у Google Sheets (Google LLC, веб-версія станом на квітень 2026 р.).

Результати дослідження та їх обговорення. У всіх обстежених вихідний рівень С-реактивного білка був підвищеним і становив $(6,8 \pm 3,1$ мг/л), із тенденцією до вищих значень у хворих на цукровий діабет та перенесеним інсультом. На початку спостереження індекс якості життя становив

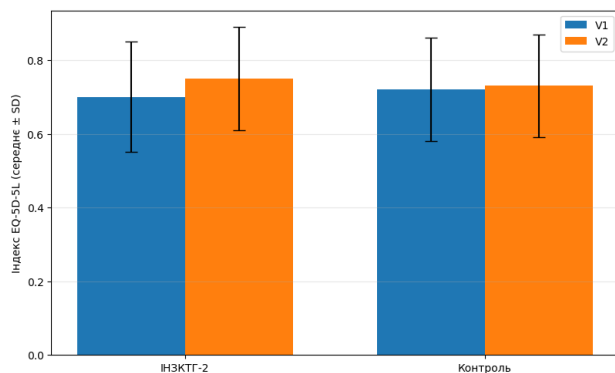


Рис. 2. Динаміка індексу якості життя за п'ятирівневим опитувальником EQ-5D-5L в основній і контрольній групах

Покращення індексу якості життя в основній групі було клінічно значущим: (з $0,70 \pm 0,15$ до $0,75 \pm 0,14$) ($\Delta = +0,05 \pm 0,02$; $p < 0,001$) порівняно з невеликою динамікою в контролі – (з $0,72 \pm 0,14$ до $0,73 \pm 0,14$) ($\Delta = +0,01 \pm 0,01$; міжгрупова різниця Δ , $p < 0,001$), що представлено на рисунку 2. Візуально-аналогова шкала EQ-VAS у групі емпагліфозину зросла на $(2,55 \pm 5,69)$ балів (рис. 3), тоді як у контролі практично не змінилася ($-0,15 \pm 5,31$ бала; міжгрупове порівняння Δ : $p = 0,13$).

Кореляційний аналіз засвідчив, що більше

$(0,71 \pm 0,14)$, візуально-аналогова шкала EQ-VAS – $(60,2 \pm 8,8)$ балів. Між групами не виявлено статистично значущих відмінностей за вихідними показниками С-реактивного білка та якості життя ($p > 0,15$).

У загальній когорті через один місяць спостереження рівень С-реактивного білка знизився (з $6,8 \pm 3,1$ до $5,6 \pm 2,7$ мг/л) ($\Delta = -1,24 \pm 1,04$ мг/л; $p < 0,001$).

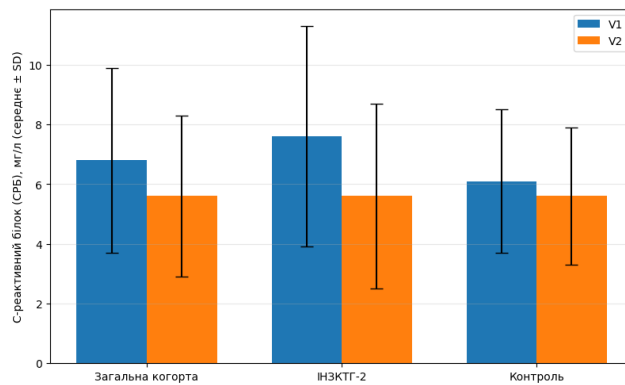


Рис. 1. Динаміка рівня С-реактивного білка у загальній когорті, основній і контрольній групах

Зниження С-реактивного білка було суттєво більш вираженим у групі емпагліфозину: (з $7,6 \pm 3,7$ до $5,6 \pm 3,1$ мг/л) ($\Delta = -1,92 \pm 1,11$ мг/л; $p < 0,001$) проти $(6,1 \pm 2,4$ до $5,6 \pm 2,3$ мг/л) у контролі ($\Delta = -0,57 \pm 0,15$ мг/л; $p < 0,001$); міжгрупове порівняння (Δ , $p < 0,001$), як наведено на рисунку 1.

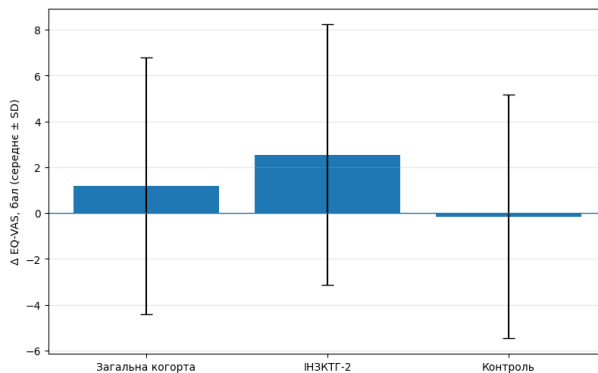


Рис. 3. Зміна EQ-VAS між вихідним і повторним візитами

зниження С-реактивного білка асоціювалося з більшим приростом індексу якості життя ($r = -0,66$; $p < 0,001$). Зв'язок між зміною С-реактивного білка та зміною візуально-аналогової шкали EQ-VAS був слабким і статистично незначущим ($r = -0,16$; $p = 0,33$).

У підгруповому аналізі ефект емпагліфозину був більш вираженим у пацієнтів із цукровим діабетом та/або перенесеним інсультом. У хворих на діабет зниження С-реактивного білка в основній групі становило $(-2,58 \pm 0,78$ мг/л проти $-0,64 \pm 0,12$ мг/л у контролі) ($p < 0,001$), у пацієнтів без діабету,

Оригінальні дослідження

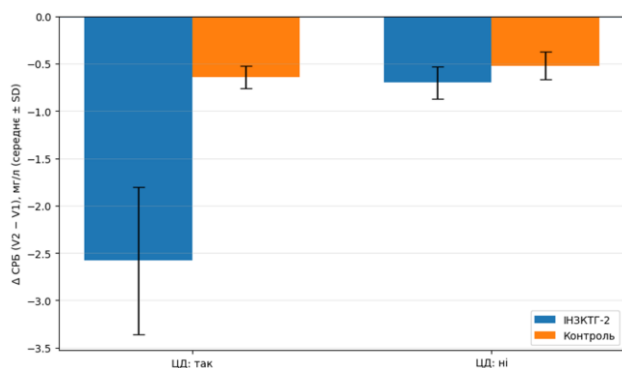


Рис. 4. Зміна рівня С-реактивного білка в підгрупах залежно від наявності цукрового діабету

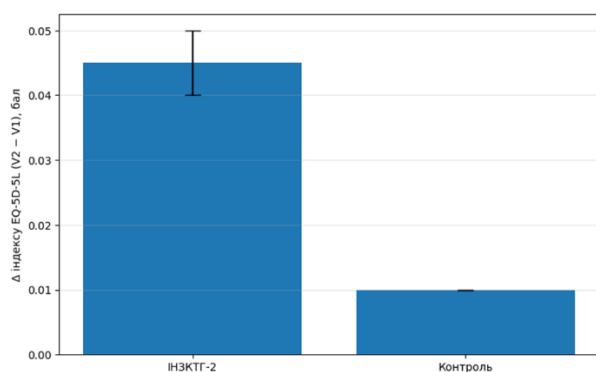


Рис. 5. Приріст індексу EQ-5D-5L у підгрупах

відповідно, $(-0,70 \pm 0,17$ та $-0,52 \pm 0,15$ мг/л) ($p=0,04$), як наведено на рисунку 4. Подібні відмінності відзначали у підгрупах з інсультом і без нього (усі $p < 0,01$).

Індекс якості життя зріс до $(0,74 \pm 0,14)$ ($\Delta = +0,03 \pm 0,02$; $p < 0,001$), тоді як візуально-аналогова шкала EQ-VAS підвищилася до $(61,4 \pm 7,5$ бала) ($\Delta = +1,2 \pm 5,6$ бала; $p = 0,18$), що представлено на рисунку 5.

Отримані результати узгоджуються із систематичними оглядами, у яких ця група препаратів асоціювалася з покращенням функціонального статусу та пацієнт-орієнтованих результатів у пацієнтів із серцевою недостатністю [9]. Наше спостереження додатково демонструє практичну цінність поєднаної оцінки запального біомаркера та індексу якості життя в короткостроковому клінічному моніторингу.

Зв'язок між зниженням С-реактивного білка та

покращенням якості життя підтримує уявлення про роль низькорівневого запалення у формуванні функціонального обмеження, тривожності та зниження суб'єктивного благополуччя в кардіологічних пацієнтів [3,4]. Водночас, гомоцистеїн у нашому спостереженні не продемонстрував короткострокової динаміки, зіставної зі змінами С-реактивного білка.

У дослідженні EMMY емплагліфлозин після гострого інфаркту міокарда не впливав на траєкторію С-реактивного білка, попри позитивні зміни NT-proBNP і ремоделювання лівого шлуночка [10]. Відмінність наших результатів може бути пов'язана зі стабільною хронічною патологією, високим фоновим запальним навантаженням і коморбідністю.

Висновки

1. У кардіологічних пацієнтів зі стабільною артеріальною гіпертензією, хронічними коронарними синдромами або хронічною серцевою недостатністю виявлено поєднання підвищеного запального навантаження, зниження якості життя та значного коморбідного ризику.

2. Додавання емплагліфлозину до стандартної терапії супроводжувалося більш вираженим зниженням рівня С-реактивного білка та клінічно значущим покращенням індексу якості життя за п'ятирівневим опитувальником EQ-5D-5L порівняно зі стандартним лікуванням.

3. Найбільший ефект спостерігали в пацієнтів із цукровим діабетом або перенесеним ішемічним інсультом, що підкреслює доцільність персоналізованого підходу до кардіометаболічної терапії з урахуванням біомаркерів і суб'єктивного стану пацієнта.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективи подальших досліджень полягають у розширенні вибірки, збільшенні тривалості спостереження, оцінці віддалених клінічних подій, уточненні ролі гомоцистеїну та інших маркерів ендотеліальної дисфункції, а також у розробленні моделей, які поєднують біомаркерний профіль, показники якості життя та кардіометаболічну відповідь на терапію.

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. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases and risk factors in 204 countries and territories, 1990-2023. *J Am Coll Cardiol.* 2025;86(22):2167-243. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.08.015.
2. Shulhai AH, Terenda OA, Panchyshyn NY, Petrashyk YM. Analysis of the burden of cardiovascular diseases morbidity and mortality for the period 2018-2023. *Wiad Lek.* 2025;78(5):988-92. DOI: 10.36740/WLek/205353.
3. Karami N, Kazeminia M, Karami A, Salimi Y, Ziapour A, Janjani P. Global prevalence of depression, anxiety, and stress in cardiac patients: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2023;324:175-89. DOI: 10.1016/j.jad.2022.12.055.
4. Amezcua-Castillo E, González-Pacheco H, Sáenz-San Martín A, Méndez-Ocampo P, Gutiérrez-Moctezuma I, Massó F, et al. C-reactive protein: the quintessential marker of systemic inflammation in coronary artery disease-advancing toward precision medicine. *Biomedicines.* 2023;11(9):2444. DOI: 10.3390/biomedicines11092444.

5. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627-39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.
7. Wang D, Liu J, Zhong L, Li S, Zhou L, Zhang Q, et al. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on biomarkers of inflammation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022;13:1045235. DOI: 10.3389/fphar.2022.1045235.
8. De Smedt D, Kotseva K, De Backer G, Wood D, Van Wilder L, De Bacquer D. EQ-5D in coronary patients: what are they suffering from? Results from the ESC EORP European Survey of Cardiovascular Disease Prevention and Diabetes (EUROASPIRE IV) Registry. *Qual Life Res.* 2020;29(4):1037-46. DOI: 10.1007/s11136-019-02334-2.
9. Shah YR, Turgeon RD. Impact of SGLT2 inhibitors on quality of life in heart failure across the ejection fraction spectrum: systematic review and meta-analysis. *CJC Open.* 2023;6(4):639-48. DOI: 10.1016/j.cjco.2023.12.002.
10. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, Pferschy PN, Benedikt M, Wallner M, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J.* 2022;43(41):4421-32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac494.

Відомості про авторів

Ілашчук Т.О. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. E-mail: ilashchuk.tetiana@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0094-8315>

Тащук М.В. - аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. E-mail: axaosovitsh@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5353-3340>.

Information about the authors

Ilashchuk T.O. - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. E-mail: ilashchuk.tetiana@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0094-8315>

Tashchuk M.V. - Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. E-mail: axaosovitsh@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5353-3340>.



*Дата першого надходження рукопису до видання: 03.04.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 17.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

DYNAMICS OF CHANGES IN THE DENSITOMETRIC DENSITY OF MELATONIN RECEPTORS IN MAGNOCELLULAR NEURONS OF THE HYPOTHALAMUS UNDER STRESS

Ahranov O.S., Bulyk R.Ye.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: supraoptic nucleus, hypothalamus, neurons, receptors, melatonin, immobilisation stress, rats.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 102-107.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.17

E-mail: sagranov03@gmail.com
bulyk@bsmu.edu.ua

Abstract. The aim of this study was to characterise the optical density of MT1 melatonin receptors in neurons of the supraoptic nucleus of the hypothalamus in aged rats under conditions of immobilisation stress, using an immunohistochemical technique combined with computerised microdensitometry.

Material and methods. The experimental studies were conducted on outbred male white rats aged 19–23 months and weighing 300–320 g. The animals were divided into two study series (each further subdivided into two groups), in which biomaterial was collected at 14:00 and 02:00. The animals in the first series (control) were maintained for 30 days under standard lighting conditions (light from 08:00 to 20:00, with a light intensity of 1000 lux at cage level provided by fluorescent lamps). Animals in the second series, which were kept under the same lighting conditions as the rats in the first series, were subjected to experimentally induced prolonged immobilisation stress by being confined to special plastic restraining cages for 6 hours daily for 30 consecutive days.

For the immunohistochemical procedure, polyclonal antibodies against the MT1 melatonin receptor from Abcam (UK) and the LSAB2 streptavidin-biotin visualisation system (peroxidase label + diaminobenzidine) from Chemicon International Inc. (USA) were used. Given the need to perform multiple statistical comparisons of means in statistical samples, the Newman-Keuls criterion was used to determine differences between populations.

Results. Using an immunohistochemical technique combined with computerised microdensitometry, we detected distinct positive immunohistochemical staining, appearing as granules varying in size and optical density. It was found in the neurons of the supraoptic nucleus of the hypothalamus in aged rats. The granules observed were concentrated mainly at the periphery of all cells, suggesting a transmembrane localisation of the MT1 (also known as MTNR1A or Mel1a) – high-affinity membrane receptors that play a key role in regulating circadian rhythms (the biological clock) and the sleep-wake cycle in humans and other mammals. They belong to the family of G-protein-coupled receptors (GPCRs). At the same time, no immunohistochemical staining of the nuclei was observed. They stained only with haematoxylin and exhibited the typical morphological characteristics of neurons in the rat hypothalamic supraoptic nucleus. The highest density of MT1 melatonin receptors in the neurons of the supraoptic nuclei of the hypothalamus in aged rats was detected at 02:00 compared with 14:00 (in a field of view measuring 1600 μm^2 according to the Newman-Keuls criterion, $p = 0.003$). Under immobilisation stress, the number of neurons in the supraoptic nuclei of the hypothalamus that were positively stained for the MT1 melatonin receptor within a 1600 μm^2 field of view was 0.219 ± 0.0018 at 02:00, at 14:00 – 0.217 ± 0.0022 optical density units, and was significantly lower ($p < 0.001$) compared with control values during the selected observation periods.

Conclusions. 1. The density of MT1 melatonin receptors in neurons of the supraoptic nucleus of the hypothalamus in aged rats is highest at 02:00, but at 14:00 it is significantly lower. 2. Modelling of prolonged immobilisation stress leads to a reduction in the optical density of MT1 melatonin receptors in the neurons of the supraoptic nuclei of the hypothalamus in animals.

ДИНАМІКА ЗМІН ДЕНСИТОМЕТРИЧНОЇ ЩІЛЬНОСТІ РЕЦЕПТОРІВ МЕЛАТОНІНУ У ВЕЛИКОКЛІТИННИХ НЕЙРОНАХ ГІПОТАЛАМУСА ПРИ СТРЕСІ

Агранов О.С., Булик Р.Є.

Ключові слова: надзорове ядро, гіпоталамус, нейрони, рецептори, мелатонін, іммобілізаційний стрес, щури.

Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 2 (118). С. 102-107.

Резюме. Мета роботи – охарактеризувати оптичну щільність рецепторів мелатоніну MT1 у нейронах надзорового ядра гіпоталамуса старих щурів на тлі іммобілізаційного стресу, на підставі імуногістохімічної методики, поєднаної з комп'ютерною мікроденситометрією.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведено на нелінійних білих щурах-самцях віком 19-23 міс. й масою 300-320 г. Тварин розподілено на дві серії досліджень (кожна ще на дві групи), у яких забір біоматеріалу проводили о 14.00 і 02.00 год. Тварини першої серії (контроль) перебували впродовж 30 днів в умовах стандартного режиму освітлення (світло з 08.00 до 20.00 год, освітленість люмінесцентними лампами на рівні кліток 1000 Лк). Тваринам другої серії, які перебували за таких умов освітлення як і щури першої серії, здійснювали моделювання тривалого іммобілізаційного стресу шляхом їх утримання впродовж 6 год щоденно 30 днів поспіль у спеціальних пластикових клітках-пеналах.

З метою виконання імуногістохімічної методики використані поліклональні антитіла до рецепторів мелатоніну MT1 виробника Abcam (Велика Британія) та стрептавідинбіотинову систему візуалізації LSAB2 (пероксидазна мітка + діамінобензидин) виробника Chemicon International Inc. (США). Враховуючи необхідність виконання множинних статистичних порівнянь середніх величин у статистичних вибірках, для визначення відмінностей між сукупностями використаний критерій Ньюмена-Кейлса.

Результати. Використовуючи імуногістохімічну методику, поєднану з комп'ютерною мікроденситометрією, нами виявлено чітке позитивне імуногістохімічне забарвлення, яке візуалізувалося у вигляді гранул, які різнилися за розмірами та оптичною щільністю. У нейронах надзорового ядра гіпоталамуса старих щурів виявлені гранули, які зосереджувалися здебільшого по периферії усіх клітин, що свідчить на користь трансмембранного розташування рецепторів мелатоніну MT1 (також відомих як MTNR1A або Mel1a). Це високоафінні мембранні рецептори, які відіграють ключову роль у регуляції циркадних ритмів (біологічного годинника) та циклу сну-неспанья в людини та інших ссавців. Вони належать до родини рецепторів, спряжених із G-білком (GPCR). Водночас, імуногістохімічного забарвлення ядер не спостерігали – вони забарвлювалися тільки гематоксиліном і мали типову морфологічну характеристику для нейронів надзорового ядра гіпоталамуса щурів. Найвищу щільність рецепторів мелатоніну MT1 у нейронах надзорових ядер гіпоталамуса старих щурів виявлено о 02.00 год доби порівняно з 14.00 год (у полі зору площею 1600 мкм² за критерієм Ньюмена-Кейлса $p=0,003$). В умовах іммобілізаційного стресу кількість позитивно забарвлених на рецептори мелатоніну MT1 нейронів надзорових ядер гіпоталамуса в полі зору площею 1600 мкм² перебувала в межах о 02.00 год – $(0,219 \pm 0,0018)$, о 14.00 год – $(0,217 \pm 0,0022)$ в. о. опт. щільності і була вірогідно нижчою ($p < 0,001$) порівняно з контрольними величинами в обрані періоди спостереження.

Висновки. 1. Щільність рецепторів мелатоніну MT1 у нейронах надзорового ядра гіпоталамуса старих щурів найвища о 02.00 год, проте о 14.00 год вона є вірогідно нижчою. 2. Моделювання тривалого іммобілізаційного стресу призводить до зниження оптичної щільності рецепторів мелатоніну MT1 у нейронах надзорових ядер гіпоталамуса досліджуваних тварин.

Introduction. The rapid development of science and technology has brought not only positive changes but also

several adverse factors into human life, including physical inactivity, excessive mental and physical strain, and

Оригінальні дослідження

occupational and everyday stress. A common situation today is a reduction in physical activity – physical inactivity – which leads to disturbances in the body's metabolism and energy balance, cardiovascular diseases, gastrointestinal disorders, excess weight, premature ageing, a reduced ability of the body to resist various diseases, and changes in the body's general condition, among other things. Such stress-related effects are observed at the cellular and molecular levels. As stress increases, metabolic disorders arise, and the activation of free radical oxidation leads to disruption of the primary (barrier, receptor, catalytic) functions of biological membranes [1, 2].

Melatonin plays a key role in the body's adaptation to environmental conditions, with the pineal gland (epiphysis) being the primary site of its production. It has been shown that melatonin secretion follows distinct circadian variations, with a minimum during the daytime and a maximum around 02:00 [3–5]. Via melatonin receptors (membrane, cytosolic and nuclear), the hormone regulates the state of the hypothalamic-pituitary system and the activity of the endocrine glands [6, 7]. Furthermore, via a feedback mechanism, it influences the activity of the magnocellular neurosecretory supraoptic nuclei of the hypothalamus [8–10].

Given the important role played by the hypothalamic supraoptic nuclei in the body's adaptive responses, it is of particular relevance to investigate the density of melatonin receptors in these brain structures when experimental animals are subjected to immobilisation stress [11, 12].

The aim of the study is to use immunohistochemical techniques combined with computerised microdensitometry to quantify the density of MT1 melatonin receptors in neurons of the supraoptic nucleus of the rat hypothalamus under conditions of immobilisation stress.

Material and methods. The experimental studies were conducted on male outbred white rats aged 19–23 months and weighing 300–320 g. The animals were divided into two study series (each further subdivided into two groups), in which biomaterial was collected at 14:00 and 02:00. The chosen times for the experiment were determined by the varying functional activity of the pineal gland during these periods of the day. The rats were housed under standard vivarium conditions with free access to food and water.

Animals of the first series (control group) were maintained for 30 days under a standard lighting conditions (light from 08:00 to 20:00; with a light intensity of 1000 lux at cage level provided by fluorescent lamps). Rats of the second series, kept under the same lighting conditions as those of the first series, were subjected to experimentally induced prolonged immobilisation stress by being confined to special plastic restraining cages for 6 hours daily for 30 consecutive days.

At the completion of the experiment, on the following day at 14:00 and 02:00, the animals were euthanised by decapitation under thiopental sodium anaesthesia (40.0 mg/kg intraperitoneally).

The scientific research was conducted in compliance with the key provisions of the Law of Ukraine No. 3447-

IV “On the Protection of Animals from Cruelty”, the Council of Europe Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (18 March 1986), European Union Directive 2010/63/EU, and the orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23 September 2009, No. 944 dated 14 December 2009, and the Order of the Ministry of Education and Science No. 249 dated 1 March 2012. The research protocol was approved by the BSMU Biomedical Ethics Committee on 15 February 2024.

For immunohistochemical analysis, sections of the cerebral hemispheres, including the supraoptic nucleus of the hypothalamus, were fixed in 10% neutral buffered formalin for 22 hours. It was followed by accelerated dehydration in a series of alcohols of increasing concentration, embedding in paraffin at 58°C, and the subsequent preparation of 5-micrometre-thick histological sections.

For the immunohistochemical procedure, polyclonal antibodies against the MT1 melatonin receptor from Abcam (UK) and the LSAB2 streptavidin-biotin visualisation system (peroxidase label + diaminobenzidine) from Chemicon International Inc. (USA) were used. The standardisation of the method protocol was adhered to as closely as possible across all sections. Nuclei were counterstained with Mayer's haematoxylin.

Quantitative analyses of staining intensity were performed as follows. First (using a 40× microscope objective), digital copies of the optical image were obtained, which were subsequently analysed using a licensed version of the software, specifically by performing computerised microdensitometry. The measurement results were analysed using the microprobe technique of regions showing positive staining according to the ‘Optical Density’ parameter (expressed as a relative value on a scale of 0–1, where ‘0’ corresponds to absolute optical transparency in the microprobe and ‘1’ to absolute optical opacity). The intensity of specific staining (the ‘Optical Density’ index) was equated with the degree of melatonin receptor density. Given the need to perform multiple statistical comparisons of means in statistical samples, the Newman-Keuls criterion was used to determine differences between populations.

Results. In the neurons of the supraoptic nucleus of the hypothalamus, we observed distinct positive immunohistochemical staining in the form of granules varying in size and optical density (Fig. 1).

The granules detected were concentrated mainly at the periphery of each neuron, clearly reflecting the transmembrane localisation of MT1 melatonin receptors. At the same time, no immunohistochemical staining of the nuclei was observed. The latter were stained only with haematoxylin and exhibited the typical morphological characteristics of neurons in the rat hypothalamic supraoptic nucleus. Based on the experimental results, microphotographs were taken at magnifications lower than the ‘working’ one. They are purely illustrative, and intended to demonstrate the uniformity of the response of the studied melatonin receptors in neurons of the supraoptic nuclei of

the hypothalamus at different locations.

We observed the highest density of MT1 melatonin receptors in the neurons of the supraoptic nuclei of the rat hypothalamus at 02:00 compared with 14:00 (in a field of view measuring $1600 \mu\text{m}^2$ according to the Newman-Keuls criterion, $p = 0.003$).

Under conditions of immobilisation stress, the number of neurons in the supraoptic nuclei of the hypothalamus that were positively stained for the MT1 melatonin receptor within a $1600 \mu\text{m}^2$ field of view was 0.219 ± 0.0018 at

02:00, and at 14:00 – 0.217 ± 0.0022 in terms of optical density. Differences between the study groups according to the Newman-Keuls criterion were not statistically significant ($p > 0.05$). At the same time, we recorded a significant decrease in this indicator during the observation periods ($p < 0.001$) compared with the indices of animals kept under standard lighting conditions. These patterns are illustrated in micrographs of immunohistochemical sections of the rat hypothalamus containing neurons of the supraoptic nuclei (Fig. 2).

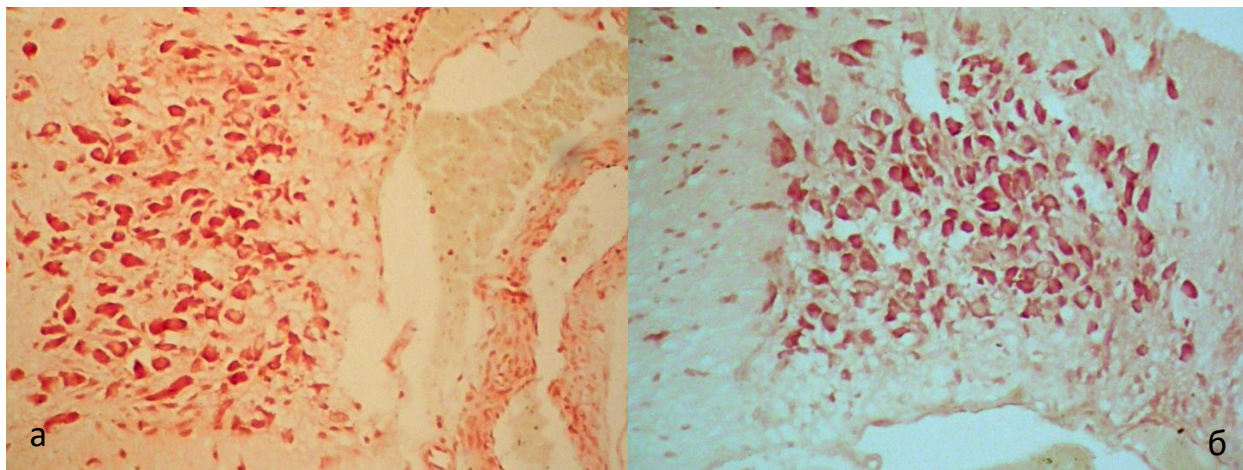


Fig. 1. Optical density of specific staining of melatonin MT1 receptors in neurons of the supraoptic nucleus of the rat hypothalamus: (a) at 02:00; (b) at 14:00 Obj. 40 \times , Oc. 10 \times

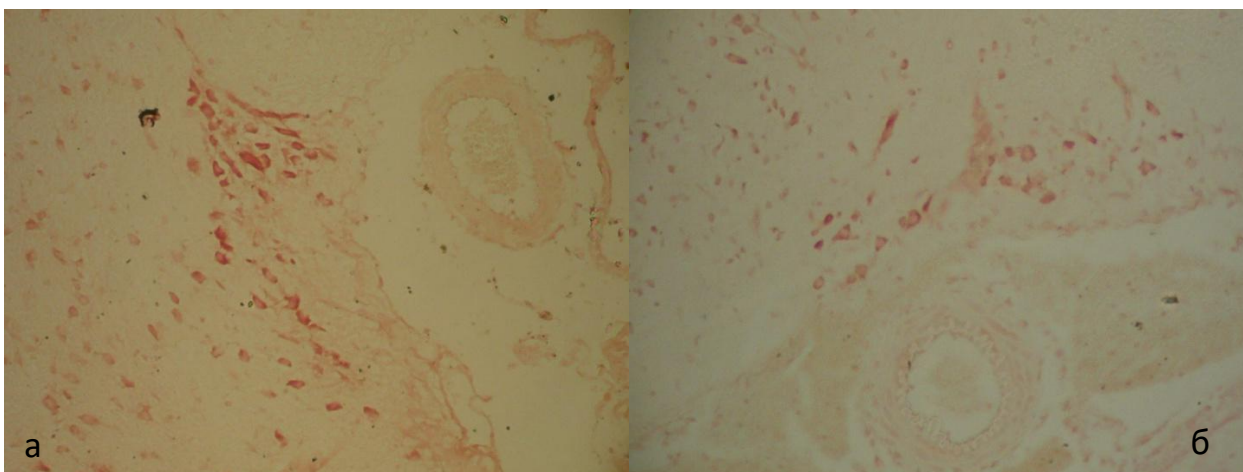


Fig. 2. Effect of immobilisation stress on the optical density of the specific staining of MT1 melatonin receptors in neurons of the supraoptic nucleus of the rat hypothalamus: (a) at 02:00; (b) at 14:00 Obj. 40 \times , Oc. 10 \times

Conclusions. 1. The density of MT1 melatonin receptors in neurons of the supraoptic nucleus of the hypothalamus in aged rats is highest at 02:00, and by 14:00 it has decreased significantly. 2. Modelling of prolonged immobilisation stress leads to a reduction in the optical density of MT1 melatonin receptors in the neurons of the supraoptic nucleus of the hypothalamus in animals.

Prospects for further research. In future studies, it is planned to perform pharmacological correction of the

observed changes in the density of melatonin MT1 receptors in neurons of the supraoptic nucleus of the hypothalamus in aged rats induced by immobilization stress.

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

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Оригінальні дослідження

Список літератури

1. Schmidt KT. Restraint to Induce Stress in Mice and Rats. *J Vis Exp*. 2024;(214). <https://doi.org/10.3791/67387>
2. Drogovoz SM, Derymedvid' LV, Seredyns'ka NM, Luk'yanchyuk VD, Shtroblya MV, Panfilova AL, et al. Circadian Rhythms: Physiological and Pathophysiological Aspects. *Neurophysiology*. 2024;54:175-81. <https://doi.org/10.1007/s11062-024-09949-3>
3. Menhas S, Lin D, Zhu S, Hayat S, Aftab T, Liu W, et al. Melatonin as a multifaceted stress protector in rice: Mechanisms, synergies, and knowledge gaps. *J Plant Physiol*. 2025 Sep;312:154577. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2025.154577>
4. Tähkämö L, Partonen T, Pesonen AK. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiol Int*. 2019;36(2):151-70. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1527773>
5. Коршняк ВО. Роль мелатоніну в нейроендокринній регуляції нервової системи у хворих із наслідками закритих черепно-мозкових травм (огляд літератури). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016;4:108-13. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.4.82.2016.77712>
6. Boutin JA, Witt-Enderby PA, Sotriffer C, Zlotos DP. Melatonin receptor ligands: A pharmaco-chemical perspective. *J Pineal Res*. 2020;69(3):e12672. <https://doi.org/10.1111/jpi.12672>
7. Okamoto HH, Cecon E, Nureki O, Rivara S, Jockers R. Melatonin receptor structure and signaling. *J Pineal Res*. 2024;76(3):e12952. <https://doi.org/10.1111/jpi.12952>
8. Watanabe J, Takayanagi Y, Yoshida M, Hattori T, Saito M, Kohno K, et al. Conditional ablation of vasopressin-synthesizing neurons in transgenic rats. *J Neuroendocrinol*. 2021 Dec;33(12):e13057. <https://doi.org/10.1111/jne.13057>
9. Абрамов АВ, Шаменко ВО, Колесник ЮМ. Порівняльна характеристика реакції вазопресинергічних нейронів супраоптичного та паравентрикулярного ядер гіпоталамуса при переривчастій дії гіпоксичної гіпоксії. *Патологія*. 2018;15(3):360-6. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151862>
10. Bulyk RY, Smetanyuk OV, Vlasova KV, Kryvchanska MI, Yosypenko VR, Voloshyn VL, et al. Morphohistochemical alterations of neurons of the supraoptic nucleus of the rat hypothalamus at different durations of the photoperiod and melatonin administration. *J Med Life*. 2021 Nov-Dec;14(6):810-15. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0220>
11. Mecawi AS, Varanda WA, da Silva MP. Osmoregulation and the Hypothalamic Supraoptic Nucleus: From Genes to Functions. *Front Physiol*. 2022;13:887779. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.887779>
12. Nguyen DH, Duque V, Phillips N, Mecawi AS, Cunningham JT. Spatial transcriptomics reveal basal sex differences in supraoptic nucleus gene expression of adult rats related to cell signaling and ribosomal pathways. *Biol Sex Differ*. 2023;14(1):71. <https://doi.org/10.1186/s13293-023-00554-3>

References

1. Schmidt KT. Restraint to Induce Stress in Mice and Rats. *J Vis Exp*. 2024;(214). DOI: 10.3791/67387
2. Drogovoz SM, Derymedvid' LV, Seredyns'ka NM, Luk'yanchyuk VD, Shtroblya MV, Panfilova AL, et al. Circadian Rhythms: Physiological and Pathophysiological Aspects. *Neurophysiology*. 2024;54:175-81. <https://doi.org/10.1007/s11062-024-09949-3>
3. Menhas S, Lin D, Zhu S, Hayat S, Aftab T, Liu W, et al. Melatonin as a multifaceted stress protector in rice: Mechanisms, synergies, and knowledge gaps. *J Plant Physiol*. 2025 Sep;312:154577. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2025.154577>
4. Tähkämö L, Partonen T, Pesonen AK. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiol Int*. 2019;36(2):151-70. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1527773>
5. Korshniak VO. Rol' melatoninu v neuroendokrynnii rehulatsii nervovoi systemy u khvorykh iz naslidkamy zakrytykh cherepno-mozkovykh travm (ohliad literatury) [The role of melatonin in neuroendocrine regulation of the nervous system in patients with the consequences of closed head injuries (literature review)]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2016;4:108-13. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.4.82.2016.77712>
6. Boutin JA, Witt-Enderby PA, Sotriffer C, Zlotos DP. Melatonin receptor ligands: A pharmaco-chemical perspective. *J Pineal Res*. 2020;69(3):e12672. <https://doi.org/10.1111/jpi.12672>
7. Okamoto HH, Cecon E, Nureki O, Rivara S, Jockers R. Melatonin receptor structure and signaling. *J Pineal Res*. 2024;76(3):e12952. <https://doi.org/10.1111/jpi.12952>
8. Watanabe J, Takayanagi Y, Yoshida M, Hattori T, Saito M, Kohno K, et al. Conditional ablation of vasopressin-synthesizing neurons in transgenic rats. *J Neuroendocrinol*. 2021 Dec;33(12):e13057. <https://doi.org/10.1111/jne.13057>
9. Abramov AV, Shamenko VO, Kolesnyk YuM. Porivnial'na kharakterystyka reaktsii vazopresinerhichnykh neuroniv supraoptychnoho ta paraventrikulyarnoho yader hipotalamusa pry pereryvchastii dii hipoksychnoi hipoksii [Comparative characteristics of the response of vasopressinergic neurons of the supraoptic and paraventricular nuclei of the hypothalamus to intermittent hypoxic hypoxia]. *Patolohiia*. 2018;15(3):360-6. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151862> (in Ukrainian).
10. Bulyk RY, Smetanyuk OV, Vlasova KV, Kryvchanska MI, Yosypenko VR, Voloshyn VL, et al. Morphohistochemical alterations of neurons of the supraoptic nucleus of the rat hypothalamus at different durations of the photoperiod and melatonin administration. *J Med Life*. 2021 Nov-Dec;14(6):810-15. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0220>
11. Mecawi AS, Varanda WA, da Silva MP. Osmoregulation and the hypothalamic supraoptic nucleus: from genes to functions. *Front Physiol*. 2022;13:887779. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.887779>
12. Nguyen DH, Duque V, Phillips N, Mecawi AS, Cunningham JT. Spatial transcriptomics reveal basal sex differences in supraoptic nucleus gene expression of adult rats related to cell signaling and ribosomal pathways. *Biol Sex Differ*. 2023;14(1):71. <https://doi.org/10.1186/s13293-023-00554-3>

Відомості про авторів

Агранов О. С. – аспірант кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці, Україна.

e-mail: sagranov03@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7627-2359>

Булик Р. С. – д-р мед.наук, професор, завідувач кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці, Україна.

e-mail: bulyk@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0651-534X>

Information about the authors

Ahranov Oleksandr – PhD student of the Department of Medical Biology and Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: sagranov03@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7627-2359>

Bulyk Roman – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biology and Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: bulyk@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0651-534X>



*Дата першого надходження рукопису до видання: 31.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 14.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

ЯКІСТЬ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ: МІЖНАРОДНИЙ КОНТЕКСТ ТА ВАЛІДАЦІЯ SQCQ В УМОВАХ ВІЙНИ

Січ Ю.С., Чомоляк Ю.Ю.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Ключові слова: первинна медична допомога, якість первинної медичної допомоги, оцінка якості, модель Донабедіана, війна, цифрові інструменти.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 108-114.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.18

E-mail: sich61923@gmail.com

Резюме. У роботі проаналізовано сучасні підходи до оцінки якості первинної медичної допомоги (ПМД) в Україні та світі. Визначено ключові індикатори, інструменти та методології оцінки якості, а також основні виклики, пов'язані з обмеженими ресурсами, міграцією населення та порушенням функціонування системи охорони здоров'я.

Мета дослідження – проаналізувати сучасні підходи до оцінки якості первинної медичної допомоги в Україні та світі та визначити особливості їх застосування в умовах воєнного конфлікту. Провести валідацію опитувальника SQCQ (self-reported quality control questionnaire).

Матеріал і методи. Валідація опитувальника була виконана шляхом опитування 10 експертів з різних по віддаленості до фронту регіонів. Аналітична частина була розрахована за показниками впливу пунктів (Item Impact Score, IIS) для кожного елемента опитувальника.

Результати. Встановлено, що для оцінки якості ПМД у світі широко застосовується модель Донабедіана. В Україні спостерігається поступове впровадження міжнародних стандартів (ВООЗ, ОЕСР), однак їх реалізація ускладнена через обмежені ресурси, недостатність даних та вплив воєнного конфлікту. Виявлено, що війна суттєво ускладнює моніторинг якості ПМД, особливо для вразливих груп населення, та потребує впровадження адаптивних і цифрових інструментів оцінки. Зовнішня валідність усіх пунктів SQCQ продемонструвала високі значення IIS для кожного з них в умовах воєнного часу. Водночас, деякі пункти по-різному сприймалися лікарями, які працюють поблизу лінії фронту, що свідчить про необхідність їх подальшого уточнення.

Висновки. Україна досягла певного прогресу у впровадженні міжнародних підходів до оцінки якості ПМД, однак воєнні дії, обмежені ресурси та системні проблеми залишаються ключовими бар'єрами. Необхідним є розвиток адаптованих, стійких систем оцінки якості, орієнтованих на кризові умови.

ASSESSMENT OF THE QUALITY OF PRIMARY HEALTH CARE IN UKRAINE AND INTERNATIONALLY

Sich Y.S., Chomolyak Y.Y.

Key words: primary health care, quality of primary care, quality assessment, Donabedian model, war, digital tools.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 108-114.

Resume. This paper analyzes current approaches to assessing the quality of primary health care (PHC) in Ukraine and worldwide. It identifies key indicators, tools, and methodologies for quality assessment, along with the main challenges posed by limited resources, population migration, and disruptions to the healthcare system.

Objective of the study. To analyze current approaches to assessing the quality of primary health care in Ukraine and worldwide and to identify the specificities of their application in the context of armed conflict. Validate the SQCQ questionnaire (self-reported quality control questionnaire)

Materials and methods. The questionnaire was validated through a survey of 10 experts from regions varying in their distance from the frontline. The analytical component was assessed using the Item Impact Score (IIS) for each questionnaire item.

Results. It was found that the Donabedian model is widely used to assess the quality of PHC in the world. In Ukraine, there is a gradual implementation of international standards (WHO, OECD), however, their implementation is

complicated by limited resources, insufficient data and the impact of the military conflict. It was found that the war significantly complicates the monitoring of the quality of PHC, especially for vulnerable groups of the population, and requires the implementation of adaptive and digital assessment tools. The external validity of all SQCQ items demonstrated high IIS values for each of them in wartime conditions. At the same time, some items were perceived differently by doctors working near the front line, which indicates the need for their further refinement.
Conclusions. *Ukraine has made some progress in implementing international approaches to evaluating the quality of primary healthcare; however, military operations, limited resources, and systemic issues remain key barriers. There is a need to develop adapted, resilient quality assessment systems tailored to crisis conditions.*

Вступ. Повномасштабна війна в Україні спричинила глибоку трансформацію системи охорони здоров'я, у тому числі і первинної медичної допомоги. Руйнування інфраструктури, втрати людського потенціалу та масштабна внутрішня міграція населення суттєво підвищили навантаження на заклади первинної медичної допомоги (ПМД) у відносно безпечних регіонах країни. У цих умовах первинна ланка стала не лише точкою першого контакту пацієнта із системою охорони здоров'я, а й ключовим елементом медичної, психологічної та соціальної підтримки внутрішньо переміщених осіб, поранених та громадян, яким була потрібна медична допомога [1].

Водночас, воєнний контекст актуалізував потребу в нових організаційних моделях надання допомоги, здатних поєднувати доказову клінічну практику та підготовку майбутніх сімейних лікарів. Дослідження якості надання ПМД в умовах війни є важливим для оцінки стійкості системи охорони здоров'я та формування стратегій її відновлення і розвитку. Якість первинної медичної допомоги (ПМД) є основою ефективних систем охорони здоров'я, а системи оцінки розвиваються з метою вирішення різноманітних проблем у різних країнах. В Україні оцінка якості ПМД формувалася під впливом реформ системи охорони здоров'я, впровадження міжнародних моделей, таких як система Донабедіана, та впливу глобальних політичних організацій, таких як WHO (World Health Organization), UNICEF, USAID, UKAID та інших. Ключові показники включають структурні, процесуальні та результативні заходи, а інструменти варіюються від опитувань задоволеності пацієнтів до клінічних аудитів та систем управління якістю [2, 13].

За межами України міжнародні ініціативи, такі як ініціатива з оцінки ефективності первинної медичної допомоги РНСПІ (Primary Health Care Performance Initiative), розробили концептуальні рамки та набори показників для порівняння ефективності ПМД у різних умовах [3, 4, 22].

Ці зусилля доповнюються такими інструментами, як Індекс доступу та якості медичної допомоги (Healthcare Access and Quality Index (HAQ)), Оцінка надання послуг (Service Provision Assessments (SPA)) та опитування пацієнтів, які дозволяють проводити міждержавні порівняння доступу, ефективності, справедливості та орієнтованості на пацієнта [5, 6].

Однак залишаються значні виклики: доступність даних є нерівномірною, особливо в країнах із низьким та середнім рівнем доходу (low- and middle-income countries (LMICs)) відсутні валідовані показники для всіх сфер якості ПМД, а прямий перенос показників між країнами часто є недоречним без контекстуальної адаптації [7, 8, 23].

На міжнародному рівні також використовують порівняльні підходи, підкреслюють як конвергенцію, наприклад, використання багатовимірних показників якості, так і дивергенцію, особливо в умовах обмежених ресурсів або конфліктів, де збір даних та їх впровадження стикаються зі значними перешкодами [9, 14].

Триваючий конфлікт в Україні ще більше ускладнив оцінку якості ПМД, вплинувши на вразливі верстви населення та створивши навантаження на структурні підрозділи охорони здоров'я [9, 10, 11]. Останні публікації (2015–2025) підкреслюють необхідність створення надійних, адаптивних систем та висвітлюють прогалини в даних, стандартизації та впровадженні політики [2, 9, 10, 11].

Мета дослідження – дослідити адаптованість наявних в Україні інструментів оцінки якості ПМД під час кризового періоду, а саме у період військової агресії росії.

Матеріал і методи. Першим етапом слугував бібіосемантичний пошук. Основним джерелом інформації для дослідження став цифровий доступ до таких баз даних повних текстів та рефератів: пакет інформаційних баз EBSCO, найбільша у світі єдина платформа рефератів та наукових метрик Scopus, загальнодоступна пошукова система Google Scholar, MEDLINE з повними текстами, MEDLINE Complete, Dyna Med Plus, EBSCO eBooks Clinical Collection, база даних рефератів та наукових метрик наукових публікацій Thomson; Reuters Web of Science Core Collection WoS (CC), статистичні дані Міністерства охорони здоров'я України та Центру громадського здоров'я, SCIE (Science Citation Index Expanded), SSCI (Social Science Citation Index), онлайн-база даних Національної наукової медичної бібліотеки України, АНСІ (Art and Humanities Citation Index). Пошук інформації відбувався в кілька етапів (рис 1).

Ідентифікація: стратегія пошуку була спрямована на підбір джерел літератури з оцінки якості ПМД в Україні та на міжнародному рівні за ключовими

Оригінальні дослідження

словами: «показники якості», «інструменти оцінки якості», «методології оцінки», «порівняльні підходи оцінки якості», «виклики щодо оцінки якості в умовах обмежених ресурсів/конфліктів», «оцінка якості в країнах із середнім та низьким рівнем доходів».

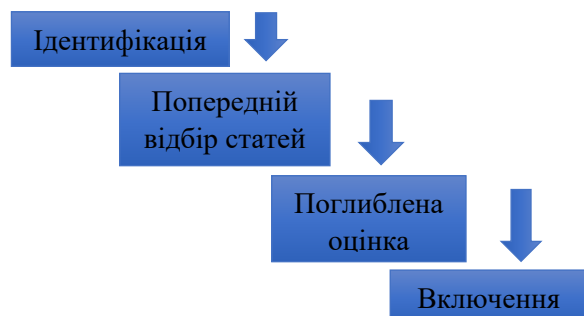


Рис. 1. Етапи пошуку інформації

На етапі попереднього відбору здійснювався перегляд заголовків та анотацій знайдених публікацій. Критерії виключення: публікації без доступних анотацій або повних текстів, нерелевантність темі (фокус не на ПМД або на вторинній/третинній допомозі), відсутність чітко описаних індикаторів чи методів, низька методологічна валідність (нерецenzовані джерела, відсутність DOI), дублікати, публікації до 2015 року (крім фундаментальних), поза досліджуваним контекстом (Україна, воєнні умови, LMICs), мова, відмінна від англійської або української (без перекладу), публікації з неіндексованих джерел.

До фінального етапу та включення в бібліосемантичний огляд були включені найбільш релевантні та актуальні статті (з урахуванням сучасних викликів, умови не стабільності, обмежені ресурси, та умови конфлікту). Фінальний набір публікацій було використано та представлено в цьому огляді.

З метою ж оцінки валідності опитувальника SQCQ було проведено експертне оцінювання за участю сімейних лікарів, які здійснюють професійну діяльність у регіонах України з різною віддаленістю від лінії фронту. До дослідження були залучені лікарі з відносно безпечного регіону (м. Ужгород), а також із регіонів, наближених до зони бойових дій та таких, що зазнавали регулярних обстрілів (м. Запоріжжя, м. Дніпро, м. Харків, м. Кропивницький).

Інструментом дослідження слугував 48-пунктовий опитувальник SQCQ. Десять сімейних лікарів виступили в ролі експертів та здійснили оцінювання кожного пункту опитувальника за 5-бальною шкалою, де вищі значення відображали більшу релевантність, зрозумілість та доцільність включення відповідного пункту до інструмента. Окрім кількісного оцінювання, учасники надавали відкриті коментарі до кожного пункту з метою обґрунтування своєї позиції, виявлення потенційних проблем формулювання та уточнення контексту використання запитань.

Результати дослідження та їх обговорення. Ключові показники, інструменти та методології, які

застосовуються у світі. У результаті аналізу наукових джерел встановлено, що міжнародні підходи до оцінки якості первинної медичної допомоги ґрунтуються на поєднанні класичних і сучасних моделей вимірювання.

Модель Донабедіана (структура – процес – результат) широко використовується в Україні та на міжнародному рівні для оцінки якості первинної медичної допомоги. Концепція, запропонована Аведіс Донабедіан, слугує теоретичною основою для всебічної оцінки якості медичної допомоги та базується на аналізі трьох взаємопов'язаних складових – структури, процесу та результату; структурний компонент охоплює ресурси та організаційні умови функціонування системи охорони здоров'я, включаючи кадровий потенціал, матеріально-технічне забезпечення та інфраструктуру, що визначають можливості надання належної допомоги; процесуальний компонент відображає безпосередній перебіг клінічної діяльності, зокрема правильність і своєчасність діагностичних і лікувальних втручань, дотримання стандартів медичної практики та ефективність взаємодії з пацієнтами; результативний компонент характеризує кінцеві наслідки медичних втручань і включає такі показники, як рівень летальності, частота ускладнень, ступінь відновлення функцій і задоволеність пацієнтів отриманою допомогою. Застосування цієї моделі забезпечує системний підхід до виявлення недоліків у наданні медичних послуг, їх аналізу та подальшого вдосконалення як на клінічному, так і на організаційному рівнях [10, 22]. Показники включають безпеку, ефективність, своєчасність, результативність, справедливість та орієнтованість на пацієнта. Зазвичай, використовуються такі інструменти, як опитування задоволеності пацієнтів, клінічні аудити та системи управління якістю [2, 15, 16, 18].

Для постійного поліпшення якості також застосовується цикл Демінга «Плануй-Виконуй-Перевірй-Дій» [2]. Цикл Демінга PDCA (Plan-Do-Check-Act) є науково обґрунтованою методологією безперервного підвищення якості медичної допомоги, що передбачає послідовне проходження етапів планування, впровадження, перевірки та корекції управлінських і клінічних рішень. У медичній практиці його застосування базується на системному аналізі причинно-наслідкових зв'язків і дозволяє оптимізувати клінічні процеси, підвищити ефективність лікувально-діагностичних заходів і забезпечити стандартизацію медичних втручань. Використання даного підходу асоціюється зі знизшенням частоти «Внутрішньолікарняна інфекція», зменшенням кількості лікарських помилок і ускладнень, а також підвищенням рівня безпеки пацієнтів і якості клінічних результатів. Інтеграція циклу в системи управління якістю, рекомендовані ВООЗ, сприяє впровадженню стандартизованих протоколів і постійному моніторингу їх ефективності, крім того, поєднання циклу «Плануй-Виконуй-Перевірй-Дій» із принципами доказової медицини забезпечує ухвалення клінічних рішень на основі

актуальних наукових доказів, що підвищує відтворюваність результатів, покращує прогноз для пацієнтів і сприяє раціональному використанню ресурсів системи охорони здоров'я.

Показано, що на міжнародному рівні дедалі більшого значення набувають інтегровані рамки оцінювання первинної медичної допомоги, зокрема Ініціатива щодо ефективності первинної медичної допомоги (PHCPI) та Система оцінки первинної медичної допомоги ВООЗ/ЮНІСЕФ (WHO/UNICEF Primary Health Care Measurement Framework), які поєднують індикатори системної спроможності, процесу надання допомоги та кінцевих результатів для населення. Ці підходи орієнтовані не лише на реєстрацію формальних показників, але й на виявлення механізмів покращення якості, включаючи управління, фінансування, цифрову підтримку, кадрову стабільність і реальний досвід пацієнта. Таким чином, оцінка якості ПМД у сучасних умовах розглядається як багаторівневий процес, що охоплює як ресурси системи, так і здатність первинної ланки забезпечувати комплексний, своєчасний і безпечний маршрут пацієнта.

Таблиця 1 систематизує ключові відмінності та сходження підходів до оцінки якості ПМД. Міжнародні стандарти пропонують комплексні рамки з валідованими інструментами, тоді як Україна адаптує їх до екстремальних умов: 70% зростання навантаження на ПМД у безпечних регіонах, критична потреба в цифрових рішеннях реального часу та пріоритет моніторингу для внутрішньо переміщених осіб (ВПО) та людей старшого віку. Конвергенція до моделі Донабедіана спостерігається, проте воєнний контекст вимагає якісно нових адаптивних цифрових рішень.

Таблиця 1

Порівняння підходів до оцінки якості ПМД

Параметр	Міжнародні стандарти [2-5, 20]	Україна (війна) [2,9-11]
Модель	Донабедіан (структура-процес-результат)	Поступове впровадження з бар'єрами даних
Інструменти	PHCPI, HAQ, SPA	eHealth, аудити
Виклики	LMICs: обмежені ресурси	ВПО, дефіцит кадрів

Примітки: *Primary Health Care Performance Initiative (PHCPI)* – Ініціатива з оцінки ефективності первинної медичної допомоги; *Healthcare Access and Quality Index (HAQ)* – Індекс доступності та якості медичної допомоги; *Service Provision Assessment (SPA)* – Оцінка надання медичних послуг; *Low- and Middle-Income Countries (LMICs)* – країни з низьким та середнім рівнем доходу.

Порівняльні підходи України та міжнародних/європейських стандартів. Реформи

первинної медичної допомоги в Україні все більше узгоджуються з рамками ВООЗ та ОЕСР, акцентуючи увагу на багатовимірній якості та використанні стандартизованих показників. Однак їх впровадження відбувається по-різному, з проблемами у зборі даних, розподілі ресурсів та адаптації до місцевих умов [2, 9, 24]. Європейські країни, які приймають українських біженців, стикаються з додатковим тиском, що підкреслює необхідність гнучких, інноваційних систем медичної інформації та транскордонної координації політики [9, 10].

Конфлікт та обмеженість ресурсів в Україні порушили надання первинної медичної допомоги та оцінку її якості, особливо для літніх людей та вразливих груп населення [9, 10]. Серед перешкод – недостатня кількість медичних працівників, обмежений доступ до ліків, недосконалі системи медичної інформації та труднощі з моніторингом хронічних захворювань і психічного здоров'я [9, 10, 11, 25]. Поширення інфекцій, стійких до дії багатьох лікарських засобів, викликає дедалі більшу стурбованість, що вимагає надійного контролю та управління інфекціями [12]. Тому, середні загальносистемні показники не є достатніми для повної оцінки якості, якщо вони не доповнюються аналізом нерівностей доступу та якості допомоги між окремими соціальними і клінічними групами.

Результати валідації. За результатами експертної оцінки було встановлено, що показник впливу пунктів (Item Impact Score, IIS) для всіх 48 запитань опитувальника SQCQ перевищував порогове значення 1,5, що свідчить про їх загальну релевантність та прийнятність для використання в умовах воєнного часу. Розрахунок IIS здійснювався шляхом множення частки експертів, які оцінили пункт як важливий (зазвичай ≥ 4 балів за 5-бальною шкалою), на середнє значення оцінки цього пункту. Такий підхід дозволяє одночасно врахувати як частоту позитивних оцінок, так і їх інтенсивність, що є стандартною практикою при оцінці зовнішньої валідності інструментів.

Водночас було виявлено, що лікарі, які працюють у регіонах, наближених до лінії фронту, надали нижчі оцінки окремим пунктам опитувальника (пункти 4, 13, 18, 19, 20, 34, 48) порівняно з колегами з більш безпечних регіонів. Це може свідчити про контекстуальні відмінності у сприйнятті якості первинної медичної допомоги в умовах підвищеного навантаження на систему охорони здоров'я, обмежених ресурсів та змінених пріоритетів надання медичних послуг під час війни. Альтернативно, такі відмінності можуть частково відображати індивідуальні суб'єктивні оцінки респондентів.

З огляду на виявлені розбіжності, для подальшого уточнення та інтерпретації результатів планується проведення додаткового валідаційного дослідження з окремим аналізом відповідей лікарів, які працюють у регіонах, розташованих поблизу та на відстані від лінії фронту. Це дозволить глибше оцінити вплив контексту на валідність окремих пунктів SQCQ та за потреби адаптувати інструмент до специфіки воєнного часу.

Оригінальні дослідження

Останні публікації підкреслюють важливість інтеграції найкращих міжнародних практик, цифрових інструментів охорони здоров'я та готовності до надзвичайних ситуацій з урахуванням вікових особливостей [2, 9, 10, 16]. Політичні рамки ВООЗ, ОЕСР та Міністерства охорони здоров'я України визначають напрямки реформ, але залишаються прогалини в їх реалізації, особливо в умовах кризи [2, 9, 10, 11]. За даними літератури, оцінка якості ПМД в Україні все більше ґрунтується на міжнародно визнаних рамках, зокрема на моделі Донабедіана та рекомендаціях ВООЗ/ОЕСР [2]. Однак впровадження цих систем на практиці ускладнюється системними проблемами, зокрема конфліктом, обмеженими ресурсами та прогалинами в даних [9, 10, 11]. Наплив біженців та триваюча війна викрили слабкі місця в системах медичної інформації та підкреслили необхідність адаптованих, стійких підходів [9, 10, 21, 23]. Хоча реформи політики та цифрові інновації є багатообіцяючими, їхній вплив є нерівномірним, а вразливі групи населення, особливо люди літнього віку, залишаються в зоні ризику [10, 17]. Найбільш переконливі докази стосуються прийняття структурних та процесних показників, але менш переконливі – вимірювання результатів та реальне впровадження в умовах кризи [2, 9, 10, 12].

З'ясовано, що перспективним напрямом удосконалення оцінювання якості ПМД є поєднання рутинних електронних даних, опитувань пацієнтів, індикаторів клінічного процесу та контекстних показників функціонування системи в умовах кризи. У сучасних підходах дедалі більше значення надається не лише кінцевому результату, а й здатності системи підтримувати безперервність допомоги, координацію між рівнями, довіру пацієнтів і використання цифрових інструментів для моніторингу якості [15, 16, 19]. Для України це означає необхідність розроблення адаптованої системи оцінювання якості ПМД, яка поєднуватиме міжнародно визнані індикатори з показниками стійкості, кризової готовності та чутливості до потреб вразливих категорій населення.

У сучасному науковому дискурсі якість первинної медичної допомоги (ПМД) розглядається як багатовимірна конструкція, що охоплює структурні, процесуальні та результативні компоненти, а також досвід пацієнта і системні характеристики функціонування охорони здоров'я. Відповідно, індикатори якості формуються як інтегрований інструмент оцінки ефективності, доступності, безпечності, безперервності та орієнтованості на пацієнта.

На системному рівні важливу роль відіграє управлінська перспектива оцінки якості. Зокрема, дослідження сприйняття якості менеджерами первинної ланки в Україні демонструє, що управлінці акцентують увагу на таких індикаторах, як організаційна ефективність, доступність послуг та ресурсне забезпечення, підкреслюючи значення управлінських рішень у формуванні якості медичної допомоги [12]. У ширшому контексті політики

охорони здоров'я підкреслюється необхідність застосування комплексних підходів до оцінки діяльності системи через інтегровані набори індикаторів, які дозволяють здійснювати моніторинг та порівняння ефективності на різних рівнях [17].

Поряд із системними характеристиками, значна увага приділяється досвіду пацієнта як важливому виміру якості. Зокрема, дослідження серед пацієнтів, які отримують опіоїдну замісну терапію, демонструє, що самозвітні показники якості відображають доступність, безперервність лікування та задоволеність отриманими послугами [13]. Аналогічно, оцінка responsiveness первинної допомоги серед осіб із психічними розладами акцентує увагу на таких індикаторах, як повага до пацієнта, якість комунікації, конфіденційність та чутливість до індивідуальних потреб [16]. Таким чином, орієнтованість на пацієнта виступає ключовим компонентом оцінки якості, що доповнює традиційні клінічні показники.

Особливої актуальності питання якості набувають у контексті кризових та вразливих станів. Дослідження задоволеності медичною допомогою в умовах збройного конфлікту свідчить про трансформацію індикаторів доступності та рівності, а також зростання значущості адаптивності системи до змінних умов [14]. У свою чергу, дослідження, присвячені здоров'ю біженців, підкреслюють необхідність врахування специфічних потреб цієї групи через індикатори рівності, доступності та персоналізації медичної допомоги [21-23]. Зокрема, аналіз тягаря захворювань серед літніх українських біженців вказує на необхідність адаптації послуг до складних коморбідних станів та обмеженого доступу до медичних ресурсів [22].

Важливим аспектом якості є також організаційні та кадрові чинники. Емпіричні дані свідчать, що такі фактори, як затримки виплат заробітної плати медичним працівникам, можуть негативно впливати на мотивацію персоналу, що, у свою чергу, позначається на ефективності, безперервності та загальній якості надання послуг [19].

Клінічні та сервісні аспекти якості також широко представлені в літературі. Зокрема, дослідження у сфері харчових послуг у країнах із низьким і середнім рівнем доходу виявляє суттєві прогалини, пов'язані з недостатньою компетентністю провайдерів та низькою якістю взаємодії з пацієнтами, що безпосередньо впливає на ефективність медичних втручань [18]. Аналіз якості послуг у великій вибірці медичних закладів дозволяє ідентифікувати фактори, пов'язані з високими показниками результативності, безпечності та клінічної ефективності, зокрема через підхід «позитивних відхилень» [20].

Паралельно розвиток дослідницьких компетенцій серед медичних працівників, зокрема через освітні програми у сфері методів дослідження, підвищує здатність до впровадження доказових підходів у практику, що опосередковано покращує якість допомоги [15].

Таким чином, аналіз сучасних досліджень дозволяє зробити висновок, що якість первинної медичної допомоги є комплексним і багаторівневим явищем, яке формується під впливом взаємодії системних, організаційних, клінічних та соціальних факторів. Відповідно, використання інтегрованих наборів індикаторів якості є необхідною умовою для всебічної оцінки та подальшого вдосконалення системи охорони здоров'я.

Висновки. Підсумовуючи, можна сказати, що хоча Україна досягла прогресу у приведенні оцінки якості первинної медичної допомоги відповідно до міжнародних стандартів, триваючий конфлікт, обмеженість ресурсів та прогалини в даних становлять значні перешкоди для ефективного впровадження та моніторингу. Ключовою потребою є розроблення адаптованих індикаторів якості, чутливих до кризового контексту, та інтеграція цифрових інструментів моніторингу в режимі реального часу. Одним з таких інструментів може бути опитувальник SQCQ. Результати дослідження свідчать про те, що опитувальник SQCQ загалом зберігає належний рівень зовнішньої валідності в умовах воєнного часу, що підтверджується високими значеннями IIS для всіх його пунктів. Водночас, виявлені відмінності в оцінках окремих пунктів серед лікарів, які працюють поблизу лінії фронту, вказують на потенційний вплив контексту на сприйняття якості первинної медичної допомоги.

Перспективи подальших досліджень. Майбутні дослідження повинні зосередитися на розробці показників якості первинної медичної допомоги в режимі реального часу, адаптованих до кризових ситуацій, оцінці цифрових заходів у сфері охорони здоров'я та порівняльному аналізі результатів для

вразливих груп населення. Постають такі важливі питання:

- Як можна адаптувати показники якості ПМД до умов конфлікту та кризи в Україні? (Адаптація показників має вирішальне значення для точної оцінки та цілеспрямованих заходів під час триваючого конфлікту).

- Який вплив мають цифрові інструменти охорони здоров'я на моніторинг якості первинної медичної допомоги в умовах обмежених ресурсів? (Цифрові інструменти можуть покращити збір даних та моніторинг якості, але їхня ефективність залишається неясною).

- Як результати первинної медичної допомоги для літніх людей та біженців порівнюються в Україні та країнах ЄС, що приймають біженців? (Для формування політики та розподілу ресурсів для вразливих груп населення необхідні порівняльні дані про результати).

Результати проведеної валідації підкреслюють необхідність подальшого уточнення та, за потреби, адаптації окремих пунктів SQCQ з урахуванням специфіки надання медичної допомоги в умовах воєнного часу. Додаткові дослідження із залученням ширших вибірок та стратифікацією за географічним принципом дозволять підвищити чутливість інструмента до контекстуальних відмінностей і забезпечити його більш точне застосування для оцінки якості ПМД в Україні.

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. Kolesnyk P, Kolesnyk N, Sich Yu, Ponzel' N, Lazaryk V, Il'kov O, et al. Poklykannia simeinoho likaria na Zakarpatti pid chas viiny v Ukraini [The vocation of a family doctor in Transcarpathia during the war in Ukraine]. *Simeina Medytsyna. Yevropejs'ki praktyky*. 2024;1:14-8. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2024.300454> (in Ukrainian).
2. Veillard J, Cowling K, Bitton A, Ratcliffe H, Kimball M, Barkley S, et al. Better measurement for performance improvement in low- and middle-income countries: the Primary Health Care Performance Initiative (PHCPI) experience of conceptual framework development and indicator selection. *Milbank Q*. 2017;95(4):836-83. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12301>
3. Bitton A, Ratcliffe HL, Veillard JH, Kress DH, Barkley S, Kimball M, et al. Primary health care as a foundation for strengthening health systems in low- and middle-income countries. *J Gen Intern Med*. 2017;32(5):566-71. <https://doi.org/10.1007/s11606-016-3898-5>
4. Macarayan EK, Gage AD, Doubova SV, Guanais F, Lemango ET, Ndiaye Y, et al. Assessment of quality of primary care with facility surveys: a descriptive analysis in ten low-income and middle-income countries. *Lancet Glob Health*. 2018;6(11):e1176-85. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30440-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30440-6)
5. Lee AH, Kang HY, Liu YA. A Pilot Study on the Satisfaction of Long-Term Care Services in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 22;19(1):90. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010090>
6. Marshall MN, Shekelle PG, McGlynn EA, Campbell S, Brook RH, Roland MO. Can health care quality indicators be transferred between countries? *Qual Saf Health Care*. 2003;12(1):8-12. <https://doi.org/10.1136/qhc.12.1.8>
7. Purohit N, Kaur N, Zaidi SR, Rajapaksa L, Sarker M, Adhikari SR, et al. Assessing the WHO-UNICEF primary health-care measurement framework; Bangladesh, India, Nepal, Pakistan and Sri Lanka. *Bull World Health Organ*. 2024;102(7):476-85. <https://doi.org/10.2471/BLT.23.290655>
8. Spiegel PB. Are the health systems of EU countries hosting Ukrainian refugees ready to adapt? *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(10):e639-40. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00197-0](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00197-0)
9. Armocida B, Ussai S, Pavlovych M, Valente M, Missoni E, Pistis M, et al. Older people: forgotten victims amid the Ukrainian humanitarian disaster. *Lancet Public Health*. 2022;7(5):e402-3. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00087-1](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00087-1)
10. Kovalchuk VP, Mc Gann P, Bohush HL, Fomina NS, Fomin OO, Kondratiuk VM. Antimicrobial resistance and genomic epidemiology of bacterial war-wound infections: Ukraine, 2014-2023. *Zaporozhye Med J*. 2025;27(5):355-60

Оригінальні дослідження

<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.5.338948>

11. Anufriyeva V, Pavlova M, Stepurko T, Groot W. The perception of health care quality by primary health care managers in Ukraine. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):895. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08300-y>
12. Pashchenko O, Bromberg DJ, Dumchev K, LaMonaca K, Pykalo I, Filippovych M, et al. Preliminary analysis of self-reported quality health indicators of patients on opioid agonist therapy at specialty and primary care clinics in Ukraine: A randomized control trial. *PLOS Glob Public Health.* 2022;2(11):e0000344. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000344>
13. Biduchak A, Chornenka Z, Hopko N, Alsalama MWO, Domanchuk T. Assessment of population satisfaction with medical care in conflict conditions. *J Med Life.* 2024;17(1):67-72. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0193>
14. Harris M, Kolesnyk A, Taylor G, Kolesnyk P. Introducing primary care research teaching in Ukraine: description and evaluation of the 'ABC' research methods course. *Educ Prim Care.* 2021;32(1):43-8. <https://doi.org/10.1080/14739879.2020.1812441>
15. Coronado-Vázquez V, Gil-de-Gómez MJ, Rodríguez-Eguizábal E, Oliván-Blázquez B, Gómez-Salgado J, Magallón-Botaya R, et al. Evaluation of primary care responsiveness by people with mental illness in Spain. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):133. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-07516-2>
16. Papanicolas I, Rajan D, Karanikolos M, Panteli D, Koch K, Khalid F, et al. Policy approaches to health system performance assessment. *Bull World Health Organ.* 2024;102(7):458-58A. <https://doi.org/10.2471/BLT.24.292104>
17. Ramadan M, Muthee TB, Okara L, Feil C, Villar Uribe M. Existing gaps and missed opportunities in delivering quality nutrition services in primary healthcare: a descriptive analysis of patient experience and provider competence in 11 low-income and middle-income countries. *BMJ Open.* 2023;13(2):e064819. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064819>
18. Zhang H, Mahajan M, Croke K, Bauhoff S, Waiswa P, McConnell M. Salary delays among public sector primary care workers: evidence from facility surveys across 16 low- and middle-income countries. *BMJ Glob Health.* 2025;10(12):e017742. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2024-017742>
19. Lewis TP, McConnell M, Aryal A, Irimu G, Mehata S, Mrisho M, et al. Health service quality in 2929 facilities in six low-income and middle-income countries: a positive deviance analysis. *Lancet Glob Health.* 2023;11(6):e862-70. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00163-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00163-8)
20. Śniadecki M, Boyke Z. A shared fate: adapting and personalising medical care from the perspective of a refugee reception country. *Global Health.* 2022;18(1):88. <https://doi.org/10.1186/s12992-022-00880-y>
21. Piotrowicz K, Semeniv S, Kupis R, Ryś M, Perera I, Gryglewska B, et al. Disease burden in older Ukrainian refugees of war: a synthetic reanalysis of public records data. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(10):e667-73. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00187-8](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00187-8)
22. Zimba O, Gasparian AY. Refugee Health: A Global and Multidisciplinary Challenge. *J Korean Med Sci.* 2023;38(6):e60. <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e60>
23. Kinder K, Salah H, Azab H, Ravaghi H, Doctor H, Tosques R, et al. Take home messages from the implementation of the primary health care measurement and improvement (PHCMI) initiative in the WHO Eastern Mediterranean Region (EMR). *Prim Health Care Res Dev.* 2025;26:e30. <https://doi.org/10.1017/S1463423625000179>

Відомості про авторів

Січ Ю.С. – аспірант кафедри сімейної медицини та амбулаторної допомоги медичного факультету №2 Ужгородського національного університету, м. Ужгород, Україна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5502-8354>

Чомоляк Ю.Ю. – асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторної допомоги медичного факультету №2 Ужгородського національного університету, м. Ужгород, Україна, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3875-7530>

Information about the authors

Sich Yu.S. – PhD student at the Department of Family Medicine and Outpatient Care, Faculty of Medicine No. 2, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5502-8354>

Chomolyak Y.Y. – Assistant Professor at the Department of Family Medicine and Outpatient Care, Faculty of Medicine No. 2, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3875-7530>



Дата першого надходження рукопису до видання: 06.04.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 20.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.

ЗМІНИ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СКОПОЛАМІН-ІНДУКОВАНОГО НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПРОЦЕСУ: ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КАРБАЦЕТАМУ

Дрезналь Є.П., Кметь Т.І.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: скополамін-індукована нейродегенерація, гіпокамп, нирки, глутатіонова система.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 115-121.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.19

E-mail: kmet.taras@bsmu.edu.ua

Резюме. Хвороба Альцгеймера є провідною причиною деменції у світі та характеризується прогресуючим перебігом із формуванням глибоких когнітивних порушень. Одним із ключових патогенетичних механізмів розвитку нейродегенерації є оксидативний стрес. Центральну роль у підтриманні редокс-гомеостазу відіграє глутатіонова система.

Мета дослідження – вивчення вікових особливостей змін глутатіонової системи у щурів при експериментальному скополамін-індукованому нейродегенеративному процесі з оцінкою терапевтичного потенціалу карбацетаму для корекції оксидативного стресу та порушень антиоксидантного захисту у тварин різного віку.

Матеріал і методи. Експеримент проведено на статевозрілих і старих самцях білих щурів. Модель нейродегенерації відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення скополаміну (1 мг/кг) протягом 27 днів. Корекцію порушень здійснювали карбацетамом (5 мг/кг) протягом 14 днів. У тканинах гіпокампа та нирок визначали рівень глутатіону відновленого (G-SH), вміст сульфгідрильних (SH)-груп, активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) із подальшим статистичним аналізом отриманих результатів.

Результати. Встановлено, що розвиток нейродегенерації супроводжується виснаженням глутатіонової системи. У гіпокампі та нирках відзначалося зниження рівня G-SH і SH-груп. Активність ГП значно знижувалася в обох органах, що обмежувало нейтралізацію пероксидів. При цьому в гіпокампі спостерігалося пригнічення ГР, тоді як у нирках виявлено її компенсаторне підвищення, більш виражене у статевозрілих тварин. Активність Г-6-ФДГ знижувалася з найбільш вираженими змінами у тканинах гіпокампа, що підтверджує його високу чутливість до оксидативного стресу.

Застосування карбацетаму сприяло нормалізації показників антиоксидантної системи. Під впливом препарату підвищувався рівень G-SH і SH-груп, зростала активність ГП, ГР та Г-6-ФДГ, що свідчить про відновлення функціональної спроможності глутатіонової ланцюга. Отримані результати вказують на здатність карбацетаму покращувати енергетичне забезпечення клітин через активацію пентозофосфатного шляху.

Висновок. Встановлено, що скополамін-індукована нейродегенерація викликає системні порушення антиоксидантного захисту з вираженими віковими та органоспецифічними особливостями. Карбацетам проявляє виражений нейро- та нефропротекторний ефект, відновлюючи глутатіонову систему та зменшуючи прояви оксидативного стресу. Отримані дані обґрунтовують перспективність подальших досліджень карбацетаму як потенційного засобу корекції нейродегенеративних процесів і вікових метаболічних порушень.

CHANGES IN THE GLUTATHIONE SYSTEM OF RATS OF DIFFERENT AGES DURING EXPERIMENTAL SCOPOLAMINE-INDUCED NEURODEGENERATE PROCESS: THERAPEUTIC POTENTIAL OF CARBACETAM

Dreznal Y.P., Kmet T.I.

Key words: scopolamine-induced neurodegeneration, hippocampus, kidneys, glutathione system.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 115-121.

Resume. Alzheimer's disease is the leading cause of dementia in the world and is characterized by a progressive course with the formation of profound cognitive impairments. One of the key pathogenetic mechanisms of neurodegeneration is oxidative stress. The glutathione system plays a central role in maintaining redox homeostasis.

The aim of the work was to study age-related changes in the glutathione system in rats during an experimental scopolamine-induced neurodegenerative process, and to assess the therapeutic potential of carbacetam for correcting oxidative stress and antioxidant protection disorders in animals of different ages.

Materials and methods. The experiment was conducted on sexually mature and old male white rats. The neurodegeneration model was reproduced by intraperitoneal administration of scopolamine (1 mg/kg) for 27 days. Correction of disorders was carried out with carbacetam (5 mg/kg) for 14 days. In the tissues of the hippocampus and kidneys, the level of reduced glutathione (G-SH), the content of sulfhydryl (SH) groups, the activity of glutathione peroxidase (GP), glutathione reductase (GR) and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-FDG) were determined, with subsequent statistical analysis of the results obtained.

Results. It was established that the development of neurodegeneration is accompanied by depletion of the glutathione system. A decrease in the level of G-SH and SH groups was noted in the hippocampus and kidneys. GP activity was significantly reduced in both organs, which limited the neutralization of peroxides. At the same time, GR was suppressed in the hippocampus, while its compensatory increase was detected in the kidneys, which was more pronounced in sexually mature animals. G-6-FDG activity decreased with the most pronounced changes in hippocampal tissues, which confirms its high sensitivity to oxidative stress.

The use of carbacetam contributed to the normalization of the antioxidant system. Under the influence of the drug, the level of G-SH and SH-groups increased, the activity of GP, GR and G-6-FDG increased, which indicates the restoration of the functional capacity of the glutathione chain. The results indicate that carbacetam can improve cellular energy supply by activating the pentose phosphate pathway.

Conclusion. It was established that scopolamine-induced neurodegeneration causes systemic disorders of antioxidant protection with pronounced age- and organ-specific features. Carbacetam exhibits a pronounced neuro- and nephroprotective effect, restoring the glutathione system and reducing the manifestations of oxidative stress. The obtained data substantiate the prospects for further studies of carbacetam as a potential means of correcting neurodegenerative processes and age-related metabolic disorders.

Вступ. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі понад 55 мільйонів людей живуть із деменцією, і хвороба Альцгеймера (ХА) є причиною 60-70% цих випадків. Сучасні прогнози вказують, що до 2050 року кількість хворих зросте до 150 мільйонів через старіння населення планети. Водночас, ХА посідає 7-ме місце серед провідних причин смерті у світі та є однією з головних причин інвалідності серед людей літнього віку [1]. Офіційна статистика в Україні відображає лише частину реальної картини через складнощі діагностики. Однак за даними Центру громадського здоров'я, на обліку перебуває понад 4,5 тисячі пацієнтів із встановленим діагнозом ХА [2].

ХА – це прогресуюче нейродегенеративне захворювання, в основі патогенезу якого лежить виражений оксидативний стрес. Одним із ключових компонентів захисту клітин від окисного пошкодження є глутатионова система [3]. Роль даної системи є критичною, оскільки вона забезпечує безпосередню нейтралізацію пероксиду водню та ліпідних гідропероксидів, запобігаючи деструкції нейронів гіпокампа [4]. У тканинах нирок ця система виконує важливу детоксикаційну функцію, підтримуючи системний гомеостаз [5]. Однак з віком ефективність цього ланцюга знижується: падає рівень GSH та пригнічується активність ГР, що робить

Оригінальні дослідження

тканини більш вразливими до амілоїдної агресії.

Вивчення здатності карбацетаму відновлювати цілісність глутатіонового ланцюга у щурів різного віку дозволить оцінити його потенціал як засобу системної протекції при нейродегенерації. Як відомо, ниркова ГАМК-ергічна система функціонує як автономна регуляторна мережа, що суттєво впливає на реабсорбцію електролітів та гемодинаміку, незалежно від процесів у гіпокампі [6]. Водночас, дослідження ниркових ГАМК-рецепторів має прямий зв'язок із проблемою нейродегенерації через концепцію осі «нирки-мозок» [7]. Дисфункція ГАМК-ергічної системи в нирках не лише провокує гіпертензію, а й запускає каскад патологічних процесів, що уражують центральну нервову систему [8].

Особливе значення у розвитку патологічного процесу має віковий чинник, оскільки старіння організму супроводжується природним виснаженням антиоксидантних резервів та зниженням синтетичної здатності глутатіонової системи [9]. У поєднанні з ХА це створює ефект «подвійного удару» на клітини гіпокампа та нирок, де вік-залежне зниження активності глутатіонредуктази стає критичним бар'єром для регенерації відновленого глутатіону. Дослідження стану глутатіонової системи щурів різного віку на введення карбацетаму дозволять диференціювати терапевтичний підхід залежно від вихідного стану метаболічних процесів, що є необхідним для розробки стратегій персоналізованої гериатричної допомоги та корекції когнітивних порушень.

Мета дослідження - вивчення вікових особливостей змін глутатіонової системи у щурів при експериментальному скополамін-індукованому нейродегенеративному процесі з оцінкою терапевтичного потенціалу карбацетаму для корекції оксидативного стресу та порушень антиоксидантного захисту у тварин різного віку.

Матеріал і методи. Експерименти проводились на лабораторних нелінійних білих статевозрілих та старих щурах-самцях, яких утримували за стандартних умов віварію з природною зміною дня і ночі, відповідно до вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях.

Для створення моделі ХА щурам вводили внутрішньоочеревинно (в/оч) скополаміну гідрохлорид (Sigma, США) дозою 1 мг/кг маси тіла, один раз на добу протягом 27 днів [10]. На 28-й день експерименту групі щурів із ХА розпочинали курсове (14 днів) введення в/оч карбацетаму дозою 5 мг/кг маси тіла. Групам порівняння: контрольним та щурам із модельною патологією в аналогічному режимі в/оч вводили розчинник.

Евтаназію щурів здійснювали під легким хлороформним наркозом. На холоді виїмали головний мозок та нирки, промивали охолодженням 0,9 % розчином NaCl. Гіпокамп виділяли за стереотаксичним атласом [11]. Цитоплазматичну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування

гомогенату гіпокампа та нирок на рефрижераторній центрифугі при 1000 g 10 хв, потім 1400 g 10 хв при температурі 4 °С. Для оцінки стану антиоксидантної системи гіпокампа та нирок визначали вміст глутатіону відновленого (G-SH), сульфгідрильних (SH-) груп та активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) за відпрацьованими методами [12]. Кількість протеїну в пробах визначали за методом Лоурі [13].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою критерію Стьюдента. Для підтвердження достовірності висновків паралельно використовували непараметричний критерій порівняння Манна-Уїтні, який показав подібні результати до обрахунків за критерієм Стьюдента щодо величини р. Відмінності вважали статистично значущими при ($p \leq 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Дефіцит функціонального резерву глутатіону знімає антиоксидантний захист із нейронів та нефроцитів, залишаючи їх вразливими до агресивного впливу вільнорадикального окиснення. Це ініціює критичне зростання концентрації Ca^{2+} , що активує фосфоліпази та ендонуклеази. Їхня дія спрямована на руйнування генетичного апарату клітини. У нирках це спричиняє деградацію нефроцитів та втрату здатності до фільтрації. У нервовій тканині цей процес ускладнюється мітохондріальною дисфункцією внаслідок пошкодження мітохондрій. Такий енергетичний дефіцит у поєднанні з розпадом ДНК стає критичним фактором нейродегенерації. Масова загибель клітин та неможливість нейронів підтримувати свою структуру призводять до прогресуючого розпаду нейронних мереж, що є основою нейродегенеративних процесів.

У межах проведеної нами роботи проаналізовано рівень G-SH у тканинах гіпокампа та нирок щурів різних вікових груп — статевозрілих та старих тварин (результати наведено в табл. 1 та 2). Так, у порівнянні з контрольною групою, вміст G-SH у щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією знижувався як у гіпокампі, так і в нирках. При цьому в гіпокампі статевозрілих та старих щурів даний показник знижувався, в середньому, на 47%, а в нирках – на 23%. Такі відмінності, найімовірніше, зумовлені високим рівнем базового метаболізму та вмістом ліпідів у гіпокампі, що робить його вразливим до пероксидного окиснення [14]. Нирки, володіючи потужнішими системами детоксикації та регенерації глутатіону, демонструють вищу резистентність до токсичного впливу скополаміну порівняно з нервовою тканиною. Не виключено виснаження компенсаторних механізмів гематоенцефалічного бар'єру, що стає критичним при нейродегенерації.

Водночас, при моделюванні нейродегенерації зафіксовано суттєве пригнічення активності ГП – ключового ферменту детоксикації гідропероксидів. У порівнянні з контролем, у статевозрілих щурів активність ферменту знижувалась на 42,1% у гіпокампі

Таблиця 1

Вплив карбацетаму на показники системи глутатіону у цитозольній фракції статевозрілих щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією (M±m, n=7)

Показники	Об'єкти дослідження	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + карбацетам
Глутатіон відновлений (мкмоль/(г тканини))	Гіпокамп	7,344±0,164	3,874±0,166*	5,762±0,167*,**
	Нирки	8,110±0,082	6,246±0,132*	7,445±0,105*,**
Глутатіон-пероксидаза (нмоль GSSG/(хв мг протеїну))	Гіпокамп	178,247±10,493	103,435±6,971*	136,236±4,785*,**
	Нирки	175,475±11,202	118,520±3,929*	135,387±5,197*,**
Глутатіон-редуктаза (нмоль NADPH/(хв мг протеїну))	Гіпокамп	5,662±0,567	3,703±0,552*	5,069±0,118**
	Нирки	4,451±0,173	6,535±0,199*	5,518±0,201*,**
Сульфгідрильні групи (нмоль/мг протеїну)	Гіпокамп	65,070±3,325	41,152±2,363*	54,117±4,165*,**
	Нирки	106,206±3,751	76,048±6,732*	79,413±3,307*
Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (нмоль/(хв мг протеїну))	Гіпокамп	8,662±0,821	5,03±0,460*	7,251±0,538*,**
	Нирки	10,511±0,539	7,692±0,324*	9,056±0,369**

Примітка. * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою, ** – достовірність різниць порівняно з моделлю нейродегенерації.

Таблиця 2

Вплив карбацетаму на показники системи глутатіону у цитозольній фракції старих щурів із скополамін-індукованою нейродегенерацією (M±m, n=7)

Показники	Об'єкти дослідження	Контроль	Модель нейродегенерації	Модель нейродегенерації + карбацетам
Глутатіон відновлений (мкмоль/(г тканини))	Гіпокамп	6,486±0,099	3,494±0,135*	4,397±0,124*,**
	Нирки	8,770±0,072	6,641±0,173*	8,065±0,067**
Глутатіон-пероксидаза (нмоль GSSG/(хв мг протеїну))	Гіпокамп	171,578±10,493	109,150±5,221*	151,137±9,767*,**
	Нирки	176,079±11,202	102,089±5,739*	129,509±4,566*,**
Глутатіон-редуктаза (нмоль NADPH/(хв мг протеїну))	Гіпокамп	5,352±0,364	4,018±0,274*	5,304±0,142**
	Нирки	4,470±0,469	5,732±0,356	5,555±0,399
Сульфгідрильні групи (нмоль/мг протеїну)	Гіпокамп	72,604±4,768	52,294±5,292*	56,987±3,798*
	Нирки	108,672±6,495	77,325±4,912*	107,532±5,746**
Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (нмоль/(хв мг протеїну))	Гіпокамп	10,930±0,747	7,104±0,486*	9,724±0,718**
	Нирки	9,870±0,555	7,082±0,428*	8,285±0,298**

Примітка. * – достовірність різниць порівняно з контрольною групою, ** – достовірність різниць порівняно з моделлю нейродегенерації.

та на 32,5% у нирках. У старих тварин спостерігалася дещо інша динаміка: рівень ГП знижувався на 36,4% у гіпокампі, тоді як у нирках – на 42,1%.

Такі зміни активності ГП на тлі скополамін-індукованої нейродегенерації можна пояснити кількома факторами. По-перше, низька активність даного ферменту може бути прямим наслідком виявленого раніше дефіциту відновленого глутатіону, оскільки ГП є G-SH-залежним ферментом. Окрім того, більш виражене зниження активності ГП у нирках саме старих щурів вказує на те, що з віком нирковий епітелій втрачає здатність до швидкої ферментативної відповіді на системний токсичний стрес, що посилює ризик розвитку нефропатії на тлі нейродегенеративних процесів [5, 7].

Подальший аналіз функціонального стану глутатіонової системи виявив специфічні органно-вікові особливості активності ГР. У гіпокампі статевозрілих та старих щурів спостерігалася пригнічення ферменту на 33,9% та 25,0% відповідно,

порівняно з контролем. Натомість, у нирках тварин тих же груп зафіксовано компенсаторне зростання активності ГР на 44,4% у статевозрілих та виявлено тенденцію до зростання у старих особин.

Така різноспрямованість активності ферменту в різних органах може бути зумовлена багатьма чинниками. Зокрема, зниження активності ГР у тканинах мозку свідчить про глибоке пригнічення ферментативної ланки захисту. Через дефіцит ГР клітина не може відновити використаний глутатіон, що призводить до накопичення його окисненої форми та посилення окиснювального пошкодження нейронів [15]. Водночас, оскільки ГР є НАДФН-залежним ферментом, її низька активність у гіпокампі може бути також пов'язана з дефіцитом енергетичних еквівалентів, що виникає внаслідок мітохондріальної дисфункції, характерної для нейродегенерації. При цьому, зростання активності ГР у нефроцитах є адаптивною реакцією організму. Оскільки нирки, маючи вищий регенераторний потенціал порівняно з

Оригінальні дослідження

мозком, намагаються компенсувати окиснювальний стрес шляхом інтенсифікації відновлення глутатіону [5]. Це дозволяє підтримувати тіол-дисульфідну рівновагу навіть в умовах токсичного навантаження. Водночас, більш стримане зростання активності ГР у нирках старих щурів вказує на зниження адаптаційних резервів відповідно до віку.

Дослідження вмісту SH-груп виявило їх суттєве зниження в обох досліджуваних органах. У гіпокампі концентрація SH-груп знижувалася на 35,3% у статевозрілих та на 28,1% у старих щурів. У тканинах нирок тварин обох вікових груп спостерігалось рівномірне зниження цього показника, яке, в середньому, становило 28,4% відносно контролю.

Зменшення кількості вільних SH-груп на тлі нейродегенерації має критичне значення для життєздатності клітин, оскільки SH-групи глутатіону відповідають за підтримку білків у відновленому стані [3]. Їх дефіцит призводить до утворення аномальних дисульфідних містків, що змінює структуру рецепторів, іонних каналів та ферментів, порушуючи їхню роботу в нейронах і нефроцитах. Виснаження тіолових груп, які забезпечують цілісність мембранних структур, стає прямою причиною підвищення проникності оболонок для іонів Ca^{2+} . Водночас, різке зниження вмісту SH-груп у гіпокампі статевозрілих щурів свідчить про масивне використання відновленого глутатіону для нейтралізації активних форм кисню. У старих щурів відсоток зниження дещо менший, що може пояснюватися нижчим вихідним рівнем глутатіону в старечому віці [16].

Оцінка активності Г-6-ФДГ дозволила встановити неспроможність пентозофосфатного шляху забезпечити належну відповідь на гіпоксію при нейродегенерації. Спостерігалось різке зниження активності ферменту, що було найбільш вираженим у гіпокампі: на 41,5% у статевозрілих та на 34,0% у старих тварин, тоді як у нирках зниження було дещо помірнішим і становило 26,7% та 28,3% відповідно.

Отже, отримані дані свідчать про формування системного метаболічного дефіциту в умовах нейродегенерації. Ключовим фактором дисфункції антиоксидантного захисту є пригнічення пентозофосфатного шляху, а саме зниження активності Г-6-ФДГ. Це призводить до гострого дефіциту НАДФН, який необхідний для роботи ГР. Зокрема для гіпокампа цей дефіцит є критичним тому, що через нестачу НАДФН активність ГР падає та порушується відновлення глутатіону. Водночас у нирках ситуація має адаптивний характер. Оскільки попри зниження активності Г-6-ФДГ, клітини намагаються компенсувати стрес через зростання активності ГР. Проте такий компенсаторний механізм у нефроцитах є неповним і з віком слабшає, що підтверджується зниженням рівня G-SH та активності ГП в обох органах. Таким чином, виснаження ферментативної ланки регенерації глутатіону замикає "порочне коло" вільнорадикального пошкодження, що стає спільним патогенетичним ланцюгом для нейродегенерації та прогресуючої дисфункції нирок.

Введення карбацетаму дозволило ефективно відкоригувати виявлені метаболічні порушення, що підтверджується позитивною динамікою показників антиоксидантного захисту. У статевозрілих щурів, які отримували препарат, спостерігалось зростання рівня G-SH на 47,3% у гіпокампі та на 18,6% у нирках порівняно з групою без лікування. Водночас, у групі старих щурів рівень досліджуваного показника зростав на 25,7% у гіпокампі та 22,7% у нирках. Паралельно з цим вміст SH-груп збільшився на 31,6% у гіпокампі статевозрілих тварин та на 39,1% – у нирках старих щурів, що свідчить про відновлення тіол-дисульфідної рівноваги та суттєве посилення потенціалу регенеративної ланки антиоксидантного захисту. Отримані дані підтверджують здатність карбацетаму активувати синтез або регенерацію G-SH.

Водночас, введення карбацетаму сприяє оптимізації роботи глутатіонової ланки антиоксидантного захисту через активацію ключових ферментів енергетичного та відновлювального метаболізму. Зростання активності Г-6-ФДГ, у середньому, на 40,7% у гіпокампі та на 17,4% у нирках статевозрілих та старих щурів, забезпечує необхідну генерацію НАДФН, який є критичним кофактором для роботи ГР. Це, у свою чергу, стимулює відновлення глутатіону, дозволяючи ГР підвищити свою активність на 33,5% у гіпокампі статевозрілих тварин. Паралельне зростання активності ГП в обох вікових групах у гіпокампі на 34,5% та нирках на 20,4% свідчить про інтенсифікацію процесів детоксикації пероксиду водню та ліпідних гідропероксидів. Таким чином, карбацетам формує замкнений цикл антиоксидантного захисту: від генерації відновлювальних еквівалентів у пентозофосфатному шунті до безпосередньої нейтралізації токсичних продуктів окиснення, що забезпечує високу резистентність тканин мозку та нирок до патологічних змін.

Отже, введення карбацетаму в статевозрілих щурів призводить до вираженого відновлення антиоксидантного потенціалу, що виявляється у зростанні рівня G-SH та SH-груп у гіпокампі і нирках, а також у активації ключових ферментів енергетичного та відновлювального метаболізму. У старих щурів, незважаючи на дещо знижені адаптаційні резерви, карбацетам також демонструє здатність відновлювати антиоксидантний баланс. Однак у них ефективність цих процесів є меншою порівняно з молодими особинами, що свідчить про зниження адаптаційних можливостей організму з віком.

Ймовірно карбацетам діє через модуляцію ГАМК-ергічної системи, підвищуючи чутливість ГАМК А-рецепторів до ендогенної γ -аміномасляної кислоти. Це призводить до гіперполяризації мембрани нейронів і зниження їхньої збудливості, що обмежує переваження клітин кальцієм та знижує інтенсивність оксидативного стресу. Такий механізм дії дозволяє карбацетаму зменшити інтенсивність мітохондріальної дисфункції та генерації активних форм кисню, що є критичними для розвитку нейродегенерації.

Окрім того, наявність ГАМК-рецепторів у нирках, ймовірно, сприяє стабілізації іонного гомеостазу, зменшуючи перевантаження клітин кальцієм і обмежуючи активацію кальційзалежних протеаз і фосфоліпаз. Це знижує інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів у мембранах нефрону, покращує мікроциркуляцію та зменшує ішемічне ушкодження в умовах системного оксидативного стресу.

Таким чином, карбацетам реалізує свої нейропротекторні та нефропротекторні ефекти через єдиний патогенетичний механізм, зменшуючи клітинну гіперзбудливість, обмежуючи кальцієве перевантаження та знижуючи інтенсивність оксидативного стресу як у нервовій тканині, так і в нирках. Це забезпечує відновлення редокс-балансу, стабілізацію клітинних мембран і підвищення ефективності антиоксидантного захисту, особливо в молодих тварин, хоча з віком ефективність цих процесів знижується через втрату адаптаційних резервів.

Висновки

1. Моделювання скополамін-індукованої нейродегенерації супроводжується пригніченням системи глутатіону в гіпокампі та нефроцитах, що проявляється дефіцитом відновленого глутатіону та зниженням вмісту SH-груп, особливо вираженим у щурів старшого віку.

2. Встановлено органну специфіку відповіді на окиснювальний стрес: у гіпокампі спостерігається виснаження регенераторних можливостей глутатіонредуктази, тоді як у нирках розвивається тимчасова компенсаторна активація ферменту, яка нівелюється у процесі старіння.

3. Введення карбацетама чинить виражений протективний ефект, відновлюючи активність Г-6-ФДГ та підсилюючи НАДФН-залежну регенерацію глутатіону через модулюючий вплив препарату на ГАМК-рецептори, що дозволяє стабілізувати метаболізм нейронів та нефроцитів.

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень полягають у з'ясуванні молекулярних механізмів впливу карбацетама на експресію антиоксидантних генів, вивченні його дозозалежної дії на інші вік-асоційовані патології та оцінці геропротекторного потенціалу препарату як універсального метаболічного коректора для системної профілактики старіння.

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. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2025;21(4):e70235. <https://doi.org/10.1002/alz.70235>
2. Центр громадського здоров'я МОЗ України. <https://phc.org.ua/news/demenciya-i-stigma-chomu-vazhливо-govoriti-pro-khvorobu-alcgeymera>
3. Vašková J, Kočan L, Vaško L, Perjési P. Glutathione-Related Enzymes and Proteins: A Review. *Molecules.* 2023;28(3):1447. <https://doi.org/10.3390/molecules28031447>
4. Knudsen E, Tadge J, Coggins C, Venketaraman V. Glutathione and neurodegenerative diseases: immunopharmacological implications. *Front Pharmacol.* 2026;16:1737199. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1737199>
5. Lash LH. Renal Glutathione: Dual roles as antioxidant protector and bioactivation promoter. *Biochem Pharmacol.* 2024;228:116181. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116181>
6. Takano K, Yatabe MS, Abe A, Suzuki Y, Sanada H, Watanabe T, et al. Characteristic expressions of GABA receptors and GABA producing/transporting molecules in rat kidney. *PLoS One.* 2014;9(9):e105835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105835>
7. Zuo M, Chang L, Neale N, Maameri L, Gawhary S, Lona-Durazo F, et al. The relationship between kidney health and neurodegenerative diseases. *Brain.* 2025;148(8):2616-630. <https://doi.org/10.1093/brain/awaf113>
8. Yu J, Li Y, Zhu B, Shen J, Miao L. Research progress on the kidney-gut-brain axis in brain dysfunction in maintenance hemodialysis patients. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1538048. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1538048>
9. Bernabeu-Wittel M, Gómez-Díaz R, González-Molina Á, Vidal-Serrano S, Díez-Manglano J, Salgado F, et al. Oxidative Stress, Telomere Shortening, and Apoptosis Associated to Sarcopenia and Frailty in Patients with Multimorbidity. *J Clin Med.* 2020;9(8):2669. <https://doi.org/10.3390/jcm9082669>
10. Kmet OG, Ziablitsev SV, Filipets ND, Kmet TI, Slobodian XV. Carbacetam effect on behavioral reactions in experimental Alzheimer's disease. *Arch Balk Med Union.* 2019;54(1):124-29. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.17>
11. George Paxinos, Charles Watson. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* 7-th Edition. Academic Press; 2013. 472 p.
12. Kmet OG, Filipets ND, Kmet TI, Hrachova TI, Vepriuk YM. Enalapril effect on glutathione chain of the antioxidant system of the brain rats with scopolamine-induced neurodegeneration. *Georgian Med News.* 2019;291:97-101.
13. Albert A, Paul E, Rajakumar S, Saso L. Oxidative stress and endoplasmic stress in calcium oxalate stone disease: the chicken or the egg? *Free Radic Res.* 2020 Apr;54(4):244-53. <https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1751835>
14. Kim S, Jung UJ, Kim SR. Role of Oxidative Stress in Blood-Brain Barrier Disruption and Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(12):1462. <https://doi.org/10.3390/antiox13121462>
15. Plascencia-Villa G, Perry G. Roles of Oxidative Stress in Synaptic Dysfunction and Neuronal Cell Death in Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel).* 2023 Aug 17;12(8):1628. <https://doi.org/10.3390/antiox12081628>
16. Xin Hu, Keyu Pan, Min Zhao, Jiali Lv, Jing Wang, Xiaofeng Zhang, et al. Brain extended and closed forms glutathione levels decrease with age and extended glutathione is associated with visuospatial memory. *Neuroimage.* 2024;293:120632. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2024.120632>

Оригінальні дослідження

Відомості про авторів

Дрезналь Є.П. – аспірант кафедри гігієни та екології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2141-1498>

Кметь Т.І. – д-р мед.наук, професор, завідувач кафедри гігієни та екології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2850-9111>

Information about the authors

Dreznal Y.P. – postgraduate student at the Department of Hygiene and Ecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2141-1498>

Kmet T.I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hygiene and Ecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2850-9111>



*Дата першого надходження рукопису до видання: 07.02.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 21.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

СТАВЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВУЗЛОВИМИ УТВОРЕННЯМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА МЕДИЧНОГО ПЕРСОНАЛУ ДО ОРГАНІЗАЦІЇ АМБУЛАТОРНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Зінченко Н.І.

Державна наукова установа «Центр Інноваційних Технологій Охорони Здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Ключові слова: амбулаторна медична допомога, вузлові утворення щитоподібної залози, якість медичних послуг, соціологічне дослідження, комплексна медична послуга, ультразвукове дослідження, пацієнтоорієнтований підхід, міждисциплінарна взаємодія, клінічний маршрут пацієнта.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 122-128.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.20

E-mail: opryuk@ukr.net

Резюме. Мета дослідження – оцінити організацію та якість амбулаторної медичної допомоги пацієнтам із вузловими утвореннями щитоподібної залози (ЩЗ) з позицій пацієнтів і лікарів, виявити системні обмеження та обґрунтувати доцільність впровадження комплексної послуги «консультація ендокринолога + УЗД в один візит» як інструмента оптимізації клінічного маршруту.

Матеріал і методи. Проведено соціологічне дослідження з використанням структурованих анкет для пацієнтів (n=182) і лікарів (n=100). Оцінювалися показники доступності, якості допомоги, міждисциплінарної взаємодії та ставлення до впровадження інтегрованої послуги.

Результати. Амбулаторна допомога характеризується високою доступністю та якістю, зокрема діагностичних послуг (73,7%), однак 26,3% респондентів вказують на їх обмеження. Серед основних бар'єрів: нестача фахівців (31,5%), обладнання (28,3%) і недостатня міжпрофесійна взаємодія (20,7%). Більшість пацієнтів (92,8%) і лікарів (84,7%) підтримують впровадження комплексної послуги, відзначаючи її зручність і здатність скорочувати час обслуговування.

Висновки. Система амбулаторної допомоги пацієнтам із вузловими утвореннями ЩЗ є ефективною, характеризується високими показниками доступності, якості та задоволеності. Водночас, наявні ресурсні та координаційні обмеження зумовлюють потребу в її подальшому вдосконаленні. Впровадження комплексної послуги розглядається як доцільний інструмент підвищення ефективності, якості та координації медичної допомоги, за умови поетапної реалізації з урахуванням ресурсних можливостей.

ATTITUDES OF PATIENTS WITH THYROID NODULES AND HEALTHCARE PROFESSIONALS TOWARD THE ORGANIZATION OF OUTPATIENT CARE

Zinchenko N.I.

Key words: organization of outpatient care, thyroid nodules, quality of healthcare services, questionnaire-based study, integrated medical service, ultrasound examination, patient-centered approach, interdisciplinary interaction, clinical pathway.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 122-128.

Resume. Objective – To assess the organization and quality of outpatient care for patients with thyroid nodules from the perspectives of patients and physicians; to identify systemic limitations and to substantiate the feasibility and prerequisites for implementing an innovative integrated medical service – “endocrinologist consultation + ultrasound (US) in a single visit” — as a tool for optimizing the clinical pathway.

Material and Methods. A questionnaire-based study was conducted using structured questionnaires administered to patients (n = 182) and physicians (n = 100). Indicators of accessibility, quality of care, and interdisciplinary interaction were assessed, along with respondents' attitudes toward the implementation of an integrated medical service

Results. Outpatient care is characterized by high accessibility and diagnostic service quality (73.7% of cases); however, 26.3% of respondents report certain limitations. The primary systemic barriers to the organization of care include a shortage of specialists (31.5%), insufficient equipment (28.3%), and inadequate interdisciplinary interaction (20.7%). The majority of patients (92.8%) and physicians (84.7%) support the implementation of the integrated service “endocrinologist consultation + ultrasound (US) in a single visit,” noting its

convenience and time-saving benefits.

Conclusions. *The system of outpatient care for patients with thyroid nodules is characterized by high levels of accessibility and quality. The implementation of an integrated service system is considered an effective means of improving the efficiency, quality, and coordination of healthcare, provided that it is carried out gradually and in line with available resources.*

Вступ. В умовах сучасної глобальної економіки витрати на охорону здоров'я зростають швидше, ніж ефективність самої системи. Це створює гостру потребу в трансформації засад медичного обслуговування, де в центрі уваги — не процес, а реальне поліпшення стану здоров'я населення та доступність послуг. Фундаментом сучасної пацієнт-орієнтованої моделі стають гідність, відкритий обмін інформацією та активна залученість пацієнта до лікувального процесу [1, 2]. Для пацієнтів первинної ланки визначальними маркерами якості є мінімізація часу очікування, емпатія та комунікативна компетентність персоналу, а також технологічна спроможність закладу [3]. За таких обставин оптимізація медичної допомоги перетворюється на критичний виклик, що вимагає ретельної оцінки потреб кожної групи хворих, зокрема осіб із патологією щитоподібної залози (ЩЗ) [4, 5]. Перегляд управлінських підходів дозволяє значно скоротити варіативність часу перебування пацієнта в закладі та збільшити його пропускну здатність, уникаючи при цьому надмірних капітальних витрат чи залучення додаткових ресурсів [6-8].

Мета дослідження - оцінити організацію та якість амбулаторної медичної допомоги пацієнтам із вузловими утвореннями щитоподібної залози з позицій пацієнтів і лікарів, виявити системні обмеження її функціонування та обґрунтувати доцільність і умови впровадження інноваційної комплексної медичної послуги - «консультація лікаря-ендокринолога + ультразвукове дослідження (УЗД) в один візит» як інструмента оптимізації клінічного маршруту та підвищення ефективності медичного обслуговування.

Матеріал і методи. Методологія дослідження ґрунтувалася на комплексній оцінці організації амбулаторної допомоги пацієнтам із вузловими утвореннями ЩЗ на основі соціологічного опитування.

Вивчення ставлення пацієнтів і лікарів до організації та якості медичної допомоги проводилось за анонімним структурованим анкетуванням закритого типу із фіксованими варіантами відповідей. Зміст анкет сформовано за логікою комплексної оцінки функціонування системи амбулаторної медичної допомоги: для пацієнтів - від соціально-демографічних і клінічних характеристик до оцінки організації, якості обслуговування та прихильності до інноваційної комплексної медичної послуги – «консультація лікаря-ендокринолога + УЗД в один візит»; для лікарів – від рівня професійної залученості до ведення цієї категорії пацієнтів до оцінки організаційних аспектів допомоги та ставлення до впровадження цієї інновації у клінічний маршрут.

Проаналізовано 182 анкети пацієнтів клініки ДНУ «ЦІТОЗ» ДУС (середній вік : $(59,3 \pm 14,3)$ років; жінки - 71,4%, $n=130$). Також опитано 100 лікарів закладів охорони здоров'я м. Києва, які надають амбулаторну допомогу пацієнтам із вузловими утвореннями ЩЗ, 65% респондентів мають стаж понад 10 років (з них 41% - понад 20 років). За професійною структурою переважають лікарі загальної практики - сімейної медицини (53%), а також лікарі-хірурги (14%), лікарі-терапевти (12%), лікарі ультразвукової діагностики (11%) та лікарі-ендокринологи (10%).

Статистичну обробку виконано в пакеті SPSS з використанням дескриптивного та кореляційного аналізів. При множинних відповідях частки розраховували від загальної кількості респондентів.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами соціологічного дослідження встановлено, що серед пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ переважають особи з тривалим періодом спостереження в анамнезі. Зокрема, 34,8% респондентів перебувають під щорічним наглядом лікаря-ендокринолога понад 10 років, ще 22,7% - від 5 до 10 років. Найбільша частка пацієнтів (45,0%) відвідує лікаря один раз на рік, тоді як 30,0% - двічі на рік. Аналогічна тенденція простежується і щодо діагностичного контролю: 53,6% проходять УЗД ЩЗ один раз на рік, а 23,8% - двічі на рік, що відповідає клінічним рекомендаціям щодо динамічного спостереження вузлових утворень [9].

Лікарі за результатами опитування демонструють достатній рівень професійної залученості до ведення пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ: майже половина опитаних (49,5%) регулярно, щонайменше щотижня, стикається з цією патологією у клінічній практиці. З урахуванням зазначеного можна стверджувати про належну репрезентативність вибірки за критерієм практичного досвіду, що забезпечує об'єктивність оцінки організаційних і якісних аспектів надання амбулаторної медичної допомоги цієї категорії пацієнтів.

Оцінка організаційних аспектів амбулаторної медичної допомоги пацієнтам із вузловими утвореннями ЩЗ засвідчила її високий рівень доступності та якості в закладі охорони здоров'я, де проводилося соціологічне опитування. Це проявляється у зручності запису на прийом лікаря, коротких термінах очікування та своєчасному проведенні діагностичних процедур.

Так, 76,9% пацієнтів відзначили простоту запису на прийом до лікаря-ендокринолога, а 80,2% – ають можливість отримати його консультацію протягом одного тижня; подібні показники характерні і для послуг з УЗД. Більшість респондентів (85,0%)

Оригінальні дослідження

задоволені часом очікування, при цьому 91,8% очікують прийому лікаря не більше 20 хвилин. Швидкість отримання лабораторних результатів оцінена як висока у 68,1% випадків, а якість медичного обслуговування під час діагностичних обстежень – у 96,7% (табл.1).

Позитивні оцінки пацієнтів переважають і по відношенню щодо взаємодії з медичним персоналом: 96,7% пацієнтів задоволені увагою до своїх скарг, 95,1% - якістю наданої інформації, 94,5% – оперативністю та ефективністю відповідей, а рівень комунікації та ввічливості отримав позитивну оцінку у 95,0% випадків.

У цілому, 96,7% пацієнтів задоволені отриманою медичною допомогою у закладі охорони здоров'я, де проводилися опитування, а 93,4% - готові рекомендувати його своїм близьким. Отримані дані свідчать про високий рівень довіри та позитивний досвід взаємодії пацієнтів з вузовими утвореннями ШЦЗ з існуючою системою медичного обслуговування.

Лікарі, загалом, підтверджують високий рівень ефективності організації амбулаторної допомоги цієї категорії пацієнтів, водночас відзначаючи наявність окремих системних обмежень. Так, доступність діагностичних послуг оцінюється лікарями як висока або дуже висока у 73,7% випадків, однак 26,3%

респондентів вказують на її середній або низький рівень, що свідчить про нерівномірність ресурсного забезпечення. Час очікування результатів діагностичних обстежень задовольняє 77,0% лікарів, тоді як 23,0% - оцінюють його як недостатній, що вказує на необхідність оптимізації діагностичного процесу (табл.2).

Міждисциплінарна взаємодія фахівців під час надання амбулаторної медичної допомоги пацієнтам з вузовими утвореннями ШЦЗ отримала високі оцінки у 66,3% респондентів, проте 33,7% лікарів вказують на недостатню координацію, що може знижувати ефективність ведення пацієнтів та свідчить про потребу в посиленні цієї управлінської функції. Результативність клінічних протоколів щодо медичної допомоги цієї категорії пацієнтів позитивно оцінюється 80,0% респондентів, що підтверджує їх практичну значущість, хоча 20,0% опитаних лікарів вказують на певні їх обмеження, котрі пов'язані з варіабельністю клінічних епізодів та впливом організаційних чинників.

Загалом, організація амбулаторної медичної допомоги пацієнтам з вузовими утвореннями ШЦЗ оцінюється позитивно 77,5% відповідями лікарів, що узгоджується з оцінками пацієнтів, однак наявність 22,5% стриманих або негативних оцінок свідчить про

Таблиця 1

Результати соціологічного дослідження ставлення пацієнтів з вузовими утвореннями ШЦЗ до амбулаторного медичного обслуговування

Індикатор оцінки		Значення % (95% ДІ)
Портерг пацієнта	Тривале спостереження (>5 років)	57,1 (49,9-64,1)
	Регулярні візити (≥1 раз/рік)	79,7 (73,2-85,0)
	Регулярне УЗД (≥1 раз/рік)	79,7 (73,2-85,0)
Організація медичної допомоги	Легкий доступ до запису	77,8 (70,9 - 83,5)
	Прийом ≤7 днів після запису	83,5 (77,2 - 88,4)
	Очікування в день прийому ≤20 хв	91,8 (86,8 - 95,0)
	Швидкі лабораторні результати	69,7 (62,5 - 76,0)
	УЗД ≤7 днів	84,4 (78,2 - 89,2)
	Своєчасність процедур (завжди/часто)	93,9 (89,3 - 96,7)
	Висока якість діагностики	96,7 (93,0 - 98,5)
Якість медичної допомоги	Задоволеність увагою персоналу	96,7 (93,0 - 98,5)
	Ефективність комунікації	94,5 (90,1 - 97,0)
	Ввічливість персоналу	95,0 (90,8 - 97,5)
	Якість інформування	95,1 (91,0 - 97,6)
	Загальна задоволеність	96,7 (93,0 - 98,5)
	Готовність рекомендувати	93,4 (88,7 - 96,3)
Ставлення до нової комплексної послуги	Обізнаність про послугу	86,8 (81,1 - 91,0)
	Позитивне ставлення	92,8 (87,9 - 95,9)
	Висока зручність	95,0 (90,8 - 97,5)
	Покращує якість допомоги	94,0 (89,5 - 96,8)
	Значна економія часу	93,9 (89,3 - 96,7)
	Відсутність побоювань	98,3 (95,2 - 99,4)

Таблиця 2

Результати соціологічного дослідження ставлення лікарів до амбулаторного медичного обслуговування пацієнтів з вузловими утвореннями ЩЗ

Індикатор оцінки	Значення % (95% ДІ)	
Організація та якість медичної допомоги	Висока доступність діагностики	73,8 (64,0 - 81,8)
	Задоволеність часом отримання результатів	77,0 (67,6 - 84,4)
	Висока якість міждисциплінарної взаємодії	66,3 (56,4 - 74,9)
	Результативність клінічних протоколів	80,0 (70,9 - 86,8)
	Доступність додаткових консультацій	67,0 (57,1 - 75,6)
	Висока загальна оцінка організації	77,5 (68,1 - 84,7)
Ключові бар'єри щодо удосконалення організації медичної допомоги (мультивибір)	Нестача фахівців	31,5 (22,9 - 41,6)
	Нестача обладнання	28,3 (20,1 - 38,2)
	Недостатня взаємодія між фахівцями	20,7 (13,6 - 30,0)
	Тривале очікування результатів	15,2 (9,3 - 23,9)
Ставлення до нової комплексної послуги	Обізнаність	79,0 (70,0 - 85,8)
	Позитивне ставлення	84,7 (76,3 - 90,5)
	Зручність використання	84,5 (75,9 - 90,5)
	Покращення якості допомоги	88,0 (80,2 - 93,0)
	Скорочення часу без втрати якості	82,8 (74,1 - 89,0)
	Покращення координації	84,6 (76,1 - 90,4)
	Висока технічна готовність	69,3 (59,2 - 77,8)
Очікувані бар'єри впровадження нової комплексної послуги (мультивибір)	Нестача обладнання	65,6 (55,7 - 74,4)
	Нестача фахівців	40,6 (31,3 - 50,6)
	Зростання навантаження	33,3 (24,7 - 43,2)
	Обмеженість приміщень	25,0 (17,4 - 34,5)
Очікувані переваги нової комплексної послуги (мультивибір)	Скорочення часу діагностики	65,7 (55,9 - 74,3)
	Підвищення якості медичної допомоги	64,6 (54,8 - 73,4)
	Зменшення кількості візитів	60,6 (50,8 - 69,7)
	Покращення координації	33,3 (24,8 - 43,1)

існування системних обмежень для її подальшого удосконалення. Серед ключових перешкод, зазначених у відповідях лікарів, домінують: нестача фахівців (31,5%) і обладнання (28,3%), недостатня міжпрофесійна взаємодія (20,7%) та тривале очікування результатів обстежень (15,2%), що вказує на переважання ресурсних і організаційно-комунікаційних обмежень.

Водночас, результати дослідження окреслюють ключові напрями удосконалення організації амбулаторної медичної допомоги пацієнтам з вузловими утвореннями ЩЗ, які пов'язані з підвищенням функції координації між фахівцями, оптимізацією використання ресурсів і подолання структурних обмежень шляхом впровадження інтегрованої моделі організації медичного обслуговування, що відповідає сучасним принципам пацієнтоорієнтованої. У цьому контексті особливої значущості набуває вивчення ставлення пацієнтів і лікарів до впровадження в існуючу систему амбулаторної медичної допомоги комплексної послуги «поєднання консультації лікаря-ендокринолога з УЗД

в один візит» та оцінка її очікуваної результативності [10].

Як пацієнти, так і лікарі у своїх відповідях демонструють високий рівень підтримки впровадження цієї комплексної послуги, відзначаючи її зручність, здатність скорочувати тривалість медичного обслуговування та зменшувати кількість візитів пацієнта, а також підвищувати якість медичної допомоги.

На думку пацієнтів, ключовими перевагами впровадження комплексної медичної послуги є економія часу, 86,8% респондентів обізнані про можливість отримання такої послуги, а 92,8% пацієнтів висловлюють позитивне або дуже позитивне ставлення до неї. Про цінність цієї комплексної послуги свідчать оцінки: 95,0% пацієнтів вважають її зручною, 94,0% - такою, що покращує якість медичного обслуговування, а 93,9% респондентів вважають її такою, що забезпечує суттєву економію часу.

Лікарі, у свою чергу, своїми відповідями щодо очікуваної результативності впровадження

Оригінальні дослідження

інноваційної комплексної послуги акцентують увагу на її потенціалі щодо підвищення клінічної ефективності динамічного спостереження за пацієнтами з вузловими утвореннями ЩЗ та покращення міждисциплінарної взаємодії між фахівцями під час надання амбулаторної медичної допомоги цієї категорії пацієнтів. Рівень обізнаності лікарів щодо цієї інновації також є високим (79,0%), при цьому позитивно її оцінює і розглядає її як зручну форму організації медичної допомоги 84,7% респондентів.

Серед критеріїв очікуваної результативності впровадження комплексної послуги лікарі відзначають - підвищення якості медичної допомоги (88,0%), скорочення часу обслуговування без втрати якості (82,8%) та покращення координації між фахівцями (84,6%).

Водночас, слід відзначити, що 69,3% лікарів оцінюють медико-технологічну готовність до впровадження комплексної послуги як високу, тоді як близько третини респондентів вказують на певні обмеженості, які зумовлені інфраструктурними перешкодами. Серед основних перешкод, відзначених у відповідях лікарів, домінують ресурсні чинники: нестача обладнання (65,6%), фахівців (40,6%), зростання навантаження на персонал (33,3%) та обмеженість приміщень (25,0%).

Таким чином, комплексна медична послуга «поєднання консультації лікаря-ендокринолога з УЗД в один візит» сприймається пацієнтами і лікарями як зручний та безпечний інструмент забезпечення доступності та підвищення якості амбулаторної медичної допомоги пацієнтам з вузловими утвореннями ЩЗ.

Отримані результати соціологічного дослідження свідчать про високий рівень оцінки як пацієнтами, так і лікарями таких аспектів організації та якості амбулаторної медичної допомоги, як доступність діагностичних послуг, задоволеність термінами отримання результатів, увага медичного персоналу, ефективність комунікації та рівень інформування, що свідчить про високий рівень взаємодії «лікар-пацієнт», особливо важливий при довготривалому спостереженні пацієнтів з вузловими утвореннями ЩЗ.

Водночас лікарі, на відміну від пацієнтів, частіше акцентують увагу у своїх відповідях на наявність системних обмежень щодо удосконалення організації амбулаторної медичної допомоги, а саме нестачі фахівців і обладнання та недостатній міждисциплінарній взаємодії між фахівцями, що вказує на наявність «прихованих» організаційних проблем, які не завжди відображаються в суб'єктивному досвіді пацієнтів, але впливають на результативність та ефективність клінічного процесу.

У продовження цього, оцінка міждисциплінарної взаємодії серед лікарів є менш однозначною. Попри те, що більшість лікарів вважає її достатньою, значна частка респондентів вказує на необхідність її покращення при веденні пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ, коли інтеграція клінічних,

ультразвукових та лабораторних даних є критичним чинником забезпечення якості медичної допомоги цієї категорії пацієнтів.

У цьому контексті результати оцінки інноваційної комплексної медичної послуги «консультація лікаря-ендокринолога з УЗД в один візит» свідчать про широку підтримку її впровадження як з боку пацієнтів, так і з боку лікарів, передусім завдяки зручності, економії часу та очікуваному підвищенню якості та ефективності амбулаторної медичної допомоги пацієнтам з вузловими утвореннями ЩЗ. Водночас, лікарі чіткіше окреслюють потенційні бар'єри впровадження цієї інновації, звертаючи увагу на ресурсні обмеження та можливі ризики зростання навантаження на медичний персонал.

З точки зору організації медичної допомоги, впровадження зазначеної комплексної послуги дозволяє підвищити операційну ефективність системи амбулаторного медичного обслуговування, зокрема за рахунок скорочення дублювання процесів, раціоналізації використання ресурсів та зменшення адміністративного навантаження. Разом з тим, наявні перешкоди такі, як нестача медичного обладнання та підготовлених фахівців, певні інфраструктурні обмеження вимагають попереднього управлінського врегулювання та поетапного впровадження цієї інновації.

Особливого значення набуває те, що запропонована комплексна медична послуга «поєднання консультації лікаря-ендокринолога з УЗД в один візит» не суперечить, а органічно вбудовується у сформовану систему амбулаторної допомоги пацієнтам із вузловими утвореннями ЩЗ, яка враховує їх особливості під час довготривалого динамічного спостереження, необхідність інтеграції діагностичного і консультативного компонентів клінічного процесу в межах епізоду медичного обслуговування та дозволяє підвищити ефективність амбулаторної медичної допомоги без зміни її базової організаційної моделі.

Таким чином, отримані результати не лише підтверджують високий рівень задоволеності пацієнтів і лікарів існуючою системою організації амбулаторної медичної допомоги пацієнтам із вузловими утвореннями ЩЗ, але й обґрунтовують доцільність її подальшого розвитку шляхом впровадження інтегрованої комплексної послуги, зокрема: по-перше, з позицій організації амбулаторної медичної допомоги така інновація забезпечує структурну оптимізацію клінічного маршруту пацієнта. Традиційна послідовна форма організації медичного обслуговування, окремі візити для консультації та діагностики формують часові, логістичні та адміністративні бар'єри, що можуть знижувати ефективність довготривалого динамічного спостереження пацієнтів з вузловими утвореннями ЩЗ. Натомість, запропонована комплексна послуга усуває фрагментацію процесу надання амбулаторної медичної допомоги, скорочує кратність взаємодії пацієнта із системою медичного обслуговування та мінімізує втрати часу як для пацієнта, так і для закладу охорони здоров'я; по-друге, результати дослідження

підтверджують високу готовність та позитивне сприйняття пацієнтами цієї комплексної медичної послуги, що є критично важливим фактором для успішного впровадження інновацій. Показники зручності та економії часу свідчать про відповідність запропонованого формату очікуванням пацієнтів та принципам пацієнтоорієнтованості. Таким чином, впровадження інноваційної комплексної послуги не потребує додаткових значних змін у поведінці пацієнтів, а навпаки, – підсилює їхню залученість до процесу лікування; по-третє, інтеграція консультативного та діагностичного компонентів клінічного процесу створює передумови для підвищення його ефективності. Проведення УЗД безпосередньо під час консультації лікаря-ендокринолога дозволяє лікарю ухвалювати клінічні рішення в режимі «реального часу», зменшує ризик втрати інформації між етапами обстеження та забезпечує більш точну стратифікацію ризику, що особливо важливо для пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ, де тактика ведення значною мірою залежить від результатів УЗД; по-четверте, з позицій системи охорони здоров'я, комплексна послуга сприяє підвищенню її операційної ефективності. Скорочення кількості окремих візитів пацієнта зменшує навантаження на реєстратуру, оптимізує використання лікарського часу та діагностичних ресурсів, а також потенційно знижує непрямі витрати, пов'язані з повторними зверненнями; по-п'яте, впровадження інноваційної інтегрованої послуги органічно вбудовується у вже сформовану систему безперервного амбулаторного обслуговування пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ, не змінюючи сутності клінічного маршруту, а оптимізуючи його шляхом підвищення ефективності кожного контакту пацієнта із системою охорони здоров'я.

Таким чином, комплексна медична послуга виступає не ізольованою інновацією, а органічним елементом розвитку існуючої моделі організації амбулаторної медичної допомоги пацієнтам з вузловими утвореннями ЩЗ, що забезпечує синергійний ефект за рахунок одночасного покращення доступності, якості та ефективності медичних послуг.

Висновки. Узагальнення результатів дослідження дозволяє сформулювати такі висновки:

1. Система амбулаторної медичної допомоги пацієнтам із вузловими утвореннями ЩЗ характеризується сформованою моделлю організації безперервного медичного обслуговування, що

забезпечує регулярне та довготривале динамічне спостереження за здоров'ям цієї категорії пацієнтів.

2. Організація амбулаторної медичної допомоги пацієнтам із вузловими утвореннями ЩЗ загалом оцінюється пацієнтами і лікарями як ефективна та доступна, а її якість – як висока за ключовими професійними, комунікаційними та інформаційними компонентами, що забезпечує високий рівень задоволеності та довіри до системи медичного обслуговування; водночас, у системі медичного обслуговування зберігаються приховані обмеження, пов'язані з ресурсним забезпеченням і міждисциплінарною взаємодією.

3. Інноваційна комплексна медична послуга «поєднання консультації лікаря-ендокринолога з УЗД в один візит», отримала високу підтримку як серед пацієнтів, так і серед лікарів, що підтверджує її релевантність та практичну значущість.

4. Впровадження інноваційної комплексної медичної послуги «поєднання консультації лікаря-ендокринолога з УЗД в один візит» у сформовану модель організації безперервного медичного обслуговування пацієнтів з вузловими утвореннями ЩЗ є обґрунтованим та доцільним, оскільки забезпечує оптимізацію клінічного маршруту пацієнта, підвищення клінічної і організаційної ефективності та покращення координації фахівців під час надання амбулаторної медичної допомоги.

5. Реалізація цієї інновації потребує поетапного підходу з урахуванням наявних ресурсних обмежень та необхідності їх попереднього усунення, що є ключовою умовою її успішного масштабування в системі амбулаторного медичного обслуговування населення.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з оцінкою ефективності впровадження інноваційної комплексної послуги, визначення умов та організаційних механізмів її масштабування з урахуванням реалій медичної практики, а також розробка індикаторів моніторингу якості та ефективності її функціонування в системі амбулаторної медичної допомоги пацієнтам з вузловими утвореннями щитоподібної залози.

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. Babchenko VL, Andrushko OH. Priorityetni napriamy reformuvannya haluzi okhorony zdorov'ia u Zhytomyr'skii oblasti [Priority areas of healthcare reform in Zhytomyr region]. *Ekonomika, upravlinnia ta administruvannya*. 2019;3:158-64. [https://doi.org/10.26642/ema-2019-3\(89\)-158-164](https://doi.org/10.26642/ema-2019-3(89)-158-164) (in Ukrainian).
2. Tsenryu peredovoho dosvidu pervynnoi medychnoi dopomohy. Proekt USAID «Pidtrymka reformy okhorony zdorov'ia» [Centers of Excellence in Primary Health Care. USAID Project “Support to Health Care Reform”]. Kyiv; 2020. Available from: https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/Бібліотека%20проектів%20USAID/Посібник%20для%20закладів%20ПМД/Посібник_для_закладів_ПМД.pdf (in Ukrainian).
3. Anufriyeva V, Pavlova M, Stepurko T, Groot W. Perception of the quality of ambulatory care by users of medical services in Ukraine. *International Journal of Healthcare Management*. 2024;17(1):25-31. <https://doi.org/10.1080/20479700.2022.2141685>

Оригінальні дослідження

4. Rahman A, Haque SE, Kobhashi Y, Tomioka M. Unmet health care needs of patients with thyroid diseases, including thyroid cancer, among population of Bangladesh. *J Glob Health*. 2025;15:03042. <https://doi.org/10.7189/jogh.15.03042>
5. Li W, Deng J, Xiong W, Zhong Y, Cao H, Jiang G. Knowledge, attitude, and practice towards thyroid nodules and cancer among patients: a cross-sectional study. *Front Public Health*. 2023 Nov 3;11:1263758. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1263758>
6. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. Information strategy [Internet]. Kyiv; [cited 2026 Apr 11]. Available from: <https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user92/Інформаційна%20стратегія.pdf>
7. Nazarko SO. Suchasna paradyhma upravlinnia zakladom okhorony zdorov'ia v umovakh provedennia medychnoi reformy [The modern paradigm of healthcare institution management in the context of medical reform]. *Problemy i perspektyvy ekonomiky ta upravlinnia*. 2021;4:170-5. <http://ppeu.stu.cn.ua/article/view/204590> (in Ukrainian)
8. Yaremko II. Pidvyschennia efektyvnosti mekhanizmiv upravlinnia zakladamy sfery okhorony zdorov'ia [Increasing the efficiency of management mechanisms in healthcare institutions]. *Management and Entrepreneurship in Ukraine: stages of formation and problems of development*. 2021;3(2):127-39. <https://orcid.org/0000-0001-9772-6817> (in Ukrainian)
9. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 2023 Aug 14;12(5):e230067. <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0067>
10. Kodner DL, Spreeuwenberg C. Integrated care: meaning, logic, applications, and implications - a discussion paper. *Int J Integr Care*. 2002;2:e12. <https://doi.org/10.5334/ijic.67>

Відомості про авторів

Зінченко Н.І. – завідувач відділення, Державна наукова установа «Центр Інноваційних Технологій Охорони Здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна.

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1130-2096>, e-mail: opryuk@ukr.net.

Information about the author

Zinchenko N. I. – Head of the Department of State Scientific Institution "Center for Innovative Healthcare Technologies" of the State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1130-2096>, e-mail: opryuk@ukr.net.



*Дата першого надходження рукопису до видання: 08.04.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 22.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

QUATERNARY PREVENTION IN THE WORK OF A DOCTOR: A MODERN APPROACH AND PRACTICAL ASPECTS

Chornenka Zh.A., Biduchak A.S.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: Quaternary prevention; overdiagnosis; polypharmacy; deprescribing; patient safety; evidence-based medicine.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 129-134.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.21

E-mail:

chornenka.zhanetta@bsmu.edu.ua
biduchak.anzhela@bsmu.edu.ua

Objective – unfavorable demographic indicators and the high prevalence of chronic non-communicable diseases highlight the need to strengthen preventive medicine in Ukraine. In this context, the concept of quaternary prevention (P4) is gaining increasing importance, as it aims to protect patients from overmedicalization and unnecessary diagnostic and therapeutic interventions. The implementation of P4 principles contributes to safer, evidence-based, and patient-centered healthcare.

Aim. To theoretically substantiate the role of quaternary prevention (P4) in modern clinical practice and determine its importance for improving patient safety and rationalizing medical interventions.

Materials and Methods. A narrative review with elements of comparative and systemic analysis was conducted. Scientific publications from international peer-reviewed journals (2017–2024), clinical guidelines, and reports of international organizations were analyzed using databases such as PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. Content, comparative, and structural-logical analysis methods were applied to systematize modern approaches to quaternary prevention.

Results. The analysis of modern scientific literature and clinical guidelines showed that quaternary prevention plays an important role in reducing the risks of overdiagnosis, polypharmacy, excessive screening, and unnecessary medical interventions. The implementation of evidence-based approaches, medication review, and shared decision making improves patient safety and helps optimize healthcare resources.

Conclusions. Quaternary prevention is an important component of modern patient-centred medicine aimed at protecting patients from overmedicalization and iatrogenic harm. The integration of P4 principles into clinical practice contributes to safer, evidence-based and rational medical care.

ЧЕТВЕРТИННА ПРОФІЛАКТИКА В РОБОТІ ЛІКАРЯ: СУЧАСНИЙ ПІДХІД ТА ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ

Чорненко Ж.А., Бідучак А.С.

Ключові слова: четвертинна профілактика, гіпердіагностика, поліфармація, припинення призначення ліків, безпека пацієнтів, доказова медицина.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 129-134.

Мета роботи – несприятливі демографічні показники та висока поширеність хронічних неінфекційних захворювань підкреслюють необхідність посилення профілактичної медицини в Україні. У цьому контексті концепція четвертинної профілактики (П4) набуває все більшого значення, оскільки вона спрямована на захист пацієнтів від надмірної медикалізації та непотрібних діагностичних і терапевтичних втручань. Впровадження принципів П4 сприяє безпечнішій, доказовій та пацієнтоорієнтованій охороні здоров'я.

Мета дослідження - теоретично обґрунтувати роль четвертинної профілактики (П4) у сучасній клінічній практиці та визначити її значення для покращення безпеки пацієнтів та раціоналізації медичних втручань.

Матеріал і методи. Проведено нарративний огляд з елементами порівняльного та системного аналізу. Наукові публікації з міжнародних рецензованих журналів (2017–2024), клінічні рекомендації та звіти міжнародних організацій проаналізовані за допомогою таких баз даних, як PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science та Google Scholar. Для систематизації сучасних підходів до четвертинної профілактики

застосовані методи контентного, порівняльного та структурно-логічного аналізу.

Результати дослідження. Аналіз сучасної наукової літератури та клінічних рекомендацій показав, що четвертинна профілактика відіграє важливу роль у зниженні ризиків гіпердіагностики, поліпрагмації, надмірного скринінгу та непотрібних медичних втручань. Впровадження підходів, заснованих на доказах, перегляд лікарських засобів та спільне ухвалення рішень покращує безпеку пацієнтів та допомагає оптимізувати ресурси охорони здоров'я.

Висновки. Четвертинна профілактика є важливим компонентом сучасної пацієнтоорієнтованої медицини, спрямованої на захист пацієнтів від надмірної медикалізації та ятрогенної шкоди. Інтеграція принципів P4 у клінічну практику сприяє безпечнішій, заснованій на доказах та раціональній медичній допомозі.

Introduction. Preserving the health of the population is one of the key global challenges of our time because the level of public health directly affects the socio-economic development of the state and the prospects for the existence of society. For countries with a developed health care system, the priority is not only the treatment of diseases, but also the creation of conditions for active longevity, maintaining a high quality of life and preventing premature mortality [1]. Ukraine, integrating into the European space, defines the preservation and strengthening of the health of the population as one of the strategic directions of state policy.

The modern health care system of Ukraine is focused on providing accessible, high quality and fair medical care in accordance with the real needs of the population, financial capabilities and the level of technological development. At the same time, demographic and medical-statistical indicators indicate the presence of serious problems. The health status of the population is characterized by high overall mortality rates (about 18.6 per 1000 population), low life expectancy (about 57 years for men and 71 years for women), as well as a significant natural population decline, which in 2024 was about -8.9 per 1000 population. Such trends indicate a deepening demographic crisis and the need to strengthen the preventive direction of medicine [2]. Of particular concern is the prevalence of chronic non-communicable diseases (NCDs), which cause the vast majority of deaths in Ukraine. Cardiovascular diseases, malignant neoplasms, respiratory and digestive pathologies form the main burden on the healthcare system [3, 4]. The key risk factors for the development of NCDs, as is known, are unhealthy nutrition, insufficient physical activity, smoking, alcohol abuse, metabolic disorders – are modified. Reducing their prevalence can significantly affect the level of morbidity and mortality.

The reform of the Ukrainian healthcare system involves strengthening the preventive component, in particular at the level of primary health care. Population medical examination, pre-nosological diagnostics, assessment of individual and population risks, and the formation of a healthy lifestyle are fundamental tools of modern preventive medicine [5]. An important condition for the effectiveness of these measures is the active participation

of medical professionals in educational activities and the implementation of the principles of a responsible attitude to one's own health.

In this context, the concept of quaternary prevention (P4) acquires particular relevance, the formation of which took place within the framework of modern bioethical and evidence-based medicine. Quaternary prevention aims to protect the patient from excessive medicalization, unwarranted diagnostic procedures, screenings, interventions, and pharmacotherapy that do not improve morbidity or mortality rates and may cause physical, psychological, or social harm [6-8].

In clinical practice, examples of implementing the principles of quaternary prevention include the rejection of unwarranted screening, the rational use of antibacterial drugs, the avoidance of polypharmacy, and excessive diagnosis. Thus, quaternary prevention expands the traditional understanding of preventive medicine, complementing primary, secondary, and tertiary prevention with an ethical and safety dimension. [7, 8]

The modern view of a doctor's activity involves not only active detection and treatment of pathology, but also a critical assessment of the appropriateness of each intervention from the standpoint of evidence, safety, and the interests of the patient [6]. That is why the implementation of the principles of quaternary prevention is an important component of the development of high quality and patient-centered medicine in Ukraine.

The aim is to theoretically substantiate the role of quaternary prevention in modern clinical practice and determine its significance in increasing patient safety and rationalizing medical interventions.

Materials and methods. The study was conducted using review-analytical and conceptual approaches aimed at theoretically substantiating the role of quaternary prevention in modern clinical practice and analyzing its practical aspects in the healthcare system.

Research Design

The work is narrative-review in nature with elements of comparative and systemic analysis. The study did not involve intervention in the treatment process, collection of personal data of patients or conducting experiments, and therefore did not require approval from the ethics committee.

Sources of Information

The study materials were:

- publications in international peer-reviewed scientific journals for 2017–2024;
- clinical guidelines and recommendations of international professional organizations;
- strategic and regulatory documents in the field of healthcare;
- analytical reports of international organizations and national institutions.

The search for scientific sources was carried out in the electronic databases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar using keywords and their combinations: quaternary prevention, overdiagnosis, overtreatment, polypharmacy, deprescribing, patient safety, evidence-based medicine, screening harms.

Analysis methods

The following methods were used in the research process:

- content analysis – to systematize scientific approaches to quaternary prevention;
- comparative analysis – to compare traditional levels of prevention with the P4 concept;
- structural and logical analysis – to form a generalized model of implementing the principles of quaternary prevention in clinical practice;
- analytical generalization – to highlight key problems (hyperdiagnosis, polypharmacy, excessive screening, evidence, communication).

The results of the study are presented in the form of a descriptive analysis of modern approaches to quaternary prevention, systematized examples of clinical situations in a summarized table reflecting the implementation of the P4 principles, taking into account statistical data.

Results and discussion. General disease prevention is the improvement of the health status of the population, namely the duration and quality of life (Fig. 1). The implementation of this goal involves: reducing the incidence rate (thanks to primary prevention measures), early detection of disease states during their latent period (secondary prevention), the emergence of effective prevention measures, progression of disease recurrences among individuals with a clinically established diagnosis (tertiary prevention – dispensary observation), complete cure of some diseases that until recently were considered chronic (peptic ulcers associated with *H. pylori*, viral hepatitis, etc.) – quaternary prevention.

The need to implement the principles of quaternary prevention in clinical practice is justified by many modern studies that confirm the risks of excessive medical care and its potential negative consequences. One of the key problems is overdiagnosis and excessive intervention, which occurs due to the use of highly sensitive diagnostic tools without adequate assessment of the clinical significance of the results. In particular, the problem of “overscreening” is widely recognized in the medical literature, as it can lead to false positive results, patient stress, and additional unjustified interventions [9].

The analysis of modern scientific sources, clinical

recommendations and international strategic documents allowed us to determine that quaternary prevention in the 21st century is gaining not only theoretical, but also practical significance. In the context of the rapid development of medical technologies and the increasing availability of diagnostic methods, new challenges have emerged related to excessive medical intervention. That is why the modern view of quaternary prevention is associated with five key problems: hyperdiagnosis, polypharmacy, excessive screening, the need to adhere to the principles of evidence-based medicine and improving communication with the patient.

1. The problem of hyperdiagnosis. One of the central problems of modern medicine is hyperdiagnosis – the detection of conditions that would never lead to clinically

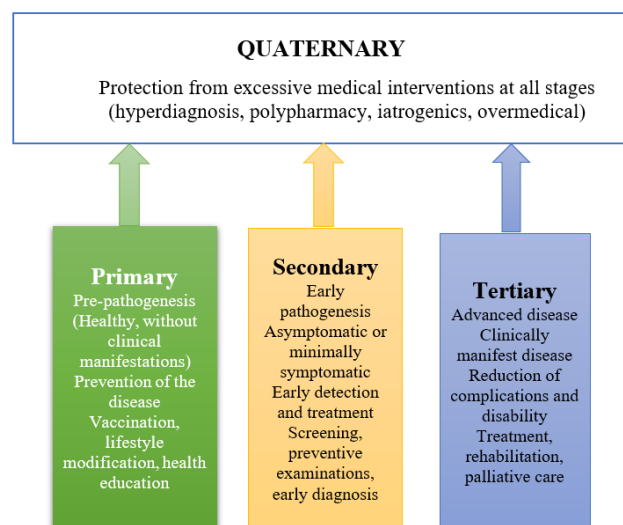


Fig. 1. Relationship between levels of prevention and stages of disease development. Quaternary prevention covers all stages of the disease and is aimed at preventing excessive medical interventions and iatrogenic complications

significant consequences for the patient. The development of highly sensitive instrumental and laboratory methods (MRI, CT, molecular diagnostics, genetic tests) has significantly increased the possibilities of early detection of pathology, but at the same time has contributed to an increase in the number of so-called “incidentals” – random findings, the clinical significance of which is questionable.

Hyperdiagnosis is manifested in:

- mass screening examinations without clear indications;
- expansion of diagnostic criteria (“lowering the thresholds” for establishing a diagnosis);
- formation of “soft” or borderline diagnoses;
- labeling practically healthy individuals as sick.

A classic example is mass PSA screening for prostate cancer, which leads to the detection of clinically insignificant forms of tumors. Some of these cases would never progress and would not affect the patient's life expectancy, but the very fact of establishing the diagnosis

Наукові огляди

often triggers a cascade of invasive procedures and treatments with the risk of complications (urinary incontinence, erectile dysfunction, psychological trauma).

International initiatives have demonstrated successful approaches to reducing unnecessary medical interventions. In particular, the Choosing Wisely program has shown positive effects in reducing unnecessary antibiotic prescribing for acute respiratory infections, without increasing adverse patient outcomes [10]. This highlights the importance of using evidence-based guidelines and standards as a P4 tool to optimize clinical practice.

From the standpoint of quaternary prevention, it is important not only to diagnose the disease, but also to assess whether this diagnosis will bring real benefit to the patient. Clinical thinking should include a critical analysis of the feasibility of each study, the ratio of risk and expected benefit, as well as the possibility of active surveillance instead of immediate intervention.

2. Polypharmacy as a challenge to patient safety.

Another significant problem is polypharmacy, which is especially common among the elderly and patients with multimorbidity. Taking five or more medications at the same time is associated with an increased risk of drug interactions, adverse reactions, falls, cognitive impairment, and hospitalizations.

The study found that the causes of polypharmacy are:

- fragmentation of medical care (different specialists prescribe drugs without coordination);
- lack of regular review of treatment regimens;
- focus exclusively on clinical guidelines for individual diseases without taking into account the patient's complex condition;
- patients' expectations of "mandatory" prescription of medications.

Polypharmacy – the simultaneous use of multiple medications – is also a major clinical challenge, especially among older adults. Scientific reviews and studies highlight that polypharmacy often leads to an increased risk of adverse events, including drug interactions, cognitive impairment, and increased mortality [11]. Experts believe that deprescribing (the gradual withdrawal of low-cost or dangerous medications) should become a standard component of clinical practice, as it not only reduces medication burden but also improves patients' quality of life [12].

Quantitative prevention involves the implementation of a systematic review of drug therapy (medication review) and deprescribing – rational cancellation of drugs whose benefit is questionable or minimal. A special role is played by the assessment of the patient's functional status, life expectancy, and quality of life priorities.

Results from long-term observational studies also support the importance of a systematic approach to optimizing pharmacotherapy. For example, one recent study demonstrated that deprescribing could significantly improve functional status in older adults without negatively affecting overall mortality or hospitalizations [13].

It is also important to pay attention to systemic

approaches to medication management that consider polypharmacy as an independent chronic condition that requires structured monitoring and risk assessment [14]. Such a perspective allows for a transition from reactive prescribing of drugs to proactive strategies for optimizing therapy, which meets modern requirements for the safety and effectiveness of medical care.

Thus, the refusal of unnecessary medications is not a sign of insufficient attention, but a manifestation of the doctor's professional responsibility.

3. Excessive screening and diagnostic interventions.

Screening is an effective tool for secondary prevention only if the principles of evidence are followed. However, in practice, there is often a tendency to conduct examinations without sufficient grounds.

Typical examples of excessive screening:

- performing CT or MRI for non-specific back pain without “red flags”;
- regular determination of tumor markers in healthy individuals;
- unjustified complex “check-ups” without individualization of indications.

Such a practice leads to the detection of random deviations that have no clinical significance, but become the basis for additional studies. This forms the so-called “cascade of excessive interventions”, which increases the risk of iatrogenic complications and financial burden.

According to the concept of quaternary prevention, each screening intervention must meet three criteria:

1. Availability of evidence of effectiveness.
2. Prevalence of benefits over potential harm.
3. Informed consent of the patient after explanation of possible consequences.

The problem of over-screening is not limited to laboratory tests or imaging studies. A number of clinical guidelines emphasize that screening programs should be targeted to groups of patients with a high prior probability of disease. Screening a broad population without proven benefit is not only a clinical but also an economic problem, as it increases the burden on the health care system and increases medical waste [15].

4. Evidence-based medicine as a tool for quaternary prevention. Analysis of international approaches shows that quaternary prevention is closely related to the principles of evidence-based medicine. The use of clinical recommendations from leading international organizations allows minimizing the risk of unjustified interventions.

An important role is played by the guidelines of:

- World Health Organization;
- U.S. Preventive Services Task Force;
- the international initiative Choosing Wisely.

The Choosing Wisely initiative deserves special attention, which forms lists of medical procedures and interventions that should not be used routinely. The format “Five things physicians and patients should question” contributes to the development of a culture of critical thinking among both doctors and patients.

The implementation of evidence-based approaches in the national healthcare system allows not only to improve

the quality of care, but also to reduce the number of unnecessary interventions.

5. Communication with the patient as a key component of quaternary prevention. One of the most complex components of quaternary prevention is communication with the patient. The modern model of interaction involves shared decision making, within which the doctor and the patient jointly evaluate possible options for action.

Effective communication includes:

- explaining the potential risks and limitations of diagnostic and therapeutic interventions;

- discussing alternatives, including active surveillance;
- overcoming the “culture of mandatory examination”;
- building trust and partnership.

The role of communication between the doctor and the patient in shared decision making deserves special attention. Current research emphasizes the importance of taking into account the values, preferences and expectations of patients when choosing an examination or treatment strategy, which is a key component of the P4 concept. Such an approach not only increases patient satisfaction, but also helps reduce the risk of unjustified medical interventions.

Table 1

Implementation of the principles of quaternary prevention in clinical practice taking into account statistics

Clinical situation	Potential risk	Approach P4	Result	Statistical data
Thyroid incidentaloma (incidental finding on MRI)	Overdiagnosis, invasive interventions, psychological anxiety	Refusal of unwarranted biopsy, dynamic observation	Invasive procedures and iatrogenics avoided	5–7% of incidental thyroid nodules on MRI are clinically significant; most (~93%) do not require intervention
Polypharmacy in an elderly patient (9 drugs)	Drug interactions, falls, cognitive impairment	Medication review, deprescribing, individualization of therapy	Reduced number of drugs, improved well-being	40–60% of patients ≥65 years old take ≥5 drugs; 25–30% have potentially harmful interactions
Acute nonspecific low back pain	Over-imaging (CT/MRI), “diagnostic cascade”	Refusal of early imaging without “red flags”, symptomatic therapy	Self-healing without additional interventions	Up to 30% of patients receive CT/MRI without clinical indications; only 1–5% have serious pathology
PSA screening without risk factors	Overdiagnosis, overtreatment, complications	Shared decision making, information about risks and alternatives	Informed decision taking into account individual risks	20–50% of prostate cancers detected by PSA are clinically insignificant; 25–30% of men are overtreated
Frequent determination of tumor markers in a healthy person	False positive results, anxiety, unnecessary examinations	Refusal of unjustified screening, orientation to evidence-based recommendations	Reduction of unnecessary tests	False positive tumor marker results in healthy persons occur in 10–15% of cases; ≥50% of examinations without clinical benefit
Prescribing antibiotics for viral infection	Antibiotic resistance, side effects	Explanation of viral etiology, symptomatic treatment	Recovery without antibiotics	30–50% of antibiotic prescriptions in primary care are unjustified; up to 20% of patients suffer from side effects

In many clinical situations, the decision to “refrain from intervention” is the safest and most rational. However, it requires a high level of professional confidence on the part of the doctor and the patient’s willingness to make an informed decision.

Statistical data confirm that most invasive or diagnostic interventions are excessive, especially in case of incidental findings and routine screenings. Polypharmacy and overprescription of drugs are one of the most common problems in geriatrics and family practice. The use of P4 principles allows reducing risks, increasing patient safety

and optimizing the use of health care system resources.

Overall, the concept of quaternary prevention is a scientifically sound and practically significant approach that allows reducing harm from medical interventions, ensuring rational use of resources and increasing patient safety. The implementation of P4 principles should be integrated into national health care strategies, medical education systems and clinical practice as a key element of modern health care.

The results obtained indicate that quaternary prevention is a response to the modern challenges of medicalization of

Наукові огляди

society. It integrates the principles of evidence, ethics and safety aimed at protecting the patient from excessive medical intervention.

The implementation of P4 requires:

- a change in clinical thinking;
- a systematic review of diagnostic and therapeutic strategies;
- improvement of the doctor's communication skills;
- support at the level of medical education and national health policy.

Thus, quaternary prevention forms a new paradigm of clinical practice, in which the priority is not the number of

interventions, but their feasibility, safety and real benefit for the patient.

Conclusion. Quaternary prevention is a modern ethical, clinical and socio-economic tool. Its integration into the daily practice of a doctor helps reduce the risks of overtreatment, improve the quality of medical care and form a culture of rational medical intervention that meets the world standards of modern medicine.

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

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article

References

1. World Health Organization. World report on ageing and health. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. World Bank. Ukraine: health system overview. Washington (DC): World Bank; 2023.
3. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles: Ukraine. Geneva: World Health Organization; 2018.
4. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2030. Geneva: World Health Organization; 2022.
5. Ministry of Health of Ukraine. Public Health System Development Strategy up to 2030. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2021.
6. Martins C, Godycki-Cwirko M, Heleno B, Brodersen J. Quaternary prevention: reviewing the concept. *Eur J Gen Pract.* 2018;24(1):106-11. DOI: 10.1080/13814788.2017.1422177.
7. Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ.* 2017;358:j3212. DOI: 10.1136/bmj.j3212.
8. Brownlee S, Chalkidou K, Doust J, Elshaug AG, Glasziou P, Heath I, et al. Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet.* 2017;390(10090):156-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32585-5.
9. Hung A, Kim YH, Pavon JM. Deprescribing in older adults with polypharmacy. *BMJ.* 2024;385:e074892. DOI: 10.1136/bmj-2023-074892.
10. Neuner-Jehle S. Choosing Wisely in patients with polypharmacy. *Praxis (Bern).* 2023;112(1):5-10. DOI: 10.1024/1661-8157/a003960.
11. Schiøtz ML, Frølich A, Jensen AK, Reuther L, Perrild H, Petersen TS, et al. Polypharmacy and medication deprescribing: a survey among multimorbid older adults in Denmark. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6(6):e00431. DOI: 10.1002/prp2.431.
12. Brisnik V, Vukas J, Jung-Sievers C, Lukaschek K, Alexander GC, Thiem U, et al. Deprescribing of antidepressants: development of indicators of high-risk and overprescribing using the RAND/UCLA Appropriateness Method. *BMC Med.* 2024;22(1):193. DOI: 10.1186/s12916-024-03397-w.
13. Leuchter RK, Sarkisian CA, Trotsky-Sirr R, Wei EK, Carrillo CA, Vangala S, et al. Choosing Wisely interventions to reduce antibiotic overuse in the safety net. *Am J Manag Care.* 2023;29(10):488-96. DOI: 10.37765/ajmc.2023.89367.
14. Langford AV, Warriach I, McEvoy AM, Karaim E, Chand S, Turner JP, et al. What do clinical practice guidelines say about deprescribing? A scoping review. *BMJ Qual Saf.* 2024;34(1):28-39. DOI: 10.1136/bmjqs-2024-017101.
15. Ruscin JM, Linnebur SA. Overview of pharmacologic therapy in older adults. In: *MSD Manual Professional Edition* [Internet]. Kenilworth (NJ): Merck & Co., Inc.; 2025 [cited 2026 Mar 7]. Available from: <https://www.msdmanuals.com>

Information about the authors

Chornenka Zhanetta – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Social Medicine and Health Care Organization, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: chornenka.zhanetta@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-2314-1976

Biduchak Anzhela – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Social Medicine and Public Health, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: biduchak.anzhela@bsmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-3475-1497

Відомості про авторів

Чорненко Жанетта – канд. мед. наук, доцент кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2314-1976

Бідучак Анжела – д-р мед. наук, доцент кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я, Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3475-1497.



*Дата першого надходження рукопису до видання: 19.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 03.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

ІНТЕГРАЦІЯ ЯК МОДЕЛЬ ТРАНСФОРМАЦІЇ СИСТЕМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я У ВІДПОВІДЬ НА КРИЗОВІ ПОДІЇ

Дячук М.Д.

Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Ключові слова: хронічні неінфекційні захворювання, здоров'я населення, медична допомога, фактори ризику, захворюваність, смертність, війна.

Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 2 (118). С. 135-141.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.22

E-mail: fls4man@gmail.com

Резюме. Руйнівний вплив кризових подій поглиблює проблеми здоров'я населення на тлі факторів ризику, відтоку медичних кадрів та пошкодження медичної інфраструктури, що вимагає заходів із зміцнення системи охорони здоров'я, зменшення фрагментації послуг, усунення бар'єрів між надавачами медичної допомоги та забезпечення її безперервності для пацієнта.

Мета дослідження – проаналізувати тягар захворювань населення світу та України станом на 2023 рік і моделі інтеграції в системі охорони здоров'я.

Матеріал і методи. Матеріали: дані результатів міжнародних і вітчизняних досліджень тягаря хвороб, детермінант здоров'я та основних аспектів інтегрованої медичної допомоги. Методи: бібліографічний, медико-статистичний, аналітичний, графічний, узагальнення.

Результати. Встановлено, що в структурі захворюваності й смертності населення світу переважають неінфекційні захворювання, які лише під час пандемії COVID-19 поступилися інфекційній патології. У 2023 році серед дорослого населення спостерігалось різке збільшення втрати років здорового життя внаслідок діабету, психічних розладів та ожиріння/надмірної ваги. Основними причинами смертності стали ішемічна хвороба серця, інсульт, хронічні обструктивні захворювання легень. В Україні, за даними загальнонаціонального опитування 2023 року, 41,3% респондентів мали хронічне захворювання, зокрема, гіпертонічну хворобу — 24,7%, цукровий діабет — 5,0%; хворіли на інсульт або мають наслідки інсульту 3,7% осіб. Проблеми з психічним здоров'ям відчували 48,5% респондентів. У структурі смертності українців 3-тє місце за причинами належало ураженням у зв'язку з конфліктами та тероризмом. Війна спричиняє обмеження доступу населення до медичної допомоги, руйнування медичної інфраструктури, міграцію та значне зменшення робочої сили. Інтеграція медичних послуг є однією з моделей трансформації медичної допомоги, аспектами якої є координація між постачальниками медичних послуг, розвиток міжсекторальної співпраці, використання економічно ефективних механізмів управління та активна роль менеджерів охорони здоров'я, орієнтованих на інтереси пацієнта.

Висновки. Інтегровані моделі медичної допомоги забезпечують безперервний комплекс послуг зі зміцнення здоров'я, профілактики хвороб, діагностики, лікування, реабілітації та паліативної допомоги протягом життя людини.

INTEGRATION AS A MODEL FOR TRANSFORMING HEALTHCARE SYSTEMS IN RESPONSE TO CRISIS EVENTS

Diachuk M.D.

Key words: chronic non-communicable diseases, population health, healthcare services, risk factors, morbidity, mortality, war.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 135-141.

Resume. The destructive impact of crisis events exacerbates population health problems against the background of risk factors, the outflow of healthcare personnel, and damage to medical infrastructure. This necessitates measures to strengthen healthcare systems, reduce fragmentation of services, eliminate barriers between healthcare providers, and ensure continuity of care for patients.

Aim of the study. To analyze the burden of disease among the global population and the population of Ukraine as of 2023 and models of the integration of

healthcare services within the healthcare system.

Material and methods. Data from international and national studies on the burden of disease, determinants of health, and key aspects of integrated healthcare; bibliographic, medical-statistical, analytical, graphical, and generalization methods.

Results. It was found that non-communicable diseases dominate the structure of morbidity and mortality worldwide, yielding to infectious diseases only during the COVID-19 pandemic. In 2023, a sharp increase in the loss of healthy life years among adults was observed due to diabetes, mental disorders, and obesity/overweight. The leading causes of mortality were ischemic heart disease, stroke, and chronic obstructive pulmonary disease. In Ukraine, according to a nationwide survey conducted in 2023, 41.3% of respondents reported having a chronic disease, including hypertension (24.7%), diabetes mellitus (5.0%), and a history or consequences of stroke (3.7%). Mental health problems were reported by 48.5% of respondents. In the mortality structure of the Ukrainian population, injuries related to conflicts and terrorism ranked third among the causes of death. War has led to reduced access to healthcare services, destruction of healthcare infrastructure, migration, and a significant reduction in the healthcare workforce. Integration of healthcare services is considered one of the models for transforming healthcare delivery. Its key components include coordination among healthcare providers, development of intersectoral collaboration, use of cost-effective management mechanisms, and the active role of healthcare managers focused on patient-centered care.

Conclusions. Integrated healthcare models ensure a continuous spectrum of services including health promotion, disease prevention, diagnosis, treatment, rehabilitation, and palliative care throughout the life course.

Вступ. Політика і стратегія світових систем охорони здоров'я впродовж останніх десятиліть сконцентровані на подоланні фрагментації, подрібненості, відокремленості в діяльності постачальників медичних послуг та усуненні адміністративних, інформаційних і фінансових бар'єрів між ними. Об'єднання та співпраця постачальників для надання медичної допомоги продиктовані необхідністю забезпечити безперервність медичної допомоги, своєчасний доступ пацієнтів до медичних послуг, уникнення їх дублювання та раціональне використання ресурсів охорони здоров'я. Використання інтеграції набуло своєї актуальності з огляду на значний тягар хвороб у населення та невтішні прогнози щодо його динаміки на найближчі 30 років [1].

Стратегія інтеграції ґрунтується на співпраці та партнерстві як структур всередині системи охорони здоров'я, так і названої системи з іншими секторами економічної діяльності та громадою, що забезпечують людям соціальний захист, якісну освіту, працевлаштування, доступне житло та здорове навколишнє середовище. Тим забезпечується орієнтація на якість життя людини, зокрема, збереження її здоров'я [2].

Дослідники відзначають невідповідність між зростаючим тягарем неінфекційних захворювань, зокрема поліморбідності, та пов'язаних з ними соціальних потреб, на тлі кризових подій у світі, та структурою систем охорони здоров'я, яка все ще зосереджена на гострому лікуванні та ринковій конкуренції. Слабкість сучасної інтеграційної системи

зумовлена, в першу чергу, відсутністю політики в охороні здоров'я, спрямованої на різні аспекти інтеграції [3].

В Україні невдалий досвід реформування сфери охорони здоров'я в довоєнний період, наслідки епідемії COVID-19, війна, розв'язана агресором, зміни в структурі захворюваності населення внаслідок міграції, психологічної напруги, підвищення травматизму, поглиблення демографічної кризи, руйнування закладів охорони здоров'я, зменшення кількості медичних працівників зумовили потребу в пошуку інших, адекватних ситуацій моделей функціонування системи охорони здоров'я. Міжнародні експерти пропонують використання удосконалених моделей інтеграції, що потребує наукових вітчизняних досліджень, розробки адаптованих до змін у системі механізмів інтеграції, у чому полягає актуальність та доцільність даної роботи.

Мета дослідження – проаналізувати тягар захворювань населення світу та України станом на 2023 рік та моделі інтеграції в системі охорони здоров'я.

Матеріал і методи. Матеріали: дані результатів міжнародних і вітчизняних досліджень тягара хвороб, детермінант здоров'я та основних аспектів інтегрованої медичної допомоги. Методи: бібліографічний, медико-статистичний, аналітичний, графічний, узагальнення.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними останнього актуального дослідження Глобального тягара захворювань (GBD) за 2023 рік, у світі відбувається швидкий прогрес у зниженні

Наукові огляди

захворюваності населення на інфекційні хвороби, після пікового рівня у 2021 році захворюваності на COVID-19, коли чисельність випадків досягла 2,28 млрд, що еквівалентно стандартизованому за віком показнику захворюваності 28 955,3 випадків на 100 тис. населення. Але у 2023 році відбулось повернення до закономірностей розвитку хвороб у період до пандемії, і тому констатувалось переважання в структурі неінфекційних захворювань, різке збільшення втрати років здорового життя внаслідок діабету, психічних розладів та ожиріння/надмірної ваги у дорослих. У структурі неінфекційної захворюваності також привертають увагу п'ять нових причин: виразковий коліт; хвороба Крона; захворювання щитоподібної залози; інші ендокринні, метаболічні, кров'яні та імунні розлади; ураження електричним струмом. У дітей розлади здоров'я новонароджених, інфекції нижніх дихальних шляхів та діарейні захворювання залишаються серед 10 основних причин втрати здоров'я. Важливими є порушення здоров'я, пов'язані зі сексуальним насильством у дитинстві, а серед дорослих – із насильством з боку інтимного партнера та впливом свинцю [4].

Тривалість життя повернулася до допандемічного рівня в більшості країн, після того, як внаслідок COVID-19 світ втратив 18 млн людей. Основні причини смерті у світі у 2023 році за стандартизованими за віком показниками смертності на 100 тис. осіб усіх статей за рейтинговими показниками виглядають таким чином (табл. 1) [5]:

Таблиця 1

Структура смертності населення світу за нозологіями та рейтинговими місцями у 2023 році (за даними Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2025)

Причина смерті	Рангове місце в структурі
Ішемічна хвороба серця	1
Інсульт	2
Хронічне обструктивне захворювання легень	3
Респіраторні інфекції (материнські, неонатальні, діарейні), туберкульоз, кір, рак шлунка	4
Неонатальні хвороби	5
Хвороба Альцгеймера	6
Рак легень	7
Діабет	8
Хронічна хвороба нирок	9
Гіпертонічна хвороба серця	10

Усунення факторів ризику, зокрема, провідних у 2023 році, таких як забруднення повітря, куріння, та метаболічних ризиків - високого систолічного артеріального тиску, високого рівня цукру в крові та високого індексу маси тіла (ожиріння/надмірна вага),

може щороку вдвічі скоротити кількість втрат здорових років життя населення. До основних факторів ризику, які значним чином детермінували здоров'я у 2023 році, залишалися також низька маса тіла при народженні, дисфункція нирок, високий рівень холестерину, порушення розвитку дитини, вплив свинцю. Загалом зазначені фактори ризику можна згрупувати в метаболічні, фактори навколишнього середовища та поведінкові фактори [6].

Найбільш складними й трагічними викликами для здоров'я населення, які посилюються у 21-му столітті, стали збройні конфлікти. З 2014 року у світі відбувається найбільша кількість збройних конфліктів після завершення другої світової війни. Війни та збройні конфлікти здійснюють значний раптовий і довготривалий вплив на здоров'я як учасників бойових дій, так і мирних жителів. Наслідки війни дослідники вважають катастрофою для здоров'я людства [7].

Найчастішими пошкодженнями військовозобов'язаних під час збройних конфліктів є мінно-вибухові травми. Переважають комбіновані пошкодження, серед яких ураження кінцівок становлять 34,78-65,22% випадків (залежно від кінцівки), 40,5% випадків – ураження акустичної системи, 7,9%-17,7% випадків – черепно-мозкові травми, 10,85% випадків –травми кісток і м'яких тканин обличчя. Наслідками мінно-вибухових ушкоджень стають різні прояви посттравматичного стресу: тривожний, астеничний, дисфоричний, соматоформний синдроми. Вони виявляються в 38,8% військовослужбовців, які отримали поранення [8].

Широкомасштабне вторгнення агресора в Україну, за даними ООН станом на 2023 рік, свідчили про 10 тис. жертв серед цивільного населення України, з них понад 560 дітей. Збільшення кількості травм, пов'язаних з війною, зумовило збільшення попиту на хірургічну допомогу, донорську кров, інфекційний контроль, запобігання антимікробній резистентності, послуги з психічного здоров'я та реабілітацію[9].

За даними загальнонаціонального дослідження шляхом соціологічного опитування, у 2023 році, з усіх респондентів 41,3% зазначили, що вони мають хронічне або довготривале захворювання; мають гіпертонічну хворобу 24,7% осіб, цукровий діабет - 5,0% опитаних, хворіли на інсульт або мають наслідки інсульту 3,7% респондентів. Майже половина (48,5%) респондентів відчували ті чи інші прояви проблем із психічним здоров'ям. Факторами ризику впливу на здоров'я респонденти відзначили як найбільш негативні психологічну напругу (59,5% у 2023 році проти 8,9% у 2017 році), шкідливі звички (20,8% у 2023 році проти 2,1% у 2017 році) та неухважність до самого себе (20,3% проти 9,3% у 2017 році) [10].

Дослідження визначили рангову та нозологічну структуру 10 основних причин смерті населення України серед усіх вікових груп у 2023 році (табл. 2) [11].

Тобто, на відміну від аналогічної структури смертності населення світу, серед українців 3-тє місце

за причинами належить ураженням у зв'язку з конфліктами і тероризмом, що загалом непритаманне населенню усього світу.

Таблиця 2

Структура смертності населення України за нозологіями та рейтинговими місцями в 2023 році (за даними Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2025)

Причина смерті	Рангове місце в структурі
Ішемічна хвороба серця	1
Церебро-васкулярні хвороби	2
Конфлікти і тероризм	3
Хвороба Альцгеймера	4
Цироз та інші хвороби печінки	5
Рак трахеї, бронхів, легень	6
Кардіоміопатія і міокардит	7
Рак товстої і прямої кишки	8
Самоушкодження	9
Хронічне обструктивне захворювання легень	10

Це ж джерело приводить 10 основних факторів ризику, що впливають на кількість втрачених років життя українців з поправкою на тривалість інвалідизації (DALY) у 2023 р. Провідними факторами ризику визначені високий систолічний тиск, дієтичні ризики, тютюновий дим, а також високий рівень холестерину в крові, високий індекс маси тіла, забрудненість повітря, високий рівень споживання алкоголю, дисфункція нирок, високий рівень глюкози в крові, інші екологічні ризики. Тобто, фактори ризику можна згрупувати в метаболічні, поведінкові та екологічні, що характерно для населення України, як і для населення усього світу.

Окрім жертв і поранень, збройні конфлікти призводять до руйнування систем громадського здоров'я, погіршення доступу до медичної допомоги в зв'язку з проблемами безпеки, розриву ланцюгів постачання, зміни місця проживання та працевлаштування медичних працівників. Лише за перший рік війни в Україні задокументовано 334 напади на 267 закладів охорони здоров'я, з них 230 об'єктів пошкоджено та 37 зруйновано. Найчастіше об'єктами нападу були загальні лікарні, амбулаторії первинної медичної допомоги, відділення невідкладної допомоги та дитячі лікарні [12].

За аналітичними даними Коаліції «Захист здоров'я в умовах конфлікту», у 2023 році в умовах війни в Україні сталося 192 інциденти, коли заклади охорони здоров'я були пошкоджені або зруйновані, сталося 36 їх захопленнь російськими збройними силами; ворогом вбито 109 медичних працівників, зафіксовано 394 випадки насильства або перешкоджання наданню медичної допомоги в 16 областях України [13].

Отже, ситуація, що склалася в Україні у воєнні роки стосовно здоров'я населення, значно підвищила навантаження на систему охорони здоров'я. Підходом

до виходу з кризової ситуації слід вважати зміцнення системи охорони здоров'я шляхом проактивного реагування на детермінанти здоров'я та найбільш поширені проблеми війни, що торкаються здоров'я. Це фізичні травми, психічне здоров'я, неінфекційні захворювання, здоров'я дитини, сексуальне, репродуктивне та материнське здоров'я, інфекційні хвороби. Для військовослужбовців, ветеранів війни, мирного населення необхідно підвищення доступності медичної допомоги, розвиток реабілітації, паліативної допомоги та соціальної підтримки, а для системи охорони здоров'я – довгострокові інвестиції у відновлення медичної інфраструктури та кадрового забезпечення, профілактичні технології для збереження здоров'я населення, оскільки профілактика зменшує обсяг дороговартісних лікувально-діагностичних послуг.

Тобто, послуги охорони здоров'я повинні безперервно трансформуватися в нових умовах; на історичному етапі, який зараз триває, ВООЗ вбачає таку трансформацію у використанні моделей інтегрованих медичних послуг. Інтегровані медичні послуги розуміють як такі, що забезпечують людині безперервний комплекс заходів із зміцнення здоров'я, профілактики захворювань, діагностики, лікування хвороб, реабілітації та паліативної допомоги, скоординованих на різних рівнях і в місцях надання медичної допомоги, в межах і за межами сектору охорони здоров'я та відповідно до потреб людей протягом усього життя [14].

Моделі інтегрованої системи охорони здоров'я відрізняються декількома аспектами. Один з них – пацієнт-орієнтована медична допомога. ВООЗ запропонувала й розробила Глобальну стратегію інтегрованих систем догляду, орієнтованих на людей, на 2016-2026 роки, яка включає покращення доступу до медичної допомоги шляхом включення організаційних механізмів, та активне залучення користувачів медичних послуг – пацієнтів. Краща медична грамотність та самообслуговування пацієнтів, спільне з медичним працівником ухвалення рішень, використання обома сторонами електронних медичних записів доповнюють заходи з догляду, підвищують задоволеність пацієнтів одержаними послугами, сприяють підвищенню їх ефективності та зниженню загальних витрат на охорону здоров'я [15].

Ще один аспект – безперервність догляду за споживачами медичних послуг. В інтегрованих системах вона забезпечується механізмом координації між кількома постачальниками або командами. Ефективними інструментами координації можуть бути обрані клінічні рекомендації, протоколи, залучення координаторів і кейс-менеджерів, спільне використання електронних медичних записів і планів медичної допомоги, міжпрофесійне навчання медичних працівників, мультидисциплінарні команди [16-19].

Ще один важливий аспект інтегрованої допомоги – партнерство між професіоналами, створення компетентної робочої сили як пріоритету на шляху

Наукові огляди

досягнення максимального охоплення громадян послугами охорони здоров'я на всіх рівнях системи та в співпраці між різними організаціями і секторами. Кадри інтегрованої допомоги включають, крім медичних працівників, фахівців соціального забезпечення, а також, залежно від місцевого контексту громади, працівників інших служб, наприклад, поліціантів, освітян, співробітників житлового сектору та інших [20, 21].

Фінансові стимули вважаються необхідними для полегшення інтеграції медичної допомоги та покращення результатів охорони здоров'я. Забезпечення інтеграції медичної допомоги вимагає врахування постійного дефіциту ресурсів, зокрема, фінансових, в якому перебуває система охорони здоров'я України. Потенціал інтегрованих систем догляду має бути економічно ефективними, з цією метою дослідники визнають напрям скорочення цілодобової госпіталізації та амбулаторне лікування [22].

Оцінка ефективності інтегрованої медичної допомоги може проводитись за п'ятьма індикаторами, зміст яких ідентифікує: задоволеність пацієнтів і якість їх життя; наслідки для здоров'я; користування медичними послугами; фінансові результати [23].

Досягнення інтегрованої допомоги вимагає, щоб менеджери охорони здоров'я та інших дотичних секторів, які займаються плануванням, фінансуванням і наданням медичних і соціальних послуг, мали спільне бачення, використовували можливості адекватно й узгоджено реагувати на поточні виклики, демонстрували поєднання технічного досвіду, адаптивних стратегій і сильних навичок міжособистісного спілкування, керуючись центральним організаційним принципом – інтересами пацієнта [24].

Висновки

1. Результатами дослідження встановлено, що станом на 2023 рік у здоров'ї населення світу відзначається зростання загального тягаря хвороб на тлі кризових подій та детермінованих чинників ризику захворювань. Наслідками стає перенавантаженість систем охорони здоров'я, їх неспроможність забезпечити доступність, послідовність, безперервність медичної допомоги пацієнтам. Виникає

необхідність трансформації систем, зокрема, за моделями інтеграції медичної допомоги.

2. Показано, що обґрунтування та запровадження інтеграції у сферу охорони здоров'я запропоновано авторитетними міжнародними інституціями, досвід яких може бути покладено в основу розробки вітчизняних моделей як таких, що забезпечують безперервне надання послуг населенню зі зміцнення здоров'я та збереження здоров'я, профілактики захворювань, діагностики, лікування хвороб, реабілітації та паліативної допомоги, скоординованих на різних рівнях і в різних місцях надання медичної допомоги, відповідно до потреб людей протягом усього життя.

3. Удосконалення системи охорони здоров'я вимагає моделей інтеграції за різними аспектами: розвитку пацієнт-орієнтованої медичної допомоги; координації між кількома постачальниками або командами з надання медичних послуг; створення компетентної робочої сили в складі працівників сфери охорони здоров'я та працівників інших служб громади й секторів економіки на умовах їх співпраці та партнерства; використання економічно ефективних механізмів інтеграції та оцінки ефективності інтегрованих моделей догляду.

4. З'ясовано, що лідери й менеджмент закладів охорони здоров'я та інших дотичних до медичної системи громадських і державних інституцій мають очолити розвиток моделей інтеграції медичної допомоги, адекватно й узгоджено реагуючи на поточні виклики та використовуючи сильні навички міжособистісного спілкування, на користь інтересів пацієнта.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці вітчизняних моделей інтеграції медичної допомоги з огляду на результати проведеного аналізу та з урахуванням особливостей національної системи охорони здоров'я в період зовнішніх несприятливих викликів для здоров'я населення.

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.

Список літератури

1. World Health Organization. Integrating health services [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [cited 2026 March 08]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/primary-health-care-conference/linkages.pdf>
2. Rohwer A, Toews I, Uwimana-Nicol J, Nyirenda JLZ, Niyibizi JB, Akiteng AR, et al. Models of integrated care for multi-morbidity assessed in systematic reviews: a scoping review. BMC Health Serv Res. 2023 Aug 23;23(1):894. DOI: 10.1186/s12913-023-09894-7.
3. Garattini L, Badinella Martini M, Nobili A. Integrated care in Western Europe: a wise solution for the future? Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2022 Jul;22(5):717-21. DOI: 10.1080/14737167.2022.2046465.
4. Health progress in a post-COVID-19 world. Lancet. 2025;406(10513):1701. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01947-6.
5. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease 2023: findings from the GBD 2023 study [Internet]. Seattle (WA): IHME; 2025. Available from: https://www.healthdata.org/sites/default/files/2025-10/GBD_2023_Booklet_Final_2025.10.17.pdf
6. Burden of 375 diseases and injuries, risk-attributable burden of 88 risk factors, and healthy life expectancy in 204 countries and territories, including 660 subnational locations, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. Lancet. 2025 Oct 18;406(10513):1873-1922. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01637-X.

7. Razum O, Wandschneider L. Public health and war: hope among the horrors? *Am J Public Health*. 2023;113(2):133-35. DOI: 10.2105/AJPH.2022.307168.
8. Horachuk VV, Krut AH, Kononov OYe. Availability of rehabilitation for victims of mine-explosive injury in the conditions of territorial community. *Wiad Lek*. 2024;77(5):926-31. DOI: 10.36740/WLek202405107.
9. Samet JM. War and population health: there is no metric for the horror. *Popul Health Metr*. 2024;22(1):1. DOI: 10.1186/s12963-023-00321-x.
10. Індекс здоров'я. Україна-2023: результати загальнонаціонального дослідження [Internet]. Київ; 2024. 198 с. Доступно: https://healthindex.com.ua/HI_Report_UA_2023.pdf
11. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Ukraine profile [Internet]. Seattle (WA): IHME, University of Washington; 2025 [cited 2026 Mar 10]. Available from: <https://www.healthdata.org/research-analysis/health-by-location/profiles/ukraine>
12. Barten DG, Tin D, Granholm F, Rusnak D, van Osch F, Ciottone G. Attacks on Ukrainian healthcare facilities during the first year of the full-scale Russian invasion of Ukraine. *Confl Health*. 2023;17(1):57. DOI: 10.1186/s13031-023-00557-2.
13. Коаліція «Захист здоров'я в умовах конфлікту». Україна. Насильство проти охорони здоров'я 2023 [Internet]. 2024. 8 с. Доступно: <https://insecurityinsight.org/wp-content/uploads/2024/06/2023-SHCC-Ukraine-UK.pdf>
14. World Health Organization. Service organization and integration [Internet]. Geneva: WHO. Available from: <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/clinical-services-and-systems/service-organizations-and-integration>
15. World Health Organization. Global strategy on integrated people-centred health services 2016-2026: executive summary [Internet]. Geneva: WHO; 2015. Available from: <https://interprofessional.global/wp-content/uploads/2019/11/WHO-2015-Global-strategy-on-integrated-people-centred-health-services-2016-2026.pdf>
16. Shirey MR, Selleck CS, White-Williams C, Talley M, Harper DC. Interprofessional collaborative practice model to advance population health. *Popul Health Manag*. 2021;24(1):69-77. DOI: 10.1089/pop.2019.0194.
17. Kinard T, Brennan-Cook J, Johnson S, Long A, Yeatts J, Halpern D. Effective care transitions: reducing readmissions to improve patient care and outcomes. *Prof Case Manag*. 2024;29(2):54-62. DOI: 10.1097/NCM.0000000000000687.
18. Carron T, Domeisen Benedetti F, Fringer A, Fierz K, Peytremann-Bridevaux I. Integrated care models in Swiss primary care: an embedded multiple case study. *J Eval Clin Pract*. 2023;29(6):1025-38. DOI: 10.1111/jep.13891.
19. Khatri R, Endalamaw A, Erku D, Wolka E, Nigatu F, Zewdie A, et al. Continuity and care coordination of primary health care: a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):750. DOI: 10.1186/s12913-023-09718-8.
20. Stein KV, Goodwin N, Aldasoro E, Miller R. The integrated care workforce: what does it need? Who does it take? *Int J Integr Care*. 2023;23(3):1-3. DOI: 10.5334/ijic.7686.
21. Stein KV, Goodwin N, Aldasoro E, Miller R. The integrated care workforce – why is nobody interested? *Int J Integr Care*. 2023;23(Suppl 1):719. DOI: 10.5335/ijic.ICIC23719.
22. Yordanov D, Oxholm AS, Prætorius T, Kristensen SR. Financial incentives for integrated care: a scoping review and lessons for evidence-based design. *Health Policy*. 2024;141:104995. DOI: 10.1016/j.healthpol.2024.104995.
23. Baxter S, Johnson M, Chambers D, Sutton A, Goyder E, Booth A. The effects of integrated care: a systematic review of UK and international evidence. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):350. DOI: 10.1186/s12913-018-3161-3.
24. Sriharan A, Sekercioglu N, Mitchell C, Senkaiahliyan S, Hertelendy A, Porter T, et al. Leadership for AI transformation in health care organization: scoping review. *J Med Internet Res*. 2024;26:e54556. DOI: 10.2196/54556.

References

1. World Health Organization. Integrating health services [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [cited 2026 March 08]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/primary-health-care-conference/linkages.pdf>
2. Rohwer A, Toews I, Uwimana-Nicol J, Nyirenda JLZ, Niyibizi JB, Akiteng AR, et al. Models of integrated care for multi-morbidity assessed in systematic reviews: a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2023 Aug 23;23(1):894. DOI: 10.1186/s12913-023-09894-7.
3. Garattini L, Badinella Martini M, Nobili A. Integrated care in Western Europe: a wise solution for the future? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022 Jul;22(5):717-21. DOI: 10.1080/14737167.2022.2046465.
4. Health progress in a post-COVID-19 world. *Lancet*. 2025;406(10513):1701. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01947-6.
5. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease 2023: findings from the GBD 2023 study [Internet]. Seattle (WA): IHME; 2025. Available from: https://www.healthdata.org/sites/default/files/2025-10/GBD_2023_Booklet_Final_2025.10.17.pdf
6. Burden of 375 diseases and injuries, risk-attributable burden of 88 risk factors, and healthy life expectancy in 204 countries and territories, including 660 subnational locations, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet*. 2025 Oct 18;406(10513):1873-1922. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01637-X.
7. Razum O, Wandschneider L. Public health and war: hope among the horrors? *Am J Public Health*. 2023;113(2):133-35. DOI: 10.2105/AJPH.2022.307168.
8. Horachuk VV, Krut AH, Kononov OYe. Availability of rehabilitation for victims of mine-explosive injury in the conditions of territorial community. *Wiad Lek*. 2024;77(5):926-31. DOI: 10.36740/WLek202405107.
9. Samet JM. War and population health: there is no metric for the horror. *Popul Health Metr*. 2024;22(1):1. DOI: 10.1186/s12963-023-00321-x.
10. Індекс здоров'я. Україна-2023: результати загальнонаціонального дослідження [Health Index. Ukraine-2023: results of a nationwide study] [Internet]. Kyiv; 2024. 198 p. Available from: https://healthindex.com.ua/HI_Report_UA_2023.pdf (in Ukrainian).
11. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Ukraine profile [Internet]. Seattle (WA): IHME, University of Washington; 2025 [cited 2026 Mar 10]. Available from: <https://www.healthdata.org/research-analysis/health-by-location/profiles/ukraine>
12. Barten DG, Tin D, Granholm F, Rusnak D, van Osch F, Ciottone G. Attacks on Ukrainian healthcare facilities during the first year of the full-scale Russian invasion of Ukraine. *Confl Health*. 2023;17(1):57. DOI: 10.1186/s13031-023-00557-2.
13. Коаліція «Захист здоров'я в умовах конфлікту». Україна. Насильство проти охорони здоров'я 2023 [Coalition "Health Protection in Conflict". Ukraine. Violence against Health Care 2023] [Internet]. 2024. 8 p. Available from:

Наукові огляди

<https://insecurityinsight.org/wp-content/uploads/2024/06/2023-SHCC-Ukraine-UK.pdf>

14. World Health Organization. Service organization and integration [Internet]. Geneva: WHO. Available from: <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/clinical-services-and-systems/service-organizations-and-integration>

15. World Health Organization. Global strategy on integrated people-centred health services 2016-2026: executive summary [Internet]. Geneva: WHO; 2015. Available from: <https://interprofessional.global/wp-content/uploads/2019/11/WHO-2015-Global-strategy-on-integrated-people-centred-health-services-2016-2026.pdf>

16. Shirey MR, Selleck CS, White-Williams C, Talley M, Harper DC. Interprofessional collaborative practice model to advance population health. *Popul Health Manag.* 2021;24(1):69-77. DOI: 10.1089/pop.2019.0194.

17. Kinard T, Brennan-Cook J, Johnson S, Long A, Yeatts J, Halpern D. Effective care transitions: reducing readmissions to improve patient care and outcomes. *Prof Case Manag.* 2024;29(2):54-62. DOI: 10.1097/NCM.0000000000000687.

18. Carron T, Domeisen Benedetti F, Fringer A, Fierz K, Peytremann-Bridevaux I. Integrated care models in Swiss primary care: an embedded multiple case study. *J Eval Clin Pract.* 2023;29(6):1025-38. DOI: 10.1111/jep.13891.

19. Khatri R, Endalamaw A, Erku D, Wolka E, Nigatu F, Zewdie A, et al. Continuity and care coordination of primary health care: a scoping review. *BMC Health Serv Res.* 2023;23(1):750. DOI: 10.1186/s12913-023-09718-8.

20. Stein KV, Goodwin N, Aldasoro E, Miller R. The integrated care workforce: what does it need? Who does it take? *Int J Integr Care.* 2023;23(3):1-3. DOI: 10.5334/ijic.7686.

21. Stein K, Goodwin N, Aldasoro E, Miller R. The integrated care workforce – why is nobody interested? *Int J Integr Care.* 2023;23(Suppl 1):719. DOI: 10.5335/ijic.ICIC23719.

22. Yordanov D, Oxholm AS, Prætorius T, Kristensen SR. Financial incentives for integrated care: a scoping review and lessons for evidence-based design. *Health Policy.* 2024;141:104995. DOI: 10.1016/j.healthpol.2024.104995.

23. Baxter S, Johnson M, Chambers D, Sutton A, Goyder E, Booth A. The effects of integrated care: a systematic review of UK and international evidence. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):350. DOI: 10.1186/s12913-018-3161-3.

24. Sriharan A, Sekercioglu N, Mitchell C, Senkaiahliyan S, Hertelendy A, Porter T, et al. Leadership for AI transformation in health care organization: scoping review. *J Med Internet Res.* 2024;26:e54556. DOI: 10.2196/54556.

Відомості про автора

Дячук М.Д. — канд. мед. наук, завідувач операційного відділення з рентген-хірургічним блоком, лікар-уролог, Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна.

E-mail: f1s4man@gmail.com

orcid.org/0000-0003-0390-4489

Information about the author

Diachuk Mykhailo— Ph.D., Head of the Department of Operations with X-ray Surgical Unit, Urologist, State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine.

E-mail: f1s4man@gmail.com

orcid.org/0000-0003-0390-4489



Дата першого надходження рукопису до видання: 19.03.2026 р.

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 02.04.2026 р.

Дата публікації: 26.05.2026 р.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КИСЛОТНИХ НАПОЇВ НА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЕМАЛІ ЗУБІВ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ЩОДО ЇЇ ЗМІЦНЕННЯ

Ватаманюк Н.В., Струк Б.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: резистентність емалі зубів, кислотні напої, підсолоджені напої, демінералізація емалі, карієс зубів, ремінералізація емалі, профілактика стоматологічних захворювань, тверді тканини зуба.

Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 2 (118). С. 142-147.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.23

E-mail:
vatamaniuk.nataliia@bsmu.edu.ua

Резюме. Мета дослідження – вивчити сучасні наукові тенденції щодо особливостей впливу кислотних напоїв на резистентність емалі зубів, а також визначити взаємозв'язок між частотою їх вживання, станом твердих тканин зубів, рівнем гіперестезії та карієсрезистентністю.

Матеріал і методи

Здійснити систематичний пошук і опрацювання наукових джерел з подальшим аналізом даних щодо результативності лікувально-профілактичних підходів у пацієнтів, які вживають кислотні напої та визначено взаємозв'язок між частотою їх вживання, станом твердих тканин зубів, рівнем гіперестезії та карієсрезистентністю.

Результати. Проаналізовано доступні наукові джерела літератури та узагальнено дані щодо сучасних підходів до профілактики та корекції порушень резистентності емалі зубів у осіб, які регулярно вживають підсолоджені напої. Встановлено, що розвиток демінералізаційних змін емалі значною мірою пов'язаний із частим споживанням напоїв, які містять кислоти та цукри, що призводить до зниження мінеральної стійкості твердих тканин зубів. Доведено, що проведення профілактичних заходів без урахування впливу харчових факторів, зокрема регулярного вживання підсолоджених напоїв, є недостатньо ефективним. Комплексний підхід до профілактики, який передбачає модифікацію харчових звичок, використання ремінералізувальних засобів та підвищення рівня гігієни порожнини рота, має важливе значення для збереження структури емалі та запобігання розвитку каріозних уражень.

Висновки. Проведений аналіз наукових джерел свідчить, що регулярне вживання підсолоджених напоїв є важливим фактором ризику зниження резистентності емалі зубів та розвитку демінералізаційних змін. Кислоти та цукри, що входять до складу таких напоїв, сприяють порушенню мінерального балансу емалі та підвищують імовірність виникнення каріозних уражень. Доведено, що ефективна профілактика повинна передбачати комплексний підхід, який включає обмеження частоти споживання підсолоджених напоїв, дотримання належної гігієни порожнини рота та застосування ремінералізувальних засобів. Реалізація таких лікувально-профілактичних заходів сприяє підвищенню стійкості емалі до дії кислотних факторів і зменшує ризик розвитку патологічних змін твердих тканин зубів.

A STUDY OF THE EFFECTS OF ACIDIC BEVERAGES ON TOOTH ENAMEL RESISTANCE AND THE EFFECTIVENESS OF PREVENTIVE MEASURES FOR ITS STRENGTHENING

Vatamaniuk N.V., Struk B.V.

Key words: tooth enamel resistance, acidic beverages, sweetened beverages, enamel demineralization, dental caries, enamel remineralization, prevention of dental diseases, hard tooth tissues.

Bukovinian Medical Herald. 2026.

Resume. Aim of the study is to examine current scientific trends regarding the effects of acidic beverages on tooth enamel resistance and to determine the relationship between the frequency of their consumption, the condition of tooth hard tissues, the level of hyperesthesia, and caries resistance.

Materials and Methods. A systematic search and review of scientific sources was conducted, followed by an analysis of data on the effectiveness of therapeutic and preventive approaches in patients who consume acidic beverages, and the relationship between the frequency of their consumption, the condition of hard dental tissues, the level of hypersensitivity, and caries resistance was determined.

Наукові огляди

V. 30, № 2 (118). P. 142-147.

Results. Available scientific literature was analyzed, and data on current approaches to the prevention and correction of tooth enamel resistance disorders in individuals who regularly consume sweetened beverages were summarized. It was established that the development of demineralization changes in enamel is largely associated with frequent consumption of acidic and sugary beverages, leading to a decrease in the mineral resistance of hard dental tissues. It has been proven that preventive measures that do not account for the influence of dietary factors, particularly the regular consumption of sweetened beverages, are insufficiently effective. A comprehensive approach to prevention, which involves modifying dietary habits, using remineralizing agents, and improving oral hygiene, is essential for preserving enamel structure and preventing the development of carious lesions.

Conclusions. An analysis of scientific sources indicates that regular consumption of sweetened beverages is a significant risk factor for reduced tooth enamel resistance and the development of demineralization. The acids and sugars in such beverages disrupt the mineral balance of enamel, increasing the risk of caries. It has been proven that effective prevention requires a comprehensive approach, which includes limiting the frequency of consumption of sweetened beverages, maintaining proper oral hygiene, and using remineralizing agents.

Вступ. У сучасній терапевтичній стоматології проблема збереження резистентності емалі зубів посідає одне з провідних місць, оскільки емаль є основним захисним бар'єром твердих тканин зуба від дії карієсогенних і некарієсогенних чинників. Порушення мінеральної рівноваги емалі під впливом екзогенних кислот призводить до зниження її кислотостійкості, розвитку ерозивних уражень, підвищеної чутливості зубів та створює передумови для прогресування карієсу [1,2].

Мета дослідження – вивчити сучасні наукові тенденції щодо особливостей впливу кислотних напоїв на резистентність емалі зубів, а також визначити взаємозв'язок між частотою їх вживання, станом твердих тканин зубів, рівнем гіперестезії та карієсрезистентністю.

Матеріал і методи

Здійснити систематичний пошук і опрацювання наукових джерел з подальшим аналізом даних щодо результативності лікувально-профілактичних підходів у пацієнтів, які вживають кислотні напої та визначено взаємозв'язок між частотою їх вживання, станом твердих тканин зубів, рівнем гіперестезії та карієсрезистентністю.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними численних досліджень, упродовж останніх десятиліть спостерігається суттєве зростання споживання кислотних напоїв, зокрема газованих безалкогольних напоїв, енергетиків, фруктових соків та спортивних напоїв [1, 2]. Більшість із цих напоїв характеризується низьким рівнем рН, високою титрованою кислотністю та значним ерозивним потенціалом, що зумовлює їхню здатність викликати демінералізацію емалі навіть за короткочасного впливу [3,4].

Доведено, що регулярний контакт кислотних напоїв з поверхнею зубів призводить до вимивання іонів кальцію та фосфору з кристалічної решітки гідроксіапатиту, порушення процесів природної ремінералізації та прогресуючого зниження

резистентності емалі [5]. Низка експериментальних досліджень показала, що навіть розведені безалкогольні напої здатні зменшувати мікротвердість емалі та змінювати її поверхневу морфологію [6].

Особливої актуальності дана проблема набуває серед осіб молодого віку, зокрема студентської молоді. Певна категорія населення характеризується підвищеним рівнем споживання кислотних і цукровмісних напоїв, що часто поєднується з нерегулярним харчуванням та недостатньою увагою до профілактики стоматологічних захворювань [7]. За даними клінічних спостережень, у молодих осіб частіше виявляються початкові прояви ерозивних уражень емалі, які на ранніх етапах мають безсимптомний перебіг [8].

Клінічно, ерозія емалі на початкових стадіях проявляється втратою природного блиску, матовістю поверхні та підвищенням її проникності. Подальше прогресування процесу супроводжується розвитком гіперестезії зубів, що значно знижує якість життя пацієнтів і ускладнює проведення гігієнічних процедур [9,10]. Доведено, що демінералізована емаль є більш уразливою до дії карієсогенних факторів, що сприяє зростанню показників індексу КПВ навіть у молодому віці [11,12].

Важливу роль у підтриманні мінерального гомеостазу емалі відіграє ротова рідина, мінералізуючий потенціал якої може значно варіювати залежно від віку, харчових звичок та функціонального стану організму [13]. Порушення рівноваги між демінералізацією та ремінералізацією, зумовлене частим кислотним навантаженням, призводить до виснаження захисних властивостей слини та прогресування ерозивних процесів [14].

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених кислотній ерозії емалі, більшість із них має або суто експериментальний, або виключно клінічний характер [15]. При цьому недостатньо уваги приділяється комплексному підходу, який поєднує аналіз харчових звичок, клінічну оцінку стану твердих

тканин зубів та експериментальне моделювання кислотного впливу в умовах, наближених до фізіологічних [16,17].

Особливо перспективним напрямом є експериментальне дослідження циклічного впливу кислотних напоїв і штучної слини, що дозволяє моделювати процеси демінералізації та ремінералізації емалі, оцінювати ступінь пошкодження твердих тканин зубів та порівнювати ерозивний потенціал різних напоїв [18,19]. Такий підхід забезпечує більш глибоке розуміння механізмів ушкодження емалі та створює наукове підґрунтя для розробки ефективних профілактичних заходів.

Водночас численні дослідження підтверджують ефективність ремінералізуючих і фторвмісних засобів у підвищенні резистентності емалі та зменшенні негативного впливу кислотних факторів [20]. Це зумовлює доцільність обґрунтування профілактичних рекомендацій на основі отриманих клінічних і експериментальних результатів.

Таким чином, дослідження впливу кислотних напоїв на резистентність емалі зубів у поєднанні з оцінкою клінічних проявів гіперестезії, карієсологічного статусу та експериментальним моделюванням кислотного впливу є актуальним, науково обґрунтованим і має важливе практичне значення для сучасної терапевтичної стоматології.

За останні три десятиліття споживання «солодких» або «підсолоджених цукром напоїв», включаючи газовані безалкогольні напої, спортивні та енергетичні напої, фруктові напої та підсолоджену бутильовану воду, різко зросло [21, 22]. Підсолоджені напої щодня споживають 66% дітей та 77% підлітків [23]. Серед дорослих та підлітків виявлено, що чоловіки споживають більше підсолоджених напоїв, ніж жінки [23, 24]. Жінки старшого віку споживають найменшу кількість (42 калорії на день), а найвищі показники споживання (70%) спостерігаються у підлітків чоловічої статі віком 12–19 років (273 калорії на день) [24].

Споживання підсолоджених напоїв також взаємопов'язане з поганими харчовими звичками, збільшенням ваги, ожирінням та діабетом 2-го типу, переважно у дорослих, але також спостерігається у дітей та підлітків [24]. Постійне вживання газованої води створює кислотну ванну для зубів [25, 26]. Ця розм'якшена ділянка ідеально підходить для проникнення бактерій. Крім того, цукор, що міститься в газованій воді, перетворюється на кислоту бактеріями на зубах, спричинюючи ерозію, яка завдає значної шкоди зубній емалі, особливо серед молоді [26, 27].

У сучасних умовах проблема збереження резистентності емалі зубів набуває особливої актуальності у зв'язку зі значними змінами харчових звичок населення. І одним із ключових чинників, що негативно впливають на тверді тканини зубів, є регулярне вживання напоїв із високим вмістом органічних і неорганічних кислот [26,28]. Зростання споживання газованих, енергетичних, спортивних

напоїв, а також фруктових соків, смузі та ферментованих продуктів призводить до збільшення частоти кислотних атак на емаль, що, у свою чергу, зумовлює зниження її мінеральної щільності та резистентності [29, 30].

Емаль зубів, будучи найбільш мінералізованою тканиною організму людини, виконує захисну функцію щодо дентину та пульпи [30]. Проте її висока мінералізація водночас визначає вразливість до кислотного впливу. Контакт емалі з напоями, що мають низький рівень рН, спричиняє порушення рівноваги між процесами демінералізації та ремінералізації [30, 31, 32]. За умов частого або тривалого впливу кислот ремінералізуючий потенціал слини виявляється недостатнім, що призводить до поступової втрати мінеральних компонентів поверхневих шарів емалі [31, 32, 33].

Хоча емаль має виражену твердість, вона також одночасно крихка та схожа на скло, тому з цих причин може здаватися схильною до руйнування [33]. Незважаючи на це, емаль може витримувати навантаження понад 1000 Н кілька разів протягом дня [33]. Загальна мікроструктура емалі сформована таким чином, щоб адаптуватися до таких навантажень. Цьому також сприяє підтримка еластичного дентину та такі структури, як пучки емалі на дентинно-емальному з'єднанні [33].

За даними численних клінічних і епідеміологічних досліджень, частота ерозійних уражень емалі в різних країнах коливається від 20 % до 45 %, а серед підлітків може досягати 60 % [34]. Це зумовлює підвищений інтерес до вивчення факторів ризику, механізмів розвитку ерозії та пошуку ефективних профілактичних заходів [35].

Особливу небезпеку становить те, що значна частина напоїв, які мають виражений ерозивний потенціал, сприймаються населенням як «безпечні» або навіть «корисні» для здоров'я [36]. Фруктові соки, вітамінні води, ізотонічні та ферментовані напої часто рекомендуються як складова здорового харчування, незважаючи на їхню високу кислотність та здатність хелатувати іони кальцію [36].

Зниження резистентності емалі внаслідок кислотного впливу напоїв є важливою клінічною проблемою, оскільки початкові прояви ерозії часто мають безсимптомний перебіг і залишаються непоміченими як пацієнтами, так і лікарями-стоматологами [36].

На ранніх стадіях ерозивні зміни обмежуються поверхневим розм'якшенням емалі та втратою її блиску, проте за відсутності своєчасної профілактики процес прогресує з ураженням глибших шарів емалі та залученням дентину. Це призводить до розвитку гіперестезії, підвищеного ризику карієсу, порушення оклюзійних співвідношень і погіршення естетичних характеристик зубів [37, 38].

Резистентність емалі визначається динамічною рівновагою між процесами демінералізації та ремінералізації, які постійно відбуваються в порожнині рота. За нормальних умов ці процеси

Наукові огляди

перебувають у балансі, що забезпечує збереження структурної цілісності та мінеральної щільності емалі. Порушення цієї рівноваги під впливом зовнішніх або внутрішніх чинників призводить до прогресуючої втрати мінеральних компонентів і зниження стійкості емалі до ушкоджень [39].

Слина є ключовим фактором, що визначає стійкість емалі до кислотного впливу, виконуючи функції механічного очищення поверхні зубів, нейтралізації кислот завдяки буферним системам та забезпечення ремінералізації за рахунок кальцію, фосфату й білків [40].

Зниження кількості або якості слини, що спостерігається при дегідратації, фізичних навантаженнях, деяких соматичних захворюваннях або прийомі медикаментів, значно підвищує ризик демінералізації. У таких умовах навіть помірне вживання кислотних напоїв може мати виражений негативний вплив на тверді тканини зубів [41].

Кислотні напої характеризуються низьким рН (2,3–4,5), що значно нижче критичного рівня для емалі зубів. Навіть короткочасний контакт емалі з напоями з низьким рН може призводити до поверхневої демінералізації [42].

Доведено, що частота споживання кислотних напоїв має більший вплив на розвиток ерозії, ніж їх загальний об'єм. Регулярне вживання напоїв маленькими ковтками або тривале утримання їх у ротовій порожнині призводить до повторних кислотних атак, що не дає слині відновити мінеральний баланс [43].

Актуальність проблеми посилюється також негативним впливом кислотного середовища на сучасні реставраційні матеріали. Тривалий контакт із кислотними напоями знижує міцність композитних матеріалів, сприяє розчиненню склоіомерних цементів та погіршує адгезійні властивості пломб. Це зумовлює скорочення терміну служби реставрацій та підвищує потребу в повторних стоматологічних втручаннях [44].

Окрему увагу слід приділити дитячому та підлітковому віку, коли процеси мінералізації емалі ще не завершені, а харчові звички характеризуються високим рівнем споживання солодких і кислотних напоїв. У цей період емаль є менш резистентною до дії кислот, що створює передумови для формування ерозивних уражень уже в молодому віці та їх прогресування в подальшому.

У зв'язку з викладеним, вивчення впливу різних видів напоїв на резистентність емалі зубів, а також оцінка ефективності профілактичних заходів, спрямованих на її зміцнення, є надзвичайно актуальним завданням сучасної стоматології. Отримані дані мають важливе практичне значення для розробки науково обґрунтованих рекомендацій щодо раціонального споживання напоїв, підвищення обізнаності пацієнтів та оптимізації профілактичних програм, спрямованих на збереження твердих тканин зубів

Існують докази того, що поширеність ерозивного

зношування зросла за останні десятиліття паралельно зі збільшенням споживання кислих продуктів харчування та напоїв [45]. Метааналіз 2015 року показав, що у світі ~30–34% дітей та підлітків мають принаймні одну ерозію зубів, а національні опитування в США повідомляють про рівень поширеності 45–80% серед дорослих [45, 46]. Хоча багато факторів сприяють ЕТЗ (включаючи шлунковий рефлюкс та професійні кислоти), харчові кислоти є основною зовнішньою причиною [47]. Епідеміологічні дослідження пов'язують часте вживання газованих безалкогольних напоїв та фруктових соків зі значно вищою ймовірністю розвитку ерозивного стирання [48]. Примітно, що часте вживання кислих напоїв (щодня або кілька разів на день) є вирішальним фактором ризику розвитку ерозії зубів середнього та тяжкого ступеня як у дітей, так і в дорослих [48]. Натомість, вживання молока та йогурту має захисний ефект, що підкреслює роль складу раціону в ерозії [49].

«Здорові» кислі напої: громадськість схильна асоціювати ерозію зубів з безалкогольними напоями (газованими напоями) та цитрусовими фруктами [50]. У відповідь на занепокоєння щодо здоров'я, пов'язане з цукром, багато споживачів перейшли на напої, що продаються як здоровіші альтернативи, такі як чисті фруктові соки, смузі, спортивні напої, ароматизовані вітамінні води, комбуча (ферментований чай) та газовані води без цукру. Ці напої часто сприймаються як поживні або безпечні для зубів, оскільки вони можуть містити вітаміни, антиоксиданти або не мати доданого цукру. Однак кислотність не є винятковою рисою солодких газованих напоїв: багато з цих «здорових» напоїв мають рН значно нижчий за критичний для емалі ~5,5 та містять органічні кислоти (наприклад, лимонну, яблучну, вугільну, оцтову), які можуть демінералізувати структуру зуба [46]. Наприклад, рН упакованих фруктових смузі вимірювався приблизно 3,6–3,7, вода з вітамінами мала рН приблизно 3,2–3,6, а чай комбуча може мати кислий рН до 2,5–3,5 (необхідно для запобігання бактеріальному псуванню під час ферментації. Багато таких напоїв також мають високу титровану кислотність (ТА) – це означає, що вони можуть протистояти зміні рН при розведенні або нейтралізації – завдяки буферизації своїм кислотним вмістом. Висока ТА може продовжити ерозійну атаку на емаль, навіть якщо початковий рН дещо вищий [47–50].

На сьогоднішній день жоден комплексний огляд не зосереджувався безпосередньо на ерозії зубів від напоїв, що рекламуються як корисні. Попередні огляди розглядали безалкогольні напої та загальні харчові кислоти, але цілеспрямований синтез може допомогти стоматологам консультувати пацієнтів, які вважають, що роблять здоровий вибір.

Висновки. Регулярне споживання кислотних та підсолоджених напоїв спричиняє демінералізацію емалі, зниження її кислотостійкості та підвищення гіперестезії, що особливо актуально серед молоді та студентів. Частота та спосіб вживання таких напоїв визначають ризик розвитку ерозивних уражень, а ранні

прояви часто залишаються непоміченими. Порушення рівноваги між демінералізацією та ремінералізацією, посилене недостатнім мінералізуючим потенціалом слини, сприяє прогресуванню ерозії та зростанню карієсрезистентності. Експериментальні та клінічні дані підтверджують ефективність фторвмісних і ремінералізуючих засобів у зміцненні емалі та зменшенні негативного впливу кислотних факторів. Врахування харчових звичок пацієнтів та комплексний підхід до профілактики є ключовими для збереження твердих тканин зубів. Отримані результати дозволяють обґрунтовано розробляти рекомендації щодо раціонального споживання напоїв та

профілактики ерозивних уражень.

У перспективі подальших досліджень не викликає сумнівів необхідність пошуку оптимальних рекомендацій та профілактики щодо раціонального споживання напоїв, профілактики ерозивних уражень задля покращення ефективності та скорочення термінів лікування.

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.

Список літератури

1. Carvalho TS, Colon P, Ganss C, Huysmans MC, Lussi A, Schlueter N, et al. Consensus report of the European Federation of Conservative Dentistry: erosive tooth wear—diagnosis and management. *Clin Oral Investig*. 2015;19(7):1557-61. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1511-7>
2. Schlueter N, Luka B. Erosive tooth wear – a review on global prevalence and on its prevalence in risk groups. *Br Dent J*. 2018;224(5):364-70. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.167>
3. West NX, Joiner A. Enamel mineral loss. *J Dent*. 2014;42(1):2-11. [https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(14\)50002-4](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(14)50002-4)
4. Featherstone JDB, Lussi A. Understanding the chemistry of dental erosion. *Monogr Oral Sci*. 2006;20:66-76. <https://doi.org/10.1159/000093351>
5. Amaechi BT. Remineralization therapies for initial caries lesions. *Curr Oral Health Rep*. 2019;6(2):89-97.
6. Buzalaf MA, Magalhães AC, Wiegand A. Alternatives to fluoride in the prevention and treatment of dental erosion. *Monogr Oral Sci*. 2014;25:244-52. <https://doi.org/10.1159/000360557>
7. Lussi A, Carvalho TS. The future of fluorides and other protective agents in erosion prevention. *Caries Res*. 2015;49(1):18-29. <https://doi.org/10.1159/000380886>
8. Bartlett D, O'Toole S. Tooth Wear: Best Evidence Consensus Statement. *J Prosthodont*. 2020 Dec 17. DOI: 10.1111/jopr.13312.
9. Dawes C, Pedersen AM, Villa A, Ekström J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva. *Arch Oral Biol*. 2015;60(6):863-74. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.03.004>
10. Sreebny LM. Saliva in health and disease. *Int Dent J*. 2020;50(3):140-61. <https://doi.org/10.1111/j.1875-595x.2000.tb00554.x>
11. Carvalho TS, Baumann T, Lussi A. Does erosion progress differently on teeth already presenting clinical signs of erosive tooth wear than on sound teeth. *BMC Oral Health*. 2017;17(4):14. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0231-y>
12. Amaechi BT. Remineralization therapies for initial caries lesions. *Curr Oral Health Rep*. 2015;2:95-101. DOI: 10.1007/s40496-015-0048-9
13. Schlueter N, Mulic A, Luka B. Global Prevalence of erosive tooth wear. *Monogr Oral Sci*. 2025;33:45-71. <https://doi.org/10.1159/000543785>
14. Mulic A, Tveit AB, Songe D. Dental erosive wear and salivary flow rate in physically active young adults. *BMC Oral Health*. 2012;12(8). <https://doi.org/10.1186/1472-6831-12-8>
15. Amaechi BT. Dental erosion and its clinical management. Berlin, Germany: Springer publishers. Berlin, Germany: Springer; 2015. 329 pp. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-13993-7>
16. Malik VS, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and health. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(5):1161-2. DOI: 10.3945/ajcn.111.025676
17. Bleich SN, Vercammen KA. The negative impact of sugar-sweetened beverages on children's health. *BMC Obes*. 2018;5:6. <https://doi.org/10.1186/s40608-017-0178-9>
18. Rosinger A, Herrick K, Gahche J, Park S. Sugar-sweetened beverage consumption among youth. *NCHS Data Brief*. 2017;271:1-8.
19. Han E, Powell LM. Consumption patterns of sugar-sweetened beverages in the United States. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(1):43-53. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.09.016>
20. Lussi A, Jaeggi T, Zero D. The role of diet in the aetiology of dental erosion. *Caries Res*. 2004;38(1):34-44. <https://doi.org/10.1159/000074360>
21. Moynihan PJ, Kelly SA. Effect on caries of restricting sugar intake. *J Dent Res*. 2014;93(1):8-18. DOI: 10.1177/0022034513508954.
22. Li H, Zou Y, Ding G. Dietary factors associated with dental erosion. *PLoS One*. 2012;7(8):e42626. DOI: 10.1371/journal.pone.0042626.
23. Johansson AK, Sorvari R, Birkhed D, Meurman JH. Dental erosion in deciduous teeth – an in vivo and in vitro study. *J Dent*. 2001;29(5):333-40. DOI: 10.1016/S0300-5712(01)00029-X.
24. Lussi A, Hellwig E, Zero D, Jaeggi T. Erosive tooth wear: diagnosis, risk factors and prevention. *Am J Dent*. 2006;19(6):319-25.
25. Dawes C, Wong DTM. Role of saliva and salivary diagnostics in the advancement of oral health. *J Dent Res*. 2019;98(2):133-41. <https://doi.org/10.1177/0022034518816961>
26. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;11:45-51. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S76282>
27. Hara AT, Zero DT. The potential of saliva in protecting against dental erosion. *Monogr Oral Sci*. 2014;25:197-205. <https://doi.org/10.1159/000360372>

Наукові огляди

28. Salas MM, Nascimento GG, Huysmans MC, Demarco FF. Estimated prevalence of erosive tooth wear in permanent teeth of children and adolescents. *J Dent*. 2015;43(1):42-50. DOI: 10.1016/j.jdent.2014.10.012.
29. Mulic A, Skudutyte-Rysstad R, Tveit AB, Skaare AB. Risk indicators for dental erosive wear among 18-yr -old subjects in Oslo. *Oral Sci*. 2012;120(6):531-38. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2012.00997.x>
30. Addy M, Shellis RP. Interaction between attrition, abrasion and erosion in tooth wear. *Monogr Oral Sci*. 2006;20:17-31. DOI: 10.1159/000093348.
31. ten Cate JM. Contemporary perspective on the use of fluoride products in caries prevention. *British Dental Journal*. 2013;214:161-67. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.162>
32. Dawes C. Salivary flow patterns and the health of health of hard and soft oral tissues. *J Am Dent Assoc*. 2008;139:18-24. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0351>
33. Dallari G, Scalzo I, Rosati RM, Sampaio CS, Hirata R. Full-mouth adhesive rehabilitation of a severe case of erosion treated with v-shaped veneers. *J Esthet Restor Dent*. 2021 Apr 18;33(3):422-31. DOI: 10.1111/jerd.12693.
34. Dye B, Thornton-Evans G, Li X, Iafolla T. Dental caries and tooth loss in adults in the US, 2011-2012. *NCHS Data Brief*. 2015;197:197.
35. Li H, Zou Y, Ding G. Dietary factors associated with dental erosion: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(8):e42626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161518>
36. Gerdolle D, Browet S, Gresnigt M. The multi-luting concept: a new approach to facilitate the adhesive luting of multiple indirect restorations. *Swiss Dent J*. 2024;134(1):72-83. <https://doi.org/10.61872/sdj-2024-01-02>
37. Alazmah A. Assessment of Remineralization Ability of Different Fluoride Varnishes on Artificial Enamel Lesion of Primary Teeth - A Comparative Study. *J Pharm Bioallied Sci*. 2024;16(2):S1594-S1597. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_1090_23

Відомості про авторів

Ватаманюк Н.В. – канд. мед. наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-6485-2358>.

Струк Б.В. – студент 5-го курсу стоматологічного факультету Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Information about the authors

Vatamaniuk N.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-6485-2358>.

Struk B.V. – 5-year student at the Faculty of Dentistry Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.



Дата першого надходження рукопису до видання: 20.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 10.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.

STK11 AND KEAP1 MUTATIONS AS PROGNOSTIC AND PREDICTIVE MARKERS OF IMMUNOTHERAPY EFFICACY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCERVynnychenko¹ I., Kovchun¹ V., Diedova¹ O., Muzhychuk² O.¹Department of Oncology and Radiology, Sumy State University, Sumy, Ukraine;²Department of Oncology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine;**Key words:** non-small cell lung cancer, STK11, KEAP1, immunotherapy, biomarkers.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 148-153.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.24**E-mail:** alexmuzhychuk@gmail.com
i.vynnychenko@med.sumdu.edu.ua;
vu.kovchun@ukr.net;
o.dedova@ukr.net**Abstract.** Non-small cell lung cancer remains one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. The introduction of immune checkpoint inhibitors has significantly improved treatment outcomes; however, the efficacy of immunotherapy remains heterogeneous, necessitating the search for new predictive biomarkers.**Purpose** – to analyze current data on the role of STK11 and KEAP1 mutations as prognostic and predictive markers of immunotherapy efficacy in non-small cell lung cancer and their impact on the tumor immune microenvironment and treatment outcomes.**Materials and Methods.** A literature review was conducted using the PubMed database covering the period from 2020 to 2025. Clinical studies, meta-analyses, and experimental works investigating the impact of STK11 and KEAP1 mutations on the efficacy of immune checkpoint inhibitors were selected.**Results.** STK11 and KEAP1 mutations are detected in approximately 15-20% and 10-15% of NSCLC cases, respectively, and are associated with an unfavorable prognosis. Loss of STK11 function leads to metabolic reprogramming and the development of an immunologically “cold” microenvironment with low CD8⁺ T-lymphocyte infiltration. KEAP1 inactivation activates NRF2-dependent antioxidant mechanisms and suppresses interferon signaling. STK11/KEAP1 co-mutations define the most aggressive tumor subtype. The poorest outcomes are observed with PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy, where response rates are significantly lower and survival is reduced. Chemoimmunotherapy partially improves outcomes, whereas dual immunotherapy demonstrates moderate efficacy improvement. Combination strategies targeting metabolic resistance mechanisms and activation of innate immunity appear to be the most promising approaches.**Conclusions.** STK11 and KEAP1 mutations are important negative prognostic and predictive markers in NSCLC that contribute to the formation of an immunosuppressive microenvironment and reduced immunotherapy efficacy. Determination of their status may improve treatment personalization and optimize therapeutic strategy selection.**МУТАЦІЇ STK11 І KEAP1 ЯК ПРОГНОСТИЧНО-ПРЕДИКТИВНІ МАРКЕРИ ЕФЕКТИВНОСТІ ІМУНОТЕРАПІЇ ПРИ НЕДРІБНОКЛІТИННОМУ РАКУ ЛЕГЕНЬ**

Винниченко І.О., Ковчун В.Ю., Дедова О.П., Мужичук О.В.

Ключові слова:

недрібноклітинний рак легень, STK11, KEAP1, імунотерапія, біомаркери.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 148-153.

Резюме. Недрібноклітинний рак легень залишається однією з провідних причин смертності від злоякісних новоутворень у світі. Впровадження інгібіторів контрольних точок імунної відповіді значно покращило результати лікування, однак ефективність імунотерапії залишається неоднорідною, що зумовлює необхідність пошуку нових предиктивних біомаркерів.**Мета дослідження** – проаналізувати сучасні дані щодо ролі мутацій STK11 і KEAP1 як прогностично-предиктивних маркерів ефективності імунотерапії при недрібноклітинному раку легень та їх впливу на імунне мікрооточення і результати лікування.**Матеріал і методи.** Проведено огляд літератури з використанням бази даних PubMed за період 2020–2025 років. Відібрано клінічні дослідження,

метааналізи та експериментальні роботи щодо впливу мутацій *STK11* і *KEAP1* на ефективність інгібіторів контрольних точок імунної відповіді. **Результати.** Мутації *STK11* і *KEAP1* виявляються, відповідно, у 15–20% та 10–15% випадків НДКРЛ і асоціюються з несприятливим прогнозом. Втрата функції *STK11* призводить до метаболічного перепрограмування та формування імунологічно «холодного» мікрооточення з низькою інфільтрацією CD8⁺ Т-лімфоцитів. Інактивація *KEAP1* активує NRF2-залежні антиоксидантні механізми і пригнічує інтерфероновий сигналінг. Ко-мутації *STK11/KEAP1* формують найбільш агресивний підтип пухлин. Найгірші результати спостерігаються при моноімунотерапії інгібіторами PD-1/PD-L1, де частота відповіді значно нижча, а виживаність скорочується. Імунохіміотерапія частково покращує результати, тоді як подвійна імунотерапія демонструє помірне підвищення ефективності. Перспективними є комбіновані підходи, спрямовані на метаболічні механізми резистентності та активацію вродженого імунітету.

Висновки. Мутації *STK11* і *KEAP1* є важливими негативними прогностично-предиктивними маркерами при НДКРЛ, що формують імуносупресивне мікрооточення та знижують ефективність імунотерапії. Визначення їх статусу може покращити персоналізацію лікування та вибір оптимальної терапевтичної стратегії.

Introduction. Non-small cell lung cancer (NSCLC) remains one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. According to global oncological statistics, lung cancer ranks first in mortality and accounts for approximately 18% of all cancer deaths, underscoring the substantial medical and social significance of this problem [1]. The introduction of immune checkpoint inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 axis has substantially transformed the therapeutic approach to advanced NSCLC, providing durable responses in a subset of patients. However, the clinical efficacy of immunotherapy remains heterogeneous. Only about 20–30% of patients demonstrate an objective response to checkpoint inhibitor monotherapy, whereas a considerable proportion exhibit either primary resistance or rapidly acquired resistance [2,3]. This highlights the need to identify reliable predictive biomarkers of immunotherapy efficacy.

In clinical practice, the principal biomarkers used for selecting patients for treatment with checkpoint inhibitors include PD-L1 expression, tumor mutational burden, and microsatellite stability status. High PD-L1 expression is associated with an increased response rate; however, this marker has significant limitations, including intratumoral heterogeneity, variability in assessment methods, and the lack of universal cutoff values [2]. Moreover, clinical studies indicate that a substantial proportion of patients with high PD-L1 expression do not respond to treatment, whereas benefit from immunotherapy may also be observed in cases with low expression levels. Similarly, tumor mutational burden demonstrates only moderate predictive value and does not account for the complex interactions between the tumor and the immune system [3]. Consequently, additional genetic predictors capable of more accurately forecasting the efficacy of immunotherapy are being actively investigated.

Particular attention has been drawn to mutations in the *STK11* and *KEAP1* genes, which are frequently observed in lung adenocarcinoma and are associated with

unfavorable clinical characteristics. The prevalence of *STK11* mutations in NSCLC is approximately 15–20%, whereas *KEAP1* mutations are detected in 10–15% of cases [4,5]. Both genes play key roles in the regulation of cellular metabolism and redox homeostasis. Loss of *STK11* function leads to disruption of the AMPK–mTOR signaling pathway and the development of an immunologically “cold” tumor microenvironment characterized by low CD8⁺ T-lymphocyte infiltration. *KEAP1* mutations result in activation of the NRF2 transcription factor, which promotes tumor cell adaptation to oxidative stress and is associated with suppression of interferon-dependent signaling pathways [6].

Clinical studies confirm the negative impact of *STK11* and *KEAP1* mutations on immunotherapy outcomes. In a retrospective analysis of patients with lung adenocarcinoma, *STK11* mutations were associated with a reduced objective response rate and shorter progression-free survival during treatment with immune checkpoint inhibitors [7]. Similar findings have been reported for *KEAP1* mutations, which are linked to an unfavorable prognosis regardless of PD-L1 expression levels [8]. Particularly poor outcomes are observed in cases with co-mutations of *STK11/KEAP1*, which are characterized by low immune cell infiltration and significantly reduced efficacy of both checkpoint inhibitor monotherapy and combination treatment regimens [9,10].

Additional evidence suggests that these mutations may contribute to the development of both primary and acquired resistance to immunotherapy. Genomic and immune profiling of tumors after progression during PD-(L)1 inhibitor treatment has demonstrated alterations in the immune microenvironment and loss of interferon signaling in tumors harboring *STK11* and *KEAP1* mutations [11]. These findings support their potential role as negative predictors of immunotherapy efficacy.

Thus, *STK11* and *KEAP1* mutations are considered promising molecular markers capable of complementing

Наукові огляди

traditional biomarkers such as PD-L1 expression and tumor mutational burden, thereby improving the personalization of treatment for patients with NSCLC. Investigating their impact is important for optimizing therapeutic strategies and overcoming resistance to immunotherapy.

The aim of this review was to analyze current data regarding the biological role of STK11 and KEAP1 mutations, their influence on the tumor immune microenvironment, and clinical outcomes associated with the use of immune checkpoint inhibitors in patients with NSCLC.

Materials and Methods. A literature review was conducted using the PubMed database covering the period from 2020 to 2025. Clinical studies, meta-analyses, and experimental works investigating the impact of STK11 and KEAP1 mutations on the efficacy of immune checkpoint inhibitors were selected.

Results and Discussion

Biological Role of STK11 and KEAP1 in Shaping the Immune Microenvironment and Resistance to Immunotherapy in NSCLC. Disruption of STK11 and KEAP1 gene function affects several key biological processes, including metabolic reprogramming of tumor cells, regulation of redox homeostasis, suppression of interferon-dependent signaling pathways, and the development of an “immune-cold” phenotype. These mechanisms contribute to the reduced efficacy of immunotherapy even in the presence of high PD-L1 expression levels [12,6].

The STK11 gene encodes the serine/threonine kinase LKB1, which is a major regulator of cellular energy balance through activation of AMPK-dependent pathways. Loss of STK11 function leads to activation of the mTOR signaling cascade, increased glycolysis, and enhanced fatty acid synthesis, thereby promoting tumor proliferation and cell survival under hypoxic conditions [12].

In addition to metabolic effects, STK11 mutations substantially influence the tumor immune microenvironment. In the study by De Giglio et al. [10], patients with STK11 mutations demonstrated a significantly lower median overall survival during first-line immunotherapy – 7.6 months compared with 15.9 months in the non-mutated group (HR 1.81; 95% CI 1.25–2.61). The authors also reported that STK11 mutations were associated with a reduced objective response rate to immunotherapy (19% vs. 35%).

Similar findings were reported by Liang et al. [7], where the presence of an STK11 mutation was associated with shorter median progression-free survival – 2.9 months compared with 5.5 months in patients without the mutation. The authors attributed this effect to the formation of an “immune-cold” microenvironment characterized by low CD8+ T-cell infiltration and reduced expression of interferon pathway-related genes.

Bioinformatic analyses have also demonstrated that STK11 mutations are associated with decreased expression of the chemokines CXCL9 and CXCL10, which are responsible for recruiting effector T lymphocytes into the tumor [13]. This leads to the development of an

immunologically “cold” phenotype that responds poorly to PD-1/PD-L1 inhibitors.

The KEAP1 gene is a negative regulator of the NRF2 transcription factor, which controls the cellular response to oxidative stress. Inactivation of KEAP1 results in constitutive activation of NRF2 and increased expression of antioxidant genes such as NQO1, GCLC, and HMOX1 [14].

In the study by Scalera et al. [15], clonal KEAP1 mutations with loss of heterozygosity were associated with significantly lower CD8+ T-lymphocyte density (median 148 cells/mm² vs. 412 cells/mm² in wild-type tumors) and reduced dendritic cell infiltration. A decrease in the expression of genes related to the interferon response was also observed.

The STRIKE registry study showed that patients with KEAP1 mutations had a median overall survival of 6.4 months compared with 12.6 months in patients without mutations [4]. These findings confirm the negative prognostic role of KEAP1 and its impact on tumor biology.

Activation of NRF2 also promotes metabolic reprogramming, including enhancement of the pentose phosphate pathway, increased glutathione synthesis, and elevated detoxification capacity of tumor cells. These changes enable tumors to evade immune-mediated destruction and contribute to resistance to therapy [14].

Co-mutations of STK11 and KEAP1 define the most aggressive molecular subtype of NSCLC. In the study by Sun et al. [9], patients with KRAS/STK11/KEAP1 co-mutations had a median overall survival of 5.4 months during immunotherapy, compared with 17.3 months in patients without these mutations. The objective response rate was only 8%.

Shrestha et al. [6] demonstrated that KEAP1/STK11 co-mutations generate a redox phenotype accompanied by suppression of STING and MDA5 expression and a more than 2.5-fold reduction in type I interferon production. This leads to the development of a T-cell-excluded microenvironment with minimal infiltration of effector immune cells.

STK11 and KEAP1 mutations are also associated with alterations in systemic immune response. In the study by Proulx-Rocray et al. [16], patients harboring these mutations had a higher neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR ≥ 5) in 61% of cases compared with 34% in the non-mutated group. Elevated NLR was associated with shorter survival (HR 1.74).

The study by Gandhi et al. [17] showed that deletions of STK11 and KEAP1 were detected in approximately 7% and 5% of patients, respectively. Patients with copy number losses demonstrated a lower response rate to immunotherapy (12% vs. 28%) and shorter median progression-free survival – 2.1 months compared with 5.8 months.

Co-mutations of KRAS/STK11 or KRAS/KEAP1 are associated with decreased expression of immune response-related genes. Tumors harboring these co-mutations exhibited more than a threefold reduction in CXCL10 expression and lower CD8+ T-cell infiltration [13].

Thus, STK11 and KEAP1 mutations lead to a complex

spectrum of biological alterations: metabolic reprogramming of tumor cells, activation of antioxidant mechanisms, suppression of interferon-dependent signaling pathways, reduced CD8+ T-lymphocyte infiltration, development of an “immune-cold” phenotype, and emergence of both primary and acquired resistance to immunotherapy. These findings underscore the importance of determining STK11 and KEAP1 status as biological prognostic markers and potential targets for combined therapeutic strategies in NSCLC.

Impact of STK11 and KEAP1 Mutations on the Efficacy of Different Treatment Regimens. Mutations in the STK11 and KEAP1 genes significantly influence treatment outcomes in patients with NSCLC, particularly in the context of immune checkpoint inhibitor therapy. Their biological role in shaping an immunosuppressive microenvironment leads to reduced efficacy of both immunotherapy monotherapy and combination treatment strategies. However, the magnitude of the negative impact varies depending on the treatment regimen, supporting the need for a differentiated therapeutic approach for such patients [18,3].

The most pronounced negative effect of STK11 and KEAP1 mutations is observed with PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy. In a study including patients with metastatic NSCLC and KRAS mutations, the presence of STK11/KEAP1 co-mutations was associated with the poorest outcomes. Median overall survival was only 5.4 months in patients with co-mutations compared with 17.3 months in those without. The objective response rate was 8% versus 36%, respectively, regardless of PD-L1 expression levels [9].

Similar results were demonstrated in another study, where the median progression-free survival with immunotherapy monotherapy in patients with STK11 mutations was 2.9 months, compared with 5.5 months in patients without mutations. For KEAP1 mutations, these values were even lower – 2.1 months. The disease control rate in the KEAP1-mutated group was only 24%, confirming the role of these mutations as negative prognostic factors [7].

In the study by Scalera et al. [8], patients with clonal KEAP1 mutations had a significantly lower response rate to immunotherapy – 10% versus 29% in the wild-type group – as well as shorter median survival (6.0 vs. 13.2 months). This finding was attributed to low CD8+ T-lymphocyte infiltration and suppression of interferon signaling pathways.

Furthermore, STK11 and KEAP1 mutations also play a role in the development of acquired resistance to immunotherapy monotherapy. In 32% of patients with disease progression after PD-(L)1 blockade, mutations in these genes were either retained or newly emerged, accompanied by decreased T-cell infiltration and reduced expression of interferon pathway genes [11]. Thus, most studies indicate that immunotherapy monotherapy is the least effective treatment strategy for patients with STK11 and KEAP1 mutations.

The combination of immunotherapy with chemotherapy partially improves treatment outcomes in

patients with STK11 and KEAP1 mutations; however, efficacy remains lower compared with patients without mutations. Patients with copy number losses of STK11 or KEAP1 exhibit a lower objective response rate to chemoimmunotherapy – 18% versus 34% in the wild-type group. Median progression-free survival was 3.4 months versus 6.2 months, respectively [17].

Another study also demonstrated that even with chemoimmunotherapy, STK11 mutations remained an independent negative prognostic factor. Median overall survival was 9.3 months in patients with the mutation compared with 18.4 months in those without [10].

Moreover, STK11 and KEAP1 mutations belong to the group of “non-activating” alterations that have prognostic significance and are associated with lower efficacy of combination regimens. The response rate to chemoimmunotherapy in patients with mutations was 21% compared with 39% in the wild-type group [3]. Nevertheless, the addition of chemotherapy may partially overcome the immunosuppressive microenvironment by inducing immunogenic cell death and enhancing tumor antigen presentation [19].

Dual immunotherapy (combination of anti-PD-1/PD-L1 with anti-CTLA-4) is considered a potentially more effective strategy for overcoming resistance associated with STK11 and KEAP1 mutations. Combined checkpoint blockade may activate both peripheral and intratumoral immune responses, partially compensating for the “immune-cold” phenotype [20].

Some authors report that dual immunotherapy increases response rates to 25–30% in patients with STK11/KEAP1 mutations compared with 8–15% with immunotherapy monotherapy. However, median survival remains lower than in patients without mutations [14]. TCGA analyses suggest that the efficacy of dual immunotherapy may depend on the tumor immune subtype. Patients with an interferon-active subtype demonstrate better responses, whereas “immune-desert” tumors harboring STK11/KEAP1 mutations remain resistant [20].

Given the limited efficacy of standard regimens, novel therapeutic strategies for patients with STK11 and KEAP1 mutations are being actively investigated. One promising approach involves targeting metabolic pathways. NRF2 activation in tumors harboring KEAP1 mutations renders them dependent on glutathione metabolism, creating opportunities for the use of redox-system inhibitors. Another strategy involves combining immunotherapy with STING inhibitors or agonists of innate immunity. Activation of STING may restore type I interferon production and increase CD8+ T-cell infiltration in tumor models with KEAP1/STK11 mutations [6].

Combining immunotherapy with KRAS-targeted therapies is also considered promising. Since KRAS/STK11 or KRAS/KEAP1 co-mutations are associated with resistance, combined inhibition of KRAS and immune checkpoints may improve treatment outcomes [21].

Additional approaches under investigation include the use of antioxidant modifiers, mTOR inhibitors, and metabolically modulating agents. Combination regimens

Наукові огляди

are thought to increase response rates to approximately 35% in previously resistant tumors [14].

Thus, STK11 and KEAP1 mutations significantly affect the efficacy of different treatment regimens in NSCLC. The poorest outcomes are observed with immunotherapy monotherapy. Chemoimmunotherapy partially improves results, although median survival remains reduced. Dual immunotherapy demonstrates moderate improvements in efficacy, whereas novel combination approaches targeting metabolic and immune resistance mechanisms represent the most promising therapeutic direction for patients with STK11 and KEAP1 mutations.

Practical Implications for Clinical Practice. Determination of STK11 and KEAP1 mutations is becoming increasingly important in the clinical management of patients with NSCLC, particularly in the absence of driver oncogenic alterations. Although these mutations are not classical therapeutic targets, they have important prognostic and potentially predictive value that may influence the selection of the optimal therapeutic strategy. Clinical studies demonstrate that the presence of STK11 or KEAP1 mutations is associated with reduced efficacy of immunotherapy – especially in the monotherapy setting – as well as less favorable outcomes with combination approaches [7,9,10].

The issue of routine testing for STK11 and KEAP1 remains controversial. On one hand, these mutations lack direct therapeutic targets, which limits their use as classical predictive biomarkers. On the other hand, accumulating evidence indicates significant prognostic value. Inclusion of STK11 and KEAP1 in next-generation sequencing panels provides additional information regarding expected response to immunotherapy and the risk of early progression [22]. In clinical practice, this is particularly important for patients with high PD-L1 expression, in whom immunotherapy monotherapy is traditionally considered the standard first-line option. The presence of STK11 or KEAP1 mutations in such cases may support the

use of combination treatment strategies [3,17].

A practical decision-making algorithm may include several steps. After establishing a diagnosis of metastatic NSCLC, comprehensive molecular testing is recommended, including assessment of driver mutations, PD-L1 expression, and, when feasible, STK11/KEAP1 status [22]. In the absence of driver alterations and with high PD-L1 expression (>50%), immunotherapy monotherapy is the standard approach. However, when STK11 or KEAP1 mutations are detected, chemoimmunotherapy or dual checkpoint blockade should be considered, as these tumors are characterized by lower sensitivity to monotherapy. In cases of low or intermediate PD-L1 expression, the presence of these mutations further supports the selection of combination treatment regimens. Overall, integration of STK11 and KEAP1 testing into clinical practice may improve treatment individualization in patients with NSCLC, allowing clinicians to avoid less effective therapeutic strategies and to direct patients toward more intensive or experimental treatment approaches [7,16].

Conclusions. Mutations in the STK11 and KEAP1 genes are important molecular determinants of non-small cell lung cancer biology and significantly influence the efficacy of immunotherapy. Loss of STK11 function leads to metabolic reprogramming of tumor cells and the development of an immunologically “cold” microenvironment, whereas KEAP1 inactivation activates NRF2-dependent antioxidant mechanisms and suppresses interferon signaling. STK11/KEAP1 co-mutations define the most aggressive NSCLC subtype, characterized by minimal infiltration of effector immune cells and pronounced resistance to immune checkpoint inhibitors. Clinical data demonstrate markedly lower response rates and reduced survival with immunotherapy monotherapy, while combination regimens provide only partial improvement. Determination of STK11 and KEAP1 status may complement traditional biomarkers and contribute to the personalization of treatment.

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-63. DOI: 10.3322/caac.21834.
2. Stinchcombe TE. Narrative review: blood and tumor biomarker testing in non-small cell lung cancer without an oncogenic driver. *Transl Lung Cancer Res.* 2023 Jan 31;12(1):158-67. DOI: 10.21037/tlcr-22-530.
3. 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.
4. Cordeiro de Lima VC, Corassa M, Saldanha E, Freitas H, Arrieta O, Ruez L, et al. STK11 and KEAP1 mutations in non-small cell lung cancer patients: Descriptive analysis and prognostic value among Hispanics (STRIKE registry-CLICaP). *Lung Cancer.* 2022 Aug;170:114-21. DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.06.010.
5. Shiller M, Johnson M, Auber R, Patel SP. Clinical perspectives on the value of testing for STK11 and KEAP1 mutations in advanced NSCLC. *Front Oncol.* 2024 Dec 5;14:1459737. DOI: 10.3389/fonc.2024.1459737.
6. Shrestha A, Li Y, Huang L, Li S, Zhou Y, Gu J, et al. Redox phenotype confers T cell-exclusion microenvironment and resistance to immunotherapy by suppressing STING/MDA5 expression and interferon signaling in lung cancers harboring KEAP1/STK11 mutations. *Front Oncol.* 2025 Nov 25;15:1676797. DOI: 10.3389/fonc.2025.1676797.
7. Liang Y, Maeda O, Kondo C, Nishida K, Ando Y. Effects of KRAS, STK11, KEAP1, and TP53 mutations on the clinical outcomes of immune checkpoint inhibitors among patients with lung adenocarcinoma. *PLoS One.* 2024 Jul 22;19(7):e0307580. DOI: 10.1371/journal.pone.0307580.
8. Scalera S, Ricciuti B, Mazzotta M, Calonaci N, Alessi JV, Cipriani L, et al. Clonal KEAP1 mutations with loss of heterozygosity share reduced immunotherapy efficacy and low immune cell infiltration in lung adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2023 Mar;34(3):275-88.

DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.002.

9. Sun L, Handorf EA, Zhou Y, Borghaei H, Aggarwal C, Bauman J. Outcomes in patients treated with frontline immune checkpoint inhibition (ICI) for advanced NSCLC with KRAS mutations and STK11/KEAP1 comutations across PD-L1 levels. *Lung Cancer*. 2024 Apr; 190:107510. DOI: 10.1016/j.lungcan.2024.107510.

10. 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.

11. Ricciuti B, Lamberti G, Puchala SR, Mahadevan NR, Lin JR, Alessi JV, et al. Genomic and Immunophenotypic Landscape of Acquired Resistance to PD-(L)1 Blockade in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2024 Apr 10;42(11):1311-21. DOI: 10.1200/JCO.23.00580.

12. Di Federico A, De Giglio A, Parisi C, Gelsomino F. STK11/LKB1 and KEAP1 mutations in non-small cell lung cancer: Prognostic rather than predictive? *Eur J Cancer*. 2021 Nov;157:108-13. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.08.011.

13. Boesch M, Kuhn CK, Wirtz H, Seyfarth HJ, Frille A, Lordick F, et al. Comparative bioinformatic analysis of KRAS, STK11 and KEAP1 (co-)mutations in non-small cell lung cancer with a special focus on KRAS G12C. *Lung Cancer*. 2023 Oct;184:107361. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.107361.

14. Gutiérrez-Babativa L, Wagner-Gutiérrez N, Rojas L, Zuluaga J, Arrieta O, Cardona AF. Overcoming immunotherapy resistance in non-small cell lung cancer: a narrative review of related factors. *Immunotherapy*. 2025 Aug;17(11):823-33. DOI: 10.1080/1750743X.2025.2536454.

15. Scalera S, Ricciuti B, Mazzotta M, Calonaci N, Alessi JV, Cipriani L, et al. Clonal KEAP1 mutations with loss of heterozygosity share reduced immunotherapy efficacy and low immune cell infiltration in lung adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2023 Mar;34(3):275-88. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.002.

16. Proulx-Rocray F, Routy B, Nassabein R, Belkaid W, Tran-Thanh D, Malo J, et al. The prognostic impact of KRAS, TP53, STK11 and KEAP1 mutations and their influence on the NLR in NSCLC patients treated with immunotherapy. *Cancer Treat Res Commun*. 2023;37:100767. DOI: 10.1016/j.ctarc.2023.100767.

17. Gandhi MM, Elkrief A, Moore CG, Ricciuti B, Alessi JV, Richards AL, et al. Gene Copy Deletion of STK11, KEAP1, and SMARCA4: Clinicopathologic Features and Association With the Outcomes of Immunotherapy With or Without Chemotherapy in Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2025 Jun;20(6):725-38. DOI: 10.1016/j.jtho.2025.01.016.

18. Han Y, Wang J, Pang B, Zhang J, Zhao X, Hao S, et al. Immune checkpoint inhibitors have limited efficacy in SMARCA4-deficient non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2025 Nov 30;14(11):5000-16. DOI: 10.21037/tlcr-2025-921.

19. Moskalenko Y. Biological mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors and overcoming this resistance: Challenges in medical oncology. *Regul Mech Biosyst*. 2024;15(1):83-91. <https://doi.org/10.15421/022412>

20. Moskalenko Y, Kovchun V, Gyriavenko N. Immune subtype as a moderator of the prognostic significance of mutations in lung adenocarcinoma: a TCGA data analysis. *Arch Clin Med*. 2025;31(2):16-22. <https://doi.org/10.21802/acm.2025.2.1>

21. Cucurull M, Notario L, Sanchez-Cespedes M, Hierro C, Estival A, Carcereny E, et al. Targeting KRAS in Lung Cancer Beyond KRAS G12C Inhibitors: The Immune Regulatory Role of KRAS and Novel Therapeutic Strategies. *Front Oncol*. 2022 Jan 13;11:793121. DOI: 10.3389/fonc.2021.793121.

22. Stinchcombe TE. Narrative review: blood and tumor biomarker testing in non-small cell lung cancer without an oncogenic driver. *Transl Lung Cancer Res*. 2023 Jan 31;12(1):158-67. DOI: 10.21037/tlcr-22-530.

Information about the authors

Ihor Vynnychenko - PhD, Head of the Department of Oncology and Radiology of Sumy State University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2339-6509>.

Viktor Kovchun - PhD, Assistant Professor of the Department of Oncology and Radiology of Sumy State University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9577-0272>.

Oksana Diedova - Junior Research Fellow of the Department of Oncology and Radiology of Sumy State University. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-9307-7766>.

Oleksii Muzhychuk - DM, Head of the Department of Oncology of Kharkiv National Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-2606>.

Відомості про авторів

Ігор Винниченко - канд.мед.наук, завідувач кафедри онкології та радіології Сумського державного університету, м. Суми, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2339-6509>.

Віктор Ковчун – д-р філософії, асистент кафедри онкології та радіології Сумського державного університету м. Суми, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9577-0272>.

Оксана Дєдова - молодший науковий співробітник кафедри онкології та радіології Сумського державного університету, м. Суми, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-9307-7766>.

Олексій Мужичук – д-р мед.наук, завідувач кафедри онкології Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-2606>.



*Дата першого надходження рукопису до видання: 10.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 24.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ БЕЗПЛІДДЯ, АСОЦІЙОВАНОГО З ЕНДОМЕТРІОЗОМ У ПАЦІЄНТОК ІЗ НИЗЬКИМ ОВАРІАЛЬНИМ РЕЗЕРВОМ

Бобик Ю.Ю.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Ключові слова: фертильність, антимюлерів гормон, фолікулярний резерв, репродуктивна медицина, стимуляція овуляції, імплантаційний потенціал.

Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 2 (118). С. 154-161.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.25

E-mail: nickonpn1@gmail.com

Резюме. Актуальність дослідження зумовлена значною поширеністю ендометріозу серед жінок репродуктивного віку та його деструктивним впливом на фертильність.

Мета дослідження – обґрунтування підходів до оптимізації клінічної тактики ведення пацієнток із безпліддям, асоційованим з ендометріозом та зниженим оваріальним резервом, на основі аналізу клініко-патогенетичних особливостей перебігу захворювання та сучасних можливостей допоміжних репродуктивних технологій.

Методологічну основу дослідження становлять аналіз, систематизація та узагальнення сучасних наукових джерел, порівняльний аналіз результатів клінічних досліджень, а також аналітичне узагальнення даних щодо впливу ендометріозу на показники оваріального резерву й ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій. Також застосовано структурно-функціональний аналіз клінічних чинників, що визначають репродуктивний прогноз у пацієнток з ендометріозом.

Результати. Досліджено основні патогенетичні механізми формування безпліддя, асоційованого з ендометріозом, та їхній вплив на стан оваріального резерву. Встановлено, що хронічний запальний процес, гормональна дизрегуляція, оксидативний стрес і структурні зміни яєчників спричиняють зменшення кількості антральних фолікулів і зниження рівня антимюлерового гормону. Доведено, що в пацієнток із зазначеним діагнозом спостерігається зменшена оваріальна відповідь на стимуляцію та нижча ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій. Виявлено, що хірургічне лікування ендометріом може супроводжуватися додатковим зниженням оваріального резерву, що ускладнює вибір оптимальної тактики лікування.

Висновки. Узагальнення результатів дослідження дало змогу обґрунтувати доцільність персоналізованого підходу до ведення пацієнток із безпліддям, асоційованим з ендометріозом та низьким оваріальним резервом. Доведено, що підвищення ефективності лікування можливе за умови ранньої оцінки показників оваріального резерву, обмеження необґрунтованих хірургічних втручань на яєчниках та своєчасного застосування допоміжних репродуктивних технологій. Запропоновані підходи сприяють раціональному використанню репродуктивного потенціалу та підвищенню ймовірності досягнення вагітності в цієї категорії пацієнток.

OPTIMIZATION OF MANAGEMENT STRATEGIES FOR ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY IN PATIENTS WITH DIMINISHED OVARIAN RESERVE

Bobyk Yu.Yu.

Key words: fertility, anti-Müllerian hormone, follicular reserve, reproductive medicine, ovarian stimulation, implantation potential.

Bukovinian Medical Herald. 2026.
V. 30, № 2 (118). P. 154-161.

Resume. The relevance of the study is determined by the high prevalence of endometriosis among women of reproductive age and its significant negative impact on fertility.

The purpose of the study is to substantiate approaches to optimizing the clinical management strategy for patients with endometriosis-associated infertility and diminished ovarian reserve based on the analysis of the clinical and pathogenetic features of this condition and the current possibilities of assisted reproductive technologies.

Methods of analysis, systematization, and generalization of contemporary

Наукові огляди

scientific sources were applied. Comparative analysis of clinical research findings and analytical interpretation of data concerning the influence of endometriosis on ovarian reserve indicators and the effectiveness of assisted reproductive technologies were performed. Structural and functional analysis of clinical factors determining reproductive prognosis in patients with endometriosis was also conducted.

Results. *The main pathogenetic mechanisms of infertility formation in endometriosis and their impact on ovarian reserve were investigated. It was established that chronic inflammatory processes, hormonal dysregulation, oxidative stress, and structural ovarian changes contribute to a decrease in the number of antral follicles and a reduction in anti-Müllerian hormone levels. It was demonstrated that patients with endometriosis and diminished ovarian reserve show a reduced ovarian response to stimulation and lower effectiveness of assisted reproductive technology programs. It was also revealed that surgical treatment of endometriomas may lead to additional decline in ovarian reserve, which complicates the selection of optimal clinical management strategies.*

Conclusions. *The results obtained made it possible to substantiate the feasibility of an individualized approach to the management of patients with endometriosis-associated infertility and diminished ovarian reserve. It was demonstrated that improving treatment effectiveness requires early assessment of ovarian reserve indicators, limitation of unjustified surgical interventions on the ovaries, and timely use of assisted reproductive technologies. The proposed approaches contribute to more rational utilization of reproductive potential and increase the probability of achieving pregnancy in this group of patients.*

Вступ. Безпліддя – одна з найгостріших проблем сучасної репродуктології, що зумовлює глибокі медико-біологічні, соціальні та демографічні наслідки. Однією з вагомих причин порушення репродуктивної функції в жінок репродуктивного віку є ендометріоз – хронічне гормонозалежне захворювання, для якого характерна наявність ендометріоподібної тканини поза межами порожнини матки та розвиток локальних запальних і фіброзно-адгезивних процесів у структурах малого таза. Патогенетичні механізми ендометріозу пов'язані з порушенням гормональної регуляції, активацією запальних процесів, змінами імунної відповіді та формуванням структурних змін у яєчниках і навколишніх тканинах, що негативно впливає на реалізацію репродуктивної функції жінки. Особливо складною клінічною ситуацією є поєднання ендометріозу зі зниженим оваріальним резервом, що істотно обмежує функціональні можливості яєчників і знижує ймовірність настання вагітності. У таких випадках зменшується кількість функціонально активних фолікулів, знижується якість ооцитів та реакція яєчників на стимуляцію в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Додатковим чинником зниження оваріального резерву є хірургічні втручання на яєчниках під час лікування ендометріюїдних кіст, оскільки вони нерідко супроводжуються частковою втратою фолікулярного апарату та змінами в структурі оваріальної тканини.

У клінічній практиці ведення пацієток із безпліддям, асоційованим з ендометріозом та низьким оваріальним резервом, є складним міждисциплінарним завданням, що потребує врахування особливостей перебігу захворювання, репродуктивного потенціалу жінки та можливостей сучасних репродуктивних технологій. Невизначеність алгоритмів лікувальних

підходів, зокрема хірургічного лікування, медикаментозної терапії та застосування допоміжних репродуктивних технологій, зумовлює необхідність подальшого наукового обґрунтування ефективних стратегій ведення таких пацієток. У цьому контексті оптимізація тактики лікування безпліддя, асоційованого з ендометріозом у жінок із низьким оваріальним резервом, набуває важливого науково-практичного значення, оскільки спрямована на підвищення ефективності лікування, раціональне використання репродуктивного потенціалу жінки та покращення показників настання вагітності.

Аналіз сучасних наукових досліджень дає змогу виокремити кілька взаємопов'язаних наукових підходів, що висвітлюють різні аспекти цієї складної медичної проблеми. Важливе місце в сучасних дослідженнях посідає вивчення молекулярно-біологічних та патофізіологічних механізмів формування ендометріоз-асоційованого безпліддя та зниження оваріального резерву. Так, Г. Коллодел та співавтори (G. Collodel et al.) доводять, що в разі поєднання ендометріозу та зниженого оваріального резерву відбуваються істотні зміни компонентного складу фолікулярної рідини, що супроводжуються посиленням оксидативного стресу, порушенням антиоксидантного балансу та змінами метаболічного середовища ооцитів, що негативно впливає на їхню якість і репродуктивний потенціал [1]. На основі систематичного огляду експериментальних та клінічних досліджень колеги стверджують, що розвиток ендометріозу супроводжується хронічним запаленням, імунною дизрегуляцією та порушенням процесів фолікулогенезу, що призводить до поступового виснаження оваріального резерву [2]. Перспективність застосування мультиомних підходів

до дослідження патогенезу ендометріоз-асоційованого безпліддя підкреслює у своїй праці колектив авторів на чолі з Ю.Оу (Y. Ou et al.), акцентуючи, що інтеграція геномних, протеомних і метаболомних досліджень дає змогу ідентифікувати молекулярні біомаркери захворювання та формувати персоналізовані терапевтичні стратегії [3].

Окрему наукову значущість становлять дослідження, присвячені розробленню й удосконаленню клінічних підходів до ведення пацієток із поєднанням ендометріозу та безпліддя. Сучасні методи лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя аналізують Д. Лі та колеги, наголошуючи на необхідності персоналізації лікувальної тактики з урахуванням віку пацієтки, ступеня поширення ендометріозу та показників оваріального резерву [4]. Алгоритм класифікації пацієток з ендометріозом пропонують С. Косма та К. Бенедетто. Це дає змогу формувати диференційовані стратегії лікування залежно від клінічних характеристик перебігу захворювання [5]. Лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя має ґрунтуватися на персоналізованому підході, що поєднує медикаментозну терапію, хірургічні втручання та застосування допоміжних репродуктивних технологій, зазначають Г. Бонавіна та Г. С. Тейлор [6]. Сучасні принципи ведення пацієток з ендометріозом розглядають А. Д. С. Сардо та співавтори, підкреслюючи важливість мультидисциплінарного підходу та комплексної оцінки репродуктивного потенціалу жінок [7].

Окрему групу становлять дослідження, спрямовані на вдосконалення лікувальних підходів та підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій у пацієток з ендометріозом. Застосування протоколу стимуляції яєчників із прогестероновим праймінгом у пацієток з оваріальним ендометріозом та зниженим оваріальним резервом досліджують Ц. Сун та співавтори. Вони доводять можливість підвищення ефективності програм допоміжних репродуктивних технологій шляхом оптимізації гормональної стимуляції [8]. На необхідності комплексного підходу до лікування безпліддя, що передбачає раціональне поєднання медикаментозної терапії, хірургічного лікування та допоміжних репродуктивних технологій, наголошують Т. Татарчук зі співавторами у резолюції II Українського форуму експертів з ендометріозу [9]. Доцільність диференційованого підходу до лікування зовнішнього генітального ендометріозу для профілактики рецидивів захворювання та збереження репродуктивного потенціалу жінок обґрунтовує Г. Толстанов [10].

Водночас частина наукових робіт висвітлює суміжні клінічні та біомедичні аспекти, що формують ширший контекст персоналізованої медицини та сучасних підходів до лікування. Особливості лікування пацієнтів з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром без детрузорної гіперактивності досліджують Ю. Дехтяр та співавтори, підкреслюючи значення персоналізованого підходу до вибору

терапевтичної тактики [11]. Стратегії екстремальної самоорганізації спортсменів, що дає змогу розширити уявлення про механізми адаптації організму до стресових навантажень аналізують В. Плохих та колеги [12]. Можливості профілактики передчасного старіння шкіри шляхом застосування біоактивних форм вітаміну С у поєднанні з гіалуронатом вивчає У.-С. Савченко, підкреслюючи роль антиоксидантних механізмів у підтриманні клітинного гомеостазу [13].

Попри значну кількість досліджень, присвячених ендометріозу та безпліддю, низка важливих аспектів цієї проблеми залишається недостатньо вивченою. Зокрема, відсутня узгоджена концепція щодо механізмів формування безпліддя, асоційованого з ендометріозом у пацієток зі зниженим оваріальним резервом, недостатньо досліджено клінічні особливості перебігу цього стану та його вплив на результати допоміжних репродуктивних технологій. Дискусійним залишається питання вибору оптимальної тактики лікування, зокрема співвідношення між хірургічним лікуванням ендометріом і раннім застосуванням допоміжних репродуктивних технологій.

Запропоноване дослідження спрямоване на усунення зазначених прогалин шляхом аналізу патогенетичних механізмів безпліддя, пов'язаного з ендометріозом, оцінювання клінічних особливостей перебігу захворювання в пацієток зі зниженим оваріальним резервом та визначення впливу лікувальних втручань на показники фертильності. Отримані результати дослідження дають змогу обґрунтувати наукові підходи до формування ефективної клінічної стратегії ведення цих пацієток.

Матеріал і методи. У дослідженні застосовано методи аналізу, систематизації та узагальнення сучасних наукових публікацій, присвячених проблемі безпліддя, асоційованого з ендометріозом та зниженим оваріальним резервом. Здійснено порівняльний аналіз результатів клінічних досліджень щодо впливу ендометріозу та пов'язаних із ним лікувальних втручань на показники фертильності та ефективність допоміжних репродуктивних технологій. Застосовано методи наукової інтерпретації та узагальнення отриманих даних для визначення основних клініко-патогенетичних закономірностей розвитку безпліддя, асоційованого з ендометріозом, та обґрунтування підходів до оптимізації тактики ведення цих пацієток.

Мета дослідження – наукове обґрунтування підходів до оптимізації тактики ведення пацієток із безпліддям, асоційованим з ендометріозом та низьким оваріальним резервом, на основі аналізу клініко-патогенетичних особливостей цього стану та сучасних можливостей репродуктивної медицини.

Завдання дослідження:

- 1) проаналізувати сучасні наукові підходи до механізмів формування безпліддя, асоційованого з ендометріозом, та їхній вплив на стан оваріального резерву;
- 2) визначити клінічні особливості перебігу ендометріозу в пацієток зі зниженим оваріальним

Наукові огляди

резервом і вплив захворювання та лікувальних втручань на показники фертильності й ефективність допоміжних репродуктивних технологій;

3) обґрунтувати ефективну клінічну стратегію ведення пацієток із безпліддям, асоційованим з ендометріозом та низьким оваріальним резервом.

Результати дослідження та їх обговорення. Формування безпліддя, асоційованого з ендометріозом, є результатом поєднання кількох взаємопов'язаних патогенетичних процесів, які впливають як на структуру яєчників, так і на функціональні механізми фолікулогенезу. Ендометріодні ураження супроводжуються локальною запальною реакцією, змінами гормонального мікросередовища та порушенням імунної регуляції в тканинах малого тазу. Унаслідок цього відбуваються структурні зміни оваріальної тканини, формуються ендометріодні кісти, погіршується мікроциркуляція та знижується функціональна активність фолікулярного апарату. Сукупна дія цих чинників призводить до зменшення оваріального резерву, зниження якості ооцитів та погіршення умов для реалізації репродуктивної функції (табл. 1).

Ці механізми проявляються через конкретні зміни показників оваріального резерву, які можуть бути кількісно оцінені за допомогою лабораторних і ультразвукових маркерів. Зокрема, наявність ендометріоми асоціюється зі зниженням рівня антимюлерового гормону (далі – АМГ) і зменшенням кількості антральних фолікулів, що доводить негативний вплив ендометріодного ураження яєчників на їхній функціональний резерв. У клінічних дослідженнях показано, що в жінок з ендометріомами показники АМГ і антрального фолікулярного пулу є статистично нижчими порівняно з пацієтками без цього захворювання, що відображає пряме ушкодження фолікулярного апарату та прискорене виснаження оваріального резерву [14].

Іншим важливим практичним аспектом є вплив хірургічного лікування ендометріозу на репродуктивний потенціал. Видалення ендометріодних кіст, хоча й може покращувати анатомічні умови в малому тазу, часто супроводжується частковою втратою здорової оваріальної тканини. У низці клінічних досліджень встановлено, що після хірургічної цистектомії ендометріоми спостерігається значне зниження рівня АМГ, що відображає зменшення оваріального резерву. У середньому його падіння може становити близько 30–40 %, особливо в разі двобічних уражень яєчників [15]. З огляду на це, у сучасній репродуктології під час вибору лікувальної тактики дедалі більшого значення набуває персоналізований підхід, який передбачає оцінювання показників оваріального резерву до проведення оперативного лікування та можливе раннє застосування допоміжних репродуктивних технологій. Практична реалізація таких підходів дає змогу своєчасно використовувати наявний фолікулярний потенціал, зменшити ризик передчасного виснаження

яєчників та підвищити ефективність лікування безпліддя в пацієток з ендометріозом.

Клінічний перебіг ендометріозу в пацієток зі зниженим оваріальним резервом характеризується поєднанням морфологічних змін у тканині яєчників та функціональних порушень процесів фолікулогенезу. Ендометріодні ураження супроводжуються розвитком локального запального процесу, змінами гормонального мікросередовища та формуванням кістозних структур, що призводить до поступового виснаження фолікулярного апарату. У клінічній практиці це проявляється зменшенням кількості антральних фолікулів, зниженням рівня АМГ та погіршенням якості ооцитів, що безпосередньо впливає на ймовірність природного запліднення та результати допоміжних репродуктивних технологій (табл. 2).

У сучасній клінічній практиці зазначені особливості перебігу ендометріозу мають безпосереднє прогностичне значення для оцінювання репродуктивного потенціалу жінки. Зокрема, наявність ендометріоми яєчника асоціюється зі зменшенням оваріального резерву, що проявляється зниженням рівня АМГ та зменшенням кількості антральних фолікулів. У системному огляді та метааналізі, присвяченому впливу хірургічного лікування ендометріодних кіст, показано, що після цистектомії рівень АМГ у пацієток може знижуватися в середньому на 30–38 %, причому найбільш виражене зниження спостерігається в разі двобічного ураження яєчників [16]. Це пояснюється тим, що під час видалення кісти частково втрачається здорова оваріальна тканина разом із фолікулярним апаратом.

Іншим важливим клінічним аспектом є вплив ендометріозу на результати програм екстракорпорального запліднення. Дослідження показують, що в пацієток з ендометріозом середня кількість отриманих ооцитів під час пункції фолікулів є нижчою порівняно з жінками без цього захворювання. У метааналізі, що охоплював дані програм екстракорпорального запліднення (далі – ЕКЗ), встановлено, що в жінок з ендометріозом зменшується кількість отриманих ооцитів і може спостерігатися нижча частота клінічної вагітності, що пов'язують із впливом хронічного запалення та оксидативного стресу на якість гамет і ембріонів [17]. З практичного погляду ці дані визначають необхідність персоналізованого підходу до ведення пацієток з ендометріозом та зниженим оваріальним резервом. У сучасних репродуктивних центрах обов'язковим етапом обстеження є визначення рівня АМГ, кількості антральних фолікулів та ультразвукова оцінка структури яєчників. Отримані результати дають змогу прогнозувати відповідь яєчників на контрольовану стимуляцію овуляції та обирати оптимальну стратегію лікування.

Ендометріоз істотно впливає на репродуктивний потенціал жінки та результати застосування допоміжних репродуктивних технологій, що

зумовлено поєднанням запальних, гормональних і структурних змін у тканинах малого таза. Особливе значення мають ендометріоми яєчників, порушення мікрооточення фолікула та ятрогенне ушкодження оваріальної тканини після хірургічного лікування. Унаслідок цього зменшується кількість антральних

фолікулів, знижується якість ооцитів та ефективність контрольованої стимуляції овуляції. Водночас клінічні результати програм допоміжних репродуктивних технологій залежать насамперед від ступеня ендометріозу, віку пацієнтки та стану оваріального резерву (табл. 3).

Таблиця 1

Основні патогенетичні механізми формування безпліддя, асоційованого з ендометріозом, та їхній вплив на оваріальний резерв

Патогенетичний механізм	Характеристика процесу	Вплив на репродуктивну функцію
Хронічне запалення	Активация прозапальних цитокінів та медіаторів запалення в тканинах малого таза	Порушення фолікулогенезу та зниження якості ооцитів
Гормональна дизрегуляція	Локальна гіперестрогенія та порушення чутливості тканин до стероїдних гормонів	Нестабільність овуляторного циклу
Оксидативний стрес	Накопичення активних форм кисню в оваріальній тканині	Пошкодження клітин гранульози та ооцитів
Структурні зміни яєчників	Формування ендометріодних кіст і фіброзних змін тканини	Зменшення кількості функціональних фолікулів
Імунологічні порушення	Активация клітинної імунної відповіді та порушення локальної імунної толерантності	Зниження ймовірності запліднення та імплантації

Джерело: сформовано автором на основі [1; 2; 3; 4; 6; 9, с. 20]

Таблиця 2

Клінічні особливості перебігу ендометріозу в пацієнток зі зниженим оваріальним резервом

Клінічна ознака	Характеристика прояву	Значення для репродуктивної функції
Ендометріодні кісти яєчників	Формування кістозних утворень, що частково заміщують здорову оваріальну тканину	Зменшення кількості функціональних фолікулів
Зниження рівня АМГ	Відображає зменшення оваріального резерву	Менша відповідь на стимуляцію овуляції
Зменшення кількості антральних фолікулів	Зниження фолікулярного пулу яєчників	Менша кількість потенційних ооцитів
Хронічний запальний процес	Підвищення рівня цитокінів та медіаторів запалення	Погіршення якості ооцитів
Порушення овуляторної функції	Дисбаланс гормональної регуляції менструального циклу	Зниження ймовірності природного запліднення

Джерело: сформовано автором на основі [2; 4; 7, с. 151; 9, с. 23; 10, с. 68]

Таблиця 3

Вплив ендометріозу та пов'язаних із ним лікувальних втручань на показники фертильності та ефективність допоміжних репродуктивних технологій

Клінічний чинник	Основний вплив	Значення для фертильності
Ендометріома яєчника	Зменшення кількості антральних фолікулів та рівня АМГ	Менша кількість отриманих ооцитів
Хронічний запальний процес	Порушення мікрооточення фолікула та якісних характеристик ооцитів	Зниження імплантаційного потенціалу
Хірургічне лікування ендометріоми	Часткова втрата здорової оваріальної тканини	Зниження оваріального резерву
Повторні операції на яєчниках	Кумулятивне ушкодження фолікулярного апарату	Погіршення відповіді на стимуляцію
Раннє застосування ДРТ	Використання наявного фолікулярного потенціалу	Підвищення шансів на досягнення вагітності

Джерело: сформовано автором на основі [8; 14; 15, с. 1090; 17; 18]

Наведені чинники безпосередньо впливають на результати програм ДРТ. У метааналізі сучасних досліджень показано, що в пацієнток з ендометріозом

частота імплантації ембріонів є нижчою (OR 0,85; 95 % ДІ 0,74–0,97), що пов'язує із запальними змінами та порушенням рецептивності ендометрія [18]. Це

Наукові огляди

означає, що навіть за наявності якісних ембріонів можливість їхньої успішної імплантації може бути зниженою. Водночас значний вплив на репродуктивний прогноз має оперативне лікування ендометріюми. У системному огляді встановлено, що після цистектомії середнє зниження рівня АМГ становить приблизно 35–45 %, що засвідчує часткову втрату фолікулярного апарату яєчника [19]. Практично це означає, що в пацієток із початково низьким оваріальним резервом повторні операції можуть значно погіршувати результати стимуляції в програмах ЕКЗ. Водночас, сучасні дані великих когортних досліджень показують, що за своєчасного застосування ДРТ результати можуть бути порівнянними з іншими формами безпліддя. Зокрема, у пацієток з ізольованим ендометріозом частота живонародження після першого повного циклу ART становить близько 39,6 %, тоді як у разі поєднання ендометріозу з іншими чинниками безпліддя вона знижується до приблизно 27 % [20]. З огляду на це, у сучасній репродуктології основним принципом ведення таких пацієток є персоналізація тактики лікування, що передбачає ранню оцінку оваріального резерву, обмеження повторних оперативних втручань та своєчасний перехід до програм допоміжних репродуктивних технологій.

Вибір оптимальної тактики ведення пацієток із безпліддям, асоційованим з ендометріозом та низьким оваріальним резервом, залишається складним клінічним завданням через поєднання різноспрямованих патогенетичних механізмів та значну варіабельність клінічного перебігу захворювання. Однією з основних проблем є відсутність чітких клінічних алгоритмів щодо вибору між оперативним лікуванням ендометріюми та раннім застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. Видалення ендометріюми кіст може покращувати анатомічні умови в малому тазу, проте водночас супроводжується ризиком ушкодження здорової оваріальної тканини та подальшого зниження оваріального резерву, що особливо важливо для пацієток із початково низькими показниками фолікулярного пулу [15]. Значною проблемою залишається обмеженість можливостей прогнозування оваріальної відповіді на стимуляцію. Навіть за подібних показників АМГ та кількості антральних фолікулів клінічний результат програм допоміжних репродуктивних технологій може значно відрізнятись, що ускладнює планування лікувальної тактики. Додаткові труднощі створює негативний вплив хронічного запального процесу та оксидативного стресу на якість ооцитів і ембріонів, що може призводити до зниження імплантаційного потенціалу навіть за достатньої кількості отриманих гамет. Проблемним є також визначення оптимальних термінів оперативного втручання, особливо в разі двобічних ендометріюми або після попередніх операцій на яєчниках, коли ризик подальшого виснаження оваріального резерву значно зростає. Крім того, залишаються недостатньо стандартизованими підходи

до вибору протоколів контрольованої стимуляції овуляції в пацієток із поєднанням ендометріозу та низького оваріального резерву, а ефективність багатьох ад'ювантних методів покращення оваріальної відповіді є дискусійною. Окремою практичною проблемою є чинник часу, оскільки в жінок із низьким оваріальним резервом репродуктивний потенціал може швидко знижуватись. Тривале консервативне лікування ендометріозу або повторні хірургічні втручання можуть призводити до втрати критичного репродуктивного ресурсу.

Формування ефективної клінічної стратегії ведення пацієток із безпліддям, асоційованим з ендометріозом та низьким оваріальним резервом, має ґрунтуватись на принципах персоналізації лікування, ранньої оцінки репродуктивного потенціалу та раціонального поєднання хірургічних і репродуктивних методів. Важливим етапом є комплексний аналіз стану оваріального резерву за показниками АМГ, кількості антральних фолікулів та ультразвукових характеристик яєчників, що дає змогу прогнозувати відповідь на стимуляцію та обирати оптимальну тактику лікування. У пацієток із вираженим зниженням оваріального резерву доцільним є ранній перехід до програм допоміжних репродуктивних технологій, що дає змогу максимально використати наявний фолікулярний потенціал. Важливим компонентом стратегії є обмеження необґрунтованих повторних оперативних втручань на яєчниках, особливо у випадках двобічних ендометріюми або попередніх операцій, коли ризик подальшого зниження оваріального резерву є високим. Хірургічне лікування має застосовуватись переважно за наявності виражених клінічних показань, зокрема в разі больового синдрому, швидкого збільшення кістозних утворень або підозри на іншу патологію. Водночас у пацієток, які планують вагітність, пріоритетним є збереження функціонального потенціалу яєчників і мінімізація ятрогенного ушкодження оваріальної тканини. Ефективність лікування може бути підвищена завдяки оптимізації протоколів контрольованої стимуляції овуляції, застосуванню персоналізованих схем лікування та стратегій збереження фертильності, зокрема криоконсервації ооцитів або ембріонів у пацієток із ризиком швидкого виснаження оваріального резерву. Такий комплексний підхід дає змогу підвищити ефективність застосування програм допоміжних репродуктивних технологій, раціонально використовувати наявний репродуктивний ресурс та покращити перспективи досягнення вагітності в цієї категорії пацієток.

Висновки. У результаті дослідження встановлено, що безпліддя, асоційоване з ендометріозом, у пацієток із низьким оваріальним резервом, формується під впливом комплексу патогенетичних механізмів, серед яких провідну роль відіграють хронічне запалення, гормональна дисрегуляція, оксидативний стрес та структурні зміни оваріальної тканини. Доведено, що ці процеси призводять до зниження рівня АМГ, зменшення кількості антральних

фолікулів і погіршення якості ооцитів, що істотно обмежує репродуктивний потенціал жінок. Встановлено, що клінічний перебіг ендометріозу в пацієнок зі знизеним оваріальним резервом характеризується зменшенням оваріальної відповіді на стимуляцію та нижчою ефективністю допоміжних репродуктивних технологій. Виявлено, що додатковим чинником зниження фертильності є хірургічні втручання на яєчниках, які часто супроводжуються втратою частини функціональної оваріальної тканини. Основними науково-практичними проблемами визначено відсутність чітких клінічних алгоритмів вибору тактики лікування, складність прогнозування відповіді яєчників на стимуляцію, ризик подальшого виснаження оваріального резерву після оперативних втручань та обмежений часовий ресурс для реалізації репродуктивної функції. Обґрунтовано, що

підвищення ефективності лікування можливе за умови персоналізації клінічної тактики, ранньої оцінки оваріального резерву, обмеження повторних оперативних втручань та своєчасного застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з удосконаленням методів прогнозування оваріальної відповіді, поглибленим вивченням механізмів впливу ендометріозу на репродуктивний потенціал та розробленням персоналізованих клінічних стратегій лікування безпліддя в цієї категорії пацієнок.

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

Фінансування. Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

Список літератури

1. Collodel G, Gambera L, Stendardi A, Nerucci F, Signorini C, Pisani C, et al. Follicular fluid components in reduced ovarian reserve, endometriosis, and idiopathic infertility. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2589. <https://doi.org/10.3390/ijms24032589>
2. Tan Z, Gong X, Wang CC, Zhang T, Huang J. Diminished ovarian reserve in endometriosis: insights from in vitro, in vivo, and human studies – a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15967. <https://doi.org/10.3390/ijms242115967>
3. Ou Y, Wang H, Zhou C, Chen Y, Lyu J, Feng M, et al. Endometriosis-associated infertility: multi-omics insights into pathogenesis and precision therapeutics. *Front Endocrinol.* 2025;16:1613334. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1613334>
4. Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. Management of endometriosis-related infertility: considerations and treatment options. *Clin Exp Reprod Med.* 2020;47(1):1-11. <https://doi.org/10.5653/cerm.2019.02971>
5. Cosma S, Benedetto C. Classification algorithm of patients with endometriosis: proposal for tailored management. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(5):615-22. <https://doi.org/10.17219/acem/118849>
6. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: from pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol.* 2022;13:1020827. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>
7. Di Spiezio Sardo A, Becker CM, Renner SP, Suvitie PA, Tarriel JE, Vannuccini S, et al. Management of women with endometriosis in the 21st century. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2025;37(3):149-57. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000001027>
8. Sun Q, Cao Y, Gu J, Xu Y. The application of progesterone-primed ovarian stimulation protocol in patients with ovarian endometriosis combined with diminished ovarian reserve. *BMC Women's Health.* 2025;25(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12905-025-03601-w>
9. Татарчук ТФ, Педаченко НЮ, Захаренко НФ, Вацик ММ, Громова ОЛ, Дубоссарська ЮО. Резолюція II Українського форуму експертів з ендометріозу. *Репродуктивна ендокринологія.* 2025;4:18-28. *Доступно:* <https://repo.dma.dp.ua/9652/1/341027-Article%20Text-791816-1-10-20251009.pdf>
10. Толстанова ГО. Диференційований підхід до лікування зовнішнього генітального ендометріозу як профілактика рецидивів. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2022;2:66-72. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261813>
11. Дехтяр ЮМ, Костев ФІ, Залива КА. Особливості лікування хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром без детрузорної гіперактивності. *Лікарська справа.* 2019;7-8:35-40. [https://doi.org/10.31640/JVD.7-8.2019\(5\)](https://doi.org/10.31640/JVD.7-8.2019(5))
12. Plokhikh V, Popovych I, Kruglov K, Sabadukha O, Melnyk N, Omelianiuk S, et al. Strategies for extreme self-organization among handball players. *Journal of Physical Education and Sport.* 2024;24(8):1849-59. <https://doi.org/10.7752/jpes.2024.08205>
13. Savchenko US. Prevention of premature skin aging through the use of bioactive forms of vitamin C with hyaluronate. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research.* 2025;7(8):51-5. <https://doi.org/10.37547/tajmspr/Volume07Issue08-08>
14. Daniilidis A, Grigoriadis G, Kalaitzopoulos DR, Angioni S, Kalkan Ü, Crestani A, et al. Surgical management of ovarian endometrioma: impact on ovarian reserve parameters and reproductive outcomes. *J Clin Med.* 2023;12(16):5324. <https://doi.org/10.3390/jcm12165324>
15. Liao L, Pan Z, Li Y. Endometriosis as a risk factor: impact on IVF outcomes and reproductive parameters: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2025;312(4):1085-93. <https://doi.org/10.1007/s00404-025-08137-w>
16. Holzbauer M, Schmidt M, Mihalic JA, Duscher D, Froschauer SM. Liparthroplasty for thumb carpometacarpal joint osteoarthritis: a case series with median 5 years of follow-up. *J Clin Med.* 2022;11(21):6411. <https://doi.org/10.3390/jcm11216411>
17. Qu H, Du Y, Yu Y, Wang M, Han T, Yan L. The effect of endometriosis on IVF/ICSI and perinatal outcome: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2022;51(9):102446. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102446>
18. Mappa I, Page ZP, Di Mascio D, Patelli C, D'Antonio F, Giancotti A, et al. The effect of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Healthcare.* 2024;12(23):2435. <https://doi.org/10.3390/healthcare12232435>
19. Younis JS, Shapso N, Ben-Sira Y, Nelson SM, Izhaki I. Endometrioma surgery – a systematic review and meta-analysis of the effect on antral follicle count and anti-Müllerian hormone. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):33-51. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.102>
20. Paul RC, Deans R, Henry A, Ng C, Rowlands I, Mishra GD, et al. Cumulative live birth rates in women with endometriosis undergoing ART treatment. *Hum Reprod.* 2025;40(12):2342-50. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaf191>

References

1. Collodel G, Gambera L, Stendardi A, Nerucci F, Signorini C, Pisani C, et al. Follicular fluid components in reduced ovarian reserve, endometriosis, and idiopathic infertility. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2589. <https://doi.org/10.3390/ijms24032589>
2. Tan Z, Gong X, Wang CC, Zhang T, Huang J. Diminished ovarian reserve in endometriosis: insights from in vitro, in vivo, and human studies – a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15967. <https://doi.org/10.3390/ijms242115967>
3. Ou Y, Wang H, Zhou C, Chen Y, Lyu J, Feng M, et al. Endometriosis-associated infertility: multi-omics insights into pathogenesis and precision therapeutics. *Front Endocrinol.* 2025;16:1613334. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1613334>
4. Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. Management of endometriosis-related infertility: considerations and treatment options. *Clin Exp Reprod Med.* 2020;47(1):1-11. <https://doi.org/10.5653/cerm.2019.02971>
5. Cosma S, Benedetto C. Classification algorithm of patients with endometriosis: proposal for tailored management. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(5):615-22. <https://doi.org/10.17219/acem/118849>
6. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: from pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in Endocrinology.* 2022;13:1020827. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>
7. Di Spiezio Sardo A, Becker CM, Renner SP, Suvitie PA, Tarriel JE, Vannuccini S, et al. Management of women with endometriosis in the 21st century. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2025;37(3):149-57. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000001027>
8. Sun Q, Cao Y, Gu J, Xu Y. The application of progesterone-primed ovarian stimulation protocol in patients with ovarian endometriosis combined with diminished ovarian reserve. *BMC Women's Health.* 2025;25(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12905-025-03601-w>
9. Tatarчук ТФ, Педаченко Ніу, Зажаренко НФ, Ватськ ММ, Хромова ОЛ, Дубоссарська ЮО. Резолюція II Українського форуму експертів з ендометріозу [Resolution of the II Ukrainian Forum of Endometriosis Experts]. *Репродуктивна ендокринологія.* 2025;4:18-28. Available from: <https://repo.dma.dp.ua/9652/1/341027-Article%20Text-791816-1-10-20251009.pdf> (in Ukrainian).
10. Tolstanova HO. Диференційований підхід до лікування зовнішнього генітального ендометріозу як профілактика рецидивів [A differentiated approach to the treatment of external genital endometriosis as a prevention of recurrence]. *Репродуктивне здоров'я шкільної молоді.* 2022;2:66-72. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261813> (in Ukrainian).
11. Dekhtiar YuM, Kostiev FI, Zalyva KA. Особливості лікування хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром без детрузорної гіперактивності [Features of the treatment of patients with idiopathic overactive bladder without detrusor overactivity]. *Лікарська справа.* 2019;7-8:35-40. [https://doi.org/10.31640/JVD.7-8.2019\(5\)](https://doi.org/10.31640/JVD.7-8.2019(5)) (in Ukrainian).
12. Plokhikh V, Popovych I, Popovych I, Kruglov K, Sabadukha O, Melnyk N, Omelianiuk S, et al. Strategies for extreme self-organization among handball players. *Journal of Physical Education and Sport.* 2024;24(8):1849-59. DOI: <https://doi.org/10.7752/jpes.2024.08205>
13. Savchenko US. Prevention of premature skin aging through the use of bioactive forms of vitamin C with hyaluronate. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research.* 2025;7(8):51-5. <https://doi.org/10.37547/tajmspr/Volume07Issue08-08>
14. Daniilidis A, Grigoriadis G, Kalaitzopoulos DR, Angioni S, Kalkan Ü, Crestani A, et al. Surgical management of ovarian endometrioma: impact on ovarian reserve parameters and reproductive outcomes. *J Clin Med.* 2023;12(16):5324. <https://doi.org/10.3390/jcm12165324>
15. Liao L, Pan Z, Li Y. Endometriosis as a risk factor: impact on IVF outcomes and reproductive parameters: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2025;312(4):1085-93. <https://doi.org/10.1007/s00404-025-08137-w>
16. Holzbauer M, Schmidt M, Mihalic JA, Duscher D, Froschauer SM. Liparthroplasty for thumb carpometacarpal joint osteoarthritis: a case series with median 5 years of follow-up. *J Clin Med.* 2022;11(21):6411. <https://doi.org/10.3390/jcm11216411>
17. Qu H, Du Y, Yu Y, Wang M, Han T, Yan L. The effect of endometriosis on IVF/ICSI and perinatal outcome: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2022;51(9):102446. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102446>
18. Mappa I, Page ZP, Di Mascio D, Patelli C, D'Antonio F, Giancotti A, et al. The effect of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Healthcare.* 2024;12(23):2435. <https://doi.org/10.3390/healthcare12232435>
19. Younis JS, Shapso N, Ben-Sira Y, Nelson SM, Izhaki I. Endometrioma surgery – a systematic review and meta-analysis of the effect on antral follicle count and anti-Müllerian hormone. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):33-51. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.102>
20. Paul RC, Deans R, Henry A, Ng C, Rowlands I, Mishra GD, et al. Cumulative live birth rates in women with endometriosis undergoing ART treatment. *Hum Reprod.* 2025;40(12):2342-50. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaf191>

Відомості про автора

Бобик Юрій Юрійович – д-р мед. наук, професор, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна. ORCID: 0000-0002-0057-9783.

Information about the author

Yurii Bobyk – Doctor of Medical Sciences, Professor, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine.



*Дата першого надходження рукопису до видання: 01.04.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 15.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Білокий О.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: захворювання щитоподібної залози, діагностика, тиреоїдектомія, хірургічне лікування.

Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 2 (118). С. 162-171.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.26

E-mail: bilookyis@gmail.com

Резюме. Патологія щитоподібної залози включає широкий спектр станів – від зміни функціонального стану, до морфологічних змін у вигляді гіпо- та гіпертиреозу до аутоімунного тиреоїдиту, вузлового зоба та злоякісних новоутворень. За сучасними епідеміологічними даними, загальна поширеність тиреоїдної патології демонструє тенденцію до зростання. У популяційному аналізі NHANES («Національного обстеження здоров'я та харчування», США) age-standardized prevalence («віковостандартизована поширеність») захворювань щитоподібної залози у дорослих у 2015-2018 роках досягла 5,05 %, причому найвищі показники спостерігалися у жінок та осіб віком 60 років і старше.

Мета дослідження – провести аналіз відомостей із сучасних джерел літератури щодо методів лікування та діагностики захворювань щитоподібної залози з акцентом на новітні хірургічні технології та оцінка їх економічної доцільності у порівнянні з традиційними підходами.

Результати дослідження. Текст статті присвячений сучасним підходам до діагностики та хірургічного лікування захворювань щитоподібної залози з акцентом на поєднання клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності. У ньому розглядається зростання поширеності тиреоїдної патології, особливо вузлових утворень, і підкреслюється проблема надмірної діагностики та необґрунтованих хірургічних втручань. Описується еволюція хірургічної тактики від радикальних підходів до персоналізованих, орієнтованих на індивідуальний ризик пацієнта.

Окрему увагу приділено порівнянню різних методів лікування: традиційна відкрита тиреоїдектомія представлена як базовий і економічно ефективний метод, тоді як малоінвазивні, ендоскопічні та робот-асистовані технології розглядаються як сучасні альтернативи з перевагами у якості життя, але з певними економічними обмеженнями.

Значна частина статті присвячена молекулярно-генетичним маркерам, які змінюють підходи до ведення пацієнтів із вузовими утвореннями невизначеного характеру. Пояснюється їх значення у підвищенні точності діагностики, стратифікації ризику та виборі об'єму оперативного втручання. Описується також використання мультигенних панелей і нових біомаркерів як основи персоналізованої медицини.

Крім того, розглядається роль пункційної біопсії та системи Bethesda як стандарту діагностики, а також підкреслюється значення інтеграції сучасних технологій для оптимізації клінічних рішень. У цілому, текст демонструє сучасну тенденцію до індивідуалізації лікування, зменшення інвазивності втручань і раціонального використання ресурсів у медицині.

Висновки

1. Поширеність патології щитоподібної залози зростає, особливо серед жінок і осіб старшого віку, а вузлові утворення потребують чітких алгоритмів діагностики й лікування.
2. Традиційна тиреоїдектомія залишається найбільш економічно ефективним і надійним методом.
3. Пункційна біопсія, за системою Bethesda, залишається стандартом діагностики, а її поєднання з молекулярними методами значно підвищує ефективність клінічних рішень.

CURRENT VIEWS ON THE DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF THYROID DISEASES

Biloky O.V.

Key words: thyroid diseases, diagnostic, thyroidectomy, surgical treatment.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 162-171.

Resume. Pathology of the thyroid gland includes a wide spectrum of conditions – from changes in functional state, such as hypo- and hyperthyroidism, to morphological changes including autoimmune thyroiditis, nodular goiter, and malignant neoplasms. According to recent epidemiological data, the overall prevalence of thyroid diseases is increasing. In a population-based analysis of NHANES data, the age-standardized prevalence of thyroid disease among adults in 2015-2018 was 5.05%, with the highest rates observed in women and individuals aged 60 years and older.

Objective. To analyze data from contemporary literature on diagnostic and surgical treatment methods for thyroid diseases, with a focus on modern surgical technologies and their cost-effectiveness compared to traditional approaches.

Results. The article addresses current approaches to the diagnosis and surgical treatment of thyroid diseases, emphasizing the balance between clinical effectiveness, safety, and economic feasibility. It highlights the increasing prevalence of thyroid pathology, particularly nodular lesions, and underscores the issue of overdiagnosis and unnecessary surgical interventions. The evolution of surgical strategies from radical approaches to personalized, risk-adapted management is described.

Special attention is given to comparing treatment modalities. Conventional open thyroidectomy is presented as a standard, cost-effective method, whereas minimally invasive, endoscopic, and robot-assisted techniques are discussed as modern alternatives offering improved quality of life but associated with higher costs.

A substantial part of the article focuses on molecular genetic markers, which are transforming the management of patients with indeterminate thyroid nodules. Their role in improving diagnostic accuracy, risk stratification, and surgical decision-making is emphasized. The use of multigene panels and novel biomarkers as a foundation for personalized medicine is also described.

In addition, the role of fine-needle aspiration biopsy and the Bethesda system as the diagnostic standard is discussed, along with the importance of integrating modern technologies to optimize clinical decision-making. Overall, the article reflects a trend toward individualized treatment, reduced invasiveness, and rational use of healthcare resources.

Conclusions

1. The prevalence of thyroid diseases is increasing, especially among women and older individuals, and nodular lesions require well-defined diagnostic and treatment algorithms.

2. Conventional thyroidectomy remains the most cost-effective and reliable treatment method.

3. Fine-needle aspiration biopsy using the Bethesda system remains the diagnostic standard, and its integration with molecular methods enhances clinical decision-making.

Вступ. Захворювання щитоподібної залози посідають одне з провідних місць у структурі ендокринної патології та мають значний вплив на якість життя пацієнтів і систему охорони здоров'я загалом. За даними сучасних епідеміологічних досліджень, вузлові утворення щитоподібної залози виявляються у значної частини дорослого населення, а частота раку щитоподібної залози має тенденцію до зростання в усьому світі [1].

Сучасні підходи до лікування захворювань щитоподібної залози включають як консервативні

методи (гормональна терапія, радіойодтерапія), так і різноманітні хірургічні втручання. Останніми роками активно впроваджуються новітні технології, зокрема малоінвазивні та ендоскопічні оперативні методики, а також робот-асистована хірургія. Ці підходи демонструють потенційні переваги у вигляді зменшення травматичності, кращого косметичного ефекту та швидшого відновлення пацієнтів [2, 3].

Патологія щитоподібної залози включає широкий спектр станів від зміни функціонального стану до морфологічних змін – від гіпо- та гіпертиреозу до

аутоімунного тиреоїдиту, вузлового зоба та злужкісних новоутворень. За сучасними епідеміологічними даними, загальна поширеність тиреоїдної патології демонструє тенденцію до зростання. У популяційному аналізі NHANES («Національного обстеження здоров'я та харчування», США) age-standardized prevalence («віковостандартизована поширеність») захворювань щитоподібної залози у дорослих у 2015-2018 роках досягла 5,05 %, причому найвищі показники спостерігалися у жінок та осіб віком 60 років і старше.

Рак щитоподібної залози є найпоширенішою злужкісною пухлиною ендокринної системи, і його тягар продовжує зростати. За даними GLOBOCAN (глобальна база даних онкологічної статистики Міжнародного агентства з вивчення раку при ВООЗ) 2022, у світі зареєстровано понад 821 тис. нових випадків раку щитоподібної залози; він посів 7-ме місце серед усіх злужкісних новоутворень за захворюваністю загалом і 5-те місце серед жінок. Частота в жінок утричі вища, ніж у чоловіків, тоді як смертність залишається значно нижчою і посідає лише 24-те місце. Такий розрив між захворюваністю та смертністю є принципово важливим: він свідчить, що сучасна «епідемія» тиреоїдного раку частково складається з пухлин із повільним перебігом та сприятливим прогнозом. Для хірурга це не зменшує актуальності проблеми, а навпаки, ускладнює її, бо зростає не лише кількість пацієнтів, а й потреба в точному визначенні, кому необхідна активна операційна тактика, а кому – спостереження або обмежене втручання [4].

Найпереконливіше сучасні причини зростання захворюваності на рак щитоподібної залози пояснюються феноменом гіпердіагностики. У великому популяційному дослідженні, що охопило 63 країни, показано, що під час 2013-2017 років із 2 297 057 діагностованих випадків приблизно 1 736 133 (75,6 %) могли бути пов'язані з надмірною діагностикою. Автори встановили, що приріст захворюваності протягом 1980-2017 років відбувався у більшості країн переважно без відповідного приросту смертності, а головний внесок у варіабельність показників робив саме папілярний рак. Отже, зростання кількості операцій на щитоподібній залозі не завжди означає зростання кількості клінічно агресивних пухлин. Для хірургії це критично важливо, оскільки необґрунтоване розширення показань до тиреоїдектомії підвищує ризик гіпаратиреозу, ушкодження поворотного гортанного нерва, довічної замісної терапії та погіршення якості життя без реального онкологічного виграшу [5].

Папілярна карцинома щитоподібної залози є найпоширенішою формою диференційованого раку цієї локалізації та, як правило, характеризується сприятливим прогнозом. Незважаючи на це, у значній частині пацієнтів, за різними оцінками до 30-60%, виявляються мікрометастази в центральних лімфатичних вузлах (VI рівень), які залишаються клінічно та інструментально невизначеними на

доопераційному етапі. У зв'язку з цим, питання доцільності виконання профілактичної центральної лімфодисекції при клінічно негативному статусі лімфатичних вузлів (cN0) залишається предметом активної наукової дискусії, основою якої є необхідність балансування між потенційною онкологічною користю та ризиком післяопераційних ускладнень.

Патофізіологічно для папілярної карциноми характерне лімфогенне метастазування, при якому найчастіше уражаються саме центральні лімфатичні вузли ший. Сучасні дослідження демонструють високу частоту окультних метастазів, що може сягати 50%, проте їх вплив на загальну виживаність є обмеженим. Натомість вони можуть відігравати певну роль у розвитку локорегіонарних рецидивів. Водночас, мікрометастатичні ураження часто мають інертний перебіг і не завжди потребують агресивного хірургічного лікування, що додатково підсилює аргументи на користь більш консервативних підходів.

Ключове значення у виборі тактики лікування має стратифікація ризику. Згідно із сучасними рекомендаціями, зокрема American Thyroid Association, а також європейськими та американськими онкологічними протоколами, пацієнти поділяються на групи залежно від розміру пухлини, наявності екстратиреоїдної інвазії, метастазів та гістологічних характеристик. Саме у групі низького ризику, яка включає пацієнтів із пухлинами до 2-4 см без ознак агресивного перебігу, питання виконання профілактичної центральної лімфодисекції є найбільш дискусійним.

Серед потенційних переваг профілактичної центральної лімфодисекції розглядається можливість більш точного стадіювання захворювання за рахунок виявлення метастатичного ураження лімфатичних вузлів, що може впливати на подальшу тактику лікування, зокрема щодо застосування радіоїодтерапії. Крім того, більш повне видалення тиреоїдної тканини та регіонарних структур може сприяти зниженню рівня тиреоглобуліну в післяопераційному періоді та покращенню якості лабораторного моніторингу. Деякі сучасні метааналізи також вказують на незначне зниження частоти локорегіонарних рецидивів, однак без впливу на загальну виживаність.

Разом з тим, профілактична центральна лімфодисекція асоціюється з підвищеним ризиком ускладнень. Найбільш значущими серед них є гіпаратиреоз, частота якого може досягати 20-30% у транзиторній формі та 1-5% у постійній, а також пошкодження поворотного гортанного нерва з розвитком дисфонії, особливо при двобічному втручанні. Крім того, виконання такої операції може призводити до надмірного лікування, оскільки значна частина мікрометастазів є клінічно незначущими та не впливають на прогноз захворювання.

Аналіз результатів сучасних систематичних оглядів і метааналізів, опублікованих у 2021-2025 роках, свідчить про відсутність різниці у загальній

Наукові огляди

виживаності між пацієнтами, яким виконано профілактичну центральну лімфодисекцію, та тими, у кого вона не проводилася. Хоча відзначається тенденція до незначного зниження частоти рецидивів, її клінічне значення залишається обмеженим, тоді як ризик ускладнень є достовірно вищим у групі pCLND. Це свідчить про те, що потенційні переваги процедури не завжди переважають пов'язані з нею ризики [6].

Сучасні міжнародні рекомендації підтримують селективний підхід до виконання профілактичної центральної лімфодисекції. Зокрема, American Thyroid Association не рекомендує її рутинне застосування у пацієнтів із низьким ризиком, допускаючи можливість виконання у випадках більших пухлин або підозри на приховане метастазування. Європейські рекомендації наголошують на необхідності індивідуалізації тактики, тоді як протоколи National Comprehensive Cancer Network розглядають pCLND як опціональне втручання, рішення про яке значною мірою залежить від досвіду хірурга [5].

Сучасні підходи до лікування папілярної карциноми щитоподібної залози відображають загальну тенденцію до персоналізації хірургії. Вони передбачають використання високороздільної ультразвукової діагностики, молекулярних маркерів та інтраопераційних навігаційних технологій з метою оптимізації об'єму втручання. Особлива увага приділяється мінімізації післяопераційних ускладнень та збереженню якості життя пацієнтів.

Таким чином, профілактична центральна лімфодисекція при папілярній карциномі щитоподібної залози у пацієнтів із низьким ризиком не повинна застосовуватися рутинно. Вона не впливає на загальну виживаність, має обмежений ефект щодо зниження рецидивів і супроводжується підвищенням ризиком ускладнень. Оптимальною є стратегія селективного підходу, що базується на індивідуальній оцінці факторів ризику, клінічних характеристик пухлини та досвіду хірурга [6, 7].

Особливе значення для хірургії має вузлова патологія щитоподібної залози. Саме вона найчастіше стає причиною направлення пацієнта на консультацію до ендокринного хірурга, хоча далеко не кожен вузол потребує оперативного лікування. Європейські рекомендації 2023 року прямо підкреслюють, що вузлова тиреоїдна хвороба є дуже поширеним станом і потребує ризик-адаптованого, економічно обґрунтованого підходу до первинного обстеження та подальшого ведення. Для практичної хірургії це означає зміну парадигми: від "виявили вузол – оперувати" до моделі, у якій рішення про операцію ухвалюється лише після інтеграції ультразвукових ознак, результатів ТАПБ (тонкоголково аспіраційна пункційна біопсія), клінічних факторів ризику та очікуваної користі для пацієнта. З огляду на зростання кількості інциденталом, саме правильна селекція хворих стає одним із ключових показників якості хірургічної допомоги [8].

Разом із тим, не можна зводити всю проблему лише до гіпердіагностики. Сучасні огляди підкреслюють, що

за останні 5-10 років допомога пацієнтам із раком щитоподібної залози увійшла в нову еру: впроваджено міжнародні системи ультразвукової стратифікації ризику, вивчаються активне спостереження та менш інвазивні альтернативи хірургії для низькоризикових пухлин, а також з'явилися нові можливості системного лікування при поширених формах. Це означає, що актуальність теми для хірургії полягає не тільки у збільшенні кількості випадків, але й у зміні самого змісту хірургічної роботи. Сьогодні хірург має бути не лише технічним виконавцем тиреоїдектомії, а й клініцистом, який володіє сучасною стратифікацією ризику, розуміє межі операції, показання до гемитиреоїдектомії, тотальної тиреоїдектомії чи активного спостереження [9].

Останні дані 2026 року ще більше посилюють цю тезу. У моделювальному дослідженні JAMA Network Open (міжнародний рецензований науковий журнал відкритого доступу) встановлено, що у США в 1991-2019 роках від 72 % до 94 % випадків папілярного раку щитоподібної залози могли бути надмірно діагностованими. Водночас, зменшення кількості ультразвукових досліджень з приводу непальпованих вузлів могло б істотно знизити захворюваність, практично не вплинувши на загальну смертність. Для хірурга це має пряме практичне значення: чим ширше використовується низькопороговий скринінг, тим більше формується контингент пацієнтів із біологічно індолентними пухлинами, яким потенційно може бути запропоновано лікування, що перевищує їхню реальну клінічну потребу. Саме тому сучасна хірургічна актуальність теми – це не тільки збільшення числа операцій, а й необхідність запобігати ятрогенному впливу та гіпердіагностиці [10].

Водночас, впровадження інноваційних технологій супроводжується значним підвищенням вартості лікування, що створює додаткове навантаження на систему охорони здоров'я та самих пацієнтів. У зв'язку з цим, особливої актуальності набуває питання оцінки співвідношення «вартість-ефективність» різних методів лікування, що є ключовим аспектом доказової медицини та раціонального використання ресурсів.

Незважаючи на активний розвиток новітніх технологій, їх клінічні переваги не завжди однозначно перевищують традиційні підходи, особливо з урахуванням економічних витрат. Це зумовлює необхідність комплексного аналізу ефективності сучасних методів лікування захворювань щитоподібної залози з урахуванням їх вартості, частоти ускладнень, рівня рецидивів та впливу на якість життя пацієнтів [11-14].

Проблема диференційної діагностики вузлових утворень щитоподібної залози залишається однією з найбільш актуальних у сучасній ендокринології та хірургії. Незважаючи на широке впровадження тонкоголкової аспіраційної біопсії (FNAB), до 20-30% результатів належать до категорій невизначеного значення (Bethesda III – атипія невизначеного значення / фолікулярне ураження невизначеного значення; Bethesda IV – фолікулярна неоплазія (або підозра на

фолікулярну неоплазію) [15-19]. Це створює суттєві труднощі у виборі оптимальної лікувальної тактики, зокрема визначення об'єму оперативного втручання.

Згідно із сучасними уявленнями, більшість пацієнтів із такими вузлами піддаються діагностичній гемітиреоїдектомії, проте у значній частині випадків (до 70%) гістологічно виявляються доброякісні зміни [20-24]. Це свідчить про надмірну хірургічну активність і зумовлює необхідність пошуку більш точних методів передопераційної оцінки ризику злоякісності.

У цьому контексті значний інтерес викликають молекулярно-генетичні маркери, які дозволяють підвищити точність діагностики та забезпечити індивідуалізований підхід до лікування. Впровадження молекулярного тестування стало важливим кроком у напрямку персоналізованої медицини в тиреоїдології [25-28].

Пункційна біопсія, зокрема тонкогolkова аспіраційна біопсія (ТГБ), є ключовим методом морфологічної діагностики, що дозволяє отримати клітинний матеріал для цитологічного аналізу. Водночас, стандартизація результатів дослідження стала можливою завдяки впровадженню системи Bethesda, яка забезпечує єдині критерії інтерпретації [29].

Роль пункційної біопсії у сучасній діагностиці. Тонкогolkова аспіраційна біопсія є малоінвазивним, безпечним і економічно доцільним методом дослідження вузлів щитоподібної залози. Її широке застосування значно зменшило кількість необґрунтованих оперативних втручань [24].

Основні переваги методу: мінімальна травматичність; можливість амбулаторного виконання; висока інформативність; швидке отримання результатів [24].

Сучасні дослідження показують, що точність ТГБ значною мірою залежить від використання ультразвукового контролю, досвіду лікаря та цитолога, а також якості отриманого матеріалу [29]. Згідно з метааналізами, чутливість методу становить приблизно 68-85%, а специфічність – 95-98%, що свідчить про високу здатність правильно визначати доброякісні утворення [24]. Водночас негативна прогностична цінність сягає понад 96%, що робить метод ефективним для виключення злоякісності [26].

Система Bethesda була розроблена для стандартизації результатів ТГБ і включає шість діагностичних категорій: недіагностичний матеріал, доброякісний процес, атипія невизначеного значення (AUS/FLUS), Фолікулярна неоплазія, підозра на злоякісність, злоякісне новоутворення, кожна категорія має визначений ризик малігнізації та рекомендації щодо подальшої тактики [25]. За сучасними даними, категорія II має ризик малігнізації близько 3-5%, категорія III – приблизно 20%, категорія V – понад 70%, а категорія VI – понад 90% [25].

Таким чином, система Bethesda дозволяє стандартизувати діагностику, покращити взаємодію між клініцистами та оптимізувати тактику лікування

[27].

Точність діагностики: аналіз сучасних даних. Поєднання ТГБ та системи Bethesda забезпечує високий рівень діагностичної точності [28]. Загальна точність може досягати 78–95%, чутливість — до 97%, а специфічність варіює від 50% до 98% залежно від категорії та умов дослідження [24; 28]. Найвища точність спостерігається у категоріях V–VI, тоді як найнижча — у категорії III [23].

Основними причинами зниження точності є недостатня кількість клітинного матеріалу, суб'єктивність інтерпретації та складність диференціації фолікулярних пухлин [29]. Міжспостережна варіабельність також залишається суттєвою проблемою, особливо для сумнівних категорій [27].

Обмеження методу. Незважаючи на високу ефективність, ТГБ має низку обмежень. Зокрема, при фолікулярних неоплазіях цитологія не дозволяє оцінити інвазію капсули чи судин [23]. У випадках недіагностичного матеріалу необхідне повторне дослідження [25]. Можливі також помилково негативні результати, особливо при малих пухлинах або неадекватному заборі матеріалу [24]. Важливу роль відіграє і суб'єктивність оцінки результатів [27].

Сучасні підходи до підвищення точності. Останні тенденції спрямовані на підвищення діагностичної точності шляхом інтеграції нових технологій. Молекулярно-генетичні дослідження (BRAF, RAS та інші) дозволяють уточнювати ризик малігнізації та зменшувати кількість непотрібних операцій [23]. Ультразвукова стратифікація ризику (TI-RADS) підвищує ефективність відбору пацієнтів для біопсії [28]. Штучний інтелект демонструє високі перспективи, оскільки сучасні моделі можуть досягати точності понад 95% у класифікації вузлів [29].

Класична відкрита тиреоїдектомія або гемітиреоїдектомія залишається «золотим стандартом» лікування більшості хірургічних захворювань щитоподібної залози, особливо у випадках підозри або підтвердження злоякісного процесу. Такий підхід забезпечує високу радикальність лікування, дозволяє повністю видалити патологічно змінену тканину та базується на добре відпрацьованій і доступній хірургічній техніці. Водночас, традиційне оперативне втручання пов'язане з певними ризиками, серед яких найбільш значущими є пошкодження поворотного гортанного нерва, розвиток гіпаратиреозу та формування післяопераційного рубця на передній поверхні ший [30, 31].

Упродовж останніх років активно впроваджуються малоінвазивні та ендоскопічні методи лікування, зокрема відеоасистована тиреоїдектомія (MIVAT) і різні варіанти ендоскопічних доступів, таких як аксиллярний або трансоральний. Дані методики характеризуються меншою травматизацією тканин, забезпечують кращий косметичний ефект завдяки відсутності видимого рубця та сприяють швидшому післяопераційному відновленню пацієнтів. Разом із

Наукові огляди

тим, їх застосування обмежується технічною складністю виконання, тривалішим часом операції, а також необхідністю використання спеціалізованого обладнання та відповідної підготовки медичного персоналу [32].

Подальшим етапом розвитку хірургії щитоподібної залози стало впровадження робот-асистованих технологій. Використання роботизованих систем, зокрема платформ типу Da Vinci, забезпечує високу точність хірургічних маніпуляцій і тривимірну візуалізацію операційного поля. Це сприяє зниженню ризику пошкодження важливих анатомічних структур та покращенню косметичних результатів втручання. Проте широко впровадження робот-асистованої хірургії обмежується високою вартістю обладнання і самої операції, що істотно впливає на доступність даного методу для пацієнтів [8, 13].

Альтернативою традиційним хірургічним втручанням виступають сучасні абляційні технології, серед яких найбільш поширеними є радіочастотна абляція, лазерна абляція та етанолова склеротерапія. Зазначені методи застосовуються переважно при доброякісних вузлових утвореннях щитоподібної залози і характеризуються відсутністю хірургічного розрізу, мінімальним ризиком ускладнень та можливістю виконання в амбулаторних умовах. Це робить їх перспективним напрямком у лікуванні пацієнтів з обмеженими показаннями до класичної хірургії.

Однак їх ефективність може бути нижчою при великих вузлах або злоякісних процесах, що обмежує їх широке застосування [14].

Таким чином, сучасний арсенал лікування захворювань щитоподібної залози є досить широким і включає як традиційні, так і інноваційні методи. Кожен із них має свої переваги, недоліки та економічні особливості, що зумовлює необхідність їх подальшого порівняльного аналізу з позицій ефективності та вартості.

Традиційна відкрита тиреоїдектомія демонструє високі показники ефективності, особливо при злоякісних новоутвореннях. За даними сучасних досліджень, рівень радикальності лікування та контроль захворювання при цьому методі перевищує 90-95%. Частота рецидивів при диференційованому раку щитоподібної залози залишається низькою за умови адекватного об'єму оперативного втручання [9, 13].

Малоінвазивні та ендоскопічні методи (MIVAT, трансоральна тиреоїдектомія) демонструють подібні онкологічні результати у відібраних групах пацієнтів. Низка метааналізів останніх років показала, що різниця в частоті ускладнень (пошкодження поворотного гортанного нерва, гіпокальціємія) між відкритими та малоінвазивними методами є статистично незначущою.

Робот-асистована хірургія також забезпечує високий рівень точності та безпеки. Проте клінічні переваги над традиційною тиреоїдектомією залишаються дискусійними, оскільки показники

виживаності та частоти ускладнень є зрівняними [11].

Економічна складова лікування захворювань щитоподібної залози істотно варіює залежно від обраної хірургічної або альтернативної методики, що зумовлює необхідність комплексної оцінки не лише клінічної ефективності, але й витратної доцільності кожного підходу. Традиційна відкрита тиреоїдектомія залишається найбільш економічно доступним варіантом лікування, оскільки не потребує використання дороговартісного обладнання, характеризується відносно стандартною тривалістю операції та перебування пацієнта в стаціонарі. Саме ці фактори забезпечують її широке застосування у більшості країн.

Малоінвазивні та ендоскопічні втручання асоціюються з вищими прямими витратами, що пов'язано з необхідністю застосування спеціалізованого обладнання, більшою тривалістю оперативного втручання, а також потребою в додатковому навчанні хірургів. Водночас, окремі дослідження демонструють, що скорочення тривалості госпіталізації та швидше відновлення працездатності пацієнтів можуть частково компенсувати підвищені витрати, знижуючи загальне економічне навантаження у середньостроковій перспективі.

Робот-асистована хірургія є найбільш витратним методом лікування. Вартість таких втручань може перевищувати традиційні операції у 2-4 рази, що зумовлено високою ціною роботизованих систем, витратами на їх технічне обслуговування та значною вартістю одноразових матеріалів. При цьому більшість сучасних досліджень не демонструє суттєвих клінічних переваг робот-асистованих втручань порівняно з традиційними методами, що ставить під сумнів їх економічну доцільність у рутинній клінічній практиці [9, 13, 14].

Абляційні технології посідають проміжне місце з точки зору економічної ефективності. Їх застосування, як правило, пов'язане з нижчими короткостроковими витратами завдяки можливості виконання процедур в амбулаторних умовах та відсутності необхідності госпіталізації. Проте у частини пацієнтів виникає потреба в повторних втручаннях, що може призводити до збільшення сумарних витрат у довгостроковій перспективі.

Важливим компонентом оцінки ефективності лікування є якість життя пацієнтів та пов'язані з нею непрямі економічні витрати. Малоінвазивні та роботизовані методи забезпечують кращий косметичний результат, менший рівень післяопераційного болю та швидше повернення до повсякденної активності, що сприяє зниженню втрат, пов'язаних із тимчасовою непрацездатністю. Водночас, за умов тривалого спостереження відмінності у показниках якості життя між пацієнтами після традиційних та малоінвазивних втручань є мінімальними.

Аналіз співвідношення «вартість-ефективність», представлений у сучасних дослідженнях, свідчить про те, що традиційна тиреоїдектомія залишається

найбільш економічно обґрунтованим методом при більшості клінічних показань. Малоінвазивні підходи є доцільними у ретельно відібраних пацієнтів, особливо з урахуванням косметичних аспектів лікування. Робот-асистована хірургія має обмежену економічну ефективність і доцільна переважно у високоспеціалізованих центрах. Абляційні методи розглядаються як перспективний напрямок лікування доброякісних вузлових утворень, однак потребують подальшого вивчення з позицій довгострокової ефективності та економічної доцільності.

Таким чином, жоден із сучасних методів лікування не може вважатися універсально оптимальним. Вибір терапевтичної тактики повинен базуватися на індивідуальних клінічних показаннях, очікуваних результатах лікування, а також економічних можливостях системи охорони здоров'я та конкретного пацієнта [30-31].

Порівняння гемітиреоїдектомії та тотальної тиреоїдектомії є одним із ключових аспектів сучасної дискусії щодо оптимального об'єму хірургічного втручання. Дані метааналізів останніх років демонструють відсутність статистично значущих відмінностей у загальній виживаності та частоті рецидивів між цими двома підходами у пацієнтів із низьким ризиком. Хоча тотальна тиреоїдектомія може мати незначну перевагу щодо безрецидивної виживаності, клінічне значення цієї різниці залишається обмеженим. Натомість гемітиреоїдектомія характеризується більш сприятливим профілем безпеки, зокрема нижчим ризиком ушкодження поворотного гортанного нерва, меншою частотою гіпаратиреозу та, загалом, меншою операційною травматичністю. Крім того, вона дозволяє уникнути довічної замісної гормональної терапії у значній частині пацієнтів [32].

Разом із тим, тотальна тиреоїдектомія має певні переваги, що стосуються післяопераційного моніторингу та ад'ювантного лікування. Зокрема, вона забезпечує можливість більш точного використання тиреоглобуліну як пухлинного маркера, а також дозволяє застосовувати радіойодтерапію. При виконанні гемітиреоїдектомії лабораторний моніторинг є менш інформативним, а використання радіоїоду суттєво обмежується. Крім того, при органозберігаючих операціях існує певний ризик розвитку рецидиву в контралатеральній частці, хоча абсолютні показники такого ризику залишаються низькими [33].

Сучасна концепція лікування раку щитоподібної залози базується на принципах індивідуалізації та стратифікації ризику. Гемітиреоїдектомія розглядається як доцільний варіант у пацієнтів із пухлинами розміром до 4 см за відсутності метастазів і ознак високого ризику. Тотальна тиреоїдектомія залишається методом вибору при мультифокальному ураженні, наявності метастазів або агресивних гістологічних варіантах пухлини. Активне спостереження рекомендоване для пацієнтів із папілярною мікрокарциномою без ознак

прогресування. Таким чином, сучасна стратегія лікування поступово відходить від універсального підходу та орієнтується на індивідуальні характеристики пухлини і пацієнта [34].

Узагальнюючи, слід зазначити, що сучасна хірургічна тактика при диференційованому раку щитоподібної залози характеризується тенденцією до деескалації лікування без погіршення онкологічних результатів. Папілярна мікрокарцинома у значній частині випадків може безпечно перебувати під динамічним наглядом. Гемітиреоїдектомія виступає ефективною та більш безпечною альтернативою тотальній тиреоїдектомії у пацієнтів із низьким ризиком, тоді як радикальні втручання залишаються необхідними при високому ризику захворювання та з метою оптимізації подальшого моніторингу. Вибір лікувальної тактики має ґрунтуватися на комплексній оцінці клінічних, морфологічних та пацієнт-орієнтованих факторів [35].

Традиційна відкрита тиреоїдектомія, попри свою ефективність, має суттєвий недолік у вигляді післяопераційного рубця на шії, що стало стимулом для розвитку альтернативних методик.

Малоінвазивні та ендоскопічні підходи, зокрема відеоасистовані та трансоральні техніки, демонструють зіставну ефективність і безпеку у порівнянні з класичними операціями при правильно відібраних пацієнтах [36, 37].

Особливу увагу в сучасній літературі приділяють дистанційним доступам, таким як трансоральна ендоскопічна тиреоїдектомія (TOETVA), яка дозволяє повністю уникнути видимого рубця та відповідає сучасним вимогам пацієнтоорієнтованої хірургії [38].

Хірургічні доступи до щитоподібної залози можна умовно поділити на традиційні, малоінвазивні та дистанційні. Така класифікація базується на ступені інвазивності та локалізації хірургічного доступу. Традиційний доступ передбачає виконання розрізу на передній поверхні шії з прямим доступом до щитоподібної залози. Він є найбільш поширеним, але має естетичний недолік у вигляді видимого рубця [36].

Малоінвазивні методи включають відеоасистовану тиреоїдектомію, яка дозволяє зменшити розмір розрізу та травматизацію тканин при збереженні ефективності операції. Дистанційні доступи (remote-access) включають трансоральний та інші екстрацервікальні підходи, що дозволяють уникнути розрізу на шії та забезпечити кращий косметичний результат [37].

MiVAT є малоінвазивною хірургічною технікою, яка поєднує принципи відкритої та ендоскопічної хірургії. Вона виконується через невеликий розріз на шії з використанням відеоасистенції, що забезпечує покращену візуалізацію анатомічних структур. Метод дозволяє точно ідентифікувати критичні структури, такі як поворотний гортанний нерв та щитоподібні залози, що знижує ризик ускладнень. Згідно з даними досліджень, MiVAT є безпечною альтернативою відкритій тиреоїдектомії, забезпечуючи менший післяопераційний біль, коротший період госпіталізації та кращий косметичний результат [35, 36].

Наукові огляди

ТОЕТВА є сучасним дистанційним методом хірургії щитоподібної залози, який виконується через вестибулярний доступ ротової порожнини та дозволяє уникнути будь-яких розрізів на шії. Методика забезпечує добру візуалізацію операційного поля та дозволяє виконувати радикальні втручання при доброякісних вузлах і ранніх формах раку щитоподібної залози. Клінічні дослідження підтверджують низьку частоту ускладнень, зокрема ушкодження поворотного гортанного нерва та гіпаратиреозу, а також високий рівень задоволеності пацієнтів [37, 38].

Також доведено онкологічну безпечність методу при папілярному раку щитоподібної залози на ранніх стадіях [39].

Порівняльний аналіз показує, що MiVAT та ТОЕТВА мають подібний профіль безпеки, однак відрізняються за технікою виконання та післяопераційними результатами [36]. ТОЕТВА забезпечує кращий косметичний ефект через відсутність видимого рубця, тоді як MiVAT є технічно простішою та менш тривалою процедурою [35, 38]. Рандомізовані дослідження демонструють, що ТОЕТВА може супроводжуватися більш вираженою запальною реакцією та довшою тривалістю операції порівняно з MiVAT [40]. Водночас, обидва методи є безпечними та ефективними при правильному відборі пацієнтів [36, 41].

Висновки. 1. Поширеність патології щитоподібної залози зростає, особливо серед жінок і осіб старшого віку, а вузлові утворення потребують чітких алгоритмів діагностики й лікування. Сучасна хірургія переходить до персоналізованого, ризик-орієнтованого підходу з уникненням надмірних втручань.

2. Традиційна тиреоїдектомія залишається найбільш економічно ефективним і надійним методом. Малоінвазивні та ендоскопічні технології покращують косметичні результати і реабілітацію, але є дорожчими та доцільні не для всіх пацієнтів. Робот-асистована хірургія має обмежену економічну ефективність через високу вартість.

3. Молекулярно-генетичні маркери суттєво підвищують точність діагностики та дозволяють індивідуалізувати об'єм операції, зменшуючи кількість необґрунтованих втручань. Високоризикові мутації обґрунтовують радикальне лікування, тоді як низькоризикові – органозберігаючу тактику. Використання мультигенних панелей і нових біомаркерів сприяє переходу до прецизійної медицини.

4. Пункційна біопсія, за системою Bethesda, залишається стандартом діагностики, а її поєднання з молекулярними методами значно підвищує ефективність клінічних рішень. Малоінвазивні (MiVAT, ТОЕТВА) та абляційні технології є сучасними безпечними підходами, що покращують якість життя пацієнтів.

5. Оптимальна тактика лікування повинна базуватися на індивідуальній оцінці клінічних і економічних факторів, що забезпечує раціональне використання ресурсів і покращення результатів лікування.

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.

Список літератури

- Zhang X, Wang X, Hu H, Qu H, Xu Y, Li Q. Prevalence and Trends of Thyroid Disease Among Adults, 1999-2018. *Endocr Pract.* 2023;29(11):875-80. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.08.006>
- Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y, Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;10:1020709. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1020709>
- Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J.* 2023;12(5):e230067. <https://doi.org/10.1530/etj-23-0067>
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Li M, Dal Maso L, Pizzato M, Vaccarella S. Evolving epidemiological patterns of thyroid cancer and estimates of overdiagnosis in 2013-17 in 63 countries worldwide: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(11):824-36. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(24\)00223-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(24)00223-7)
- Chen DW, Lang BHH, McLeod DSA, Newbold K, Haymart MR. Thyroid cancer. *Lancet.* 2023;401(10387):1531-44. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00020-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00020-x)
- Francis DO, Davies L, Zhang Y, Arroyo N, Fernandes-Taylor S, Nordby P, et al. Overdiagnosis of Papillary Thyroid Cancer. *JAMA Netw Open.* 2026;9(2):e2559852. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.59852>
- Haidar Ismail N, Tavalla P, Uppal P, Adel Awad Mohammed S, Rajashekar S, Giri Ravindran S, et al. The Advantages of Robotic Over Open Thyroidectomy in Thyroid Diseases: A Systematic Review. *Cureus.* 2022 Jun 25;14(6):e26320. <https://doi.org/10.7759/cureus.26320>
- Liu H, Wang Y, Wu C, Fei W, Luo E. Robotic surgery versus open surgery for thyroid neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020 Dec;146(12):3297-312. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03418-0>
- de Vries LH, Aykan D, Lodewijk L, Damen JAA, Borel Rinkes IHM, Vriens MR. Outcomes of Minimally Invasive Thyroid Surgery - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Aug 12;12:719397. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.719397>
- Filetti S, Ladenson PW, Biffoni M, D'Ambrosio MG, Giacomelli L, Lopatriello S. The true cost of thyroid surgery determined

by a micro-costing approach. *Endocrine*. 2017 Feb;55(2):519-29. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0980-z>

12. Lin JF, Jonker PKC, Cunich M, Sidhu SB, Delbridge LW, Glover AR, et al. Surgery alone for papillary thyroid microcarcinoma is less costly and more effective than long term active surveillance. *Surgery*. 2020 Jan;167(1):110-16. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.05.078>

13. Yin SY, Zhou PT, Xie ZH, Shen CL, Li FF, Liang BY, et al. Robotic Revolution in Thyroid Surgery: An Umbrella Review of Clinical Outcomes. *OTO Open*. 2025 May 2;9(2):e70120. <https://doi.org/10.1002/oto2.70120>

14. Sanabria A, Novelli JL, Volpi E, Voogd A, Zund S, Kowalski LP, et al. Use of technologies in thyroid surgery: Latin American Thyroid Society Surgical Affairs Committee Expert Opinion. Part 1. *Arch Endocrinol Metab*. 2025 Apr 3;69(2):e240111. <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2024-0111>

15. Sloneva N, Kaidarova D, Kaibarov M. Prognostic Stratification of Highly Differentiated Thyroid Cancer Based on Molecular Genetic Studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2026 Feb 1;27(2):757-67. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2026.27.2.757>

16. Ryška A, Capdevila J, Dettmer MS, Elisei R, Führer D, Hadoux J, et al. Molecular predictive biomarker testing in advanced thyroid cancer - a European consensus. *Eur Thyroid J*. 2025 Jul 7;14(4):e250024. <https://doi.org/10.1530/etj-25-0024>

17. Nguyen LTT, Thompson EK, Bhimani N, Duong MC, Nguyen HG, Bullock M, et al. Prognostic Significance of Key Molecular Markers in Thyroid Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2025 Mar 10;17(6):939. <https://doi.org/10.3390/cancers17060939>

18. Cabané P, Correa C, Bode I, Aguilar R, Elorza AA. Biomarkers in Thyroid Cancer: Emerging Opportunities from Non-Coding RNAs and Mitochondrial Space. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 18;25(12):6719. <https://doi.org/10.3390/ijms25126719>

19. Xu GJ, Loberg MA, Gallant JN, Sheng Q, Chen SC, Lehmann BD, et al. Molecular signature incorporating the immune microenvironment enhances thyroid cancer outcome prediction. *Cell Genom*. 2023 Sep 14;3(10):100409. <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2023.100409>

20. Macvanin MT, Gluovic ZM, Zaric BL, Essack M, Gao X, Isenovic ER. New biomarkers: prospect for diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 21;14:1218320. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1218320>

21. Li Z, Wang N, Li X, Xie Y, Dou Z, Xin H, et al. Thyroid cancer: From molecular insights to therapy (Review). *Oncol Lett*. 2025 Sep 10;30(5):520. <https://doi.org/10.3892/ol.2025.15266>

22. Stillman MD, Kuo EJ, Liou R, Almuqate A, Virk R, Lee JA, et al. Molecular Testing for Bethesda III Thyroid Nodules: Trends in Implementation, Cytopathology Call Rates, Surgery Rates, and Malignancy Yield at a Single Institution. *Thyroid*. 2024 Apr;34(4):460-66. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0664>

23. Refai FA, Alyazidi AS, Shawli MK, Alotibi FA, Jambi AT, Haider RA, et al. The sensitivity and specificity of fine needle aspiration cytology in detecting thyroid malignancy according to Bethesda system at a teaching hospital in Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care*. 2024 Oct;13(10):4657-62. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_432_24

24. Kinet S, Cornette H, Van Den Heede K, Brusselsaers N, Van Slycke S. Accuracy and diagnostic performance of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in a tertiary endocrine surgical referral center in Belgium. *World J Surg*. 2024 Feb;48(2):386-92. <https://doi.org/10.1002/wjs.12052>

25. Pinchot SN, Al-Wagih H, Schaefer S, Sippel R, Chen H. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. *Arch Surg*. 2009 Jul;144(7):649-55. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.116>

26. Bahattin E, Emine D, Çivi ÇK, Fatih Y. Inter- and Intra-observer Reproducibility of Thyroid Fine Needle Aspiration Cytology: An investigation of Bethesda 2023 Using Immunohistochemical BRAFV600E Antibody. *J Cytol*. 2024 Oct-Dec;41(4):221-28. https://doi.org/10.4103/joc.joc_26_24

27. Pasha HA, Mughal A, Wasif M, Dhanani R, Haider SA, Abbas SA. The Efficacy of Bethesda System for Prediction of Thyroid Malignancies- A 9 Year Experience from a Tertiary Center. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2021 Jul;33(117):209-15. <https://doi.org/10.22038/ijorl.2021.50538.2687>

28. Samargandy S, Khedher YZ, Samargandy SA, Alzahrani GA, Nahhas HT, Alshaikh MA, et al. Comparative accuracy of fine-needle aspiration cytology between larger and smaller size thyroid nodules. *Cytojournal*. 2025 Apr 17;22:44. https://doi.org/10.25259/Cytojournal_206_2024

29. Hsiao V, Light TJ, Adil AA, Tao M, Chiu AS, Hitchcock M, et al. Complication Rates of Total Thyroidectomy vs Hemithyroidectomy for Treatment of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Jun 1;148(6):531-39. doi: 10.1001/jamaoto.2022.0621. Erratum in: *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Feb 1;149(2):189. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2022.0621>

30. Hao Q, Segel JE, Vanness DJ, Shen C, Hao J, Hollenbeak CS. Hemithyroidectomy versus total thyroidectomy for patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg*. 2025 Nov 30;14(11):2271-87. <https://doi.org/10.21037/gs-2025-364>

31. Dobrinja C, Samardzic N, Giudici F, Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, et al. Hemithyroidectomy versus total thyroidectomy in the intermediate-risk differentiated thyroid cancer: the Italian Societies of Endocrine Surgeons and Surgical Oncology Multicentric Study. *Updates Surg*. 2021 Oct;73(5):1909-921. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01140-1>

32. Rodriguez Schaap PM, Botti M, Otten RHJ, Dreijerink KMA, Nieveen van Dijkum EJM, Bonjer HJ, et al. Hemithyroidectomy versus total thyroidectomy for well differentiated T1-2 N0 thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *BJS Open*. 2020 Oct 6;4(6):987-94. <https://doi.org/10.1002/bjs5.50359>

33. Bi J, Zhang H. A meta-analysis of total thyroidectomy and lobectomy outcomes in papillary thyroid microcarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Dec 15;102(50):e36647. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000036647>

34. Li X, Gui Z, Xu C, Xiang J, Ming J, Huang T, et al. Comparison of total thyroidectomy and lobectomy for intermediate-risk papillary thyroid carcinoma with lateral lymph node metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2025 Sep 1;111(9):6343-50. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002673>

35. Hindawi MD, Ali AHG, Qafesha RM, Soliman W, Salem H, Bali E, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy submental vestibular approach for early-stage papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2024 Jul 4;409(1):204. <https://doi.org/10.1007/s00423-024-03377-x>

Наукові огляди

36. Arian M, Riss P. Transoral Thyroidectomy: Initial Results of the European TOETVA Study Group. *World J Surg.* 2023 May;47(5):1201-08. <https://doi.org/10.1007/s00268-023-06932-7>

37. Zhang D, Wan L, Frattini F, Dionigi G. Increased acute-phase reaction after the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOEVA) compared with minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) for unilateral thyroidectomy. *Surg Today.* 2025 Jul;55(7):969-76. <https://doi.org/10.1007/s00423-024-03377-x>

38. Duy Quoc Ngo, Du Sy Truong, Duong The Le, Thang Manh Hoang. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach for pT1b papillary thyroid carcinoma: surgical and oncological outcomes. *Langenbecks Arch Surg.* 2024 Jul 4;409(1):204. <https://doi.org/10.1007/s00423-024-03377-x>

39. Shin JH, Seo M, Lee MK, Jung SL. Radiofrequency Ablation of Benign Thyroid Nodules: 10-Year Follow-Up Results From a Single Center. *Korean J Radiol.* 2025 Feb;26(2):193-203. <https://doi.org/10.3348/kjr.2024.0599>

Відомості про автора

Білокий О.В. – канд. мед. наук, доцент кафедри хірургії №1 Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4190-313X>

E-mail: bilokyis@gmail.com.

Information about the author

Bilokyi Oleksandr – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Surgery No.1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4190-313X>.

E-mail: bilokyis@gmail.com.



*Дата першого надходження рукопису до видання: 09.04.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 23.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

ЗНАЧЕННЯ ЕНДОКРИННИХ РУЙНІВНИКІВ ДЛЯ ВИНИКНЕННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Шкробанець І.Д., Турос О.І., Михайленко О.Ю.

Державна установа «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

Ключові слова: метаболічний синдром, ендокринні дизраптори, детоксикація, харчування.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 172-179.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.27

E-mail:
shkrobanetsmail@gmail.com

Резюме. Мета дослідження – систематизувати сучасні дані щодо взаємозв'язку між впливом ендокринних дизрапторів та розвитком метаболічного синдрому і обґрунтувати комплекс превентивних заходів, спрямованих на зниження експозиції до цих хімічних факторів ризику.

Матеріал і методи. З метою досягнення поставленого завдання проведено поглиблений аналіз наукових статей за тематикою розвитку метаболічного синдрому (МС) під впливом ендокринних дизрапторів у журналах, що індексуються в базах даних SCOPUS, Web of Science, MEDLINE, Google Scholar, UpToDate, ResearchGate.

Пошук у науково-метричних базах підтвердив зв'язок розвитку МС з впливом EDCs і був проведений за ключовими словами: "metabolic syndrome", "endocrine disruptors", "detoxification", "nutrition".

Результати. Ендокринні дизраптори (EDCs - endocrine disrupting chemicals) - хімічні речовини, які порушують роботу гормональної системи і відіграють роль псевдогормонів, оскільки викликані ними гормональні ефекти фізіологічно не зумовлені. EDCs імітують гормони, блокують гормональні рецептори, змінюють синтез, транспорт, метаболізм гормонів. До EDCs відноситься багато хімічних сполук, але найвідоміші з них – бісфенол А (BPA), фталати, пестициди, PFAS, деякі важкі метали. Чисельні наукові дослідження ілюструють науковий інтерес і складність зв'язку МС і EDCs. Пацієнти з наявністю МС мають чисельні етіологічні чинники, що впливають на розвиток і перебіг цього стану, але вплив EDCs ще більше підсилює складові метаболічних розладів, спонукаючи до порушення обміну речовин та функції щитоподібної залози; розвитку автоімунних станів, безпліддя, ожиріння, наявності вад розвитку в новонароджених, аутизму, різноманітних видів раку та інші.

Висновки. Основним методом превентивної стратегії є дотримання щоденного уникнення контакту з хімічними речовинами, постійна детоксикація організму, принципи раціонального харчування.

THE IMPORTANCE OF ENDOCRINE DISRUPTORS IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME

Shkrobanets I.D., Turos O.I., Mykhailenko O.Yu.

Key words: metabolic syndrome, endocrine disruptors, detoxification, nutrition.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 172-179.

Resume. Objective – to systematize current data on the relationship between the impact of endocrine disruptors and the development of metabolic syndrome and to substantiate a set of preventive measures aimed at reducing exposure to these chemical risk factors.

Materials and methods. In order to achieve the set task, an in-depth analysis of scientific articles on the development of metabolic syndrome (MS) under the influence of endocrine disruptors in journals indexed in databases was conducted, including SCOPUS, Web of Science, MEDLINE, Google Scholar, UpToDate, ResearchGate. A search in scientific and metric databases confirmed the connection between the development of MS and the impact of EDCs and was conducted using the following keywords: "metabolic syndrome", "endocrine disruptors", "detoxification", "nutrition".

Results. Endocrine disruptors (EDCs - endocrine disrupting chemicals)-Chemicals that disrupt the hormonal system and act as pseudohormones, since the hormonal effects they cause are not physiologically determined. EDCs mimic

Наукові огляди

hormones, block hormone receptors, and alter the synthesis, transport, and metabolism of hormones. EDCs include many chemical compounds, but the most well-known are bisphenol A (BPA), phthalates, pesticides, PFAS, and some heavy metals. Numerous scientific studies illustrate the scientific interest and complexity of the relationship between MCs and EDCs. Patients with MS have numerous etiological factors that influence the development and course of this condition, but the impact of EDCs further enhances the components of metabolic disorders, leading to metabolic disorders and thyroid function; the development of autoimmune conditions, infertility, obesity, the presence of developmental defects in newborns, autism, various types of cancer, and more.

Conclusions. *The main method of treatment is to avoid daily contact with chemicals, constantly detoxify the body, and follow the principles of a balanced diet.*

Вступ. Зростання поширеності ендокринних розладів у популяції людини асоціюється зі збільшенням частоти несприятливих репродуктивних наслідків, зокрема безпліддя, онкологічних захворювань та вроджених аномалій, а також із порушенням функції щитоподібної залози, центральної нервової системи та метаболічних процесів, включаючи ожиріння і дизрегуляцію інсулін-глюкозного гомеостазу [1]. Відповідно до даних World Health Organization, зазначені ефекти значною мірою пов'язані з впливом ендокринних руйнівників (endocrine-disrupting chemicals, EDCs), що здатні модулювати гормональну сигналізацію навіть за низьких рівнів експозиції [1].

У відповідних звітах World Health Organization представлено узагальнення результатів епідеміологічних досліджень, що оцінюють вплив EDCs на здоров'я населення, зокрема з урахуванням досвіду окремих країн (Данія, Франція, Японія, Республіка Корея, Сполучені Штати Америки) [1]. Крім того, окреслено пріоритетні напрями державної політики, спрямовані на мінімізацію негативного впливу цих речовин, відповідно до положень Parma Declaration on Environment and Health та Strategic Approach to International Chemicals Management [1].

У 2018 році командою експертів України був виконаний Національний огляд у рамках проекту SAICM QSP «Розвиток субрегіонального інституційного співробітництва охорони здоров'я» за підтримки Програми з навколишнього середовища Організації Об'єднаних Націй (ЮНЕП) і фахівців ВООЗ [2]. В огляді визначено, що до основних EDCs відносяться не тільки лікарські засоби, предмети побуту та косметики, а й бісфенол А (BPA), пер- та поліфторалкільні речовини (PFAS), фталати, поліциклічні ароматичні вуглеводні (PAH), пестициди та важкі метали: кадмій, арсен та ртуть [3]. Аналіз міжнародних результатів досліджень показав, що перфторалкільні речовини (PFAS) зв'язані зі специфічними компонентами MC: обкружністю талії (OT) та артеріальною гіпертензією (АГ). Вплив фталатів (ПАЕ), поліхлорованих біфенілів (ПХБ), хлорорганічних пестицидів (ХОП) збільшує ризик усіх компонентів MC [4]. Визначено, що фталати (ПАЕ), дифенілові ефіри (ББЕ): ПБДЕ, ПЕА та важкі метали позитивно впливають на розвиток раку щитоподібної

залози [5]. Вплив EDCs на організм дорослої людини сприяє розвитку MC, цукрового діабету (ЦД), ССЗ [4,6]. Невпинне зростання поширеності метаболічного синдрому (МС) спричиняє значний тягар для медичної галузі в різних державах світу. Під впливом EDCs невинно зростає розповсюдженість гестаційного цукрового діабету (ГЦД). Основними патогенетичними ланками розвитку MC у жінок з ГЦД є: посилення інсулінорезистентності, порушення функції β-клітин, оксидативний стрес, хронічне запалення, епігенетичні зміни, порушення плацентарної регуляції метаболізму та адипогенез, який призводить до збільшення маси тіла під час вагітності. Вагітні матері передають ці порушення плоду через плаценту, що призводить до затримки внутрішньоутробного зростання чи, навпаки, до збільшення гестаційного віку новонароджених, а в матері - передчасних пологів [7].

Ранній вплив ендокринних детермінант на розвиток плода підвищує схильність немовляти до MC у ранньому віці, сприяє вищому тону судин, порушенню когнітивних функцій, підвищенню схильності до розладів способу життя, включаючи аномалії репродуктивного здоров'я, аутизм, кардіометаболічні стани [8,9].

Найбільш дієвими зв'язками впливу EDCs на розвиток MC вважаються:

1. Порушення виділення інсуліну та зміни працездатності його рецепторів;
2. Збільшення об'єму жирової тканини;
3. Розвиток хронічного запалення в організмі;
4. Порушення функціонування осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози;
5. Зміни епігенетичних ефектів.

1.Вплив ендокринних дизрапторів на інсулін. *Механізм впливу:* зниження чутливості рецепторів до інсуліну; порушення роботи β-клітин підшлункової залози; інсулінорезистентність; підвищення глюкози натще [10,11].

2.Вплив ендокринних дизрапторів на жирову тканину. *Механізм впливу:* EDCs впливають на жирову тканину, стимулюючи утворення та збільшення адипоцитів, сприяючи накопиченню вісцерального жиру [12,13].

3.Ендокринні дизраптори і хронічне запалення. У жінок репродуктивного віку трапляється в 6-20% синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Більшість

симптомів СПКЯ виникають на ранніх стадіях статевого дозрівання та пов'язані з абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, ССЗ, психологічними розладами, гіперандрогенією, безпліддям, раком. Вплив EDCs на організм, підсилює симптоми СПКЯ [14,15]. *Механізм впливу:* наявність EDCs в організмі викликає оксидативний стрес, продукцію прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6), що погіршує метаболічний контроль і підсилює інсулінорезистентність.

4. Ендокринні дизраптори і порушення осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози. Доведено, що EDCs впливає на концентрацію кортикостероїдів у плазмі крові, під цим впливом наднирники схильні до

гіперплазії [16,17]. *Механізм впливу:* зміни секреції кортизолу, порушення апетиту й енергетичного балансу; збільшення ризику абдомінального ожиріння.

5. Ендокринні дизраптори і епігенетичні ефекти. Вплив EDCs на епігенетичні зміни призводить до порушення метилювання ДНК, модифікацію гістонів, регуляцію мікро-РНК [18]. *Механізм впливу:* EDCs можуть епігенетично запрограмувати схильність організму до МС на все життя.

Результати дослідження та їх обговорення

МС – є одним із найбільш поширених станів серед неінфекційних захворювань (НІЗ). Сучасні наукові дослідження виділяють вплив EDCs на розвиток МС (табл.1).

Таблиця 1

Вплив ендокринних дизрапторів на організм (доробок авторів)

Назва EDCs	Місце знаходження	Механізм впливу	Метаболічний ефект	Місце виявлення
Пестициди	неорганічні овочі та фрукти; оброблені зернові; грунт і вода	мітохондріальна дисфункція; оксидативний стрес; вплив на кортизол	метаболічне запалення; інсулінорезистентність; підвищений ризик ожиріння	1
Фталати	м'які пластики (пакування, плівки) косметика; парфуми; мийні засоби; медичні трубки	впливають на PPAR-рецептори знижують рівень тестостерону змінюють метаболізм ліпідів	збільшення вісцерального жиру; дисліпідемія; гормональний дисбаланс	1
Бісфенол А (BPA)	пластикові пляшки та контейнери, внутрішнє покриття консервних банок	імітує естрогени порушує інсулінову відповідь, стимулює адипогенез	Інсулінорезистентність; ожиріння; ЦД	кров та сеча >90% населення
PFAS «вічні хімікати»	антипригарний посуд; водовідштовхувальні тканини; фастфуд-упаковка; забруднена питна вода		порушення функції щитоподібної залози; підвищення холестерину; порушення глюкозного обміну	1
Важкі метали (кадмій, ртуть)	риба (ртуть) сигаретний дим промислове забруднення		пошкодження β -клітин підшлункової залози; порушення антиоксидантних систем; розвиток ЦД; погіршення ліпідного профілю	1
Косметичні інгредієнти потенційно небезпечні: парабени, триклозан, синтетичні ароматизатори			гормональна мімікрія; вплив на ЩЗ; порушення базального метаболізму; збільшення ІМТ	1
Чинники довкілля повітря ґрунти вода				

Скорочення в таблиці: ЦД 2-го типу - цукровий діабет 2-й тип; ЩЗ - щитоподібна залоза; ІМТ - індекс маси тіла; 1. накопичуються в організмі роками

Основним джерелом впливу EDCs на організм є продукти харчування. У харчовій промисловості

Наукові огляди

використовуються добрива, пестициди та відбувається міграція хімічних речовин з упаковки до їжі, особливо з бляшанок консервів і пластикових упаковок, при цьому EDCs не вказані на етикетках і можуть ненавмисно призвести до забруднення їжі, впливаючи на людей шляхом вдихання, ковтання та прямого контакту [19,20]. Щоб зменшити дію на організм EDCs - необхідно зменшити тривалість контакту чи виключити його зовсім, дотримуючись превентивних стратегій (табл.2).

Серед загальних принципів щоденного уникнення впливу EDCs на організм необхідно вживати білок кожний прийом їжі (тваринного і рослинного походження); кількість клітковини в день має становити ≥ 30 г; вживання рідини повинно відповідати 30 мл на 1 кг маси тіла людини.

Генетичні властивості організму такі, що він має

потужну систему детоксикації, яка складається з печінки, нирок, кишківника. Ключову роль у детоксикаційних та метаболічних процесах відіграє печінка, у паренхімі якої накопичуються різні ліпофільні молекули, що руйнівню впливають на ендокринну функцію, посилюючи запалення, при цьому з'являються нові антропогенні речовини, що підтримують хронічне запалення, особливо інсулінорезистентність, яка має основне значення в патогенезі [21].

Людина має дотримуватися, упродовж життя, превентивних стратегій за рахунок детоксикації організму (табл.3).

У сучасному світі EDCs, знаходячись у повітрі, воді та ґрунті, має вплив на людину через контакт зі шкірою, дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт. Потрапляючи в середину EDCs, призводять до

Таблиця 2

Превентивні стратегії щодо усунення впливу ендокринних дизрапторів на організм (доробок авторів)

N	Основні напрямки	Превентивні стратегії
1	Харчування та кухня	- замінити пластик на скло, посуд із нержавійної сталі, кераміку; - не розігрівати їжу в пластику (навіть «BPA-free»); - мінімізувати консерви; - антипригарний посуд — лише без пошкоджень або заміна на чавун; - фільтр для питної води (з вугільним або RO-модулем); - вживати рослинну олію, що зберігається в скляному посуді
2	Косметика та догляд	- обирати засоби без ароматизаторів (fragrance-free); - уникати: парабени, фталати, триклозан; - мінімалізм: менше засобів - менше експозиції; - обережно з «дитячою» косметикою - вона не завжди безпечніша
3	Побутова хімія	- замінити агресивні засоби на еко-альтернативи; - провітрювати приміщення щодня; - мити руки після контакту з чеками; - не зберігати хімію поруч із їжею
4	Одяг і текстиль	- прати новий одяг перед носінням; - віддавати перевагу бавовні, льону, вовні; - мінімізувати тканини з водо-/брудно відштовхувальним покриттям (PFAS);
5	Повітря і пил	- вологе прибирання 1–2 р/тиждень; - HEPA-фільтр (особливо при дітях); - знімати взуття вдома

Таблиця 3

Превентивні стратегії за рахунок детоксикації організму (доробок авторів)

N	Фази детоксикації	Механізм дії	Ключові нутрієнти	Джерела
1	Детоксикації печінки	• СУР- 450	вітаміни B2, B3, B6, магній антиоксиданти	яйця, зелень, горіхи, цільні крупи
2	Кон'югація в печінці	гормони та EDCs стають водорозчинними	сірковмісні амінокислоти: глутатіон, гліцин, таурин, метіонін	броколі, часник, цибуля, яйця, бобові
3	Детоксикація кишківника	зв'язуються токсини	клітковина	насіння льону, чіа, ягоди, овес
4	Мікробіота кишківника	зменшує реабсорбцію естрогенів; метаболізує частину токсинів		ферментовані продукти; пребіотики
		гепатопротекція	силімарин	розторопша
5	Нутрицевтики	антиоксидантні ферменти	мікроелементи	селен, цинк

дисбалансу мікробіоти кишківника, що сприяє розвитку різноманітних розладів, включаючи складові

МС: ожиріння, дисліпідемію, ЦД, ССЗ, цереброваскулярні захворювання та репродуктивні вади: безпліддя, пухлини яєчників, яєчок та інше [22]. Для нормалізації мікробіоти кишківника бажано щоденне вживання ферментованих продуктів, які багаті на біфідобактерії та лактобактерії, що покращують травлення та засвоєння поживних речовин, підвищують імунітет, сприяють виробленню вітамінів К, групи В (В₁, В₂, В₅, В₆, В₉, В₁₂), біотину(Н), засвоєнню вітаміну С та йоду [23,24]. Превентивні стратегії ферментованих продуктів визначені в таблиці 4.

Ферментація – найдавніший метод консервації, що провокує розкладення органічної речовини за

допомогою ферментів під впливом різноманітних мікроорганізмів. Кишкова мікробіота складається з 10.000 мільярдів бактерій. Одні приносять користь людському організму, інші - шкоду. Корисні бактерії відіграють важливу роль для здоров'я, тим самим сприяючи травленню, зміцнюючи імунну систему, подовжуючи якість та тривалість життя людини без захворювань.

Обов'язковий щоденний раціон не повинен обходитися без вживання клітковини, а саме представників родини хрестоцвітів, які слугують превентивною стратегією, щодо розвитку метаболічного синдрому (табл. 5).

Таблиця 4

Превентивні стратегії ферментованих продуктів щодо розвитку метаболічного синдрому
(доробок авторів)

N	Ферментовані продукти	Перелік продуктів
1	Квашені овочі	Капуста білокачанна, огірки, помідори, буряк, морква, оливки
2	Молочні продукти	Натуральний йогурт, кефір, ряжанка, айран, сметана, сири
3	Соеві продукти	Місо-паста, темпе, соєвий соус, натто
4	Напої	Комбуча (чайний гриб), квас
5	Хліб та випічка	Хліб на заквасці

Таблиця 5

Превентивні стратегії хрестоцвітів щодо розвитку метаболічного синдрому (доробок авторів)

N	Різновид хрестоцвітів	Перелік овочів та зелені
1	Види капусти	Білокачанна та червонокачанна капуста, броколі, цвітна капуста, брюсельська капуста, кольрабі, пекінська капуста, савойська капуста, листовка капуста (кейл)
2	Коренеплоди	Ріпа, редис, редька (чорна,біла, дайкон), бруква, хрін
3	Зелень	Крес- салат, рукола, гірчиця (листова)

Дуже важливо щоденно дбати про свій стан здоров'я і постійно дотримуватися превентивних стратегій: постійно вживати лужну харчову воду (Поляна Квасова, Моршинська, Боржомі та інші), зелений чай, воду з лимоном; компот із сухофруктів; морс; кисіль. Необхідно виключити: фаст-фуд, ковбаси, сосиски, солодощі з упаковок, алкоголь, соєві ізоляти, мікрохвильовий поп-корн, який дуже любляють відвідувачі кінотеатрів.

Висновки. Розвиток метаболічного синдрому потрібно розглядати як екологічно - ендокринну проблему впливу ендокринних руйнівників. Різні

класи ендокринних руйнівників можуть діяти одночасно, постійно накопичуватися упродовж життя та викликати хронічне запалення, зміну гормональної регуляції жиру, глюкози, загального холестерину та апетиту. Вони активні учасники розвитку метаболічного синдрому, що діють через гормональні, метаболічні, запальні та епігенетичні механізми. Вживання більшої кількості ферментованих продуктів, постійна підтримка печінки, мікробіоти кишківника, детоксикація усього організму визнані превентивною стратегією розвитку метаболічного синдрому.

Список літератури

1. Kumar E, Holt WV. Impacts of endocrine disrupting chemicals on reproduction in wildlife. *Adv Exp Med Biol.* 2014;753:55-70. DOI: 10.1007/978-1-4939-0820-2_4. PMID: 25091906.
2. Сердюк АМ, Базика ДА, Тронько МД. Ендокринні руйнівники в Україні: стан проблеми та шляхи її вирішення: Національний огляд. Київ: ПП МВЦ «Медінформ»; 2018. 156 с.
3. Haverinen E, Fernandez MF, Mustieles V, Tolonen H. Metabolic Syndrome and Endocrine Disrupting Chemicals: An Overview of Exposure and Health Effects. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 10;18(24):13047. DOI: 10.3390/ijerph182413047. PMID: 34948652; PMCID: PMC8701112.
4. Pan K, Xu J, Li F, Aris AZ, Yu H, Xu Y, et al. The relationship between metabolic syndrome and environmental endocrine disruptors: A systematic review and meta-analysis. *iScience.* 2025 Jun 14;28(7):112907. DOI: 10.1016/j.isci.2025.112907. PMID: 40687822; PMCID: PMC12270799.
5. Yang Y, Bai X, Lu J, Zou R, Ding R, Hua X. Assessment of five typical environmental endocrine disruptors and thyroid cancer risk: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Oct 30;14:1283087. DOI: 10.3389/fendo.2023.1283087. PMID: 38027118; PMCID: PMC10643203.
6. Ma CX, Ma XN, Li HL, Mauricio D, Fu SB. Endocrine-disrupting chemicals exposure: cardiometabolic health risk in humans.

Наукові огляди

Cardiovasc Diabetol. 2025 Oct 1;24(1):381. DOI: 10.1186/s12933-025-02938-8. PMID: 41035032; PMCID: PMC12487381.

7. Kek T, Geršak K, Virant-Klun I. Exposure to endocrine disrupting chemicals (bisphenols, parabens, and triclosan) and their associations with preterm birth in humans. *Reprod Toxicol*. 2024 Apr;125:108580. DOI: 10.1016/j.reprotox.2024.108580. Epub 2024 Mar 24. PMID: 38522559.

8. Mitra T, Gulati R, Ramachandran K, Rajiv R, Enninga EAL, Pierret CK, et al. Endocrine disrupting chemicals: gestational diabetes and beyond. *Diabetol Metab Syndr*. 2024 Apr 26;16(1):95. DOI: 10.1186/s13098-024-01317-9. PMID: 38664841; PMCID: PMC11046910.

9. Lu X, Xie T, van Faassen M, Kema IP, van Beek AP, Xu X, et al. Effects of endocrine disrupting chemicals and their interactions with genetic risk scores on cardiometabolic traits. *Sci Total Environ*. 2024 Mar 1;914:169972. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.169972. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38211872.

10. Van der Meer TP, Chung MK, van Faassen M, Makris KC, van Beek AP, Kema IP, et al. Temporal exposure and consistency of endocrine disrupting chemicals in a longitudinal study of individuals with impaired fasting glucose. *Environ Res*. 2021 Jun;197:110901. DOI: 10.1016/j.envres.2021.110901. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33617867; PMCID: PMC9162187.

11. Dagar M, Kumari P, Mirza AMW, Singh S, Ain NU, Munir Z, et al. The Hidden Threat: Endocrine Disruptors and Their Impact on Insulin Resistance. *Cureus*. 2023 Oct 18;15(10):e47282. DOI: 10.7759/cureus.47282. PMID: 38021644; PMCID: PMC10656111.

12. Shin MW, Kim SH. Hidden link between endocrine-disrupting chemicals and pediatric obesity. *Clin Exp Pediatr*. 2025 Mar;68(3):199-222. DOI: 10.3345/cep.2024.00556. Epub 2024 Nov 28. PMID: 39608365; PMCID: PMC11884955.

13. Haverinen E, Fernandez MF, Mustieles V, Tolonen H. Metabolic Syndrome and Endocrine Disrupting Chemicals: An Overview of Exposure and Health Effects. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 10;18(24):13047. DOI: 11.3390/ijerph182413047. PMID: 34948652; PMCID: PMC8701112.

14. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet*. 2022 Nov;39(11):2439-73. DOI: 10.1007/s10815-022-02625-7. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36190593; PMCID: PMC9723082.

15. Srnovršnik T, Virant-Klun I, Pinter B. Polycystic Ovary Syndrome and Endocrine Disruptors (Bisphenols, Parabens, and Triclosan)-A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2023 Jan 4;13(1):138. DOI: 10.3390/life13010138. PMID: 36676087; PMCID: PMC9864804.

16. Stüfchen I, Schweizer JROL, Völter F, Nowak E, Braun L, Kocabiyik J, et al. The impact of endocrine disrupting chemicals on adrenal corticosteroids - A systematic review of epidemiological studies. *Environ Res*. 2025 Jul 1;276:121438. DOI: 10.1016/j.envres.2025.121438. Epub 2025 Mar 19. PMID: 40118322.

17. Pötzl B, Kürzinger L, Stopper H, Fassnacht M, Kurlbaum M, Dischinger U. Endocrine Disruptors: Focus on the Adrenal Cortex. *Horm Metab Res*. 2024 Jan;56(1):78-90. DOI: 10.1055/a-2198-9307. Epub 2023 Oct 26. PMID: 37884032; PMCID: PMC10764154.

18. Kirtana A, Seetharaman B. Comprehending the Role of Endocrine Disruptors in Inducing Epigenetic Toxicity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022;22(11):1059-72. DOI: 10.2174/1871530322666220411082656. PMID: 35410624.

19. Calcaterra V, Cena H, Loperfido F, Rossi V, Grazi R, Quatrala A, et al. Evaluating Phthalates and Bisphenol in Foods: Risks for Precocious Puberty and Early-Onset Obesity. *Nutrients*. 2024 Aug 16;16(16):2732. DOI: 10.3390/nu16162732. PMID: 39203868; PMCID: PMC11357315.

20. Rolfo A, Nuzzo AM, De Amicis R, Moretti L, Bertoli S, Leone A. Fetal-Maternal Exposure to Endocrine Disruptors: Correlation with Diet Intake and Pregnancy Outcomes. *Nutrients*. 2020 Jun 11;12(6):1744. DOI: 10.3390/nu12061744. PMID: 32545151; PMCID: PMC7353272.

21. Mosca A, Manco M, Braghini MR, Cianfarani S, Maggiore G, Alisi A, et al. Environment, Endocrine Disruptors, and Fatty Liver Disease Associated with Metabolic Dysfunction (MASLD). *Metabolites*. 2024 Jan 22;14(1):71. DOI: 10.3390/metabo14010071. PMID: 38276306; PMCID: PMC10819942.

22. Uğur K. The influence of endocrine disruptors on the gut microbiota. *Turk J Med Sci*. 2025 Oct 13;55(7):1635-40. DOI: 10.55730/1300-0144.6124. PMID: 41488241; PMCID: PMC12758922.

23. Corbett GA, Lee S, Woodruff TJ, Hanson M, Hod M, Charlesworth AM, et al. Nutritional interventions to ameliorate the effect of endocrine disruptors on human reproductive health: A semi-structured review from FIGO. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 Jun;157(3):489-501. DOI: 10.1002/ijgo.14126. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35122246; PMCID: PMC9305939.

24. Calero-Medina L, Jimenez-Casquet MJ, Heras-Gonzalez L, Conde-Pipo J, Lopez-Moro A, Olea-Serrano F, et al. Dietary exposure to endocrine disruptors in gut microbiota: A systematic review. *Sci Total Environ*. 2023 Aug 15;886:163991. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.163991. Epub 2023 May 9. PMID: 37169193.

References

1. Kumar E, Holt WV. Impacts of endocrine disrupting chemicals on reproduction in wildlife. *Adv Exp Med Biol*. 2014;753:55-70. DOI: 10.1007/978-1-4939-0820-2_4. PMID: 25091906.

2. Serdyuk AM, Bazika DA, Tronko MD. Endocrine disruptors in Ukraine: the state of the problem and ways to solve it: National review. Kyiv: PE IEC "Medinform"; 2018. 156 p.

3. Haverinen E, Fernandez MF, Mustieles V, Tolonen H. Metabolic Syndrome and Endocrine Disrupting Chemicals: An Overview of Exposure and Health Effects. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 10;18(24):13047. DOI: 10.3390/ijerph182413047. PMID: 34948652; PMCID: PMC8701112.

4. Pan K, Xu J, Li F, Aris AZ, Yu H, Xu Y, et al. The relationship between metabolic syndrome and environmental endocrine disruptors: A systematic review and meta-analysis. *iScience*. 2025 Jun 14;28(7):112907. DOI: 10.1016/j.isci.2025.112907. PMID: 40687822; PMCID: PMC12270799.

5. Yang Y, Bai X, Lu J, Zou R, Ding R, Hua X. Assessment of five typical environmental endocrine disruptors and thyroid cancer risk: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Oct 30;14:1283087. DOI: 10.3389/fendo.2023.1283087. PMID: 38027118; PMCID: PMC10643203.

6. Ma CX, Ma XN, Li HL, Mauricio D, Fu SB. Endocrine-disrupting chemicals exposure: cardiometabolic health risk in humans. *Cardiovasc Diabetol*. 2025 Oct 1;24(1):381. DOI: 10.1186/s12933-025-02938-8. PMID: 41035032; PMCID: PMC12487381.

7. Kek T, Geršak K, Virant-Klun I. Exposure to endocrine disrupting chemicals (bisphenols, parabens, and triclosan) and their associations with preterm birth in humans. *Reprod Toxicol*. 2024 Apr;125:108580. DOI: 10.1016/j.reprotox.2024.108580. Epub 2024 Mar 24. PMID: 38522559.
8. Mitra T, Gulati R, Ramachandran K, Rajiv R, Enninga EAL, Pierret CK, et al. Endocrine disrupting chemicals: gestational diabetes and beyond. *Diabetol Metab Syndr*. 2024 Apr 26;16(1):95. DOI: 10.1186/s13098-024-01317-9. PMID: 38664841; PMCID: PMC11046910.
9. Lu X, Xie T, van Faassen M, Kema IP, van Beek AP, Xu X, et al. Effects of endocrine disrupting chemicals and their interactions with genetic risk scores on cardiometabolic traits. *Sci Total Environ*. 2024 Mar 1;914:169972. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.169972. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38211872.
10. Van der Meer TP, Chung MK, van Faassen M, Makris KC, van Beek AP, Kema IP, et al. Temporal exposure and consistency of endocrine disrupting chemicals in a longitudinal study of individuals with impaired fasting glucose. *Environ Res*. 2021 Jun;197:110901. DOI: 10.1016/j.envres.2021.110901. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33617867; PMCID: PMC9162187.
11. Dagar M, Kumari P, Mirza AMW, Singh S, Ain NU, Munir Z, et al. The Hidden Threat: Endocrine Disruptors and Their Impact on Insulin Resistance. *Cureus*. 2023 Oct 18;15(10):e47282. DOI: 10.7759/cureus.47282. PMID: 38021644; PMCID: PMC10656111.
12. Shin MW, Kim SH. Hidden link between endocrine-disrupting chemicals and pediatric obesity. *Clin Exp Pediatr*. 2025 Mar;68(3):199-222. DOI: 10.3345/cep.2024.00556. Epub 2024 Nov 28. PMID: 39608365; PMCID: PMC11884955.
13. Haverinen E, Fernandez MF, Mustieles V, Tolonen H. Metabolic Syndrome and Endocrine Disrupting Chemicals: An Overview of Exposure and Health Effects. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 10;18(24):13047. DOI: 11.3390/ijerph182413047. PMID: 34948652; PMCID: PMC8701112.
14. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet*. 2022 Nov;39(11):2439-73. DOI: 10.1007/s10815-022-02625-7. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36190593; PMCID: PMC9723082.
15. Srnovršnik T, Virant-Klun I, Pinter B. Polycystic Ovary Syndrome and Endocrine Disruptors (Bisphenols, Parabens, and Triclosan)-A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2023 Jan 4;13(1):138. DOI: 10.3390/life13010138. PMID: 36676087; PMCID: PMC9864804.
16. Stüfchen I, Schweizer JROL, Völter F, Nowak E, Braun L, Kocabiyik J, et al. The impact of endocrine disrupting chemicals on adrenal corticosteroids - A systematic review of epidemiological studies. *Environ Res*. 2025 Jul 1;276:121438. DOI: 10.1016/j.envres.2025.121438. Epub 2025 Mar 19. PMID: 40118322.
17. Pötzl B, Kürzinger L, Stopper H, Fassnacht M, Kurlbaum M, Dischinger U. Endocrine Disruptors: Focus on the Adrenal Cortex. *Horm Metab Res*. 2024 Jan;56(1):78-90. DOI: 10.1055/a-2198-9307. Epub 2023 Oct 26. PMID: 37884032; PMCID: PMC10764154.
18. Kirtana A, Seetharaman B. Comprehending the Role of Endocrine Disruptors in Inducing Epigenetic Toxicity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022;22(11):1059-72. DOI: 10.2174/1871530322666220411082656. PMID: 35410624.
19. Calcaterra V, Cena H, Loperfido F, Rossi V, Grazi R, Quatrala A, et al. Evaluating Phthalates and Bisphenol in Foods: Risks for Precocious Puberty and Early-Onset Obesity. *Nutrients*. 2024 Aug 16;16(16):2732. DOI: 10.3390/nu16162732. PMID: 39203868; PMCID: PMC11357315.
20. Rolfo A, Nuzzo AM, De Amicis R, Moretti L, Bertoli S, Leone A. Fetal-Maternal Exposure to Endocrine Disruptors: Correlation with Diet Intake and Pregnancy Outcomes. *Nutrients*. 2020 Jun 11;12(6):1744. DOI: 10.3390/nu12061744. PMID: 32545151; PMCID: PMC7353272.
21. Mosca A, Manco M, Braghini MR, Cianfarani S, Maggiore G, Alisi A, et al. Environment, Endocrine Disruptors, and Fatty Liver Disease Associated with Metabolic Dysfunction (MASLD). *Metabolites*. 2024 Jan 22;14(1):71. DOI: 10.3390/metabo14010071. PMID: 38276306; PMCID: PMC10819942.
22. Uğur K. The influence of endocrine disruptors on the gut microbiota. *Turk J Med Sci*. 2025 Oct 13;55(7):1635-40. DOI: 10.55730/1300-0144.6124. PMID: 41488241; PMCID: PMC12758922.
23. Corbett GA, Lee S, Woodruff TJ, Hanson M, Hod M, Charlesworth AM, et al. Nutritional interventions to ameliorate the effect of endocrine disruptors on human reproductive health: A semi-structured review from FIGO. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 Jun;157(3):489-501. DOI: 10.1002/ijgo.14126. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35122246; PMCID: PMC9305939.
24. Calero-Medina L, Jimenez-Casquet MJ, Heras-Gonzalez L, Conde-Pipo J, Lopez-Moro A, Olea-Serrano F, et al. Dietary exposure to endocrine disruptors in gut microbiota: A systematic review. *Sci Total Environ*. 2023 Aug 15;886:163991. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.163991. Epub 2023 May 9. PMID: 37169193.

Відомості про авторів

Шкробанець І.Д. – ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзеєва НАМН України», м. Київ, Україна. тел.: (044) 292-06-29.

ORCID: 0000-0003-2778-2463

Турос О.І. – ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзеєва НАМН України», м. Київ, Україна. тел.: (044) 292-06-29. E-mail: eturos @ gmail.com

ORCID: 00000-0002-0128-1647

Михайленко О.Ю. - ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзеєва НАМН України», м. Київ, Україна. тел.: (044) 292-06-29. E-mail: soc-prof.med@ukr.net

ORCID: 0009-0009-0351-1475

Information about the authors

Shkrobanets Igor – State Institution “Institute of Public Health named after O. M. Marzheiev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 292-06-29. ORCID: 0000-0003-2778-2463

Наукові огляди

Turoso Olena – State Institution “Institute of Public Health named after O. M. Marzieiev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 292-06-29. E-mail: eturoso@gmail.com ORCID: 00000-0002-0128-1647
Mykhailenko Olena - State Institution "Institute of Public Health named after O. M. Marzieiev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv; tel.: (044) 292-06-29. E-mail: soc-prof.med@ukr.net ORCID: 0009-0009-0351-1475



Дата першого надходження рукопису до видання: 06.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 20.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.

ВИЯВЛЕННЯ ВТОРИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ СЕРЕДНЬОГО ВІКУ ЯК ІМОВІРНОГО ЧИННИКА НЕЕФЕКТИВНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КОНТРОЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ (НА КЛІНІЧНИХ ВИПАДКАХ)

¹Курята О.В., ²Варивончик Д.В., ¹Гречаник М.М., ²Ханюкова І.Я., ¹Гарібова Л.А.

¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

²Державна установа «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Ключові слова: вторинна артеріальна гіпертензія, не ефективність лікування, військовослужбовці.

Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 2 (118). С. 180-186.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.28

E-mail: gt1@dmu.edu.ua,
ukr.derzh.ndimspi@gmail.com,
plomami105@gmail.com,
khanukova.inna@gmail.com,
garibovaleila@gmail.com

Резюме. Мета роботи – представити два клінічних випадки маніфестації вторинних форм артеріальної гіпертензії (АГ) як з погіршенням контролю артеріального тиску (АТ) при попередньому успішному медикаментозному лікуванні АГ, так і з розвитком невідкладного стану у військовослужбовців середнього віку, які брали участь у бойових діях.

Матеріал і методи. Проаналізовано два клінічні випадки пацієнтів із вторинною АГ, які були скеровані на госпіталізацію з попереднім діагнозом «Гіпертонічний криз», встановленим при первинному зверненні. Наявність набутої резистентності до медикаментозного лікування АГ стала приводом для госпіталізації пацієнта для додаткового обстеження та подальшого лікування.

Результати. Консервативне лікування АГ у пацієнта із застосуванням антигіпертензивних препаратів не показало бажаних результатів. Перший клінічний випадок демонструє необхідність додаткових обстежень, які виявили у пацієнта захворювання нирок поза загостренням (наявність конкремента лівої нирки), що, на нашу думку, було недооцінено на попередніх етапах щодо більш ретельної діагностики для виявлення вторинних форм АГ. У другому клінічному випадку саме раптовість коливань артеріального тиску на початку захворювання, зниження рівня калію у сироватці крові, наявність еритроцитозу, ін'єкція судин очей спонукали до проведення СКТ, що дозволило виявити утворення наднирника як одного з можливих чинників вторинної АГ ендокринного генезу. Пацієнт скерований на консультацію до центру ендокринної хірургії для подальшого лікування.

Висновки. Війна зумовлює формування тригерів (зокрема травми, посттравматичного синдрому, порушень сну, забрудненого повітря, гучних звуків), які можуть потенційно погіршувати перебіг попередньо ефективно медикаментозно контрольованої АГ. З іншого боку, при появі певних особливостей клінічного перебігу артеріальної гіпертензії (зміна циркадності, ранкові коливання АТ, наявність ніктурії), а також змін лабораторних показників (наприклад, електролітів крові, гіперглікемії, еритроцитозу), слід звернути увагу на переоцінку стану хворого щодо верифікації вторинних форм АГ, особливо у військовослужбовців молодого та середнього віку.

DETECTION OF SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION IN MIDDLE-AGED MILITARY PERSONNEL AS A PROBABLE FACTOR IN INEFFECTIVE PHARMACOLOGICAL BLOOD PRESSURE CONTROL (BASED ON CLINICAL CASES)

Kuriata O.V., Varyvonchik D.V., Grechanyk M.M., Khanukova I.Y., Haribova L.A.

Key words: secondary arterial hypertension, inefficiency of treatment, military personnel.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 180-186.

Resume. Objective – is to present two clinical cases of secondary arterial hypertension (AH) manifestation. These cases involve both a decline in blood pressure (BP) control, despite previously successful pharmacological treatment, and the development of an emergency medical condition in middle-aged military personnel who participated in combat operations.

Materials and methods. Two clinical cases of patients with secondary arterial

Клінічний випадок

hypertension (AH) were analyzed. Both patients were referred for hospitalization with an initial diagnosis of "Hypertensive crisis" established during their primary care visit. The development of acquired resistance to pharmacological AH treatment served as the grounds for admission for further diagnostic evaluation and subsequent management.

Results. *Conservative treatment of the patient's AH using antihypertensive drugs did not show the desired results. The first clinical case demonstrates the need for additional examinations, which revealed in the patient a kidney disease outside of exacerbation (presence of a calculus of the left kidney), which in our opinion were underestimated at previous stages regarding more thorough diagnostics for the detection of secondary forms of AH. In the second clinical case, precisely the suddenness of blood pressure fluctuations at the beginning of the disease, the decrease in the level of potassium in the blood serum, the presence of erythrocytosis, the injection of eye vessels prompted the conducting of SCT, which allowed for the detection of an adrenal formation, as one of the possible factors of secondary AH of endocrine genesis. The patient was referred for consultation to a center of endocrine surgery for further treatment.*

Conclusions. *War contributes to the formation of triggers (specifically trauma, post-traumatic syndrome, sleep disturbance, polluted air, loud sound), which can potentially worsen the course of previously effectively medically controlled AH. On the other hand, with the appearance of certain features of the clinical course of arterial hypertension (change of circadian rhythm, morning fluctuations of BP, the presence of nocturia), as well as changes in laboratory indicators (for example, blood electrolytes, hyperglycemia, erythrocytosis), attention should be paid to the reassessment of the patient's condition regarding the verification of secondary forms of AH, especially in military personnel in young and middle age.*

Вступ. Двадцять четвертого лютого 2022 року розпочалося повномасштабне військове вторгнення Росії в Україну, що спричинило одну з найбільших гуманітарних криз у Європі з часів Другої світової війни [1]. Зростаюча кількість доказів підтверджує вплив психологічних факторів, таких як травматичний досвід та посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), на підвищення захворюваності пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) загалом, що набуває особливого значення в Україні з урахуванням війни. Найпоширенішою причиною звернення до лікарів у прифронтових районах саме ССЗ (17,9%) [2]. Крім того, за період війни показники інвалідності внаслідок ССЗ зросли в 1,5 раза [2].

Зв'язок між ПТСР та АГ був особливо добре задокументований у військовослужбовців і ветеранів та в пацієнтів із резистентною гіпертензією [3, 4]. Згідно з медичними дослідженнями асоціації ветеранів США саме АГ у військовослужбовців є одним з найпоширеніших станів і становить понад 40 % [5]. Бойові дії незалежно збільшують ризик раннього виникнення ССЗ та серцево-судинної смертності більш ніж на 50%, а також ризик виникнення АГ більш ніж на 30% [6].

Хоча есенційна гіпертензія вважається основною причиною АГ, у 10% пацієнтів виявляються її вторинні форми [7]. Попри невисоку поширеність, виявлення й ведення пацієнтів із вторинними формами АГ має надзвичайно важливе значення, тому що вони є потенційно курабельними, якщо вчасно подіяти на причину за допомогою лікування, що є особливо важливим для військовослужбовців [8].

Вторинні форми АГ часто стають причиною тяжкої або істинно резистентної АГ. Відповідно до чинного документа «Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова, заснована на доказах» ознаками, які можуть бути підставою підозрювати у пацієнта наявність вторинних форм АГ, є не тільки молодий вік (< 40 років), а і раптове погіршення контролю артеріального тиску (АТ) у пацієнтів із попереднім успішним медикаментозним контролем АТ, істинно резистентна АГ та невідкладні стани за наявності ураження органів-мішеней [8, 9].

Основним напрямом у лікуванні АГ є пріоритетизація запобігання таким важливим для пацієнтів серцево-судинним наслідкам, як інсульт, серцева недостатність (СН), ниркова недостатність, а також серцево-судинна смертність або загальна смертність. Це свідчить про визнання того, що першочергова мета антигіпертензивного лікування полягає у зниженні ризиків негативних клінічних результатів, а не лише у зниженні АТ [10]. Одним з основних завдань військово-медичної служби є організація і здійснення медичних заходів з метою збереження та зміцнення здоров'я особового складу, його лікування, а також відновлення працездатності після поранень, захворювань і травм [11]. Для військовослужбовців ця проблема надзвичайно актуальна, виходячи з можливих наслідків ускладнень АГ у людей, що працюють зі зброєю, військовою технікою, вирішують інші важливі завдання зі збереження безпеки держави [12].

Мета дослідження – представити два клінічні випадки маніфестації вторинних форм АГ як із погіршенням контролю АТ при попередньому

успішному медикаментозному лікуванні АГ, так і з розвитком невідкладного стану у військовослужбовців середнього віку, які брали участь у бойових діях.

Матеріал і методи. Дослідження базується на аналізі двох клінічних випадків пацієнтів (військовослужбовців) із вторинними формами АГ, які були скеровані на госпіталізацію до ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України» з попереднім діагнозом «Гіпертонічний криз», встановленим при первинному зверненні на попередніх етапах евакуації. Неefективність курації пацієнтів на попередніх етапах медичної евакуації, наявність набуті резистентності до медикаментозного лікування АГ стали приводом для госпіталізації пацієнта для додаткового обстеження та подальшого лікування. Для виявлення причин дестабілізації АТ використовувалися стандартні методи обстеження відповідно до чинного документа «Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова, заснована на доказах» (2024) [8]. Ретельний анамнез дозволив відновити динаміку перебігу захворювання.

Виявлені зміни в результатах стандартних клінічних та біохімічних дослідженнях крові, діагностичних методах обстеження дозволили обґрунтувати та призначити додаткові дослідження з метою уточнення ймовірного генезу вторинних форм АГ, а саме виявити патологію нирок, утворення надниркових залоз та розробити тактику подальшого ведення пацієнтів, що, на нашу думку, може мати клінічне значення у зв'язку з недооцінкою ролі вторинних форм АГ у реальній клінічній практиці.

Результати дослідження та їх обговорення. Клінічний випадок 1. Військовослужбовець С. (чоловік), 51 рік, при госпіталізації в стаціонар скаржився на підвищення АТ до 200/100 мм рт.ст., значну задишку при фізичному навантаженні, тиснучий біль у ділянці серця, помірні набряки нижніх кінцівок, загальну слабкість, швидку втомлюваність. З анамнезу захворювання відомо, що пацієнт страждав на АГ упродовж 15 років. Відзначав періодичне раптове підвищення цифр до 180/100 мм рт.ст. останні чотири роки, незважаючи на щодобовий прийом трикомпонентної антигіпертензивної терапії в максимально переносимих дозах (еналаприл 40 мг на добу, амлодипін 10 мг на добу, індапамід 2,5 мг на добу). Погіршення стану відзначав останні дні. При первинному зверненні була надана медична допомога, стан хворого стабілізовано, та надалі спостерігалось підвищення АТ до 200/110 мм рт.ст., що стало приводом для додаткового обстеження пацієнта. При об'єктивному обстеженні привертає увагу гіперемія обличчя, очі набряклі, кон'юнктива гіперемована, ін'єкція судин очей. Тип конституції гіперстенічний (вага - 103 кг, зріст - 170 см, індекс маси тіла (ІМТ) - 35,6 кг/м², що відповідає ожирінню II ст.). При аускультатії серця тони приглушені, ритм пришвидшений. ЧСС = 102 ударів за хвилину. АТ - 180/100 мм рт.ст. При проведенні додаткових методів обстеження в загальному аналізі крові виявлено

підвищення рівня гемоглобіну (176 г/л) та еритроцитів (5,6x10¹²/л); у загальному аналізі сечі – без особливостей; у біохімічному дослідженні крові – підвищення рівнів загального холестерину (6,03 ммоль/л) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (4,32 ммоль/л), зниження рівня калію (3,1 ммоль/л), інші показники – у межах референтних значень. Розрахункова ШКФ – 84 мл/хв/1,73 м².

На ЕКГ: синусовий ритм, електрична вісь серця відхилена вліво. ЧСС – 98 ударів за хвилину.

ЕхоКГ: ліве передсердя (ЛП) – розмір 3,5 см, лівий шлуночок (ЛШ): кінцевий діастолічний розмір (КДР) – 4,7 см, кінцевий систолічний розмір (КСР) – 3,1 см, кінцевий діастолічний об'єм (КДО) – 102,36 мл, індекс КДО – 47,61 мл/м², кінцевий систолічний об'єм (КСО) – 37,92 мл, ударний об'єм (УО) – 64,46 мл, товщина міокарда задньої стінки діастолічна (ТМЗСд) – 1,15 см, товщина міжшлуночкової перегородки (ТМЖП) – 1,4 см, збільшення маси міокарда лівого шлуночка – 274,75 г та індексу маси міокарда ЛШ – 127,789 г/м², виявлено концентричну гіпертрофію лівого шлуночка, порушення діастолічної функції ЛШ, фракція викиду ЛШ відповідала нормі (62,96%).

Проведення УЗД нирок. Права нирка: топографія не змінена. Розміри 122 на 52 мм, не змінені. Контури рівні, чіткі. Паренхіма дифузно неоднорідна, з гіперехогенними включеннями, ехогенність підвищена. Товщина паренхіми 22 мм, звичайна. Структура ниркового синуса неоднорідна за рахунок ехопозитивних включень 3–5 мм зі слабкою акустичною тінню. ЧЛС не розширена, ущільнена, не деформована. Ліва нирка: топографія не змінена. Розміри 110 на 50 мм, не змінені. Контури рівні, чіткі. Паренхіма дифузно неоднорідна, з гіперехогенними включеннями, ехогенність підвищена. Товщина паренхіми 22 мм, звичайна. Площа ниркового синуса не розширена. Структура ниркового синуса неоднорідна за рахунок ехопозитивних включень 3–5 мм зі слабкою акустичною тінню та конкремента 11,0 мм у середній третині. ЧЛС не розширена, ущільнена, не деформована. Висновок: ультразвукові ознаки сечокам'яної хвороби (СКХ), конкремента лівої нирки (11 мм).

На СКТ нирок виявлено ознаки наявності СКХ, конкремент лівої нирки, кісту лівої нирки, ліпому лівої нирки, післоектазію справа, перегин правого сечовода, а в латеральній ніжці лівого наднирника виявлено утворення до 12 мм, щільністю -7–+68 HU.

Таким чином, додаткові обстеження виявили у пацієнта захворювання нирок поза загостренням (СКХ, наявність конкремента лівої нирки), які, на нашу думку, були недооцінені на попередніх етапах щодо більш ретельної діагностики для виявлення вторинних форм АГ. Раптовість коливань артеріального тиску на початку захворювання, зниження рівня калію у сироватці крові, наявність еритроцитозу, гіперемія обличчя, ін'єкція судин очей спонукали до проведення СКТ, що дозволило виявити утворення наднирника як одного з можливих чинників вторинної АГ ендокринного генезу. Пацієнта скеровано на

Клінічний випадок

консультацію до центру ендокринної хірургії для подальшого лікування.

Клінічний випадок 2. Військовослужбовець Р. (чоловік), 48 років, при госпіталізації в стаціонар скаржився на підвищення АТ до 180/100 мм рт. ст., задишку при фізичному навантаженні, загальну слабкість, ніктурію. З анамнезу захворювання відомо, що при первинному зверненні пацієнта турбували скарги на тиснучий біль у ділянці серця з іррадіацією в ліву руку та лопатку, задишку, сухий кашель, коливання АТ, ніктурію, головний біль, загальну слабкість, втомлюваність. Пацієнт повідомив, що страждав на АГ з молодого віку (з 32 років), спостерігався у сімейного лікаря з діагнозом: гіпертонічна хвороба, але лікувався нерегулярно, періодично відзначав підвищення систолічного артеріального тиску до 180/110 мм рт. ст. Привертає увагу порушений циркадний ритм хворого, він неодноразово відзначав підвищення АТ саме в нічний час. Пацієнту при первинному зверненні виключено гострий коронарний синдром, підібрана антигіпертензивна терапія (раміприл 10 мг на добу, амлодипін 10 мг/добу, гідрохлоротіазид 25 мг/добу), стабілізовано цифри АТ на рівні 150–140/100 мм рт. ст. з тенденцією до підвищення в нічний час. Скерований на подальші етапи евакуації з метою дообстеження щодо резистентних форм АГ.

При об'єктивному обстеженні: тип конституції нормостенічний (вага — 80 кг, зріст — 185 см, ІМТ = 22,8 кг/м², що відповідає нормальному ІМТ). При аускультатії серця тони приглушені, ритм правильний, ЧСС = 80 уд./хв, АТ — 145/95 мм рт. ст. В іншому - без особливостей.

При проведенні додаткових методів обстеження в загальному аналізі крові, коагулограмі відхилень від референтних значень не визначено; у загальному аналізі сечі виявлено еритроцити 20–30 у полі зору; у біохімічному дослідженні крові зафіксовано підвищення рівнів загального холестерину (6,02 ммоль/л) та ліпопротеїдів низької щільності (4,21 ммоль/л), інші показники – у межах референтних значень. Розрахункова ШКФ – 82 мл/хв/1,73м².

На електрокардіограмі: синусовий ритм, електрична вісь серця відхилена вліво.

ЕхоКГ: ЛП — розмір 3,3 см. ЛШ: КДР — 4,5 см, КСР — 3,0 см, КДО — 92,45 мл, індекс КДО — 49,43 мл/м², КСО — 35 мл, УО — 57,35 мл, ТМЗСд — 1,05 см, ТМЖП — 1,2 см, маса міокарда ЛШ — 211,48 г та індекс маси міокарда ЛШ — 113,09 г/м². Скорочувальна здатність міокарда задовільна, концентричне ремоделювання ЛШ, фракція викиду ЛШ відповідає нормі (63%).

При УЗДГ МАГ зафіксовані ехо-ознаки стенозуючого атеросклеротичного ураження брахіоцефальних артерій, стеноз лівої внутрішньої сонної артерії до 25% без значущих гемодинамічних порушень, патологічну звивистість обох хребтових артерій з локальними гемодинамічними порушеннями в зоні деформації.

УЗД щитоподібної залози показало наявність

гіперплазії та виражених дифузних змін у щитоподібній залозі з утворенням у лівій частці, збільшених лімфовузлів з обох боків звичайної структури. THIRADS 2;

Тредміл-тест: проба проведена на 5-му ступені навантаження, порушення ритму та провідності не індуковані, діагностично-значимої динаміки ST-T не виявлено.

Проведення УЗД нирок. Права нирка: топографія не змінена. Розміри 97 на 44 мм, не змінені. Контури рівні, чіткі. Паренхіма дифузно неоднорідна, ехогенність підвищена. Товщина паренхіми 22 мм, звичайна. Структура ниркового синуса неоднорідна за рахунок ехопозитивних включень 3–5 мм зі слабкою акустичною тінню. Ліва нирка: топографія не змінена. Розміри 104 на 51 мм, не змінені. Контури рівні, чіткі. Паренхіма дифузно неоднорідна, ехогенність підвищена. Товщина паренхіми 15 мм, звичайна. У паренхімі візуалізується анехогенне утворення розміром 18 на 14 мм. Структура ниркового синуса неоднорідна за рахунок ехопозитивних включень 3–5 мм зі слабкою акустичною тінню. Висновок: Ехо-ознаки кісти лівої нирки, дифузних змін у паренхімі обох нирок.

Наведений клінічний випадок демонструє наявність неконтрольованої АГ у військовослужбовця, яка маніфестувала невідкладним станом. Недооцінені, на нашу думку, є наявність скарг на зміну циркадності АТ переважно вночі, ніктурію, згодом виявлені зміни в загальному аналізі сечі та патологічні відхилення за результатами УЗД нирок, що дозволило визначити АГ як прояв вторинної форми ренального генезу.

Слід зауважити, що показники поширеності основних хронічних захворювань серед цивільного населення на національному рівні були досліджені та зареєстровані, тоді як показники поширеності хронічних захворювань серед військовослужбовців залишаються нез'ясованими [13, 14]. За результатами 75 досліджень за участю 90 758 офіцерів, старших за 30 років, у 28 794 було діагностовано гіпертонію, в 11 936 – гіперліпідемію, у 14 644 – захворювання серця [13]. За даними літератури, у ветеранів різного віку частота виникнення ССЗ упродовж 20 років життя вища, ніж у цивільного населення, при врахуванні соціально-демографічних та інших факторів. ПТСР може збільшувати на 50 % ризик серцевої недостатності у ветеранів порівняно з тими, хто не страждає на цей розлад [15].

Психосоціальний стрес більш ніж удвічі збільшує ризик АГ, а тяжке психічне травмування та негативні емоції стали причиною значного «омолодження» гіпертонічної хвороби [12]. Механізми, що лежать в основі гіпертонії та підвищеного серцево-судинного ризику, залишаються неясними, мають багатофакторний фенотип (стрес, навколишнє середовище, якість сну, харчування, забруднення повітря та інше), а діагностичні спроби визначення єдиного механізму, що відповідає за розвиток артеріальної гіпертензії, часто є складними в реалізації

з методологічної точки зору [8]. Попередні дослідження повідомляють про зміни вегетативної функції, зниження активності парасимпатичної нервової системи у стані спокою та підвищену реактивність симпатичної нервової системи під час психічного стресу, що є незалежними факторами ризику ССЗ [16].

З іншого боку, слід звернути увагу на те, що дестабілізація цифр АТ у людей середнього віку, в тому числі у військових, які тривало приймають антигіпертензивну терапію, а також маніфестація АГ у вигляді невідкладного стану вимагають пошуку додаткових причин АГ з метою їх усунення, а саме вторинної АГ, що продемонстровано в наведених клінічних випадках.

Докази того, що вторинна гіпертензія може бути більш поширеною в молодому та середньому віці, повинні підвищити обізнаність про цей стан і призвести до ширшого його пошуку, що є фундаментальними кроками для досягнення лікування або кращого контролю високого кров'яного тиску, тим самим покращуючи результати лікування та якість життя пацієнтів.

Висновки. Артеріальна гіпертензія — це

найпоширеніше серед очікуваних захворювань у воєнний час. Війна зумовлює формування тригерів (зокрема травма, посттравматичний синдром, порушення сну, забруднене повітря, гучний звук), які можуть потенційно погіршувати перебіг попередньо ефективно медикаментозно контрольованої АГ. З іншого боку, при появі певних особливостей клінічного перебігу артеріальної гіпертензії (зміна циркадності, ранкові коливання АТ, наявність ніктурії), а також змін лабораторних показників (наприклад, електролітів крові, гіперглікемії, еритроцитозу), слід звернути увагу на переоцінку стану хворого щодо верифікації вторинних форм АГ, особливо у військовослужбовців молодого та середнього віку.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження демонструє важливість формування оптимальної тактики ведення пацієнтів із АГ, а саме націленості на діагностику вторинних, потенційно курабельних форм АГ, особливо у військовослужбовців. Набуття додаткового досвіду та публікація отриманих результатів дозволять оптимізувати тактику ведення пацієнтів у складних та незвичних випадках.

Список літератури

1. Semenov VV, Kumar S, Zak MY, Kuryata O, Murach A, Syrovatko I, et al. Types of morbidity presenting in frontline-bordering regions of Ukraine: the experience of deploying additional mobile medical units. *BMJ Mil Health*. 2024;170(e2):e110-5. <https://doi.org/10.1136/military-2023-002365>
2. Kyrychenko A, Khanyukova I, Moroz O, Sirenko O, Kuryata O. Disability trends among elderly Ukrainians in war conditions: a 10-year retrospective study. *Aging Clin Exp Res*. 2024;36. <https://doi.org/10.1007/s40520-024-02863-y>
3. Shalimova A, Stoeniu MS, Cubala WJ, Burnier M, Persu A, Narkiewicz K. The impact of war on the development and progression of arterial hypertension and cardiovascular disease: protocol of a prospective study among Ukrainian female refugees. *Front Cardiovasc Med*. 2024;10:1324367. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1324367>
4. Georges CMG, Ritscher S, Pappaccogli M, Petit G, Lopez-Sublet M, Vapolisi A, et al. Psychological determinants of drug adherence and severity of hypertension in patients with apparently treatment-resistant vs. controlled hypertension. *Blood Press*. 2022;31(1):169-77. <https://doi.org/10.1080/08037051.2022.2099346>
5. Коваль СМ, Снігурська ІО, Мисниченко ОВ, Пенькова МІО. Артеріальна гіпертензія у військовослужбовців та ветеранів різних війн. Огляд літератури. *Український терапевтичний журнал*. 2023;1:57-63. <https://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-57>
6. Krantz DS, Shank LM, Goodie JL. Post-traumatic stress disorder (PTSD) as a systemic disorder: Pathways to cardiovascular disease. *Health Psychol*. 2022 Oct;41(10):651-62. DOI: 10.1037/hea0001127
7. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(6):547-60. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00415-9>
8. МОЗ України (2024) Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова, заснована на доказах. http://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/kn_2024_ag.pdf. Режим доступу: (www.umj.com.ua/uk/publikatsia-259639-kombinovana-antigipertenzivna-terapiyaklasika-perevirena-chasom)
9. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
10. Rea F, Morabito G, Corrao G, Mancia G. Antihypertensive treatment in young adults and cardiovascular risk: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2026;47(3):346-55. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf744>
11. Лівінський ВГ. Робота цивільних закладів охорони здоров'я з надання медичної допомоги військовослужбовцям під час АТО/ООС, а також демобілізованим учасникам АТО та внутрішньо переміщеним з тимчасово окупованих територій особам. *Український журнал військової медицини*. 2020;1:30-9. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-030](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-030)
12. Кравченко АМ. Артеріальна гіпертензія і війна, чого очікувати? *Клінічна та профілактична медицина*. 2023;3:93-9. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.13](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.13)
13. Mara T, Ma LT, Wang S, Wang L, Yang F, Song JH, et al. The prevalence rates of major chronic diseases in retired and in-service Chinese military officers (2000-2016): A meta-analysis. *Mil Med Res*. 2018;5(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40779-017-0148-z>
14. Yang L, Shao J, Bian Y, Wu H, Shi L, Zeng L, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among inland residents in China (2000-2014): A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2016;7(6):845-52. <https://doi.org/10.1111/jdi.12514>
15. Roy SS, Foraker RE, Girton RA, Mansfield AJ. Posttraumatic stress disorder and incident heart failure among a community-based sample of US veterans. *Am J Public Health*. 2015;105(4):757-63. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302342>
16. Weissman DG, Mendes WB. Correlation of sympathetic and parasympathetic nervous system activity during rest and acute

Клінічний випадок

stress tasks. *Int J Psychophysiol.* 2021;162:60-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2021.01.015>

References

1. Semenov VV, Kumar S, Zak MY, Kuryata O, Murach A, Syrovatko I, et al. Types of morbidity presenting in frontline-bordering regions of Ukraine: the experience of deploying additional mobile medical units. *BMJ Mil Health.* 2024;170(e2):e110-5. <https://doi.org/10.1136/military-2023-002365>
2. Kyrychenko A, Khanyukova I, Moroz O, Sirenko O, Kuryata O. Disability trends among elderly Ukrainians in war conditions: a 10-year retrospective study. *Aging Clin Exp Res.* 2024;36. <https://doi.org/10.1007/s40520-024-02863-y>
3. Shalimova A, Stoenoiu MS, Cubala WJ, Burnier M, Persu A, Narkiewicz K. The impact of war on the development and progression of arterial hypertension and cardiovascular disease: protocol of a prospective study among Ukrainian female refugees. *Front Cardiovasc Med.* 2024;10:1324367. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1324367>
4. Georges CMG, Ritscher S, Pappacogli M, Petit G, Lopez-Sublet M, Bapolisi A, et al. Psychological determinants of drug adherence and severity of hypertension in patients with apparently treatment-resistant vs. controlled hypertension. *Blood Press.* 2022;31(1):169-77. <https://doi.org/10.1080/08037051.2022.2099346>
5. Koval' SM, Snihurs'ka IO, Mysnychenko OV, Pen'kova MIu. Arterial'na hipertenzia u viis'kovosluzhbovtiv ta veteraniv riznykh viin. Ohliad literatury [Arterial hypertension in military personnel and veterans of various wars. Literature review]. *Ukrains'kyi terapevtychnyi zhurnal.* 2023;1:57-63. <https://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-57>
6. Krantz DS, Shank LM, Goodie JL. Post-traumatic stress disorder (PTSD) as a systemic disorder: Pathways to cardiovascular disease. *Health Psychol.* 2022 Oct;41(10):651-62. DOI: 10.1037/hea0001127.
7. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(6):547-60. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00415-9>
8. MOZ Ukrainy (2024) Arterial'na hipertenzia. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Ministry of Health of Ukraine (2024) Arterial hypertension. Evidence-based clinical guideline]. http://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/kn_2024_ag.pdf Available from: (www.umj.com.ua/uk/publikatsia-259639-kombinovana-antigipertenzivna-terapiyaklasika-perevirena-chasom)
9. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
10. Rea F, Morabito G, Corrao G, Mancina G. Antihypertensive treatment in young adults and cardiovascular risk: a population-based cohort study. *Eur Heart J.* 2026;47(3):346-55. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf744>
11. Livins'kyi VH. Robota tsyvil'nykh zakladiv okhorony zdorov'ia z nadannia medychnoi dopomohy viis'kovosluzhbovtiam pid chas ATO/OOS, a takozh demobilizovanykh uchastnykam ATO ta vnutrishn'o peremischenym z tymchasovo okupovanykh terytorii osobam [The work of civilian healthcare institutions to provide medical care to military personnel during the ATO/JFO, as well as to demobilized ATO participants and internally displaced persons from temporarily occupied territories]. *Ukrains'kyi zhurnal viis'kovoï medytsyny.* 2020;1:30-9. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-030](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-030)
12. Kravchenko AM. Arterial'na hipertenzia i viina, choho ochikuvaty? [Arterial hypertension and war, what to expect?]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna.* 2023;3:93-9. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.13](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.13)
13. Mara T, Ma LT, Wang S, Wang L, Yang F, Song JH, et al. The prevalence rates of major chronic diseases in retired and in-service Chinese military officers (2000-2016): A meta-analysis. *Mil Med Res.* 2018;5(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40779-017-0148-z>
14. Yang L, Shao J, Bian Y, Wu H, Shi L, Zeng L, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among inland residents in China (2000-2014): A meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2016;7(6):845-52. <https://doi.org/10.1111/jdi.12514>
15. Roy SS, Foraker RE, Girton RA, Mansfield AJ. Posttraumatic stress disorder and incident heart failure among a community-based sample of US veterans. *Am J Public Health.* 2015;105(4):757-63. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302342>
16. Weissman DG, Mendes WB. Correlation of sympathetic and parasympathetic nervous system activity during rest and acute stress tasks. *Int J Psychophysiol.* 2021;162:60-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2021.01.015>

Відомості про авторів

Курята О.В. – д-р мед.наук, професор закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини 2 та оцінювання функціонування Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-7642-0077>

Варивончик Д.В. – д-р мед.наук, професор, директор державної установи «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України», м. Дніпро, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-2107-6269>

Гречаник М.М. – д-р філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини 2 та оцінювання функціонування Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-2191-3194>

Ханюкова І.Я. – канд.мед.наук, заступник директора з науково-експертної роботи та реабілітації, старший науковий співробітник державної установи «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України», м. Дніпро, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-1760-0913>,

Гарібова Л.А. – студентка 6-го курсу медичного факультету Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, Україна. <https://orcid.org/0009-0002-4272-0965>

Information about the authors

Kuriata O.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine 2 and Evaluation of the

Functioning of the Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-7642-0077>

Varyvonchik D.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the State Institution "Ukrainian State Research Institute of Medical and Social Problems of Disability of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-2107-6269>

Grechanyk M.M. – PhD, Assistant Professor at the Department of Internal Medicine 2 and Evaluation of the Functioning of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-2191-3194>

Khanyukova I.Ya. – PhD of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific and Expert Work and Rehabilitation, Senior Researcher of the State Institution "Ukrainian State Research Institute of Medical and Social Problems of Disability of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-1760-0913>,

Haribova L.A. – 6th-year student of the Faculty of Medicine, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine. <https://orcid.org/0009-0002-4272-0965>



*Дата першого надходження рукопису до видання: 25.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 08.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

ТИМБІЛДИНГ ЯК ПЕДАГОГІЧНА ТЕХНОЛОГІЯ ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ КОМАНДНОЇ КУЛЬТУРИ МАЙБУТНІХ МАГІСТРІВ МЕДСЕСТРИНСТВА

Хомко О.Й., Сидорчук Р.І., Петрюк Б.В., Петринич В.В., Кицяк П.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: медсестри-магістранти, тимбілдинг, командування, професійна підготовка, лідерство, педагогічна технологія, командна культура.

Буковинський медичний вісник. 2026. Т. 30, № 2 (118). С. 187-191.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.29

E-mail: rsydorчук@bsmu.edu.ua

Резюме. У контексті реформування системи охорони здоров'я зростає попит на медсестер-магістрів із розвиненими клінічними, управлінськими та комунікативними компетентностями. Підготовка фахівців такого рівня потребує впровадження інноваційних педагогічних технологій, спрямованих на формування навичок ефективної командної взаємодії. Одним із ключових інструментів у цьому процесі постає тимбілдинг як дієвий засіб розвитку професійної командної культури.

Мета дослідження – обґрунтувати педагогічну доцільність застосування технологій тимбілдингу в освітньому процесі магістрів медсестринства та визначити їхній вплив на формування професійно-лідерського потенціалу майбутніх фахівців.

Матеріал і методи. Застосовано комплекс наукових методів: теоретичний аналіз наукових джерел із менеджменту в освіті та медсестринстві, узагальнення педагогічного досвіду, метод теоретичного моделювання освітніх ситуацій, а також педагогічне спостереження за груповою динамікою під час проведення тренінгів із командування.

Результати. Встановлено, що систематичне застосування технологій тимбілдингу сприяє інтенсивному розвитку професійної комунікації, емоційного інтелекту та навичок колегіального ухвалення рішень. Доведено, що використання командних вправ підвищує рівень відповідальності за колективний результат та активізує лідерські якості магістрантів. Інтеграція таких методів оптимізує психологічний клімат у групі, мінімізує конфліктність і посилює внутрішню мотивацію до професійного самовдосконалення.

Висновки. Тимбілдинг визначено як вискоелективну педагогічну технологію формування командної культури медсестер-магістрантів. Впровадження цієї технології в освітній процес забезпечує підготовку конкурентоспроможних фахівців, готових до лідерства та ефективної роботи в межах мультидисциплінарних медичних команд.

TEAMBUILDING AS A PEDAGOGICAL TECHNOLOGY FOR FORMING PROFESSIONAL TEAM CULTURE IN FUTURE MASTERS OF NURSING

Khomko O.Y., Sydorчук R.I. Petruk B.V., Petrynych V.V., Kyfiak P.V.

Key words: graduate nurses, team building, professional training, leadership, educational process.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 187-191.

Resume. In the current context of healthcare system reform, the role of a master's-level nurse is growing as a specialist with well-developed clinical, managerial, and communication competencies. The training of such specialists requires the implementation of innovative pedagogical technologies that can develop the skills for effective team interaction. One effective tool is team building to develop a professional team culture.

Purpose of the work. To substantiate the pedagogical feasibility of using team building in the training of master nurses and to determine its impact on the formation of professional and leadership competencies.

Material and methods. The analysis of scientific sources on management problems in education and nursing, generalization of pedagogical experience, methods of theoretical modelling of educational situations, as well as elements of observation of group dynamics during team trainings in the master's degree were used.

Results. It was established that the systematic use of team building technologies contributes to the development of professional communication, emotional

intelligence, joint decision-making skills, responsibility for collective results and leadership potential of graduate nurses. Team building improves the psychological climate in the group, reduces the level of conflict, increases motivation for learning and professional self-improvement.

Conclusions. *Team building is an effective pedagogical strategy for fostering a professional team culture among graduate nurses. Its integration into the educational process ensures the training of competitive specialists capable of leadership and effective work in a multidisciplinary medical team.*

Вступ. Сучасний етап розвитку системи охорони здоров'я характеризується глибокими трансформаційними процесами, що зумовлюють переосмислення ролі медичної сестри у структурі медичної допомоги. Медсестра більше не сприймається виключно як виконавець лікарських призначень; вона постає як самостійний суб'єкт професійної діяльності, активний учасник клінічного процесу, координатор сестринської допомоги, наставник, організатор і лідер. Особливо це стосується медсестер, які здобувають освітній ступінь магістра, адже їхня професійна підготовка передбачає оволодіння не лише клінічними знаннями, а й управлінськими, педагогічними, дослідницькими та комунікативними компетентностями [1, 9, 10].

У таких умовах змінюється і логіка освітнього процесу. Підготовка медсестер-магістрантів потребує впровадження інтерактивних педагогічних технологій, здатних формувати цілісну професійну особистість, готову до роботи в умовах мультидисциплінарної взаємодії, високої відповідальності та психологічного навантаження. Однією з таких технологій є тимбілдинг – командоутворення, яке у професійній освіті набуває не лише організаційного, а глибокого педагогічного та виховного змісту [4, 6, 7].

Основна частина. Тимбілдинг у системі підготовки медсестер-магістрів доцільно розглядати як комплексну педагогічну технологію, спрямовану на формування командної культури, розвиток лідерства, взаємної довіри, відповідальності та професійної взаємодії. Його значення зумовлене самою природою медичної діяльності, що є командною за своєю суттю. Успішність лікувально-діагностичного процесу залежить від узгодженості дій лікарів, медичних сестер, фахівців із реабілітації, психологів, фармацевтів та інших учасників медичної команди. Тому ще на етапі магістерської підготовки необхідно створити педагогічні умови, у яких студенти не лише опановують теоретичні знання, а й навчаються ефективній взаємодії, спільному ухваленню рішень, розподілу відповідальності та конструктивному вирішенню конфліктів [3, 5, 11, 12].

Педагогічна сутність тимбілдингу полягає у створенні освітнього простору співпраці. Це не просто організація спільних заходів чи тренінгів, а цілеспрямований процес формування групової динаміки, у якій кожен учасник усвідомлює власну роль, значущість і відповідальність за результат спільної діяльності. Для медсестер-магістрантів це має особливе значення, адже їхня майбутня професійна

діяльність часто передбачає координацію роботи середнього медичного персоналу, організацію сестринського процесу, участь у менеджменті структурних підрозділів закладів охорони здоров'я.

Освітній процес у магістратурі має бути спрямований на формування професійної ідентичності медсестри-лідера. Така ідентичність не формується лише через лекційне викладання дисциплін з менеджменту чи педагогіки. Вона виникає в досвіді реальної взаємодії, у ситуаціях спільного розв'язання проблем, у процесі групової рефлексії та аналізу власних дій. Саме тому тимбілдинг стає ефективним інструментом інтеграції теоретичних знань і практичних навичок.

Командоутворення сприяє гармонізації індивідуальних і групових цілей. У студентській групі, як і в будь-якому колективі, існують різні мотиваційні установки, рівні професійної підготовки, комунікативні стилі. Завдання викладача полягає у створенні таких умов, за яких різноманітність не стає джерелом конфлікту, а перетворюється на ресурс розвитку. У процесі тимбілдингу студенти вчаться бачити в іншому не конкурента, а партнера; не суперника, а співтворця спільного результату [2, 11, 14].

Особливого значення набуває розвиток емоційного інтелекту. Професійна діяльність медичної сестри пов'язана з постійним контактом із пацієнтами, їхніми родинами, колегами. Уміння розпізнавати власні емоції та емоції інших, керувати ними, зберігати професійну рівновагу в кризових ситуаціях є невід'ємною складовою професійної компетентності. Тимбілдинг, як педагогічна технологія, створює безпечно середовище для відпрацювання цих навичок, формує культуру відкритого діалогу та взаємної підтримки.

Важливим аспектом є формування навичок лідерства. У сучасній системі охорони здоров'я медсестра-магістр часто виконує функції керівника сестринської служби, координатора відділення або проекту. Лідерство в цьому контексті розуміється не як домінування, а як здатність надихати, організовувати, ухвалювати відповідальні рішення, брати на себе ініціативу. У процесі командних тренінгів студенти мають можливість спробувати себе в різних ролях – керівника, координатора, аналітика, виконавця. Така ротація ролей дозволяє глибше усвідомити специфіку управлінської діяльності та сформуванню адекватну самооцінку [6, 7, 8].

Суттєву роль відіграє розвиток навичок спільного

Проблеми вищої медичної освіти

ухвалення рішень. У клінічній практиці часто виникають ситуації, що потребують швидкого та зваженого реагування. Невідкладні стани, обмежені ресурси, психологічна напруга вимагають злагодженої командної роботи. Моделювання таких ситуацій у навчальному процесі через симуляційні тренінги та кейс-методи дозволяє сформувати алгоритми командної взаємодії, навчити студентів аргументовано висловлювати свою позицію, слухати інших, досягати консенсусу [1].

Не менш важливою є рефлексивна складова тимблдингу. Після виконання командних завдань необхідним є обговорення отриманого досвіду, аналіз помилок і досягнень, усвідомлення особистого внеску кожного учасника. Така педагогічна рефлексія сприяє розвитку критичного мислення, формує відповідальність за результати діяльності, допомагає усвідомити значення командної взаємодії для професійного зростання.

У магістерській підготовці медсестер доцільно поєднувати різні форми тимблдингу. Це можуть бути інтерактивні семінари, групові проєкти, дослідницькі роботи, симуляційні заняття, рольові ігри, тренінги з конфліктології та комунікації. Важливо, щоб ці заходи не носили епізодичний характер, а були інтегровані в освітню програму як системний компонент професійної підготовки.

Психологічний клімат у студентській групі безпосередньо впливає на якість навчання. Атмосфера довіри, взаємоповаги та підтримки сприяє відкритості, активності, готовності до самовираження. Тимблдинг дозволяє мінімізувати міжособистісні конфлікти, знизити рівень тривожності, підвищити задоволеність освітнім процесом. Для медсестер-магістрантів, які часто поєднують навчання з професійною діяльністю, це має особливе значення, адже дозволяє зменшити емоційне вигорання та підтримати мотивацію до навчання [12, 17].

Формування командної культури передбачає також виховання етичних цінностей. Повага до гідності колеги, відповідальність за спільний результат, чесність, відкритість, толерантність — ці якості мають закладатися ще під час навчання. Тимблдинг створює умови для їх практичного засвоєння, оскільки у процесі спільної діяльності студенти стикаються з необхідністю узгоджувати позиції, враховувати інтереси інших, дотримуватися принципів професійної етики.

Важливо підкреслити, що роль викладача в організації тимблдингу є визначальною. Він виступає не лише як носій знань, а як фасилітатор групових процесів, модератор дискусій, наставник. Від його педагогічної майстерності залежить, чи стане командна робота формальною вправою, чи перетвориться на справжній інструмент професійного становлення. Викладач має вміти створювати проблемні ситуації, стимулювати активність, підтримувати баланс між свободою самовираження і структурованістю навчального процесу [13, 15, 16].

Застосування тимблдингу в підготовці медсестер-

магістрів сприяє формуванню готовності до міжпрофесійної взаємодії. Сучасна медицина дедалі більше орієнтується на командний підхід, у якому кожен фахівець виконує свою роль, але при цьому розуміє загальну мету лікування. Навчання в умовах командної роботи дозволяє майбутнім медсестрам усвідомити власну значущість у системі медичної допомоги, сформувати впевненість у своїй професійній компетентності.

У довгостроковій перспективі впровадження тимблдингу в освітній процес сприяє підвищенню якості медичної допомоги. Згуртовані професійні колективи демонструють вищу ефективність, кращі показники задоволеності пацієнтів, нижчий рівень професійного вигорання. Отже, формування командної культури на етапі магістерської підготовки має не лише освітнє, а й соціальне значення.

Таким чином, тимблдинг у підготовці медсестер-магістрантів є не додатковим елементом навчального процесу, а його важливою складовою. Він забезпечує інтеграцію знань, умінь і цінностей, формує професійну ідентичність, розвиває лідерський потенціал і готовність до командної діяльності. Систематичне та педагогічно обґрунтоване застосування командоутворюючих технологій створює умови для підготовки висококваліфікованих фахівців, здатних ефективно працювати в сучасній системі охорони здоров'я, відповідати на виклики часу та забезпечувати якісну сестринську допомогу.

У контексті модернізації медсестринської освіти тимблдинг постає як засіб гуманізації освітнього середовища, формування культури партнерства та взаємної відповідальності. Він допомагає майбутнім медсестрам-магістрам не лише опанувати професію, а й усвідомити її соціальну місію, відчуті себе частиною професійної спільноти, здатної діяти злагоджено, компетентно й етично. Саме така підготовка відповідає сучасним вимогам до фахівців сестринської справи та сприяє підвищенню престижу професії в суспільстві.

Ось доповнений варіант розділу для статті – у науковому стилі, логічно продовжуючи текст.

Висновки

Тимблдинг у підготовці майбутніх магістрів медсестринства обґрунтовано як ефективну педагогічну технологію формування професійної командної культури, що поєднує розвиток комунікативних, лідерських, організаційних та рефлексивних компетентностей. Доведено, що системне впровадження командоутворюючих технологій в освітній процес сприяє оптимізації групової динаміки, підвищенню рівня відповідальності за спільний результат, формуванню готовності до міжпрофесійної взаємодії та ухвалення управлінських рішень у клінічній практиці.

Застосування тимблдингу забезпечує формування професійної ідентичності медсестри-магістра як лідера, координатора сестринської допомоги та активного суб'єкта мультидисциплінарної медичної команди. Інтеграція цієї технології в магістерські програми підвищує якість підготовки фахівців, сприяє

розвитку емоційного інтелекту, стресостійкості та здатності до конструктивного розв'язання конфліктів.

Отже, тимбілдинг слід розглядати як стратегічний компонент модернізації медсестринської освіти, спрямований на підготовку конкурентоспроможних фахівців, здатних ефективно функціонувати в умовах сучасної системи охорони здоров'я.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямом наукового пошуку є розроблення структурованої моделі впровадження технологій тимбілдингу в магістерські освітні програми з медсестринства з урахуванням компетентнісного підходу та стандартів вищої медичної освіти. Актуальним є проведення

емпіричних досліджень із використанням кількісних та якісних методів оцінювання ефективності командування, зокрема, аналізу рівня сформованості лідерських якостей, емоційного інтелекту, готовності до міжпрофесійної взаємодії.

Доцільним є також вивчення впливу тимбілдингу на показники професійного вигорання, адаптації до управлінської діяльності та результативності клінічної практики випускників магістратури. Подальші дослідження можуть бути спрямовані на інтеграцію симуляційних технологій, міждисциплінарних тренінгів і цифрових платформ у систему командної підготовки майбутніх магістрів медсестринства.

Список літератури

1. Ганзіна ЯЕ, Денисюк ЮА. Комунікація медичних сестер у кризових ситуаціях як основний елемент забезпечення ефективної допомоги. *Медсестринство*. 2025;3-4:10-4. DOI: 10.11603/2411-1597.2025.3-4.15722.
2. Alabdouli SR, Alriyami HM, Ahmad SZ, Mertzanis C. Interprofessional nursing education and the role of swift trust and task conflict in team creativity: the mediating role of team interactive behaviors. *J Health Organ Manag*. 2023. DOI: 10.1108/JHOM-01-2023-0028.
3. Anselmann V, Disque H. Nurses' perspective on team learning in interprofessional teams. *Nurs Open*. 2023;10(4):2142-49. DOI: 10.1002/nop2.1461.
4. Antonelli MT, Poza R, Richards R, Vitello J. Development of a Master of Science nursing and interprofessional leadership program: AACN Essentials in action. *J Prof Nurs*. 2024;51:27-34. DOI: 10.1016/j.profnurs.2024.01.005.
5. Daly P, Edmund SJ, Young J, Shaver JL. Teaching interprofessional leadership excellence to advanced practice nursing students. *J Nurs Educ*. 2025;64(9):e132-e35. DOI: 10.3928/01484834-20250108-05.
6. Kamppila H, Czabanowska K, Kämäräinen P, Younas A, Kvist T. Leadership of nurses' interprofessional collaboration: a mixed-methods systematic review. *J Adv Nurs*. 2026. DOI: 10.1111/jan.70543.
7. Kane M, Modi S, Shults T, Miller PH. Interprofessional leadership: strategies for engagement, sustainability, and influence. *Nurse Leader*. 2025;24(1):102569. DOI: 10.1016/j.mnl.2025.102569.
8. Monroe HA, Seo GZ, Robertson RJ. Collaborative leadership education through community partnerships. *J Nurs Educ*. 2025;64(8):e114-e17. DOI: 10.3928/01484834-20241004-01.
9. van Diggele C, Roberts C, Lane S. Leadership behaviours in interprofessional student teamwork. *BMC Med Educ*. 2022;22(1):834. DOI: 10.1186/s12909-022-03923-5.
10. Zenani NE, Sehularo LA, Gause P, Chukwuere PC. The contribution of interprofessional education in developing competent undergraduate nursing students: an integrative literature review. *BMC Nurs*. 2023;22(1):315. DOI: 10.1186/s12912-023-01482-8.

References

1. Hanzina YaE, Denysiuk YuA. Komunikatsiia medychnykh sester u kryzovykh sytuatsiakh yak osnovnyi element zabezpechennia efektyvnoi dopomohy [Communication of nurses in crisis situations as a key element in ensuring effective care]. *Medsestrynstvo*. 2025;3-4:10-4. DOI: 10.11603/2411-1597.2025.3-4.15722. (in Ukrainian).
2. Alabdouli SR, Alriyami HM, Ahmad SZ, Mertzanis C. Interprofessional nursing education and the role of swift trust and task conflict in team creativity: the mediating role of team interactive behaviors. *J Health Organ Manag*. 2023. DOI: 10.1108/JHOM-01-2023-0028.
3. Anselmann V, Disque H. Nurses' perspective on team learning in interprofessional teams. *Nurs Open*. 2023;10(4):2142-49. DOI: 10.1002/nop2.1461.
4. Antonelli MT, Poza R, Richards R, Vitello J. Development of a Master of Science nursing and interprofessional leadership program: AACN Essentials in action. *J Prof Nurs*. 2024;51:27-34. DOI: 10.1016/j.profnurs.2024.01.005.
5. Daly P, Edmund SJ, Young J, Shaver JL. Teaching interprofessional leadership excellence to advanced practice nursing students. *J Nurs Educ*. 2025;64(9):e132-e35. DOI: 10.3928/01484834-20250108-05.
6. Kamppila H, Czabanowska K, Kämäräinen P, Younas A, Kvist T. Leadership of nurses' interprofessional collaboration: a mixed-methods systematic review. *J Adv Nurs*. 2026. DOI: 10.1111/jan.70543.
7. Kane M, Modi S, Shults T, Miller PH. Interprofessional leadership: strategies for engagement, sustainability, and influence. *Nurse Leader*. 2025;24(1):102569. DOI: 10.1016/j.mnl.2025.102569.
8. Monroe HA, Seo GZ, Robertson RJ. Collaborative leadership education through community partnerships. *J Nurs Educ*. 2025;64(8):e114-e17. DOI: 10.3928/01484834-20241004-01.
9. van Diggele C, Roberts C, Lane S. Leadership behaviours in interprofessional student teamwork. *BMC Med Educ*. 2022;22(1):834. DOI: 10.1186/s12909-022-03923-5.
10. Zenani NE, Sehularo LA, Gause P, Chukwuere PC. The contribution of interprofessional education in developing competent undergraduate nursing students: an integrative literature review. *BMC Nurs*. 2023;22(1):315. DOI: 10.1186/s12912-023-01482-8.

Відомості про авторів

Хомко О.Й. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри догляду за хворими та вищої медсестринської освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: 0000-0003-0268-0524

Проблеми вищої медичної освіти

Сидорчук Р.І. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри загальної хірургії та урології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: 0000-0002-3603-3432

Петрюк Б.В. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри загальної хірургії та урології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: 0000-0003-1873-9551

Петринич В.В. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри анестезіології та реанімації Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна; ORCID ID: 0000-0002-2429-1768

Кифяк П.В. – асист. кафедри анестезіології та реанімації Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна; ORCID ID: 0009-0009-1538-1348

Information about the authors

Khomko O.Y. - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Patient Care and Higher Nursing Education of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-0268-0524

Sydorchuk R.I. - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General Surgery and Urology of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-3603-3432

Petruk B.V. - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery and Urology of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-1873-9551

Petrynych V.V. - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID ID: 0000-0002-2429-1768

Kyfiak P.V. - Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID ID: 0009-0009-1538-1348



*Дата першого надходження рукопису до видання: 17.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 17.02.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*

РОЛЬ ОБ'ЄКТИВНОГО СТРУКТУРОВАНОГО КЛІНІЧНОГО ІСПИТУ, ЯК СКЛАДОВОЇ ПІДГОТОВКИ СТУДЕНТІВ З ПЕДІАТРИЧНИХ ДИСЦИПЛІН

Безрук В.В., Буряк О.Г., Семань-Мінько І.С., Юрнюк С.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: медична освіта, професійна підготовка, пропедевтика педіатрії.

Буковинський медичний вісник.
2026. Т. 30, № 2 (118). С. 192-196.

DOI: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.30

E-mail: bezruk@bsmu.edu.ua

Резюме. Лікар сучасності – фахівець, що володіє широким спектром професійних знань, навичок та вмінь, застосовує системне клінічне мислення щодо узагальнення отриманої інформації під час роботи з пацієнтом на етапах його обстеження та лікування.

Мета дослідження – оцінити та проаналізувати рівень оволодіння навичками при підготовці та оцінці готовності студентів 4-го року навчання спеціальності «Медицина» до роботи в педіатричних відділеннях під час проходження виробничої лікарської практики на педіатричній станції об'єктивного структурованого клінічного іспиту (ОСКІ), а також підготовки до складання об'єктивного структурованого практичного (клінічного) іспиту (ОСП(К)І) як компонента етапу 2 єдиного державного кваліфікаційного іспиту (ЄДКІ).

Матеріал і методи. Дослідження базувалося на результатах анонімного анкетування студентів 4-го року навчання спеціальності «Медицина» Буковинського державного медичного університету (БДМУ) після складання екзаменаційної станції «Антропометрія та оцінка фізичного розвитку дитини» ОСКІ, які проходили навчання у 2023/2024 та 2024/2025 навчальних роках. Згідно з метою дослідження використовувались такі методи: бібліосемантичний, інформаційно-аналітичний, статистичний.

Результати. За результатами анкетування студентів у 2023/2024 навчальному році (оцініть складність станції «Антропометрія та оцінка фізичного розвитку дитини» балами від 1 до 10, де 1 – найнижчий рівень складності, 10 – найвищий) середній бал склав 4,67, у 2024/2025 навчальному році середній бал складності станції дорівнював 4,28. Удосконалення відпрацювання студентами алгоритму виконання самостійної роботи студента (СРС) практичного завдання «Антропометрія та оцінка фізичного розвитку дитини», тривалість якого відповідає тривалості роботи студента на станції при складанні ОСКІ, сприяло більш чіткому засвоєнню алгоритму дії студентами щодо їх практичних навичок та вмінь даних компетентностей та покращило успішність складання студентами екзаменаційної станції «Антропометрія та оцінка фізичного розвитку дитини» ОСКІ з середнього бала 4,48 (максимально 5 балів) у 2023/2024 навчальному році до середнього бала 4,77, у 2024/2025 навчальному році.

Висновки. Оцінювання спеціальних (фахових) компетентностей, що перевіряються під час іспиту: ФК 1 – Здатність збирати медичну інформацію про пацієнта і аналізувати клінічні дані та ФК 10 – Здатність до виконання медичних маніпуляцій є ключовим елементом на педіатричній станції «Антропометрія та оцінка фізичного розвитку дитини» ОСКІ. Для досягнення стабільно високого рівня опанування ними серед студентів важливо оптимально використовувати можливості практичних занять дисципліни «Пропедевтика педіатрії», у першу чергу, СРС із пацієнтом щодо проведення антропометрії та оцінки фізичного розвитку дитини, яка за часом відповідає тривалості роботи студента на станції при складанні ОСКІ. Організація такої методики засвоєння навчального матеріалу сприяє чіткому відпрацюванню алгоритму дії студента та закріплення практичних навичок та вмінь даних компетентностей.

THE ROLE OF THE OBJECTIVE STRUCTURED CLINICAL EXAMINATION (OSCE) AS A

COMPONENT OF TRAINING STUDENTS IN PEDIATRIC DISCIPLINES**Bezruk V.V., Buriak O.H., Seman-Minko I.S., Yurniuk S.V.**

Key words: medical education, professional training, Propaedeutic of Pediatrics.

Bukovinian Medical Herald. 2026. V. 30, № 2 (118). P. 192-196.

Resume. A modern doctor is a specialist who possesses a wide range of professional knowledge, skills, and abilities and applies systemic clinical thinking to generalize the information obtained while working with the patient during the stages of his examination and treatment.

Objective – assess and analyze the level of skills mastered in the preparation and assessment of the readiness by the 4th year students of the specialty "Medicine" to work in pediatric departments during the course of industrial medical practice at the pediatric station of the Objective Structured Clinical Examination (OSCE), as well as preparation for passing the Objective Structured Practical/Clinical Examination (OSP(C)E) as a component of stage II of USQE (Unified State Qualification Examination).

Material and methods. The study is based on the results of an anonymous survey of the 4th-year students on specialty "Medicine" at Bukovinian State Medical University (BSMU) after they passed the examination station "Anthropometry and Assessment of Physical Development of a Child", OSCE. The survey involved students of the 2023/2024 and 2024/2025 academic years. In the line with the objective of the study, the following methods were applied: bibliosemantic, information-analytical, and statistical.

Results. According to the student survey results from the 2023/2024 academic year, the average score was 4,67 points. The students were supposed to rate the difficulty of the station "Anthropometry and Assessment of Physical Development of a Child" on a scale of 1 to 10, where 1 is the lowest and 10 is the highest. In the 2024/2025 academic year, the average score was 4,28. Improving the student practice of the algorithm to perform practical tasks in "Anthropometry and Assessment of Physical Development of a Child" independently promoted better understanding of the algorithm of actions by student concerning their practical skills and abilities. The average score in the 2023/2024 academic year was 4,48 (max. to 5-point), and it was 4,77 in the 2024/2025 academic year. The duration of this independent practical work corresponds to the duration of the student work at the station when taking the OSCE examination station "Anthropometry and Assessment of Physical Development of a Child".

Conclusions. The following special (professional) competence (PC) was assessed during the examination: PC 1 – ability to collect medical information about the patient and analyze clinical data; PC 10 – ability to perform medical manipulations. These are a key element at the pediatric station "Anthropometry and Assessment of Physical Development of a Child", OSCE-I. In order to obtain a stable high level of these abilities by the students it is important to use the opportunities of practical classes in the subject "Propaedeutics of Pediatrics" optimally. Primarily it refers to the student's independent work with the patient when performing anthropometry and assessment of physical development of a child, which corresponds to the duration of student work at the station when taking the OSCE. Organization of such methods to master educational material promotes clear practical training of the algorithm in the student's actions and the development of practical skills, abilities, and competence.

Вступ. В ухваленому Стратегічному плані розвитку Буковинського державного медичного університету (далі – БДМУ) на період 2023-2028 рр. задекларована місія колективу БДМУ щодо забезпечення високої якості освітньої, наукової та клінічної діяльності на основі розробки і впровадження інноваційних технологій, міжнародного досвіду, реалізації ефективної моделі соціального партнерства із суспільством та системою охорони здоров'я, спрямованої на поліпшення здоров'я і продовження

тривалості життя людей [1].

Відповідно до регламентуючих, нормативних документів освітнього процесу системи вищої медичної освіти в Україні у БДМУ проводиться ЄДКІ, одним з основних компонентів якого є ОСП(К)І [2, 3]. Паспорт екзаменаційної станції ОСКІ «Антропометрія та оцінка фізичного розвитку дитини» розроблений кафедрою педіатрії, неонатології та перинатальної медицини БДМУ для складання ОСКІ студентами 4-го курсу медичного факультету спеціальності

«Медицина», розроблений на основі освітньо-професійної програми «Медицина» другого (магістерського) рівня вищої освіти за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» та робочої програми навчальної дисципліни «Пропедевтична педіатрія» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальність 222 «Медицина», рівень вищої освіти – другий (магістерський) рівень, ступінь «Магістр», професійна кваліфікація – лікар) [4].

Мета дослідження – оцінити та проаналізувати рівень оволодіння навичками при підготовці та оцінці готовності студентів 4-го року навчання спеціальності «Медицина» до роботи в педіатричних відділеннях під час проходження виробничої лікарської практики на педіатричній станції об'єктивного структурованого клінічного іспиту (ОСКІ), а також підготовці до складання об'єктивного структурованого практичного (клінічного) іспиту (ОСП(К)І) як компонента етапу 2 єдиного державного кваліфікаційного іспиту (ЄДКІ).

Матеріал і методи. Дослідження базувалося на результатах анонімного анкетування студентів 4-го року навчання спеціальності «Медицина» Буковинського державного медичного університету (БДМУ) після складання екзаменаційної станції «Антропометрія та оцінка фізичного розвитку дитини» ОСКІ, які проходили навчання у 2023/2024 та 2024/2025 навчальних роках. Згідно з метою дослідження використовувались такі методи: бібліосемантичний, інформаційно-аналітичний, статистичний.

Результати дослідження та їх обговорення

На практичних заняттях із дисципліни «Пропедевтика педіатрії» при вивченні теми практичного заняття та станції ОСКІ І «Антропометрія та оцінка фізичного розвитку дитини» студенту пропонують наступні завдання: 1. Провести антропометричні виміри тіла (визначити: масу тіла, довжину тіла, окружність голови, окружність грудної клітки). 2. Провести розрахунок індексу маси тіла (ІМТ). 3. Оцінити отриманий показник ІМТ за центильними номограмами антропометричних показників. 4. Дати висновок щодо фізичного розвитку дитини. Компетентності, що перевіряються під час заняття: ФК 1 – Здатність збирати медичну інформацію про пацієнта й аналізувати клінічні дані та ФК 10 – Здатність до виконання медичних маніпуляцій. Під час виконання СРС практичного завдання, тривалість якого відповідає тривалості роботи студента на станції при складанні ОСКІ, викладач спостерігає за його діями, аналізують їх та максимально об'єктивно оцінюють його виконання. Наприкінці практичного заняття проводиться аналіз вміння студентами академічної групи самостійно провести антропометричне обстеження та оцінити фізичний розвиток дитини.

За результатами анкетування студентів у 2023/2024 навчальному році (оцініть складність станції «Антропометрія та оцінка фізичного розвитку дитини» балами від 1 до 10, де 1 – найнижчий рівень складності, 10 – найвищий) середній бал склав 4,67, у 2024/2025 навчальному році середній бал складності станції дорівнював 4,28. Доопрацювання методичної складової та удосконалення відпрацювання студентами алгоритму виконання СРС практичного завдання «Антропометрія та оцінка фізичного розвитку дитини», тривалість якого відповідає тривалості роботи студента на станції при складанні ОСКІ, сприяло більш чіткому засвоєнню алгоритму дій студентами щодо їх практичних навиків та вмій даних компетентностей та покращило успішність складання студентами екзаменаційної станції «Антропометрія та оцінка фізичного розвитку дитини» ОСКІ з середнього бала 4,48 (за 5-бальною системою оцінювання) у 2023/2024 навчальному році до середнього бала 4,77, у 2024/2025 навчальному році.

Роль самостійної роботи студента (далі – СРС) у навчальному процесі вищої медичної освіти, згідно з основними положеннями Болонської декларації, є суттєвою [5]. Включення СРС до робочих навчальних програм, зокрема з дисципліни «Пропедевтика педіатрії», стає базисом для засвоєння знань у процесі навчання фахових компетентностей та допомагає студенту відточувати своє клінічне мислення, сприяє чіткому відпрацюванню алгоритму дій у майбутній професійній діяльності педіатричного спрямування [4, 6].

Висновки. Оцінювання спеціальних (фахових) компетентностей, що перевіряються під час іспиту: ФК 1 – Здатність збирати медичну інформацію про пацієнта й аналізувати клінічні дані та ФК 10 – Здатність до виконання медичних маніпуляцій є ключовим елементом на педіатричній станції «Антропометрія та оцінка фізичного розвитку дитини» ОСКІ. Для досягнення стабільно високого рівня опанування ними серед студентів важливо оптимально використовувати можливості практичних занять дисципліни «Пропедевтика педіатрії», у першу чергу, СРС із пацієнтом щодо проведення антропометрії та оцінки фізичного розвитку дитини, яка за часом відповідає тривалості роботи студента на станції при складанні ОСКІ. Організація такої методики засвоєння навчального матеріалу сприяє чіткому відпрацюванню алгоритму дій студента та закріплення практичних навиків та вмій даних компетентностей.

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.

Список літератури

1. Стратегічний план розвитку Буковинського державного медичного університету на період 2023–2028 рр. URL: <https://www.bsmu.edu.ua/wp-content/uploads/2023/09/strategichnij-plan-rozvitku-bdmu-2023-2028.pdf>
2. Порядок здійснення єдиного державного кваліфікаційного іспиту для здобувачів ступеня фахової передвищої освіти та

Проблеми вищої медичної освіти

вищої освіти першого (бакалаврського) та другого (магістерського) рівнів за спеціальностями галузі знань 22 «Охорона здоров'я» і «Охорона здоров'я та соціальне забезпечення» (крім спеціальностей у сфері соціального забезпечення), затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 28 березня 2018 р. № 334 (із змінами). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/334-2018-%D0%BF#n9>

3. Порядок, умови та строки розроблення і проведення єдиного державного кваліфікаційного іспиту та критерії оцінювання результатів, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України 19 лютого 2019 року № 419 (із змінами). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0279-19#Text>

4. Довідник для студента (силабус) з вивчення навчальної дисципліни «Пропедевтика педіатрії». URL: <https://eosvita.bsmu.edu.ua/mod/resource/view.php?id=9265>

5. Безрук ВВ. Організація самостійної роботи студента як складової підготовки студентів-медиків до складання об'єктивного структурованого клінічного іспиту на клінічній кафедрі педіатричного профілю закладу вищої освіти. Управління якістю освіти закладу вищої освіти: матеріали всеукраїнського науково-педагогічного підвищення кваліфікації, 3 березня – 13 квітня 2025 року. Львів–Торунь: LihaPres; 2025. с. 31-33. URL: https://cuesc.org.ua/images/informlist/%D0%9C%D0%B0%D0%BA%D0%B5%D1%82%20advanced_training_CUSU%202.pdf

6. Грищенко Н, Ковальчук О. Самостійна робота студентів з педіатрії як невідмінна компонента в надбанні компетентностей майбутнього лікаря. Медицина та фармація: освітні дискурси. 2025;1:34-40. Доступно: <https://journals.nmuofficial.kyiv.ua/index.php/eddiscourses/article/view/93>

References

1. Stratehichniy plan rozvytku Bukovyns'koho derzhavnoho medychnoho universytetu na period 2023-2028 rr [Strategic Development Plan of Bukovina State Medical University for the period 2023-2028]. URL: <https://www.bsmu.edu.ua/wp-content/uploads/2023/09/strategichnij-plan-rozvitku-bdmu-2023-2028.pdf> (in Ukrainian).

2. Poriadok zdiisnennia yedynoho derzhavnoho kvalifikatsiynoho ispytu dlia zdobuvachiv stupenia fakhovoi peredvyschoi osvity ta vyschoi osvity pershoho (bakalavrs'koho) ta druho (mahisters'koho) rivniv za spetsial'nostiamy haluzi znan' 22 «Okhorona zdorov'ia» i «Okhorona zdorov'ia ta sotsial'ne zabezpechennia» (krim spetsial'nostei u sferi sotsial'noho zabezpechennia), zatverdzeni postanovoiu Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 28 bereznia 2018 r. № 334 (iz zminamy) [The procedure for conducting a unified state qualifying examination for applicants for a degree of professional pre-higher education and higher education of the first (bachelor's) and second (master's) levels in specialties of the field of knowledge 22 "Healthcare" and "Healthcare and Social Security" (except for specialties in the field of social security), approved by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated March 28, 2018 № 334 (as amended)]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/334-2018-%D0%BF#n9> (date of access: 27.03.2026) (in Ukrainian).

3. Poriadok, umovy ta stroky rozroblennia i provedennia yedynoho derzhavnoho kvalifikatsiynoho ispytu ta kryterii otsiniuvannia rezul'tativ, zatverdzeni nakazom Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy 19 liutoho 2019 roku № 419 (iz zminamy) [The procedure, conditions and terms of development and conduct of a single state qualifying examination and criteria for evaluating results, approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine of February 19, 2019 No. 419 (as amended)]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0279-19#Text> (date of access: 27.03.2026) (in Ukrainian).

4. Dovidnyk dlia studenta (syllabus) z vyvchennia navchal'noi dystsypliny «Propedevtyka pediatrii» [Student's guide (syllabus) for studying the academic discipline "Propaedeutics of Pediatrics"]. URL: <https://eosvita.bsmu.edu.ua/mod/resource/view.php?id=9265> (date of access: 27.03.2026) (in Ukrainian).

5. Bezruk VV. Orhanizatsiia samostiinoi roboty studenta yak skladovoi pidhotovky studentiv-medykiv do skladannia ob'iektivnoho strukturovanoho klinichnoho ispytu na klinichnii kafedri pediatrichnoho profilu zakladu vyschoi osvity. Upravlinnia yakistiu osvity zakladu vyschoi osvity: materialy vseukrains'koho naukovo-pedahohichnoho pidvyschennia kvalifikatsii, 3 bereznia – 13 kvitnia 2025 roku [Organization of independent student work as a component of preparing medical students for an objective structured clinical exam at the clinical department of pediatrics of a higher education institution. Quality management of education in a higher education institution: materials of the All-Ukrainian scientific and pedagogical advanced training, March 3 - April 13, 2025]. Lviv-Torun': LihaPres; 2025. p. 31-33. URL: https://cuesc.org.ua/images/informlist/%D0%9C%D0%B0%D0%BA%D0%B5%D1%82%20advanced_training_CUSU%202.pdf (date of access: 27.03.2026) (in Ukrainian).

6. Hryshchenko N, Koval'chuk O. Samostiina robota studentiv z pediatrii yak neodminna komponenta v nadbanni kompetentnosti maibutn'oho likaria [Independent work of pediatrics students as an indispensable component in acquiring the competencies of a future doctor]. Medytsyna ta farmatsiia: osvichni dyskursy. 2025;1:34-40. Available from: <https://journals.nmuofficial.kyiv.ua/index.php/eddiscourses/article/view/93> (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Безрук В.В. – д-р мед. наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

Буряк О.Г. – канд. мед. наук, доцент, декан факультету медичного факультету Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6621-7582>

Семань-Мінько І.С. – асистентка закладу вищої освіти кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-4285-1684>

Юрнюк С.В. – заступник начальника навчального відділу з сектором моніторингу якості освіти та інформаційно-аналітичного забезпечення Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9201-3268>

Information about the authors

Bezruk V.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

Buriak O.H. – PhD, Associate Professor, Dean of the Faculty of Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6621-7582>

Seman-Minko I.S. – Assistant at the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-4285-1684>

Yurniuk S.V. – Vice Head of the Education Department, responsible for the Education Quality Monitoring, Information and Analytical Support Section, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9201-3268>



*Дата першого надходження рукопису до видання: 30.03.2026 р.
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 13.04.2026 р.
Дата публікації: 26.05.2026 р.*



ПРОФЕСОР
Тарас Ігорович КМЕТЬ
(ДО 50-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)

Тарас Ігорович Кметь народився 25 березня 1976 року у місті Львові. Після завершення середньої освіти у 1991 році вступив до Самбірського медичного училища, де навчався за спеціальністю «Лікувальна справа» і закінчив його у 1995 році. Того ж року продовжив здобувати медичну освіту в Буковинській державній медичній академії, яку закінчив у 2001 році за спеціальністю «Лікувальна справа».

Професійну діяльність розпочав у 2001 році на кафедрі гігієни та екології Буковинської державної медичної академії на посаді викладача-стажиста. У 2002-2005 роках навчався в аспірантурі цієї ж кафедри. Упродовж 2003-2004 років проходив інтернатуру на базі Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького за спеціальністю «Загальна гігієна». У 2006 році захистив кандидатську дисертацію на тему «Гігієнічне значення комбінованої дії нітрату натрію та хлориду кадмію з урахуванням вікових особливостей та характеру метаболізму» за спеціальністю 14.02.01 – гігієна.

Після завершення аспірантури працював асистентом кафедри гігієни та екології Буковинського державного медичного університету, з 2007 року –

старшим викладачем, а з вересня того ж року – доцентом цієї кафедри. У 2017 році захистив докторську дисертацію на тему «Патогенез селективної чутливості різних відділів неокортекса до ішемічно-реперфузійного пошкодження в щурів зі стрептозотозин-індукованим цукровим діабетом» за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. З 2018 року працював професором кафедри гігієни та екології Буковинського державного медичного університету. З 20 грудня 2024 року обіймає посаду завідувача кафедри гігієни та екології цього університету.

Упродовж багатьох років активно займається організаційною та громадською діяльністю в університеті. З 2018 року є заступником голови профкому, членом Центральної методичної комісії, головою комісії з соціального страхування та тимчасової втрати працездатності, а також головою комісії з розслідування нещасних випадків невиробничого характеру. Бере участь у роботі предметно-методичної комісії з дисциплін гігієнічного профілю та є гарантом освітньої програми «Медицина» спеціальності 222 «Медицина» за другим (магістерським) рівнем вищої освіти. Також є членом

Чернівецького обласного громадського об'єднання «Асоціація випускників БДМУ».

Окрім діяльності в університеті, активно співпрацює з науковими та державними установами. З 2013 року є членом експертної комісії ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України» з проведення державної санітарно-епідеміологічної експертизи в особливо складних випадках. З 2018 року входить до складу редакційної колегії журналу «Єдине здоров'я та проблеми харчування України». З 2020 року є експертом Національного фонду досліджень України, а з 2021 року – експертом Національного агентства із забезпечення якості вищої освіти зі спеціальностей 222 «Медицина», 223 «Медсестринство» та 229 «Громадське здоров'я». З 2022 року є членом редакційної колегії міжнародного наукового журналу «Medical Science», який індексується в наукометричній базі Web of Science. Того ж року розпочав роботу за сумісництвом на посаді лікаря-методиста відділу промоції здорового способу життя ДУ «Чернівецький обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України». З 2023 року є експертом Державної служби якості освіти України зі спеціальностей 222 «Медицина», 223 «Медсестринство» та 226 «Фармація, промислова фармація».

З 2025 року бере участь у виконанні міжнародного грантового проекту ClimAIR «Climate Change and Air Contamination: Artificial Intelligence Applied on the Correlation Between Air Pollutants and Non-Communicable Respiratory Diseases in Europe», що фінансується програмою Європейського Союзу Horizon Europe 2021-2027 (HORIZON-RIA, №101156799, 2025-2029).

Тарас Ігорович є автором більше 190 публікацій, з яких 154 мають науковий і 35 навчально-методичний характер. Серед них 88 наукових праць опубліковано у вітчизняних і міжнародних рецензованих фахових

виданнях. Є співавтором двох монографій та автором чотирьох патентів на корисну модель. Після захисту докторської дисертації опубліковано 61 працю, з яких 49 наукового та 12 навчально-методичного характеру, у тому числі 15 публікацій у періодичних виданнях, що індексуються в наукометричних базах Scopus та Web of Science.

Важливою складовою життєвого шляху та джерелом натхнення для Тараса Ігоровича Кметя є його родина, яка протягом багатьох років залишається надійною опорою та підтримкою в усіх починаннях. Поруч із ним – чарівна дружина – Ольга Гнатівна, також відома в науковому середовищі професорка, однодумниця та мудра порадиця, з якою його поєднують не лише сімейні цінності, але й спільне прагнення до розвитку медичної науки та освіти. У їхньому домі панують взаєморозуміння, щирість і повага, що створює атмосферу гармонії та духовної рівноваги. Особливою гордістю подружжя є три донечки, які наповнюють родинне життя теплом, радістю і світлом. Саме родинне коло, сповнене любові та підтримки, є тим надійним тилом, що надає Тарасу Ігоровичу нескінченної енергії, завдяки якій його знають далеко за межами рідної «alma mater» та надихає професора на подальші наукові здобутки, педагогічні звершення та активну громадську діяльність. Завдяки цій міцній родинній основі він із впевненістю рухається вперед, примножуючи свої професійні досягнення та зберігаючи відданість обраній справі.

Завдяки невтомній енергії та відданості медицині, науці та освіті, Ювіляр знаходиться на вістрі професійного життя. Щиросердечно вітаємо Ювіляра і віддаємо шану видатним організаторським і професійним здібностям. Бажаємо Вам, дорогий Тарасе Ігоровичу, міцного здоров'я, творчого довголіття, натхнення та подальших досягнень на многая літа!

Руслан Сидорчук, Оксана Кушнір, Юрій Товкач, Дмитро Проняєв

Редакція журналу «Буковинський медичний вісник» приєднується до побажань.

Високоповажний Тарасе Ігоровичу! Ваш життєвий шлях є прикладом відданого служіння медицині, науці та освіті. Завдяки Вашій наполегливій праці, високому професіоналізму та щирій відданості своїй справі Ви здобули заслужений авторитет серед колег, вдячність учнів і повагу студентів. Ваші наукові здобутки, педагогічний талант і організаторські здібності роблять вагомий внесок у розвиток медичної науки та підготовку нових поколінь лікарів.

У цей святковий день бажаємо Вам міцного здоров'я, родинного тепла, невичерпної життєвої енергії, нових наукових досягнень, творчого натхнення та подальших професійних перемог. Нехай поруч завжди будуть надійні колеги, щирі друзі та любляча родина, які підтримують і надихають на нові звершення.

Нехай кожен день дарує Вам радість, гармонію та вдячність учнів, а Ваша благородна праця ще довгі роки приносить користь людям і розвитку медичної науки.

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 файлу, набраного у форматі редактора Word. Ім'я файлу (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 I_g чи IG; 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 аббревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифрування не вимагають. Способи введення 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** (структуроване, 1900 знаків без пропусків):

Мета дослідження –

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 the 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 дослідження –

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 the authors:

Requirements

Вимоги

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 the 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 дослідженнях;

- 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, статі 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 використовованого статистичного критерію

(а не просто $p < 0,05$ або $p > 0,05$). Крім того, необхідно вказувати конкретні значення отриманих статистичних

критеріїв (наприклад, критерію χ^2 ; 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 — це 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 дискеті. 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 —

розишифровка 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. Показчик 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).

Потяжченко ММ, Невоїт 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 ЛІ. Синдром гіперандрогенії у жінок репродуктивного віку: клініка, диференціальний діагноз: навч.-метод. посіб. Мінськ: БелМАПО; 2011. 34 с.

Бойчук ТМ, Роговий ЮЄ, Арійчук ОІ. Патологія нирок за нефролітазу. 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 YuE, Ariichuk OI. Patofiziologhiia nyrok za nefrolitiazu [Pathophysiology of the kidneys in nephrolithiasis]. Chernivtsi: Bukovyna druk; 2018. 195 p. (in Ukrainian).

Або

Dudchuk MV. Pryntsypy likuvannia khronichnoho zapal'noho protsesu dodatkiv matky [Principles of treatment of chronic inflammatory process of the uterus applications]. Zhinochyi likar. 2007;1:8. (in Ukrainian).

Джерела літератури мають бути "не старіше" 10 років.

11. При вживанні одиниць виміру необхідно користуватися міжнародною системою одиниць — СІ. Не варто використовувати абрєвіатури 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.

Вимоги

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

Оригінальні дослідження

Original research

Vysochyna I.L., Berezutskyi I.V. TESTING THE HYPOTHESIS REGARDING THE CHOLINERGIC PHENOTYPE IN ASTHMA	3- 11	Височина І.Л., Березуцький І.В. ПЕРЕВІРКА ГІПОТЕЗИ ЩОДО ХОЛІНЕРГІЧНОГО ФЕНОТИПУ АСТМИ
Тащук В.К., Хребтії Г.І., Хребтії О.Я. МЕТАБОЛІЧНІ МАРКЕРИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗОМ	12- 17	Tashchuk V.K., Khrebtii H.I., Khrebtii O.Y. METABOLIC MARKERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ATHEROSCLEROSIS
Сорокман Т.В., Хлуновська Л.Ю., Черней Н.Я. ПОШИРЕНІСТЬ СТРЕС-АСОЦІЙОВАНИХ РОЗЛАДІВ В УЧАСНИКІВ БОЙОВИХ ДІЙ ТА РОЛЬ МЕДИЧНОЇ СЕСТРИ В РЕАБІЛІТАЦІЙНОМУ ПРОЦЕСІ	18- 23	Sorokman T.V., Khlunovska L.Yu., Cherney N.Ya. PREVALENCE OF STRESS-ASSOCIATED DISORDERS IN COMBATANTS AND THE ROLE OF NURSING STAFF IN THE REHABILITATION PROCESS
Колоскова О.К., Іванова Л.А., Марусик У.І. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ КРИТЕРІЇ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ІНФЕКЦІЯХ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У НЕМОВЛЯТ	24- 29	Koloskova O.K., Ivanova L.A., Marusyk U.I. CLINICAL AND LABORATORY CRITERIA FOR INITIATING ANTIBIOTIC THERAPY IN LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN INFANTS
Крицький Т.І., Пасечко Н.В., Савченко І.П., Наумова Л.В. ВПЛИВ БЕЗПЕРЕРВНОГО МОНІТОРИНГУ ГЛЮКОЗИ НА ГЛІКЕМІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ ПОДІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТОМ ТА СЕРЦЕВО- СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПІД ЧАС ВІЙНИ	30- 35	Krytskyy T.I., Pasyechko N.V., Savchenko I.P., Naumova L.V. THE EFFECT OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING ON GLYCAEMIC CONTROL AND CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASE DURING WAR
Жеков І.І. ВИВЧЕННЯ АГРЕГАЦІЇ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ В ГРУПІ ПАЦІЄНТІВ З КОМБІНОВАНИМ УРАЖЕННЯМ ВИСХІДНОЇ АОРТИ ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ З УРАХУВАННЯМ СТАТІ ПАЦІЄНТІВ	36- 40	Zhekov I.I. STUDY OF THE AGGREGATION OF COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH COMBINED ASCENDING AORTIC PATHOLOGY AND ISCHEMIC HEART DISEASE WITH CONSIDERATION OF SEX DIFFERENCES
Sokolenko M.O., Sydoruk L.P. MULTIOMIC PATTERN OF Tmprss2 (RS12329760) GENE REGULATORY EFFECTS: MQTL, PQTL AND TUQTL IN COVID-19	41- 46	Соколенко М.О., Сидорчук Л.П. МУЛЬТИОМНІЙ ПАТЕРН РЕГУЛЯТОРНИХ ЕФЕКТІВ ГЕНА Tmprss2 (RS12329760): MQTL, PQTL ТА TUQTL ПРИ COVID-19

Зміст

Чайковська В.Р., Довгань О.В. АКТИВАЦІЯ C-FOS ГЕНА У НЕЙРОНАХ ГІПОТАЛАМУСА ЦУРІВ ПРИ ДОВГОТРИВАЛІЙ АЛКОГОЛЬНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ	47- 55	Chaikovska V.R., Dovgan O.V. ACTIVATION OF THE C-FOS GENE IN HYPOTHALAMIC NEURONS OF RATS DURING ALCOHOL INTOXICATION
Нікітіна І.М., Кузьоменська М.Л., Сміян С.А., Бабар Т.В. ОЦІНКА ПРАКТИКИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ РУБЦЕМ НА МАТЦІ	56- 61	Nikitina I.M., Kuzyomenska M.L., Smiian S.A., Babar T.V. PECULIARITIES OF PREGNANCY AND LABOR COURSE IN WOMEN WITH A UTERINE SCAR
Токарчук Н.І. VCAM-1-ОПОСЕРЕДКОВАНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНА АКТИВАЦІЯ ТА CC16- ЗАЛЕЖНИЙ ЕПІТЕЛІАЛЬНИЙ ЗАХИСТ У ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІОЛІТУ У ДІТЕЙ	62- 66	Tokarchuk N.I. VCAM-1-MEDIATED ENDOTHELIAL ACTIVATION AND CC16-DEPENDENT EPITHELIAL PROTECTION IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIOLITIS IN CHILDREN
Ільков О.В., Сем'янів М.М. ЦИФРОВИЙ ІНСТРУМЕНТ «CHECK ME» ЯК СПОСІБ ПІДВИЩИТИ РІВЕНЬ ВАКЦИНАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ	67- 71	Ilkov O.V., Semianiv M.M. THE CHECK ME DIGITAL TOOL AS A WAY TO INCREASE PATIENT VACCINATION RATES
Проняєв Д.В., Білійчук М.І. МОРФОГЕНЕЗ КЛИНОПОДІБНОЇ КІСТКИ ВПРОДОВЖ ЗАРОДКОВОГО ПЕРІОДУ ОНТОГЕНЕЗУ	72- 78	Proniaiev D.V., Biliichuk M.I. MORPHOGENESIS OF THE SPHENOID BONE DURING THE EMBRYONIC PERIOD OF ONTOGENESIS
Іванків О.Л., Дячок І.Л., Садляк О.В., Грицко Р.Ю. ОЦІНКА ВПЛИВУ КОРВІТИНУ НА ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ В ЛЕГЕНЯХ МОРСЬКИХ СВИНОК З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПОСДНАННЯМ АЛЕРГІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ПНЕВМОНІЇ	79- 84	Ivankiv O.L., Diachok I.L., Sadlyak O.V. EVALUATION OF THE INFLUENCE OF CORVITIN ON INDICATORS OF NITROGEN OXIDE METABOLISM IN THE LUNGS OF GUINEA PIGS WITH AN EXPERIMENTAL COMBINATION OF ALLERGIC ALVEOLITIS AND PNEUMONIA
Savchuk T.V., Leshchenko I.V. QUANTITATIVE DETERMINATION OF DELAYED MATURATION OF CHORIONIC VILLI IN THE PLACENTA IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19	85- 90	Савчук Т.В., Лещенко І.В. КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЗАТРИМКИ ДОЗРІВАННЯ ВОРСИНЧАСТОГО ХОРІОНА ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ХВОРОБИ (COVID-19) У ВАГІТНОЇ
Varava Y.V. ENHANCED ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF Ti ₃ C ₂ T _x MXene VIA TIME-CONTROLLED PHOTOTHERMAL THERAPY	91- 96	Варава Ю.В. ПОСИЛЕНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ Ti ₃ C ₂ T _x MXene ЗА РАХУНОК ФОТОТЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ З КОНТРОЛЕМ ЧАСУ

Плащук Т.О., Ташчук М.В. ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ НАТРІЙЗАЛЕЖНОГО КОТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗИ ДРУГОГО ТИПУ НА СУБ'ЄКТИВНІ ПОКАЗНИКИ ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО БЛАГОПОЛУЧЧЯ ЗА КОНТРОЛЮ СЕРЦЕВИХ БІОМАРКЕРІВ У КАРДІОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ	97- 101	Plashchuk T.O., Tashchuk M.V. IMPACT OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS ON SUBJECTIVE INDICATORS OF PSYCHOSOCIAL WELL-BEING UNDER CONTROL OF CARDIAC BIOMARKERS IN CARDIOLOGY PATIENTS
Ahranov O.S., Bulyk R.Ye. DYNAMICS OF CHANGES IN THE DENSITOMETRIC DENSITY OF MELATONIN RECEPTORS IN MAGNOCELLULAR NEURONS OF THE HYPOTHALAMUS UNDER STRESS	102- 107	Агранов О.С., Булик Р.Є. ДИНАМІКА ЗМІН ДЕНСИТОМЕТРИЧНОЇ ЩІЛЬНОСТІ РЕЦЕПТОРІВ МЕЛАТОНІНУ У ВЕЛИКОКЛІТИННИХ НЕЙРОНАХ ГІПОТАЛАМУСА ПРИ СТРЕСІ
Січ Ю.С., Чомоляк Ю.Ю. ЯКІСТЬ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ: МІЖНАРОДНИЙ КОНТЕКСТ ТА ВАЛІДАЦІЯ SQSQ В УМОВАХ ВІЙНИ	108- 114	Sich Y.S., Chomolyak Y.Y. ASSESSMENT OF THE QUALITY OF PRIMARY HEALTH CARE IN UKRAINE AND INTERNATIONALLY
Дрезналь Є.П., Кметь Т.І. ЗМІНИ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СКОПОЛАМІН- ІНДУКОВАНОГО НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПРОЦЕСУ: ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КАРБАЦЕТАМУ	115- 121	Dreznal Y.P., Kmet T.I. CHANGES IN THE GLUTATHIONE SYSTEM OF RATS OF DIFFERENT AGES DURING EXPERIMENTAL SCOPOLAMINE-INDUCED NEURODEGENERATE PROCESS: THERAPEUTIC POTENTIAL OF CARBACETAM
Зінченко Н.І. СТАВЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВУЗЛОВИМИ УТВОРЕННЯМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА МЕДИЧНОГО ПЕРСОНАЛУ ДО ОРГАНІЗАЦІЇ АМБУЛАТОРНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ	122- 128	Zinchenko N.I. ATTITUDES OF PATIENTS WITH THYROID NODULES AND HEALTHCARE PROFESSIONALS TOWARD THE ORGANIZATION OF OUTPATIENT CARE

Наукові огляди**Scientific reviews**

Chornenka Zh.A., Biduchak A.S. QUATERNARY PREVENTION IN THE WORK OF A DOCTOR: A MODERN APPROACH AND PRACTICAL ASPECTS	129- 134	Чорненька Ж.А., Бідучак А.С. ЧЕТВЕРТИННА ПРОФІЛАКТИКА В РОБОТІ ЛІКАРЯ: СУЧАСНИЙ ПІДХІД ТА ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ
Дячук М.Д. ІНТЕГРАЦІЯ ЯК МОДЕЛЬ ТРАНСФОРМАЦІЇ СИСТЕМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я У ВІДПОВІДЬ НА КРИЗОВІ ПОДІЇ	135- 141	Diachuk M.D. INTEGRATION AS A MODEL FOR TRANSFORMING HEALTHCARE SYSTEMS IN RESPONSE TO CRISIS EVENTS

Зміст

Ватаманюк Н.В., Струк Б.В. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КИСЛОТНИХ НАПОЇВ НА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЕМАЛІ ЗУБІВ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ЩОДО ЇЇ ЗМІЦНЕННЯ	142- 147	Vatamaniuk N.V., Struk B.V. A STUDY OF THE EFFECTS OF ACIDIC BEVERAGES ON TOOTH ENAMEL RESISTANCE AND THE EFFECTIVENESS OF PREVENTIVE MEASURES FOR ITS STRENGTHENING
Вуппученко І., Ковчун В., Дєдова О., Музичук О. STK11 AND KEAP1 MUTATIONS AS PROGNOSTIC AND PREDICTIVE MARKERS OF IMMUNOTHERAPY EFFICACY IN NON- SMALL CELL LUNG CANCER	148- 153	Винниченко І.О., Ковчун В.Ю., Дєдова О.П., Музичук О.В. МУТАЦІЇ STK11 І KEAP1 ЯК ПРОГНОСТИЧНО-ПРЕДИКТИВНІ МАРКЕРИ ЕФЕКТИВНОСТІ ІМУНОТЕРАПІЇ ПРИ НЕДРІБНОКЛІТИННОМУ РАКУ ЛЕГЕНЬ
Бобик Ю.Ю. ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ БЕЗПЛІДДЯ, АСОЦІЙОВАНОГО З ЕНДОМЕТРІОЗОМ У ПАЦІЄНТОК ІЗ НИЗЬКИМ ОВАРІАЛЬНИМ РЕЗЕРВОМ	154- 161	Bobyk Yu.Yu. OPTIMIZATION OF MANAGEMENT STRATEGIES FOR ENDOMETRIOSIS- ASSOCIATED INFERTILITY IN PATIENTS WITH DIMINISHED OVARIAN RESERVE
Білокий О.В. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ	162- 171	Bilookyi O.V. CURRENT VIEWS ON THE DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF THYROID DISEASES
Шкробанець І.Д., Турос О.І., Михайленко О.Ю. ЗНАЧЕННЯ ЕНДОКРИННИХ РУЙНІВНИКІВ ДЛЯ ВИНИКНЕННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ	172- 179	Shkrobanets I.D., Turos O.I., Mykhailenko O.Yu. THE IMPORTANCE OF ENDOCRINE DISRUPTORS IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME

Клінічний випадок

Clinical case

Курята О.В., Варивончик Д.В., Гречаник М.М., Ханюкова І.Я., Гарібова Л.А. ВИЯВЛЕННЯ ВТОРИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ СЕРЕДНЬОГО ВІКУ ЯК ІМОВІРНОГО ЧИННИКА НЕЕФЕКТИВНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КОНТРОЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ (НА КЛІНІЧНИХ ВИПАДКАХ)	180- 186	Kuriata O.V., Varyvonchik D.V., Grechanyk M.M., Khanyukova I.Y., Haribova L.A. DETECTION OF SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION IN MIDDLE-AGED MILITARY PERSONNEL AS A PROBABLE FACTOR IN INEFFECTIVE PHARMACOLOGICAL BLOOD PRESSURE CONTROL (BASED ON CLINICAL CASES)
--	-------------	---

Проблеми вищої медичної освіти

Problems of higher medical education

Хомко О.Й., Сидорчук Р.І., Петрюк Б.В., Петринич В.В., Кифяк П.В. ТИМБІЛДИНГ ЯК ПЕДАГОГІЧНА ТЕХНОЛОГІЯ ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ КОМАНДНОЇ КУЛЬТУРИ МАЙБУТНІХ МАГІСТРІВ МЕДСЕСТРИНСТВА	187- 191	Khomko O.Y., Sydorchuk R.I. Petruk B.V., Petrynich V.V., Kyfiak P.V. TEAMBUILDING AS A PEDAGOGICAL TECHNOLOGY FOR FORMING PROFESSIONAL TEAM CULTURE IN FUTURE MASTERS OF NURSING
---	-------------	---

Content

Безрук В.В., Буряк О.Г., Семань-Мінько І.С., Юрнюк С.В.		Bezruk V.V., Buriak O.H., Seman-Minko I.S., Yurniuk S.V.	
РОЛЬ ОБ'ЄКТИВНОГО		THE ROLE OF THE OBJECTIVE	
СТРУКТУРОВАНОГО КЛІНІЧНОГО	192-	STRUCTURED CLINICAL EXAMINATION	
ІСПИТУ, ЯК СКЛАДОВОЇ ПІДГОТОВКИ	196	(OSCE) AS A COMPONENT OF TRAINING	
СТУДЕНТІВ З ПЕДІАТРИЧНИХ		STUDENTS IN PEDIATRIC DISCIPLINES	
ДИСЦИПЛІН			
Ювілей		Jubilee	
ПРОФЕСОР ТАРАС ІГОРОВИЧ КМЕТЬ	197-	PROFESSOR TARAS IHOROVYCH KMET	
(ДО 50-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)	198	(ON THE OCCASION OF THE 50TH	
		ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)	
Вимоги	177-	Requirements	
	180		
Зміст	181-	Contents	
	184		