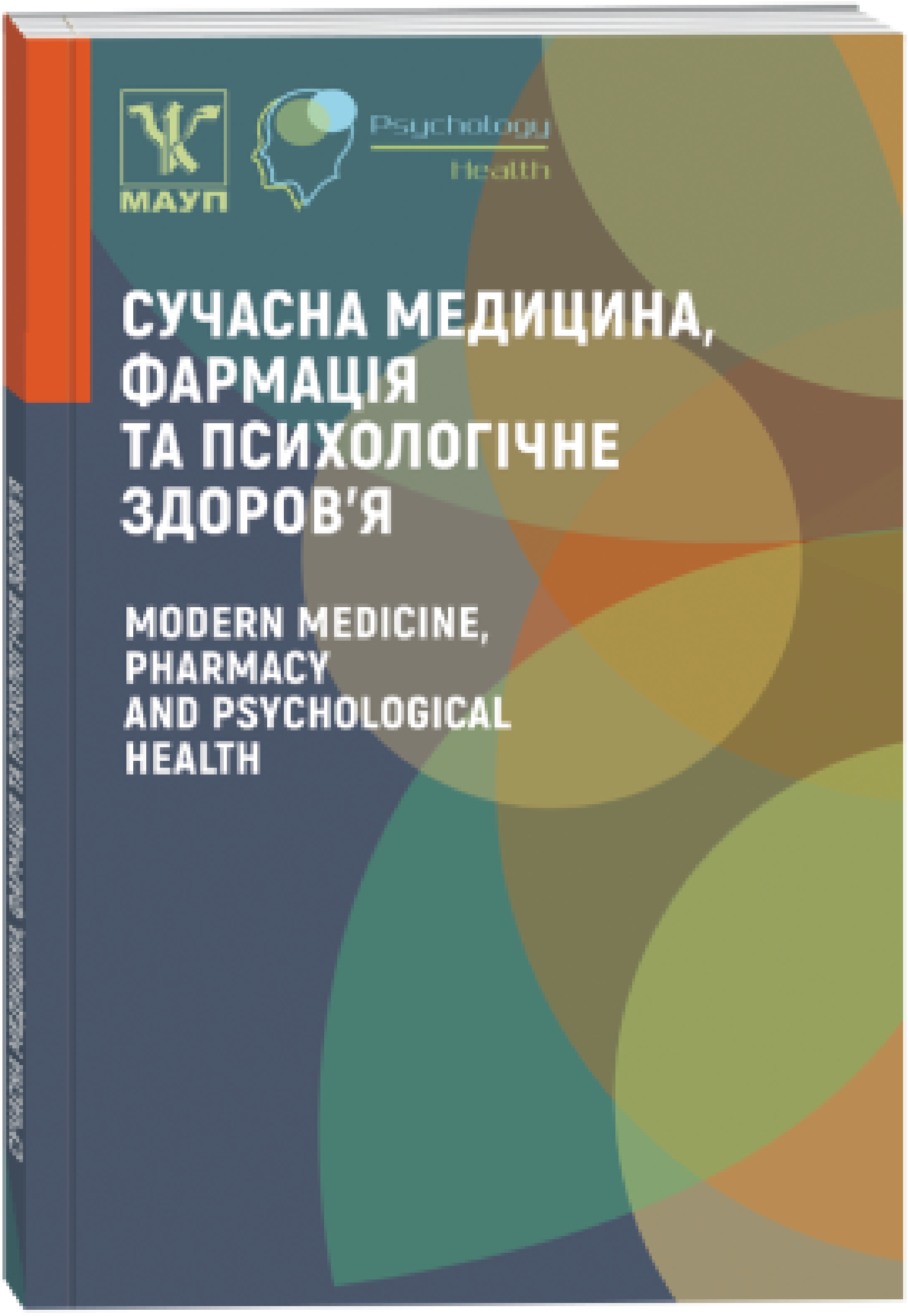
МАУП
Psychology
Health
СУЧАСНА МЕДИЦИНА, ФАРМАЦІЯ ТА ПСИХОЛОГІЧНЕ ЗДОРОВ'Я
MODERN MEDICINE, PHARMACY AND PSYCHOLOGICAL HEALTH

МІЖРЕГІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ УПРАВЛІННЯ ПЕРСОНАЛОМ
INTERREGIONAL ACADEMY OF PERSONNEL MANAGEMENT

ISSN 2786-7153 (Print)
ISSN 2786-7161 (Online)

СУЧАСНА МЕДИЦИНА, ФАРМАЦІЯ ТА ПСИХОЛОГІЧНЕ ЗДОРОВ'Я

MODERN MEDICINE, PHARMACY AND PSYCHOLOGICAL HEALTH

ВИПУСК 4 (22)
ISSUE 4 (22)

2025

Видавничий дім
«Гельветика»
2025

Рекомендовано до друку Вченою радою
Міжрегіональної Академії управління персоналом
(протокол № 11 від 10 грудня 2025)

Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я / [головний редактор Н. Свиридова]. – Київ: Міжрегіональна Академія управління персоналом, 2025. – Випуск 4 (22). – 110 с.

Журнал «Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я» є науковим рецензованим медичним виданням, в якому здійснюється публікація матеріалів науковців різних рівнів у вигляді наукових статей з метою їх поширення як серед вітчизняних дослідників, так і за кордоном.

Редакційна колегія не обов'язково поділяє позицію, висловлену авторами у статтях, та не несе відповідальності за достовірність наведених даних і посилань.

До 2 вересня 2022 року видання мало назву «Психологічне здоров'я».

Ідея створення видання: **Коляденко Н. В.** – д-р мед. наук, доц., професор кафедри медичної та клінічної психології Інституту медичних та фармацевтичних наук, Міжрегіональна Академія управління персоналом (Україна).

Головний редактор: **Макаренко О. М.** – д-р мед. наук, професор кафедри медичної та клінічної психології, Міжрегіональна Академія управління персоналом (Україна).

Заступник головного редактора: **Федосов А. І.** – д-р фарм. наук, проф., директор Інституту медичних та фармацевтичних наук, Міжрегіональна академія управління персоналом (Україна).

Члени редакційної колегії:

Головчанська О. Д. – д-р мед. наук, доц., старший викладач кафедри стоматології, Національний медичний університет імені Богомольця (Україна); **Дорошенко О. М.** – д-р мед. наук, проф., директор Інституту стоматології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (Україна); **Краснов В. Ю.** – канд. мед. наук, доцент кафедри стоматології, Міжрегіональна Академія управління персоналом (Україна); **Строченко Є. О.** – канд. мед. наук, доцент кафедри терапевтичної та дитячої стоматології, Одеський національний медичний університет (Україна); **Чопчик В. Д.** – д-р мед. наук, доц., професор кафедри стоматології, Національний медичний університет імені Богомольця, (Україна); **Vaicekauskaite Rita** – д-р соц. наук, проф., професор соціальних наук, декан факультету наук про здоров'я, Університет Клайпеди, м. Клайпеда (Литва); **Кірєєв І. В.** – д-р мед. наук, проф., професор кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет (Україна); **Мальцев Д. В.** – канд. мед. наук, доц., завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології Інституту експериментальної та клінічної медицини, Національний медичний університет імені Богомольця (Україна); **Нусьєр Мохамад Халід Ібрагім** – д-р мед., проф., завідувач кафедри біохімії, Йорданський університет науки і технологій, Ірбід (Йорданія); **Харченко О. В.** – д-р мед. наук, професор кафедри анатомії, клінічної анатомії, оперативної хірургії, анатомічної патології та судової медицини Медичного інституту, Чорноморський національний університет імені Петра Могили (Україна); **Черно В. С.** – д-р мед. наук, проф., професор кафедри анатомії, клінічної анатомії, оперативної хірургії, анатомічної патології та судової медицини Медичного інституту, Чорноморський національний університет імені Петра Могили (Україна); **Карачевський А. Б.** – канд. мед. наук, доц., старший викладач кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії та наркології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (Україна); **Михайлов Б. В.** – д-р мед. наук, проф., професор кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії та наркології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (Україна); **Омелянович В. Ю.** – д-р мед. наук, проф., професор кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії та наркології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (Україна); **Панченко О. А.** – д-р мед. наук, генеральний директор, Державна установа «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр Міністерства охорони здоров'я України» (Україна); **Черненко І. О.** – канд. мед. наук, резидент клініки психіатрії, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний шпиталь», старший викладач кафедри медичної психології, Інститут медичних та фармацевтичних наук, Міжрегіональна Академія управління персоналом (Україна); **Бєленічев І. Ф.** – д-р біол. наук, проф., завідувач кафедри фармакології та лікарських форм з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (Україна); **Горчакова Н. О.** – д-р мед. наук, професор кафедри фармакології Національного медичного університету імені Богомольця (Україна); **Дорошенко А. І.** – канд. фарм. наук, асистент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені Богомольця (Україна); **Ільїна Т. В.** – д-р фарм. наук, проф., професор кафедри фармакогнозії, ПВНЗ «Київський медичний університет» (Україна); **Ольховська А. Б.** – д-р фарм. наук, доц., професор кафедри організації та управління охороною здоров'я і соціальної медицини, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут» (Україна); **Соловйов О. С.** – д-р мед. наук, д-р фарм. наук, проф., професор кафедри загальної та клінічної фармації Інституту медичних і фармацевтичних наук, Міжрегіональна Академія управління персоналом (Україна); **Живаго Х. С.** – канд. мед. наук, доцент кафедри медичної психології, Міжрегіональна Академія управління персоналом (Україна); **Коляденко Н. В.** – д-р мед. наук, доц., професор кафедри медичної психології, Міжрегіональна Академія управління персоналом (Україна).

Реєстрація суб'єкта у сфері друкованих медіа: Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення № 1173 від 11.04.2024 року.

Ідентифікатор медіа: R30-03889.

Суб'єкт у сфері друкованих медіа – Приватне акціонерне товариство «Вищий навчальний заклад «Міжрегіональна Академія управління персоналом» (вул. Фрометівська, буд. 2, м. Київ, 03039, iapm@iapm.edu.ua, тел. (044) 490-95-00).

«Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я» включено до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») відповідно до Наказу МОН України № 530 від 6 червня 2022 року (додаток 2), Наказу МОН України № 1166 від 23 грудня 2022 року (додаток 3) та Наказу МОН України № 491 від 27 квітня 2023 року (додаток 3). Спеціальності: І1 – Стоматологія, І2 – Медицина, І4 – Медична психологія, І8 – Фармація (за спеціалізаціями).

Усі електронні версії статей журналу оприлюднюються на офіційній сторінці видання http://journals.maup.com.ua/index.php/psych-health

Статті у виданні перевірені на наявність плагіату за допомогою програмного забезпечення StrikePlagiarism.com від польської компанії Plagiat.pl.

© Міжрегіональна Академія управління персоналом, 2025
© Автори статей, 2025

Recommended for publication
by Interregional Academy of Personnel Management
(Minutes No. 11 dated 10.12.2025)

Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health / [chief editor N. Svyrydova]. – Kyiv: Interregional Academy of Personnel Management, 2025. – Issue 4 (22). – 110 p.

Journal «Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health» is a peer-reviewed scientific medical edition, which publishes materials of scientists of various levels in the form of scientific articles for the purpose of their dissemination both among domestic researchers and abroad.

Editorial board do not necessarily refl ect the position expressed by the authors of articles, and are not responsible for the accuracy of the data and references.

Until September 2, 2022, the journal had a name "Psychological Health".

The idea of creating edition: **Nina Koliadenko** – Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor at the Department of Medical and Clinical Psychology of the Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Interregional Academy of Personnel Management (Ukraine).

Chief editor: **Oleksandr Makarenko** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Medical and Clinical Psychology, Interregional Academy of Personnel Management (Ukraine).

Deputy editor-in-chief: **Andriy Fedosov** – Doctor of Pharmacy, Professor, Director of the Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Interregional Academy of Personnel Management (Ukraine).

Members of the Editorial Board:

Oleksandra Holovchanska – Doctor of Medicine, Associate Professor, Senior Lecturer at the Department of Dentistry, Bogomolets National Medical University (Ukraine); **Olena Doroshenko** – Doctor of Medicine, Professor, Director of the Institute of Dentistry, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Ukraine); **Volodymyr Krasnov** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dentistry, Interregional Academy of Personnel Management (Ukraine); **Yevhen Strochenko** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Therapeutic and Pediatric Dentistry, Odesa National Medical University (Ukraine); **Vitalii Chopchyk** – Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor at the Department of Dentistry, Bogomolets National Medical University (Ukraine); **Rita Vaicekauskaite** – Doctor of Social Sciences, Professor, Professor of Social Sciences, Dean of the Faculty of Health Sciences, Klaipeda University, Klaipeda (Lithuania); **Ihor Kireev** - Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National Pharmaceutical University (Ukraine); **Dmytro Maltsev** – PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Laboratory of Immunology and Molecular Biology of the Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University (Ukraine); **Mohamad Nusier Khalid Ibrahim** – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Biochemistry, Jordan University of Science and Technology, Irbid (Jordan); **Oleksandr Kharchenko** – Doctor of Medicine, Professor at the Department of Anatomy, Clinical Anatomy, Operative Surgery, Anatomic Pathology and Forensic Medicine of the Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University (Ukraine); **Valerii Cherno** – Doctor of Medicine, Professor, Professor at the Department of Anatomy, Clinical Anatomy, Operative Surgery, Anatomic Pathology and Forensic Medicine of the Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University (Ukraine); **Andrii Karachevskyi** – PhD in Medicine, Associate Professor, Senior Lecturer at the Department of General, Child, Forensic Psychiatry and Narcology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Ukraine); **Borys Mykhailov** – Doctor of Medicine, Professor, Professor at the Department of General, Child, Forensic Psychiatry and Narcology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Ukraine); **Vitalii Omelianovych** – Doctor of Medicine, Professor, Professor at the Department of General, Child, Forensic Psychiatry and Narcology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Ukraine); **Oleh Panchenko** – Doctor of Medical Sciences, General Director, State Institution "Scientific-Practical Medical Rehabilitation-Diagnostic Center of the Ministry of Health of Ukraine" (Ukraine); **Inna Chernenko** – PhD in Medicine, Resident of the Psychiatry Clinic, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Senior Lecturer at the Department of Medical Psychology, Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Interregional Academy of Personnel Management (Ukraine); **Ihor Bielenichev** – Doctor of Biology, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Ukraine); **Nadiia Horchakova** – Doctor of Medicine, Professor at the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University (Ukraine); **Anna Doroshenko** – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Assistant at Pharmacology Department, Bogomolets National Medical University (Ukraine); **Tetiana Iliina** – Doctor of Pharmacy, Professor, Professor at the Department of Pharmacognosy, PHEE "Kyiv Medical University" (Ukraine); **Anzhela Olkhovska** – Doctor of Pharmacy, Associate Professor, Professor at the Organization and Management of Healthcare and Social Medicine, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute" (Ukraine); **Oleksii Soloviov** – Doctor of Medicine, Doctor of Pharmacy, Professor, Professor at the Department of General and Clinical Pharmacy of the Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Interregional Academy of Personnel Management (Ukraine); **Khrystyna Zhyvago** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Medical Psychology, Interregional Academy of Personnel Management (Ukraine); **Nina Kolyadenko** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor at the Department of Medical Psychology, Interregional Academy of Personnel Management (Ukraine,)

Registration of Print media entity: Decision of the National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine: Decision No. 1173 as of 11.04.2024.

Media ID: R30-03889.

Media entity – Private Joint-Stock Company «Higher education institution «Interregional Academy of Personnel Management» (03039, Kyiv, Frometivska str., 2, iapm@iapm.edu.ua, tel. (044) 490-95-00).

The journal "Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health" is included in the List of scientific professional periodicals of Ukraine (category B) according to the Order of the MES of Ukraine № 530 (Annex 2) dated 06.06.2022, Order of MES of Ukraine No. 1166 (Annex 3) dated 23.12.2022, Order of MES of Ukraine No. 491 (Annex 3) dated 27.04.2023. Specialities: I1 – Dentistry, I2 – Medicine, I4 – Medical Psychology, I8 – Pharmacy (with specializations).

All electronic versions of articles in the collection are available on the offi cial website edition http://journals.maup.com.ua/index.php/psych-health

The articles were checked for plagiarism using the software StrikePlagiarism.com developed by the Polish company Plagiat.pl.

© Interregional Academy of Personnel Management, 2025
© Copyright by the contributors, 2025

ЗМІСТ

МЕДИЦИНА

Руслан ВАСТЬЯНОВ, Олена АППЕЛЬХАНС, Валерій КАЛАШНІКОВ, Денис ХРАМЦОВ, Сергій ГОРІЩАК, Володимир ДЖИВАК
ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА БІЛКОВОГО ОБМІНУ У ТВАРИН, ПІДДАНИХ ГАММА-ОПРОМІНЕННЮ 8

Олександр ГЕЙКО, Тарас ГУТОР
ПРОБЛЕМИ У НАДАННІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЦИВІЛЬНОМУ НАСЕЛЕННЮ, ЯКЕ ПРОЖИВАЄ ПОБЛИЗУ ТЕРИТОРІЙ, НА ЯКИХ ВЕДУТЬСЯ БОЙОВІ ДІЇ (ЗА ДАНИМИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ) 15

Анастасія ГРОМАДЧЕНКО
ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДЕСТАБІЛІЗАЦІЇ КОЛАГЕНОВОГО МАТРИКСУ У НАЩАДКІВ ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР, ОПРОМІНЕНИХ РІЗНИМИ ДОЗАМИ 23

Тетяна ДУДКА
АНАЛІЗ ЗМІН ХОЛІНЕРГІЧНОЇ ТА АДРЕНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТОНУСУ БРОНХІВ ТА ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ ЗА КОМОРБІДНОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ХРОНІЧНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ 28

Інна ДУДКА, Оксана ХУХЛІНА, Тетяна ДУДКА
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗМІН У ПРОТЕОЛІТИЧНІЙ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНІЙ СИСТЕМІ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ 33

Божена ЗАДОРОЖНА, Володимир ШЕВАГА, Андрій ЗАДОРОЖНИЙ, Мирослава СЕМЧИШИН
ПІСЛЯТРАВМАТИЧНІ ДЕПРЕСИВНІ ТА КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ІЗ БОЙОВИМ ДОСВІДОМ ПІСЛЯ ЛЕГКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ 39

Марта КОНДРАТЮК, Олена РАДЧЕНКО
РІВНІ ТА КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ L-АРГІНІНУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЙ КАРДІОРЕНАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ 45

Вікторія КРАМАРОВА, Юлія ТИРАВСЬКА
ВПЛИВ ДІЄТОТЕРАПІЇ НА АГРЕГАЦІЮ ТРОМБОЦИТІВ, РІВНІ ФАКТОРА ФОН ВІЛЛЕБРАНДА ТА РОЗЧИННОГО ФІБРИНУ В ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ 50

Svitlana SAVKA
THE STATE OF MENTAL HEALTH OF VOLUNTEERS IN CONDITIONS OF WAR: A FOCUS ON ANXIETY AND DEPRESSION 55

Руслан САВЧУК
ВИЗНАЧЕННЯ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ КРОВОВТРАТИ ПРИ ВИКОНАННІ ВІДКРИТИХ ТА ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ПРОСТАТЕКТОМІЙ У ХВОРИХ НА ДОБРОЯКІСНУ ГІПЕРПЛАЗІЮ ПРОСТАТИ 59

Володимир СТУДЕНТ, Федір ГЛАДКИХ, Тетяна ЛЯДОВА, Марія МАТВЄЄНКО
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МОДУЛЯЦІЇ АНАЛГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НІМЕСУЛІДУ ТА КЕТОРОЛАКУ БЕЗКЛІТИННИМИ КРІОКОНСЕРВОВАНИМИ БІОЛОГІЧНИМИ ЗАСОБАМИ ЗА ДАНИМИ ЕЛЕКТРОІМПУЛЬСНОЇ ОЦІНКИ БОЛЬОВОЇ ЧУТЛИВОСТІ ПРИ АД'ЮВАНТНОМУ АРТРИТІ 64

Андрій ФЕДОСОВ, Ігор МАРЦЕНЮК, Тарас ГУСЄВ, Ярослав СИБІРЯКІН
СТРАТЕГІЧНИЙ АНАЛІЗ МОДЕЛЕЙ ПІДГОТОВКИ ФІЗИЧНИХ ТЕРАПЕВТІВ: ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ІДЕНТИЧНОСТІ ТА ЕТИКО-КОМУНІКАТИВНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ 72

МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

Юлія РЕПЧУК, Орест СУВАЛО, Оксана ПЕТРИНИЧ, Маріанна СЕМ'ЯНІВ, Ірина ГЕРАСИМ'ЮК
ВПРОВАДЖЕННЯ УНІВЕРСАЛЬНОГО ТРЕНІНГУ З ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я
В ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ: ДИНАМІКА ОХОПЛЕННЯ ТА ЗМІНИ В УСВІДОМЛЕННІ
ПРОФЕСІЙНОЇ ВЗАЄМОДІЇ 81

ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

Svitlana KARPOVA, Olga ANTONENKO
QUANTITATIVE DETERMINATION OF AMOXICILLIN BY SPECTROPHOTOMETRIC METHOD
USING POTASSIUM CAROATE 87

Оксана КРИЩИК
ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ СТВОРЕННЯ ТОПІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ
НА ОСНОВІ БІСФОСФОНАТІВ НА ПІДСТАВІ АНАЛІЗУ ЇХ АСОРТИМЕНТУ
НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ 93

Мирослава ОГЛОБЛІНА, Інна БУШУЄВА, Олена МАЛЮГІНА, Володимир ПАРЧЕНКО, Олександр ШМАТЕНКО
ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІНІМЕНТУ «ВЕТМІКОДЕРМ» ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ
В ТОПІЧНІЙ ПРОТИГРИБКОВІЙ ТЕРАПІЇ 101

CONTENTS

MEDICINE

Rooslan VASTYANOV, Olena APPELHANS, Valery KALASHNIKOV, Denys KHRAMTSOV, Serhiy HORISHCHAK, Volodymyr DZHYVAK
PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF CONNECTIVE TISSUE REMODELING AND PROTEIN METABOLISM IN ANIMALS SUBJECTED TO GAMMA IRRADIATION 8

Oleksandr HEIKO, Taras GUTOR
PROBLEMS PROVIDING MEDICAL CARE TO CIVILIANS RESIDING NEAR AREAS OF HOSTILITIES: FINDINGS FROM A SOCIOLOGICAL SURVEY 15

Anastasia HROMADCHENKO
PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF COLLAGEN MATRIX DESTABILIZATION IN THE DESCENDENTS OF WISTAR RATS IRRADIATED WITH DIFFERENT DOSES 23

Tetiana DUDKA
ANALYSIS OF CHANGES IN CHOLINERGIC AND ADRENERGIC REGULATION OF BRONCHIAL TONE AND BILIARY TRACT DUE TO COMORBIDITY OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC CHOLECYSTITIS 28

Inna DUDKA, Oksana KHUKHLINA, Tetiana DUDKA
INTERRELATION OF CHANGES IN THE PROTEOLYTIC AND FIBRINOLYTIC SYSTEMS AND THEIR IMPACT ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN THE COMBINED COURSE OF CHRONIC PANCREATITIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE 33

Bozhena ZADOROZHNA, Volodymyr SHEVAGA, Andrii ZADOROZHNYI, Myroslava SEMCHYSHYN
POST-TRAUMATIC DEPRESSIVE AND COGNITIVE DISORDERS IN COMBAT-EXPERIENCED MILITARY PERSONNEL AFTER MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY 39

Marta KONDRATYUK, Olena RADCHENKO
LEVELS AND CORRELATIONS OF L-ARGININE DEPENDING ON THE STAGES OF CARDIORENAL METABOLIC SYNDROME 45

Victoriya KRAMAROVA, Yuliya TYRAVSKA
INFLUENCE OF DIET THERAPY ON PLATELET AGGREGATION, VON WILLEBRAND FACTOR AND SOLUBLE FIBRIN IN PATIENTS WITH CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS 50

Svitlana SAVKA
THE STATE OF MENTAL HEALTH OF VOLUNTEERS IN CONDITIONS OF WAR: A FOCUS ON ANXIETY AND DEPRESSION 55

Ruslan SAVCHUK
DETERMINATION OF INTRAOPERATIVE BLOOD LOSS DURING OPEN AND LAPAROSCOPIC PROSTATECTOMIES IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA 59

Volodymyr STUDENT, Fedir HLADKYKH, Tetiana LIADOVA, Mariia MATVIEIENKO
COMPARATIVE EVALUATION OF THE MODULATION OF NIMESULIDE AND KETOROLAC ANALGESIC ACTIVITY BY CELL-FREE CRYOPRESERVED BIOLOGICAL AGENTS BASED ON ELECTROIMPULSE ASSESSMENT OF PAIN SENSITIVITY IN ADJUVANT ARTHRITIS 64

Andrii FEDOSOV, Igor MARTSENIUK, Taras GUSEV, Yaroslav SIBIRYAKIN
STRATEGIC ANALYSIS OF PHYSICAL THERAPIST TRAINING MODELS: FORMATION OF PROFESSIONAL IDENTITY AND ETHICAL AND COMMUNICATIVE COMPETENCE 72

MEDICAL PSYCHOLOGY

Yuliia REPCHUK, Orest SUVALO, Oksana PETRYNYCH, Marianna SEMIANIV, Iryna HERASYMIUK
IMPLEMENTATION OF UNIVERSAL MENTAL HEALTH TRAINING IN CHERNIVTSI OBLAST:
COVERAGE DYNAMICS AND CHANGES IN AWARENESS OF PROFESSIONAL INTERACTION.....81

PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY

Svitlana KARPOVA, Olga ANTONENKO
QUANTITATIVE DETERMINATION OF AMOXICILLIN BY SPECTROPHOTOMETRIC METHOD
USING POTASSIUM CAROATE.....87

Oksana KRYSHCHYK
RATIONALE FOR THE CREATION OF TOPICAL DOSAGE FORMS BASED ON BISPHOSPHONATES
BASED ON THE ANALYSIS OF THEIR ASSORTMENT IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE.....93

Myroslava OGLOBLINA, Inna BUSHUIEVA, Olena MALIUHINA, Volodymyr PARCHENKO, Oleksandr SHMATENKO
THERMOGRAVIMETRIC ANALYSIS OF "VETMIKODERM" LINIMENT FOR APPLICATION
IN TOPICAL ANTIFUNGAL THERAPY.....101

МЕДИЦИНА

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-1

Руслан ВАСТЬЯНОВ
доктор медичних наук, професор, професор кафедри фізіології, патологічної фізіології, медичної фізики та інформатики, Одеський національний медичний університет
ORCID: 0000-0001-5108-1945

Олена АППЕЛЬХАНС
доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини, Одеський національний медичний університет
ORCID: 0000-0002-2344-6502

Валерій КАЛАШНІКОВ
доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри ультразвукової та функціональної діагностики Харківський національний медичний університет
ORCID: 0000-0002-7012-1698

Денис ХРАМЦОВ
доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри терапевтичних дисциплін, Чорноморський національний університет імені Петра Могили
ORCID: 0000-0001-9254-5814

Сергій ГОРІЩАК
кандидат медичних наук, доцент кафедри менеджменту охорони здоров'я та психології, Одеський національний медичний університет
ORCID: 0000-0002-5585-6370

Володимир ДЖИВАК
доктор філософії з Медицини, асистент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, djyvak@tdmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-4885-7586

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА БІЛКОВОГО ОБМІНУ У ТВАРИН, ПІДДАНИХ ГАММА-ОПРОМІНЕННЮ

Метою дослідження *є вивчення патофізіологічних механізмів ремоделювання сполучної тканини та білкового обміну у тварин після одноразового гамма-опромінення дозами 1,0 та 4,0 Гр, що дозволяє визначити ранні метаболічні ланки радіаційно-індукованого ремоделювання та виявити інтегральні маркери дезінтеграції білкового пулу.*

Методологія. *Дослідження проводились на 30 статевозрілих щурах лінії Вістар, які були піддані одноразовому гамма-опроміненню у дозах 1,0 та 4,0 Гр. Після опромінення проводили біохімічні аналізи, зокрема визначали рівень оксипроліну (загальний, вільний та зв'язаний) у сироватці крові, а також вміст гіалуронової кислоти, активність гіалуронатсинтази і гіалуронідази у шкірі тварин. Окрім того, вивчено вміст амінокислот у серцевому та скелетному м'язах, а також змінено виведення азоту з сечею.*

Наукова новизна. *Вперше виявлено дозозалежні зміни у метаболізмі сполучної тканини та білковому обміні після гамма-опромінення, зокрема активацію колагенолізу, накопичення гіалуронової кислоти та зростання співвідношення синтази гіалуронату/гіалуронідази, що вказує на переважання синтезу гіалуронату над його деградацією. Крім того, вперше продемонстровано зв'язок між зниженням рівня зв'язаного оксипроліну та розвитком білково-енергетичного виснаження на фоні підвищення азотовиділення. Це свідчить про порушення гомеостазу сполучної тканини та перехід організму до катаболічного типу метаболічної відповіді.*

Висновки. *Опромінення дозами 1,0 та 4,0 Гр спричиняє виражені порушення метаболізму сполучної тканини та*

© Р. Вастьянов, О. Аппельханс, В. Калашніков, Д. Храмцов, С. Горіщак, В. Дживак, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

білкового обміну, що проявляються в активації катаболізму колагену, накопиченні гіалуронової кислоти, а також зниженні рівня стабільного колагену та сироваткового білка. Зміни, що відбуваються у тканинах, вказують на порушення азотистого балансу та розвиток білково-енергетичного виснаження, що свідчить про дестабілізацію структурно-функціональної організації сполучної тканини. Виявлені метаболічні маркери можуть бути використані для раннього виявлення пострадіаційних змін та для ідентифікації інтегральних маркерів дезінтеграції білкового пулу.

Ключові слова: *іонізуюче випромінення, сполучна тканина, оксипролін, гіалуронова кислота, загальний азот сечі, білковий обмін, скелетний м'яз, серцевий м'яз, патофізіологічні механізми.*

Rooslan Vastyanov, Olena Appelhans, Valery Kalashnikov, Denys Khramtsov, Serhiy Horishchak, Volodymyr Dzhyvak. PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF CONNECTIVE TISSUE REMODELING AND PROTEIN METABOLISM IN ANIMALS SUBJECTED TO GAMMA IRRADIATION

Objective. *The work investigated the pathophysiological mechanisms of connective tissue remodelling and protein metabolism in animals after a single total γ-irradiation at doses of 1.0 and 4.0 Gy. It was established that irradiation causes the expressed metabolic changes in the collagen and hyaluronic subsystems of the extracellular matrix, as well as in general protein metabolism.*

Activation of collagenolysis, an increase in the content of free oxyproline, the accumulation of hyaluronic acid and an increase in the ratio of hyaluronate synthase/hyaluronidase synthase were detected, which indicates the predominance of hyaluronate synthesis over its degradation. In parallel, a decrease in the level of bound oxyproline, serum protein, increased proteolysis and nitrogen excretion was observed, which reflects the development of negative nitrogen balance and protein-energy depletion. The detected changes indicate the transition of the organism to a catabolic type of metabolic response with destabilization of the structural and functional organization of connective tissue. The integral markers of protein pool disintegration were proposed to include an increase in the level of free oxyproline, hyaluronic acid, a shift in the ratio of hyaluronate synthase/hyaluronidase synthase, and increased nitrogen excretion.

The results *obtained deepen the understanding of the early metabolic links of radiation-induced connective tissue remodelling and can be used to identify early markers of post-radiation changes.*

Key words: *ionizing radiation, connective tissue, oxyproline, hyaluronic acid, total urine nitrogen, protein metabolism, skeletal muscle, cardiac muscle, pathophysiological mechanisms.*

Вступ. Іонізуюче випромінювання спричиняє не лише прямі пошкодження ДНК, але й ініціює широкий спектр системних ефектів, що охоплюють складні порушення структури та функціональної цілісності екстацелюлярного матриксу (ЕЦМ) і білкового обміну. Екстацелюлярний матрикс, до складу якого входять колагени, еластин, глікопротеїни та глікозаміноглікани, є ключовою регуляторною системою, що забезпечує структурну стабільність, клітинну комунікацію та гомеостаз тканин. Серед компонентів ЕЦМ особливе значення має гіалуронова кислота (ГУК), яка визначає гідратаційні властивості, в'язкоеластичність та сигнальні механізми клітин у нормі й за патологічних умов [9, 8].

Метаболізм ГУК регулюється збалансованою активністю синтаз гіалуронату (HAS1–3) та гіалуронідаз (HYAL1–2), а співвідношення між процесами синтезу та деградації чутливо реагує на оксидативний стрес, запалення й дію іонізуючого випромінювання [8, 7]. За даними сучасних досліджень, γ-опромінення викликає біпазні зміни у метаболізмі гіалуронової кислоти, що проявляються початковим зниженням її рівня на ранніх етапах та подальшим компенсаторним підвищенням на пізніших стадіях, яке супроводжується індукцією експресії HAS2, HYAL2 та рецептора CD44 у шкірі [5]. Такий феномен свідчить про активацію процесів ремоделювання сполучної тканини, в межах яких низькомолекулярна ГУК діє як прозапальний сигнал (DAMP-молекула), тоді як високомолекулярна форма підтримує структурну стабільність і регенерацію [5, 10].

Окрім змін у ЕЦМ, іонізуюче випромінювання суттєво впливає на білковий та амінокислотний обмін. У експериментальних моделях показано, що вже через кілька годин після опромінення у скелетному м'язі посилюється вивільнення амінокислот, зокрема аланіну, що свідчить про активацію катаболізму білків [13]. В інших роботах продемонстровано, що опромінення призводить до зниження загального вмісту білка, збільшення частки позаклітинного матриксу та змін сигнальних шляхів, пов'язаних із протеолізом і ремоделюванням м'язової тканини [6]. Ці процеси супроводжуються порушенням азотистого балансу, зміненою екскрецією азоту із сечею, коливаннями добового діурезу та зниженням рівня білка у сироватці крові – що може слугувати інтегральними маркерами радіаційно-індукованої дезінтеграції білкового пулу.

Таким чином, γ-опромінення спричиняє значні порушення гомеостазу сполучної тканини та білкового обміну, які відображають ранні ланки патогенезу пострадіаційних ушкоджень. Водночас взаємозв'язок між метаболізмом ГУК-HYAL, колагеновим обміном та динамікою амінокислот у серцевому й скелетному м'язах за різних доз опромінення залишається недостатньо вивченим.

Мета роботи – з'ясувати патофізіологічні зміни у метаболізмі сполучної тканини та білковому обміні тварин після одноразового тотального γ-опромінення дозами 1,0 та 4,0 Гр, що дозволить встановити ранні метаболічні ланки радіаційно-індукованого ремоделювання сполучної тканини та виявити інтегральні маркери дезінтеграції білкового пулу.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені на 90 статевозрілих щурах-самцях масою 190 – 210 г лінії Вістар, що утримувалися на стандартній дієті віварію.

Усі процедури з утримання, догляду та експериментальних маніпуляцій над тваринами виконували відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», схвалених V Національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Дослідження проводили з урахуванням положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1985), а також методичних вказівок ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження лікарських засобів» (2001). Дотримання принципів гуманного поводження з піддослідними тваринами та належних умов їх утримання підтверджено висновком Комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №32Д від 17.03.2016 р.). Тварини були розподілені на групи таким чином: I група – інтактні тварини (контроль); II група -тварини, опромінені дозою 1,0 Гр.; III група – тварини, опромінені дозою 4,0 Гр. У кожній групі було по 10 тварин.

Для проведення експерименту статевозрілі тварини були піддані тотальному одноразовому гамма-опроміненню ^{60}Co в спеціальних камерах з органічного скла, вранці натщесерце з поглинутою дозою 1,0 Гр та 4,0 Гр.

Для проведення біохімічних досліджень тварин виводили з досліду через евтаназію під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом. Забір крові відбувався з хвостової вени тварин, яку потім центрифугували при 3000 об./хв протягом 10 хв для отримання сироватки крові. Сечу збирали за допомогою метаболічних кліток для експериментальних тварин через добу після опромінення.

Для визначення біохімічних показників у тканинах вилучали шкіру, серце і передню групу м'язів стегна. Зразки шкіри з довгою стороною вздовж спини очищали від підшкірно-жирового шару і волосяного покриву. Зразки тканин занурювали в рідкий азот, а потім розтирали до порошкоподібного стану.

Визначення загального, вільного та зв'язаного оксипроліну у сироватці крові здійснювали за модифікованим спектрофотометричним методом, який ґрунтується на вимірюванні оптичної щільності червоного хромогенного комплексу, що утворюється внаслідок окиснення оксипроліну хлораміном Б із подальшою конденсацією продуктів реакції з пара-диметиламінобензальдегідом [1]. Результати для сироватки крові виражали у мкмоль/л.

Кількісний вміст гіалуронової кислоти у тканинних гомогенатах визначали спектрофотометричним методом на основі її взаємодії з катіонним барвником у кислому середовищі. Оптичну густину отриманих комплексів вимірювали при 620–660 нм. [4].

Активність гіалуронатсинтази визначали за здатністю мембранозв'язаного ферменту каталізувати полімеризацію гіалуронату з UDP-глюкуронової кислоти та UDP-N-ацетилглюкозаміну. Кількість утвореного полімеру оцінювали за вмістом уронових кислот у реакційній суміші за допомогою карбазолової реакції при 530 нм. Результати виражали у нмоль/мг білка за годину [3].

Активність гіалуронідази визначали за інтенсивністю ферментативного гідролізу гіалуронату з утворенням N-ацетил-D-глюкозаміну. Кількість продукту визначали колориметрично за методом Моргана–Елсона із диметиламінобензальдегідом (DMAB) при 585 нм. Активність виражали у нмоль/мг білка за годину [11].

Загальний вміст азоту в сечі визначали за методом К'єльдаля [12], який ґрунтується на мінералізації азотовмісних сполук концентрованою сірчаною кислотою з подальшим титриметричним визначенням аміаку. Електрофорез білків сироватки крові виконували на ацетатцелюлозних носіях із подальшим денситометричним аналізом білкових фракцій [2].

Вміст амінокислот аланіну та аспартату у серцевому й скелетному м'язах, а також у сироватці крові визначали паперовою хроматографією [14]. Розподіл амінокислот ґрунтувався на відмінностях їхньої адсорбції та розчинності у вибраному розчиннику. Після хроматографічного розділення плями проявляли нінгідрином у слабокислому середовищі; утворені сполуки мали максимум поглинання при 530 нм. Результати виражали у нмоль/г тканини або нмоль/мл крові.

Для проведення статистичної обробки отримних результатів використовували SPSS програму для Windows (SPSS Inc., версія 21.0, Чикаго, США). Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p<0,05$.

Виклад основного матеріалу. Встановлено, що у сироватці крові інтактних тварин загальний вміст оксипроліну становив 121,4 ± 6,15 мкмоль/л. Після опромінення дозою 1,0 Гр спостерігалося помірне підвищення до 132,4 ± 6,52 мкмоль/л, що свідчить про активацію процесів колагенолізу та мобілізацію амінокислотного пулу. За дії опромінення у дозі 4,0 Гр показник зменшувався до 114,6 ± 5,81 мкмоль/л, що вказує на виснаження колагенового резерву і пригнічення синтетичної активності фібробластів на тлі пошкодження матриксу (табл. 1).

Вільна фракція оксипроліну демонструвала чітку дозозалежну тенденцію до зростання – з 12,1 ± 0,36 мкмоль/л у контролі до 14,5 ± 0,68 мкмоль/л ($p < 0,001$) після 1,0 Гр та до 17,0 ± 0,82 мкмоль/л ($p < 0,01$) після опромінення дозою 4,0 Гр. Підвищення вмісту вільного оксипроліну відображає

Таблиця 1

Вміст оксипроліну в сировотці крові та ГАГ у шкірі інтактних і опромінених різними дозами статевозрілих тварин (M ± m)

Показники	Тканини	Групи тварин (n=90)		
		Інтактні тварини	Опромінені дозою 1,0 Гр	Опромінені дозою 4,0 Гр
Загальний оксипролін, мкмоль/л	Кров	121,4±6,15	132,4±6,52	114,6±5,81
Вільний оксипролін, мкмоль/л	Кров	12,1±0,36*	14,5±0,68*#	17,2±0,82*##
Зв'язаний оксипролін, мкмоль/л	Кров	112,3±5,36	117,9±5,86	95,4±4,15#

*Примітки: * – p < 0,001 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із загальним оксипроліном у своїй групі; # – p<0,05; ## – p < 0,01 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з інтактними тваринами.*

посилення деградації колагенових волокон і накопичення в кровотоці продуктів їхнього розщеплення, що є характерною ознакою променевої деструкції екстрацелюлярного матриксу.

Зв'язаний оксипролін, який характеризує стабільність колагенових структур, у тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, незначно зростав (117,9 ± 5,86 мкмоль/л), проте після 4,0 Гр знижувався до 95,4 ± 4,15 мкмоль/л (p < 0,01). Це свідчить про руйнування зрілих колагенових волокон і втрату структурної цілісності сполучної тканини.

Вміст гіалуронової кислоти у шкірі інтактних тварин становив 141,3 ± 9,8 мкмоль ГУК/г тканини, тоді як після опромінення дозою 1,0 Гр показник зріс на 15,5%, а при опроміненні дозою 4,0 Гр – більш ніж на 39% (p < 0,01). Це свідчить про істотне накопичення гіалуронової кислоти зі зростанням дози випромінювання.

Активність гіалуронідази (HYAL), ферменту, що забезпечує деградацію гіалуронату, мала тенденцію до підвищення при дозі опромінення 1,0 Гр 27,9 ± 3,2 нмоль/мг год, проти 26,3 ± 3,5 у контролі, проте при дозі опромінення 4,0 Гр спостерігалось її зниження на 17,2%, що може відображати пригнічення катаболічної ланки метаболізму ГУК за умов вираженого радіаційного навантаження.

Натомість активність гіалуронансинтази (HAS), ферменту синтезу ГУК, мала виражену тенденцію до зростання, а саме з 29,5 ± 3,8 нмоль/мг год у інтактних тварин до 33,3 ± 4,1 при дозі опромінення 1,0 Гр і 28,5% при дозі опромінення 4,0 Гр порівняно з інтактною групою. Співвідношення між синтетичною та деградаційною активністю (HAS/HYAL) відповідно зростало майже вдвічі, що свідчить про переважання процесів біосинтезу гіалуронату над його розщепленням (рис. 1).

Такі зміни характеризують зсув метаболічного балансу у бік накопичення гіалуронової кислоти, що має важливе патофізіологічне значення. Зростання її вмісту сприяє гіпергідратації міжклітинного

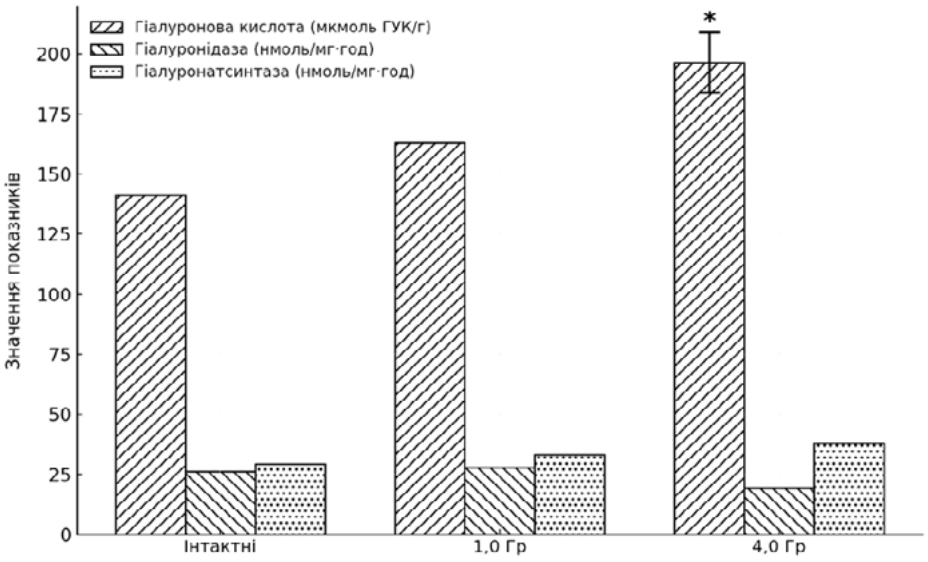

Рис. 1. Вміст гіалуронової кислоти та активність ферментів у шкірі інтактних і опромінених різними дозами статевозрілих тварин

*Примітка: *– p < 0,01 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин.*

матриксу, підвищенню осмотично зв'язаної води, розрідженню колагенового каркаса та зниженню механічної щільності тканини. Ці явища можна розглядати як прояви ранньої фази пострадіаційного ремоделювання сполучної тканини, спрямованої спочатку на підтримання гомеостазу, а при підвищених дозах – на тлі зниження деградаційних процесів – вони набувають декомпенсованого характеру.

Таким чином, результати свідчать, що під впливом γ-опромінення у опромінених тварин формується дисбаланс гіалуронового метаболізму зі зміщенням у бік посиленого синтезу і накопичення гіалуронової кислоти, що є одним із ранніх механізмів структурно-функціональної перебудови екстрацелюлярного матриксу шкіри.

У статевозрілих тварин, які зазнали одноразового тотального γ-опромінення, встановлено значні зміни у вмісті амінокислот у серцевому та скелетному м'язах, а також у крові (табл. 2).

У серцевому м'язі спостерігалося поступове зниження концентрацій як аланіну, так і аспартату. Вміст аланіну зменшувався на 16% при дозі опромінення 1,0 Гр і майже у 1,6 рази при дозі опромінення 4,0 Гр ($p < 0,001$). Подібну динаміку виявлено і для аспартату, а саме зменшення вмісту на 9% при дозі опромінення 1,0 Гр і більш ніж у 1,6 рази при дозі опромінення 4,0 Гр ($p < 0,01$). Це свідчить про зростання енергетичного навантаження та активацію дезамінувальних і трансамінувальних реакцій у кардіоміоцитах.

У скелетному м'язі зниження рівня аланіну відбувалося з 7,08 ± 0,63 до 6,41 ± 0,52 при дозі опромінення 1,0 Гр і на 26% $p < 0,05$) при дозі опромінення 4,0 Гр. Вміст аспартату також зменшувався з 3,14 ± 0,21 до 2,74 ± 0,17 при дозі опромінення 1,0 Гр і більш ніж на 25% ($p < 0,05$) при дозі опромінення 4,0 Гр. Зменшення концентрацій амінокислот у м'язовій тканині може свідчити про інтенсифікацію їх використання як субстратів для глюконеогенезу та циклу трикарбонових кислот у відповідь на радіаційно-індукований енергетичний дефіцит.

На противагу цьому, у крові тварин реєструвалося достовірне підвищення рівнів обох амінокислот. Вміст аланіну зріс на 11% при дозі опромінення 1,0 Гр та на 43% при дозі опромінення 4,0 Гр ($p < 0,01$), тоді як аспартату – відповідно на 10% і 45% ($p < 0,05$) порівняно з інтактними статевозрілими тваринами. Такий перерозподіл амінокислот між тканинами і кров'ю вказує на активацію протеолізу, вихід вільних амінокислот із м'язів у системний кровообіг та зростання трансамінувальних процесів.

Отримані результати свідчать, що під впливом γ-опромінення відбувається порушення тканинно-кров'яного балансу амінокислот, яке проявляється зниженням їх концентрації у м'язах і зростанням у плазмі крові. Така динаміка є відображенням дозозалежної активації катаболізму білків, посиленого розпаду структурних білкових компонентів і використання амінокислот як енергетичних субстратів за умов радіаційно-індукованого стресу.

Виявлений метаболічний дисбаланс може бути наслідком радіаційно-індукованої мітохондріальної дисфункції та енергетичного дефіциту, які спричиняють активацію глюконеогенезу і перехід до катаболічного типу обміну речовин. Виснаження амінокислотного пулу в тканинах призводити до порушення структурно-функціональної цілісності і сполучної тканини, знижуння потенціалу її білкового відновлення та сприятиме розвитку декомпенсованого типу ремоделювання у пострадіаційний період.

Поряд з цим спостерігалось зменшення добового діурезу приблизно на чверть порівняно з інтактними тваринами, що супроводжувалося зростанням концентрації загального азоту в сечі майже на третину при максимальній дозі опромінення. Внаслідок цього загальна кількість азоту, що виділяється з сечею за добу, збільшувалася приблизно на чверть, а інтенсивність розпаду білка – майже на третину порівняно з інтакною групою. Одночасно спостерігалося зниження вмісту білка у сироватці

Таблиця 2

Вміст амінокислот в тканинах інтактних і опромінених різними дозами статевозрілих тварин (M ± m)

Тканини	Показник	Групи тварин (n=30)		
		Інтактні тварини	Опромінені дозою 1,0 Гр	Опромінені дозою 4,0 Гр
Серцевий м'яз	Аланін	4,59±0,28	3,86±0,23	2,94±0,17#
	Аспартат	5,14±0,43	4,67±0,32	3,12±0,19**
Скелетний м'яз	Аланін	7,08±0,63	6,41±0,52	5,24±0,41*
	Аспартат	3,14±0,21	2,74±0,17	2,35±0,16*
Кров	Аланін	263,4±16,7	292,3±18,6	376,3±23,2**
	Аспартат	7,35±0,62	8,12±0,73	10,67±0,98*

*Примітки: 1. Вміст амінокислот у тканинах виражено у нмоль/г, у крові – у нмоль/мл. 2. * – p<0,05; ** – p<0,01; #– p<0,001 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин.*

Таблиця 3

Добовий діурез та стан азотистого обміну в інтактних і опромінених різними дозами статевозрілих тварин (M ± m)

Показник	Групи тварин (n=90)		
	Інтактні тварини	Опромінені дозою 1,0 Гр	Опромінені дозою 4,0 Гр
Добовий діурез, мл/добу	8,53±0,56	7,94±0,53	6,27±0,34**
Загальний азот сечі, (мг в 1мл)	7,26±0,51	7,95±0,84	9,23±0,62*
Загальний азот сечі, (мг на добу)	78,31± 3,82	83,24±6,27	96,38±6,52*
Розпад білку, (мг/добу)	463,4±22,8	496,7±28,6	598,6±38,3*
Вміст білка у сироватці, крові (г/л)	61,56±1,23	59,81±1,18	54,26±1,15**

*Примітка: * – p<0,05; **– p<0,01 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із відповідними показниками в інтактних тварин.*

крові приблизно на 12%, що вказує на виснаження білкового пулу та розвиток негативного азотистого балансу (табл. 3).

Виявлені зміни свідчать про активацію катаболічних процесів і переважання протеолізу над синтетичними реакціями білкового обміну. Зменшення діурезу на тлі підвищеного азотовиділення відображає порушення ниркової екскреторної функції та накопичення продуктів білкового катаболізму. Зростання добового виведення азоту свідчить про посилене руйнування тканинних білків, тоді як зниження рівня сироваткового білка вказує на виснаження транспортних і пластичних резервів організму.

Такі зміни формують негативний азотистий баланс, характерний для катаболічного типу метаболічної відповіді, що розвивається під впливом іонізуючого випромінювання. Це, у свою чергу, призводить до зниження потенціалу білкового відновлення, порушення трофічної підтримки і сполучної тканини та сприяє становленню декомпенсованого типу ремоделювання позаклітинного матриксу у пострадіаційний період.

Висновки. Одноразове тотальне γ-опромінення у дозах 1,0 та 4,0 Гр спричиняє виражені порушення метаболізму сполучної тканини та білкового обміну. Встановлено активацію колагенолізу та підвищення вмісту вільного оксипроліну, що поєднується з накопиченням гіалуронової кислоти і переважанням її синтезу над деградацією. Паралельно спостерігається зниження рівня структурно зв'язаного колагену, зменшення сироваткового білка, посилення протеолізу й азотовиділення, що вказує на розвиток негативного азотистого балансу. Сукупність цих змін відображає перехід організму до катаболічного типу метаболічної відповіді, формування енергетичного дефіциту та деструктивно-ремоделюючих процесів у сполучній тканині, які можна розглядати як інтегральну панель маркерів дезінтеграції білкового пулу і ранніх метаболічних механізмів радіаційно-індукованого ремоделювання сполучної тканини.

Література:

1. Механізми участі фізіологічної системи сполучної тканини у формуванні патологічних процесів: дис. ... д-ра біол. наук : 14.03.04 / Павлов Сергій Борисович ; Сум. держ. ун-т. Суми, 2017. 394 арк.

2. Adewole M. A., Omotosho I. O., Olanrewaju A. O., Adeniyi Y. C. Cellulose acetate electrophoretic separation of serum and urine proteins in Nigerian children with autism spectrum disorders. *Egypt J Med Hum Genet*. 2024. 25(1), 105. doi:10.1186/s43042-024-00576-5.

3. Chow G., Knudson C. B., Knudson W. Expression and cellular localization of human hyaluronan synthases during chondrogenesis. *Matrix Biol*. 2006. 25(6), 409–18. doi:10.1016/j.matbio.2006.05.006.

4. Cowman M. K., Lee H. G., Schwertfeger K. L., McCarthy J. B., Turley E. A. The content and size of hyaluronan in biological fluids and tissues. *Front Immunol.* 2015. 6, 261. doi:10.3389/fimmu.2015.00261.

5. Dong J., Liu J., Li W., et al. Effects of Radiation-Induced Skin Injury on Hyaluronan. *Molecules*. 2023. 28(21), 7449. doi:10.3390/molecules28217449

6. Hardee J. P., Puppa M. J., Fix D. K., et al. The effect of radiation dose on mouse skeletal muscle remodeling. *Radiol Oncol*. 2014. 48(3), 247–256. doi:10.2478/raon-2014-0025

7. Jurj A., Zdrenghea M., Taranu I. The Extracellular Matrix Alteration: Implication in Modulation of Tumor Microenvironment and Cancer Progression. *J Exp Clin Cancer Res. 2022*. 41(1), 223. doi:10.1186/s13046-022-02484-1

8. Kaul A., Tyagi N., Anupama D. Hyaluronidases in Human Diseases. *Int J Biol Macromol.* 2021. 174, 65–78. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.01.030

9. Kobayashi T., Nomura Y., Ohta M., et al. Hyaluronan: Metabolism and Function. *Biomolecules*. 2020. 10(11), 1525. doi:10.3390/biom10111525

10. Lierova A., et al. Hyaluronic Acid: Known for Almost a Century, but Still in Vogue. *Pharmaceutics.* 2022. 14(4), 838. doi:10.3390/pharmaceutics14040838

11. Lu Y., et al. Hyaluronidases: emerging roles in matrix remodeling and disease. *Front Cell Dev Biol*. 2025. 13, 1567890. doi:10.3389/fcell.2025.1567890.

12. Sáez-Plaza P., Navas M. J., Wybraniec S., Michałowski T., García Asuero A. An overview of the Kjeldahl method of nitrogen determination. Part II: sample preparation, working scale, instrumental finish, and quality control. *Crit Rev Anal Chem.* 2013. 43(4), 224-72. doi:10.1080/10408347.2012.751787

13. Schwenen M., Altman K. I., Schröder W. Radiation-induced increase in the release of amino acids by isolated, perfused skeletal muscle*. Int J Radiat Biol.* 1989. 55(2), 257–269. doi:10.1080/09553008914550291

14. Stauß A. C., Fuchs C., Jansen P., Repert S., Alcock K., Ludewig S., Rozhon W. The Ninhydrin Reaction Revisited: Optimisation and Application for Quantification of Free Amino Acids. *Molecules.* 2024 Jul 10. 29(14), 3262. doi:10.3390/molecules29143262.

Дата першого надходження статті до видання: 24.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 08.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

УДК 614.2:355.48(477)
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-2

Олександр ГЕЙКО
аспірант кафедри соціальної медицини, економіки та організації охорони здоров'я ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», директор КНП «Обласне територіальне медичне об'єднання м. Краматорськ», oleksandrgejko7@gmail.com
ORCID: 0009-0004-4212-0892

Тарас ГУТОР
кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри соціальної медицини, економіки та організації охорони здоров'я, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», taras_gutor@ukr.net
ORCID: 0000-0002-3754-578X

ПРОБЛЕМИ У НАДАННІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЦИВІЛЬНОМУ НАСЕЛЕННЮ, ЯКЕ ПРОЖИВАЄ ПОБЛИЗУ ТЕРИТОРІЙ, НА ЯКИХ ВЕДУТЬСЯ БОЙОВІ ДІЇ (ЗА ДАНИМИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ)

Постановка проблеми. *Війни супроводжуються обмеженням доступу до медичної допомоги, створюють перешкоди для профілактичних та лікувальних заходів, знижуючи своєчасність та якість медичної допомоги населенню.*

Аналіз останніх досліджень та публікацій. *Війни ускладнюють доступ пацієнтів до медичного обслуговування, сприяючи зростанню показників захворюваності та смертності від соматичної патології, зростанню рівня занедбаності злоякісних новоутворень, обмеженню доступності стоматологічної допомоги, тощо. Тривалий вплив війни на психічне здоров'я населення призводить до розвитку депресії, тривоги, стресу та симптомів посттравматичного стресового розладу (ПТСР).*

Мета дослідження. *Метою даного дослідження було виявлення основних проблем та перешкод щодо отримання медичної допомоги населенням, яке проживає поблизу територій, на яких ведуться бойові дії.*

Матеріали і методи. *Для досягнення мети основним методом дослідження було обрано опитування у формі стандартизованого, анонімного інтерв'ю. Цільова аудиторія включала 441 респондента. У дослідженні застосовано соціологічний метод, а також методи системного підходу, структурно-логічного та медико-статистичного аналізу.*

Основний матеріал дослідження. *89,34±1,47% респондентів відмітили погіршення стану здоров'я за останні роки. Про погіршення якості медичної допомоги (ЯМД) за період повномасштабної війни у порівнянні з 2021 роком заявили 56,01±2,36% респондентів.*

Первинна медична допомога була повністю доступною для 56,46±2,36% опитаних, діагностичні обстеження мали можливість безперешкодно проходити 50,57±2,38% респондентів, а консультації спеціалістів залишалися доступними для 53,06±2,38% анкетованих. Основною перешкодою для отримання консультативної спеціалізованої допомоги було зазначено брак/відсутність вузьких спеціалістів у медичному закладі (32,88±2,24%). Кожен четвертий опитаний (24,72±2,05%) відзначив відсутність можливості отримати стоматологічну допомогу. Про доступність екстреної медичної допомоги (ЕМД) для населення, що проживає на територіях наближених до зони проведення бойових засвідчили 75,74±2,04% респондентів. Рівень поінформованості респондентів, щодо можливості отримувати медичні послуги за допомогою засобів телемедицини сягав понад 40%, при чому 16,78±1,78% анкетованих заявили про досвід отримання послуг телемедицини без жодних перешкод. Про доцільність впровадження виїзних бригад заявили 55,33±2,37% респондентів.

Висновки. *Залучення благочинних організацій та впровадження політики охорони здоров'я у державі на відновлення та адаптацію ЗОЗ, які продовжують надавати медичну допомогу населенню на територіях, які знаходяться поблизу проведення бойових дій, створення нових та адаптація існуючих моделей покращення ЯМД (з урахуванням встановлених проблем та чинників впливу) дозволить подолати перешкоди щодо надання якісної, своєчасної та доступної медичної допомоги у воєнний та післявоєнний періоди.*

Ключові слова: *якість медичної допомоги, війна, бойові дії, цивільне населення, медична допомога.*

Oleksandr Heiko, Taras Gutor. PROBLEMS PROVIDING MEDICAL CARE TO CIVILIANS RESIDING NEAR AREAS OF HOSTILITIES: FINDINGS FROM A SOCIOLOGICAL SURVEY

Problem statement. *Wars are accompanied by restricted access to medical care and create obstacles to preventive and therapeutic measures, reducing the timeliness and quality of care for the population.*

Analysis of recent studies and publications. *Wars complicate patients' access to medical services, contributing to increased morbidity and mortality from somatic pathologies, increased neglect of malignant neoplasms, reduced availability of dental care, etc. The prolonged impact of war on the mental health of the population leads to the development of depression, anxiety, stress, and symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD).*

© О. Гейко, Т. Гутор, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

The objective of the study *was to identify the main problems and obstacles to accessing medical care for populations residing near areas of active hostilities.*

Materials and methods. *To achieve the aim, the main research method was a standardized, anonymous survey interview. The sample included 441 respondents. The study employed a sociological method, as well as methods of the systemic approach, structural-logical, and medical-statistical analyses.*

Main research data. *A deterioration in health in recent years was noted by 89.34±1.47% of respondents. 56.01±2.36% of respondents reported a deterioration in the quality of medical care (QMC) during the period of the full-scale invasion compared with 2021.*

Primary medical care remained completely accessible to 56.46±2.36% of respondents. Diagnostic examinations were accessible without obstacles to 50.57±2.38%, and specialist consultations were accessible to 53.06±2.38% of respondents. The main obstacle to receiving specialized consultative care was a shortage of specialist physicians at healthcare facilities (32.88±2.24%). One in four respondents (24.72±2.05%) reported a lack of access to dental care. 75.74±2.04% of respondents reported that emergency medical care (EMC) was available to populations living near the combat zone. More than 40% of respondents were aware that telemedicine services are available, whereas 16.78±1.78% of those surveyed had experience using telemedicine without barriers. Approximately 55.3±2.37% of respondents endorsed the introduction of mobile outreach teams.

Conclusions. *Engagement of charitable organizations and the implementation of state health policies aimed at restoring and adapting healthcare facilities that continue to provide medical care to the population near areas of hostilities are essential. Developing new models and adapting existing ones to improve the quality of medical care (QMC), taking into account the identified problems and influencing factors, will help overcome obstacles to providing timely, high-quality, and accessible care during wartime and the post-war period.*

Key words: *quality of medical care, war, hostilities, civilian population, medical care.*

Вступ. Війни супроводжуються обмеженням доступу до медичної допомоги, а зубожіння і психологічні травми, як наслідки бойових дій, ще більше обтяжують пацієнтів найбільш вразливих верств населення та їх родини [2, 14]. Повномасштабне російське вторгнення в Україну, як і будь які війни, створює перешкоди для профілактичних та лікувальних заходів, знижуючи здатність системи охорони здоров'я (ОЗ) до надання своєчасної та якісної медичної допомоги пацієнтам з різними патологіями та станами [16].

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Війни останніх років, що торкнулися різних частин світу, мали негативний вплив на систему охорони здоров'я та здоров'я громадян, призводячи до недоїдання та підвищеної вразливості до епідемічних захворювань серед вразливих зубожілих верств населення [9].

За даними закордонних джерел, війни ускладнюючи доступ пацієнтів з неінфекційною патологією до медичного обслуговування, мають сильний вплив на зростання їх захворюваності та смертності [1, 2]. Дослідженнями, проведеними в Україні, також доведено зростання показників захворюваності та смертності від соматичної патології серед цивільного населення під час війни [6]. Наступною проблемою, яка постає перед системою ОЗ є надання онкологічної допомоги під час воєн. Найпершим викликом для системи охорони здоров'я, на думку вітчизняних дослідників, є зростання рівня занедбаності злоякісних новоутворень, особливо у регіонах, що перебували в зоні активних бойових дій [10, 13, 15].

Окремою категорією медичної проблематики, яка вивчалася вітчизняними та закордонними дослідниками, був вплив війни в Україні на стан стоматологічного здоров'я населення та перешкоди щодо можливості отримання цивільним населенням стоматологічної допомоги [18].

Ще одним викликом для національної системи охорони здоров'я став тривалий вплив війни на психічне здоров'я населення [12], що призводить до розвитку депресії, тривоги, стресу та симптомів посттравматичного стресового розладу (ПТСР), які ускладнюють комунікацію даних пацієнтів з медичними працівниками та системою медичної допомоги загалом [7, 8].

Світові медичні дослідження наголошують на необхідності своєчасного усвідомлення важливості телемедицини для забезпечення доступу населення до різних видів медичних послуг у період збройних конфліктів, що дає змогу зберегти доступність і високу якість медичної допомоги цивільному населенню [4, 11]. Завдяки телемедицині створюється можливість наблизити до населення спеціалізовану та високоспеціалізовану медичну допомогу, стають доступними консультації фахівців вузького профілю без потреби залишати райони, охоплені бойовими діями, що сприяє збереженню здоров'я людей та підвищенню ефективності медичної допомоги в умовах воєнного часу [3, 5].

Мета дослідження. Метою даного дослідження було виявлення основних проблем та перешкод щодо отримання медичної допомоги населенням, яке проживає поблизу територій, на яких ведуться бойові дії.

Матеріали і методи. Для досягнення мети дослідження основним методом збору соціально-психологічних характеристик, поведінкових особливостей та соціально-економічних показників серед населення, що проживає на територіях наближених до зони проведення бойових дій було обрано опитування у формі стандартизованого

інтерв'ю. Усі учасники з дотриманням умов анонімності заповнювали однакові опитувальники.

Цільова аудиторія включала 441 респондента, які проживають і фізично перебували під час проведення дослідження на підконтрольній Україні території Донецької області. Аналіз статево-вікового розподілу анкетованих пацієнтів засвідчує, що респондентів чоловічої статі було 44,44±2,37%, а жіночої - 55,56±2,37%, тоді як середній вік анкетованих складав 58,28±12,67 років. Дослідження тривало з листопада 2024 до червня 2025 року.

У дослідженні застосовано соціологічний метод, а також методи системного підходу, структурно-логічного та медико-статистичного аналізу. Відповіді респондентів подані у вигляді часток (%) зі стандартними похибками, розрахованими за методом Вальда.

Статистичні обчислення виконано у програмному середовищі RStudio v. 1.4.1106.

Основний матеріал дослідження. За результатами опитування дев'ять з десяти опитаних пацієнтів (89,34±1,47%) відмітили погіршення стану здоров'я за останні роки, при чому 45,12±2,37% відмітили значне погіршення здоров'я, а ще 44,22±2,36% зазначили часткове погіршення стану здоров'я, про відсутність змін у здоров'ї заявили 8,84±1,35% опитаних, тоді як покращення здоров'я відмітили 7 респондентів (1,59%).

Погіршення стану здоров'я ймовірно призвело до зростання у потребі в медичній допомозі. За результатами опитування, більшість опитаних респондентів мала потребу в тому чи іншому виді медичної допомоги (рис. 1).

На запитання щодо рівня та якості надання медичної допомоги (ЯМД) на території проживання на момент опитування (2024–2025 роки) порівняно з 2021 роком понад половину респондентів відмітили погіршення ЯМД, при чому часткове погіршення зазначили 30,84±2,2% та значне погіршення 25,17±2,07% опитаних, 23,13±2,01% анкетованих не відмічали змін у рівні та якості медичної допомоги, а кожен десятий пацієнт (10,88±1,48%) навіть зазначив покращення ЯМД. Встановлено, що 9,98±1,43% респондентів не змогли відповісти на дане запитання (що може бути пояснене попереднім отриманим результатом, адже 10,43% опитаних вказали про відсутність потреби в медичній допомозі, що відповідно не давало їм змоги порівняти ЯМД довоєнного і воєнного періодів).

Під час встановлення проблем у доступності первинної медичної допомоги (ПМСД), попри значні труднощі та перешкоди, спричинені війною 56,46±2,36% респондентів відповіли, що отримують всю необхідну допомогу у свого сімейного лікаря, 26,08±2,09% опитаних вказали про наявність труднощів при потраплянні на прийом, попри наявність сімейного лікаря, тоді як 11,11±1,5% пацієнтів зазначили власне проблему дефіциту сімейних лікарів, а 6,35±1,16% не змогли відповісти на дане запитання.

Оцінка та аналіз доступності діагностичних досліджень для постановки діагнозів у населення, що проживає на територіях наближених до зони проведення бойових дій засвідчує, що для 50,57±2,38% респондентів діагностична медична допомога залишилася доступною, тоді як 39,23±2,33% респондентів зазначили присутність труднощів та обмежень доступності діагностичних обстежень, а 10,20±1,44% опитаних не змогли відповісти на дане запитання (що співпадає з відсотком респондентів, які сповістили про відсутність потреби в медичній допомозі на момент опитування)

Більш детальний аналіз доступності діагностичних лабораторних та інструментальних обстежень висвітлено на (рис. 2).

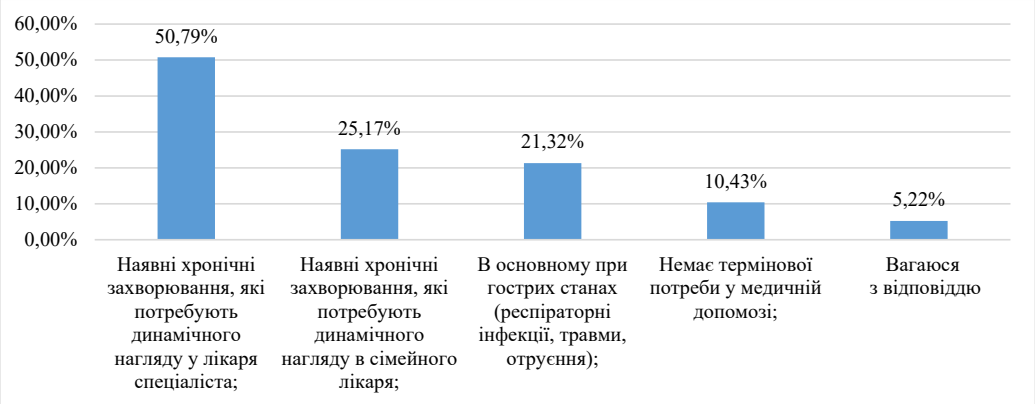

Рис. 1. Показники (%) потреби в тому чи іншому виді медичної допомоги населення, що проживає на території наближеної до зони бойових дій (2024–2025 роки)

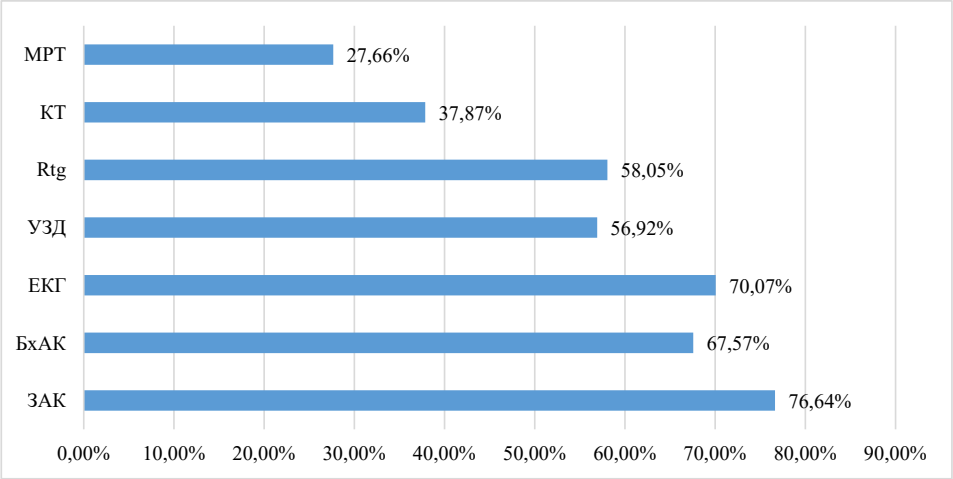

Рис. 2. Показники доступності окремих складових діагностичної допомоги (%) для населення, що проживає на територіях наближених до зони проведення бойових дій

Про доступність спеціалізованої медичної допомоги (в тому числі консультації спеціалістів) повідомили 53,06±2,38% опитаних, тоді як 42,86±2,36% респондентів зазначили, що не мали можливості отримати консультацію тих чи інших лікарів, а 4,08±0,94% вагалися з відповіддю на дане запитання. Більш детальний аналіз доступності консультації спеціалістів засвідчив, що найбільш проблемним для населення, що проживає в безпосередній близькості до зони проведення бойових дій, було отримання консультацій кардіолога, невропатолога та ендокринолога, про що зазначили 13,61±1,63%, 12,70±1,59% та 12,24±1,56% респондентів відповідно. Приблизно кожен десятий пацієнт зазначив проблеми у отриманні консультації та медичної допомоги від наступних спеціалістів: гастроентеролога (11,11±1,5%), офтальмолога (9,75±1,41%), онколога (8,84±1,35%), лікаря УЗД (8,62±1,34%) та інфекціоніста (8,39±1,32%).

Серед встановлених причин, які на думку респондентів є основними перешкодами щодо отримання медичної консультативної допомоги у лікарів різних спеціальностей, на першому місці було зазначено брак/відсутність вузьких спеціалістів у медичному закладі (32,88±2,24%), кожен п'ятий пацієнт (20,63±1,93%) вказав на відсутність транспортних комунікацій від місця проживання до ЗОЗ та кожен шостий опитаний (18,82±1,86%) відмітив, що медичний заклад знаходиться поблизу зони проведення бойових дій і їхати туди небезпечно. Водночас 5,44±1,08% анкетованих висловили недовіру до лікарів, які працюють в ЗОЗ, а ще 5,22±1,06% респондентів зазначили, що територіальний медичний заклад зазнав руйнувань і не працює. Також 24,94±2,06% опитаних відмітили відсутність проблем у отриманні консультативної допомоги спеціалістів. Поодинокі респонденти (що становило менше половини відсотка) висловилися про відсутність інформації, високу вартість доїзду, незручний графік роботи та великі черги.

Про потребу у стоматологічній допомозі вказали 57,82±2,35% опитаних, при чому про можливість лікуватися у лікаря стоматолога зазначили 44,9±2,3% пацієнтів, тоді як інші пацієнти вказали на наявність певних перешкод: 16,33±1,76% респондентів відмітили великі труднощі потрапити на прийом через великий наплив пацієнтів а 8,62±1,34% - через брак лікарів стоматологів. Критичним є те, що відсутність можливості отримати стоматологічну допомогу відзначив кожен четвертий опитаний (24,72±2,05%).

Аналіз психо-соціальних характеристик опитаних засвідчив, що лідируючими відчуттями, почуттями та скаргами більшості респондентів на момент опитування були: тривога, безсоння та відчуття страху. Кожен шостий анкетований відмітив наявність у себе депресивних розладів та апатії (рис. 3).

Варто зазначити, що 68,71±2,21% респондентів заперечили потребу у психіатричній допомозі, тоді як 7,26±1,24% опитаних самостійно відповіли, що на момент опитування їм була необхідна психіатрична допомога. Кожен четвертий анкетований (24,03±2,03%) вагався з відповіддю, що може бути свідченням психо-емоційного перенавантаження, яке пацієнти на момент опитування боялися визнавати.

Аналіз доступності екстреної медичної допомоги (ЕМД) для населення, що проживає на територіях наближених до зони проведення бойових дій дозволив встановити наступне: троє з чотирьох опитаних засвідчили про доступність ЕМД, при чому 39,23±2,33% респондентів сказали, що

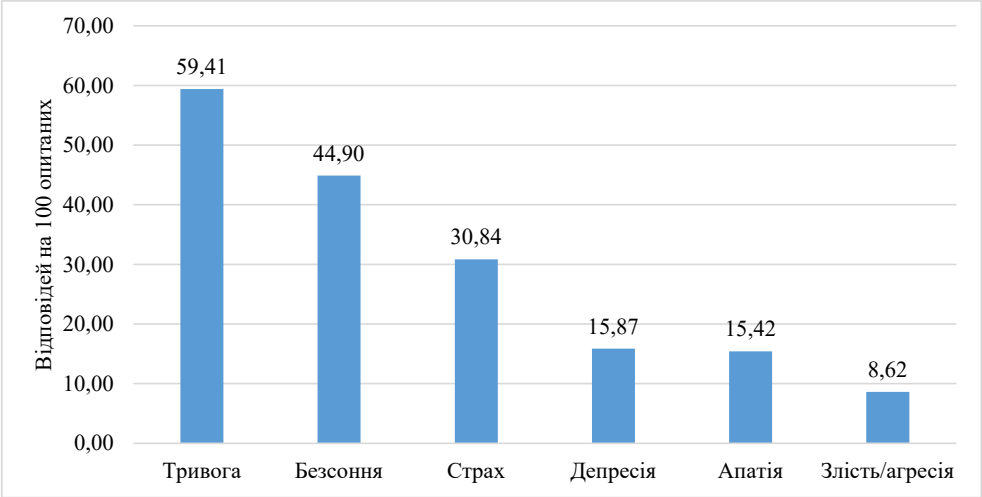

Рис. 3. Показники поширеності (випадків на 100 опитаних) негативних емоцій та почуттів серед населення, що проживає на територіях, наближених до зони проведення бойових дій

бригади ЕМД завжди приїжджають на виклики, а ще 36,51±2,29% заявили, що іноді є брак швидких і приходиться довше очікувати. Кожен десятий анкетований (9,98±1,43%) відмітив, що бригади ЕМД приїжджають вкрай рідко, а ще 7,71±1,27% опитаних вказали, що на територію їхнього проживання швидкі майже не приїжджають, відповідно ЕМД залишається малодоступною або недоступною для кожного шостого пацієнта, що проживає на території наближеної до місця проведення бойових дій.

Під час проведення даного дослідження вирішено було також встановити доступність та повноту впровадження телемедицини для населення, що проживає на територіях наближених до зони проведення бойових дій. Відтак, при встановленні наявності засобів зв'язку/телекомунікації у досліджуваної групи населення, більшість респондентів (69,61±2,19%) відмітила наявність у них смартфонів, проте 23,58±2,02% опитаних вказали про наявність у них кнопкового телефону, про наявність комп'ютера чи планшета з доступом до інтернету вказали 9,98±1,43% та 7,94±1,29% анкетованих відповідно, 2,04±0,67% опитаних відповіли, що взагалі не мають засобів зв'язку.

Можливість доступу до інтернету підтвердила більшість опитаних, при чому 59,18±2,34% вказали, що доступ до інтернету є майже завжди, а 18,82±1,86% сказали, що інтернет доступний лише обмежений період часу. Про відсутність доступу до інтернету заявили 19,5±1,89% опитаних, а 2,49±0,74% не змогли чітко відповісти на це питання.

Для наближення медичної допомоги до населення, забезпечення пацієнтам якісної та своєчасної медичної допомоги використовується телемедицина (система надання медичних послуг, що використовує технології дистанційного зв'язку для консультування, діагностики, лікування та моніторингу пацієнтів без їхньої фізичної присутності в медичному закладі) [16]. Це дозволяє лікарям та пацієнтам взаємодіяти за допомогою відеозв'язку, телефонії або інших електронних засобів, роблячи медицину більш доступною та зручною.

Під час встановлення рівня поінформованості респондентів, щодо можливості отримувати медичні послуги за допомогою засобів телемедицини, з'ясовано, що понад 40% респондентів були освідомлені щодо телемедицини (рис. 4).

Під час встановлення проблем, які виникали в населення під час отримання медичних послуг з використанням засобів та методів телемедицини з'ясовано: кожен третій пацієнт (32,43±2,23%) погано освідомлений про методи телемедицини, не розуміє як він працює, тому не довіряє дану виду медичної допомоги, ще 19,73±1,89% респондентів заявили, що бояться такого виду діагностики та лікування, що теж може свідчити про низький рівень їхньої усвідомленості. Про отримання послуг телемедицини без жодних перешкод заявили 16,78±1,78% анкетованих.

Ще одним із методів наближення первинної медичної, паліативної (включно з психологічною), та консультативно-діагностичної допомоги для населення поза межами лікувального закладу, особливо там, де обмежений доступ до медицини (в умовах надзвичайних ситуацій, активних бойових дій, тощо) є впровадження на території обслуговування виїзних (мобільних) медичних бригад, які також можуть надавати першу медичну допомогу та транспортувати пацієнтів у критичних

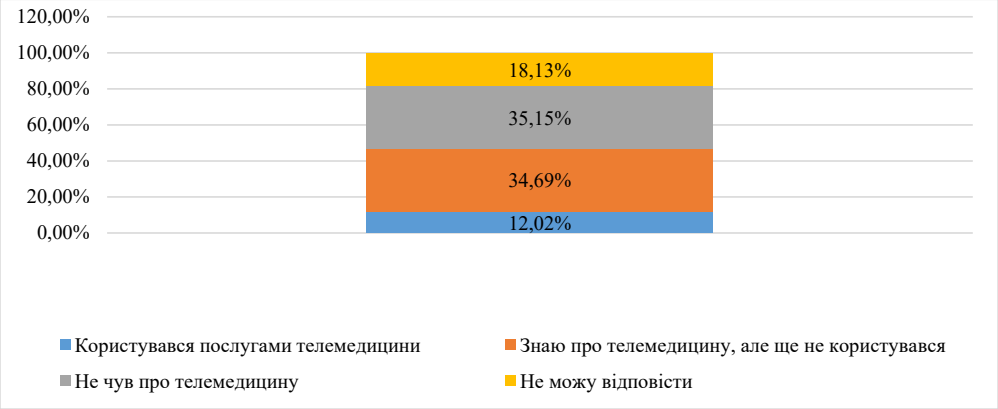

Рис. 4. Усвідомленість респондентів (%) щодо можливості отримання медичної допомоги з використанням телемедицини серед населення, що проживає на територіях, наближених до зони проведення бойових дій

Рис. 5. Потреби у комплектуванні виїзних бригад (відповідей на 100 опитаних) на думку населення, що проживає на територіях, наближених до зони проведення бойових дій

станах. Про доцільність впровадження виїзних бригад заявили більше половини (55,33±2,37%) респондентів, ще 31,97±2,22% опитаних вагалися з відповіддю, тоді як 12,7±1,59% анкетованих заперечили потребу впровадження виїзних бригад на території їхнього проживання (водночас понад 4/5 з цих респондентів проживали у містах, тобто мали меншу кількість перешкод щодо отримання медичної допомоги).

Дослідженням було встановлено потреби населення у комплектуванні виїзних бригад, а саме: можливість отримати консультативну спеціалізовану медичну допомогу, проведення інструментальних та лабораторних методів діагностики, отримання стоматологічної допомоги, тощо (рис. 5).

Висновки та перспективи подальших досліджень представлені у вигляді таблиці SWOT-аналізу.

Таблиця 1

SWOT-аналіз якості надання медичної допомоги населенню, що проживає на територіях наближених до зони проведення бойових дій

Strengths (Сильні сторони)	**Weaknesses (Слабкі сторони)**
• 56,46±2,36% респондентів продовжували отримувати всю необхідну допомогу у свого сімейного лікаря • 50,57±2,38% анкетованих вказали на доступність діагностичної медичної допомоги • 53,06±2,38% опитаних повідомили про доступність спеціалізованої медичної допомоги • 75,74±2,04% анкетованих вказали про доступність ЕМД (39,23±2,33% респондентів сказали, що бригади ЕМД завжди приїжджають на виклики, а ще 36,51±2,29% заявили, що іноді приходиться довше очікувати через брак швидких). • Понад 46,71±2,38 % респондентів були освідомлені про телемедицину (12,02±1,55% пацієнтів уже встигли нею скористатися, а 34,69±2,27% опитаних знали, але ще не користувалися)	• 37,19±2,30% опитаних зазначили наявність перешкод щодо отримання ПМСД • 24,72±2,05% анкетованих зазначили складність щодо можливості отримати стоматологічну допомогу • 39,23±2,33% респондентів зазначили наявність обмежень у доступності діагностичних обстежень • 42,86±2,36% опитаних зазначили, що не мали можливості отримати консультацію тих чи інших лікарів спеціалістів • 32,88±2,24% респондентів зазначили брак/відсутність вузьких спеціалістів у медичному закладі • 20,63±1,93% опитаних відмі–тили відсутність транспортних кому–нікацій від місця проживання до ЗОЗ • 18,82±1,86% пацієнтів зазначили знаходження ЗОЗ небезпечно близько до зони проведення бойових дій • 35,15±2,27% респондентів заявили, що взагалі не чули про телемедицину, а ще 32,43±2,23% опитаних погано освідомлені про методи телемедицини
Opportunities (Можливості)	**Threats (Загрози)**
• Доступ до інтернету мають 78,00±1,97% респондентів (для 59,18±2,34% - постійно або 18,82±1,86% - обмежений період часу) що дає широкий спектр можливостей щодо впровадження телемедицини • 55,33±2,37% респондентів заявили про доцільність впровадження виїзних бригад (що свідчить про готовність населення отримувати медичну допомогу за допомогою мобільних бригад) • Проведення санітарно-просвітньої роботи та збільшення поінформованості населення щодо можливостей та переваг телемедицини в умовах війни дозволить збільшити доступність, своєчасність та якість медичної допомоги населенню що проживає на територіях наближених до зони проведення бойових дій • Комплектування мобільних (виїзних) бригад необхідними спеціалістами, обладнанням для проведення функціональної та лабораторної діагностики дозволить зробити доступною не лише первинну, але й спеціалізовану медичну допомогу для населення з віддаленим проживанням або зруйнованими ЗОЗ • Комплектування мобільних бригад устаткуванням та лікарями-стоматологами дозволить наблизити стоматологічну допомогу найбільш потребуючим верствам населення • Залучення благочинних органі¬зацій та впровадження політики охорони здоров'я у державі на відновлення та адаптацію ЗОЗ, які продовжують надавати медичну допомогу населенню на територіях, які знаходяться поблизу проведення бойових дій, створення нових та адаптація існуючих моделей покра¬щення ЯМД дозволить подолати перешкоди щодо надання якісної, своє¬часної та доступної медичної допомо¬ги у воєнний та післявоєнний періоди.	• 89,34±1,47% опитаних поскаржились на погіршення стану їхнього здоров'я за останні роки • 56,01±2,36% респондентів зазначили погіршення якості МД • 21,32±1,95% опитаних знаходилися на межі виживання, а 40,59±2,34% мали кошти лише на харчування без доступності інших благ • лідируючими почуттями серед пацієнтів на момент опитування були: тривога (59,41±2,34 випадків на 100 опитаних), безсоння (44,9±2,37 випадків на 100 опитаних) та відчуття страху (30,84±2,2 випадків на 100 опитаних) • 7,26±1,24% респондентів вказали на їх потребу у психіатричній допомозі на момент опитування.

Література:

1. Ahmed S. M. M., Gasmalha M. E. A., Ahmed M. A. B., Alrawa S., Mohammed K. A. E., Ahmed M. B. M. Access and satisfaction with healthcare services among chronic disease patients during the Sudan armed conflict: a cross-sectional study. *Conflict and Health.* 2025. Vol. 19, No. 1. P. 61. DOI: https://doi.org/10.1186/s13031-025-00703-y.

2. Aldabbour B., Barakat Y., Elamassie S., Hmeid F., Dughmoush M., Al-Rantisi M., Abu-Helal D., Barakat L., Bader D., Kwaik A. War and chronic illness: a health center-based study of Palestinians with non-communicable diseases in Gaza. *Conflict and Health.* 2025. Vol. 19, No. 1. P. 36. DOI: https://doi.org/10.1186/s13031-025-00679-9.

3. Alrifai A., Alyousef T., Fanari Z. Tele-Cardiology in the Syrian War. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018. Vol. 71, No. 6. P. 698–699. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.001.

4. Dzhemiliev A., Antunez A. G., Kizub D., Potapova K., Tytarenko O., Ivanykovych T., Prystaia A., Bielichenko S., Huivaniuk I., Davids J. S., Melnitchouk N. Bridging medical expertise in crisis: The development and implementation of a novel mobile application for Ukrainian physicians during wartime. *Journal of Global Health.* 2024. Vol. 14. Article 04245. DOI: https://doi.org/10.7189/jogh.14.04245.

5. Haimi M. Telemedicine in war zones: prospects, barriers, and meeting the needs of special populations. *Frontiers in Medicine.* 2024. Vol. 11. Article 1417025. DOI: https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1417025.

6. Hryhorczuk D., Levy B. S., Prodanchuk M., Kravchuk O., Bubalo N., Hryhorczuk A., Erickson T. B. The environmental health impacts of Russia's war on Ukraine. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2024. Vol. 19, No. 1. P. 1. DOI: https://doi.org/10.1186/s12995-023-00398-y.

7. Khailenko O., Bacon A. M. Resilience, avoidant coping and post-traumatic stress symptoms among female Ukrainian refugees and internally displaced people. *The International Journal of Social Psychiatry*. 2024. Vol. 70, No. 6. P. 1164–1174. DOI: https://doi.org/10.1177/00207640241264662.

8. Lushchak O., Velykodna M., Bolman S., Strilbytska O., Berezovskyi V., Storey K. B. Prevalence of stress, anxiety, and symptoms of post-traumatic stress disorder among Ukrainians after the first year of Russian invasion: a nationwide cross-sectional study. *The Lancet Regional Health – Europe.* 2023. Vol. 36. Article 100773. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100773.

9. Martini M., Valchi L., Massaro E., Parrella R., Orsini D. War and Health: the devastating impact of conflict on Wellbeing and Humanitarian Crises. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene.* 2024. Vol. 65, No. 3. P. E464–E468. DOI: https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2024.65.3.3412.

10. Nashwan A. J. A Double Battle: Fighting Cancer in the Shadows of Conflict in Gaza. *Cureus*. 2023. Vol. 15, No. 11. Article e48371. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.48371.

11. Sberro-Cohen S., Ellen M. E. From Conflict to Care – Telemedicine Utilization During Wartime: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Medical Systems.* 2025. Vol. 49, No. 1. P. 83. DOI: https://doi.org/10.1007/s10916-025-02220-0.

12. Seleznova V., Pinchuk I., Feldman I., Virchenko V., Wang B., Skokauskas N. The battle for mental well-being in Ukraine: mental health crisis and economic aspects of mental health services in wartime. *International Journal of Mental Health Systems*. 2023. Vol. 17, No. 1. P. 28. DOI: https://doi.org/10.1186/s13033-023-00598-3.

13. Wren S. M., Wild H. Armed Conflicts Destroy Civilian Health Systems: Cancer Screening in Ukraine the Newest Casualty of World Conflict. *World Journal of Surgery.* 2022. Vol. 46, No. 10. P. 2487–2488. DOI: https://doi.org/10.1007/s00268-022-06700-z.

14. Zimba O., Gasparyan A. Y. Refugee Health: A Global and Multidisciplinary Challenge. *Journal of Korean Medical Science*. 2023. Vol. 38, No. 6. Article e60. DOI: https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e60.

15. Миронюк І. С., Слабкий Г. О., Шень Ю. М. Вплив війни проти російської військової агресії на епідеміологію злоякісних новоутворень в Україні. У: *Громадське здоров'я в Україні: здобутки та виклики сьогодення* : колективна монографія / за заг. ред. В. М. Ждана, І. А. Голованової. Полтава : Scientific Publishing Center "Sci-conf.com.ua", 2024. С. 82–90. URL: https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/63051.

16. Миронюк І., Слабкий Г., Щербінська О., Білак-Лук'янчук В. Наслідки війни з російською федерацією для громадського здоров'я України. Україна. *Здоров'я нації.* 2023. № 3. С. 100–105. DOI: https://doi.org/10.32782/2077-6594/2023.3/17.

17. Наказ МОЗ України № 681 «Про затвердження нормативних документів щодо застосування телемедицини у сфері охорони здоров'я» від 19 жовтня 2015 р. (в ред. № 1695 від 17 вересня 2022 р.). URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1400-15#n19

18. Слабкий Г. О., Пішковці В. М. Вплив війни проти російської агресії на стан стоматологічного здоров'я населення та можливості отримання стоматологічної допомоги: за даними соціологічного дослідження. *Перспективи та інновації науки*. 2024. № 10(44). С. 1470–1481. URL: https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/66531.

Дата першого надходження статті до видання: 23.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 08.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-3

Анастасія ГРОМАДЧЕНКО
аспірантка кафедри медичної біології та хімії, Одеський національний медичний університет
ORCID: 0009-0001-5372-9087

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДЕСТАБІЛІЗАЦІЇ КОЛАГЕНОВОГО МАТРИКСУ У НАЩАДКІВ ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР, ОПРОМІНЕНИХ РІЗНИМИ ДОЗАМИ

Метою дослідження *є вивчення патофізіологічних механізмів дестабілізації колагенового матриксу в нащадків щурів, опромінених різними дозами іонізуючого випромінювання (ІВ), а також обґрунтування їх використання як ранніх біомаркерів для прогнозування порушень сполучної тканини.*

Методологія. *У досфлідженні використано біохімічні методи для визначення рівня оксипроліну та аскорбінової кислоти у біологічних рідинах (сироватці крові, сечі) нащадків щурів. Оцінено зміни в метаболізмі оксипроліну в залежності від доз батьківського опромінення (1,0 Гр, 3,0 Гр, 5,82 Гр), а також рівень аскорбінової кислоти в сироватці крові та сечі.*

Наукова новизна. *Продемонстровано дозозалежні зміни в метаболізмі оксипроліну та рівні вітаміну С у біологічних рідинах нащадків опромінених тварин. Отримано нові дані щодо використання фракцій оксипроліну (вільного, пептидно-зв'язаного, білково-зв'язаного) та рівня аскорбінової кислоти як чутливих біомаркерів для раннього виявлення дестабілізації колагенового матриксу.*

Висновки. *Дослідження показало, що опромінення батьківських тварин різними дозами ІВ призводить до значних змін у метаболізмі оксипроліну та зниження рівня аскорбінової кислоти у біологічних рідинах нащадків. Ці зміни є показниками активації колагенолізу та виснаження антиоксидантної системи. Оксипролін і вітамін С можуть бути використані як ранні, чутливі біомаркери для моніторингу радіаційно-індукованих порушень сполучної тканини, що має важливе значення для прогнозування та лікування структурно-функціональних розладів.*

Ключові слова: *іонізуюче випромінення, сполучна тканина, нащадки опромінених щурів, оксипролін, вітамін С, колагеноліз, колагеновий матрикс, біомаркери, патофізіологічні механізми.*

Anastasia Hromadchenko. PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF COLLAGEN MATRIX DESTABILIZATION IN THE DESCENDENTS OF WISTAR RATS IRRADIATED WITH DIFFERENT DOSES

The aim *of the study is to investigate the pathophysiological mechanisms of collagen matrix destabilization in the offspring of rats irradiated with different doses of ionizing radiation (IR), as well as to substantiate their use as early biomarkers for predicting connective tissue disorders.*

Methodology. *Biochemical methods were used to determine the levels of hydroxyproline and ascorbic acid in the biological fluids (serum, urine) of the rat offspring. Changes in the metabolism of hydroxyproline were assessed depending on the doses of parental irradiation (1.0 Gy, 3.0 Gy, 5.82 Gy), as well as the levels of ascorbic acid in serum and urine.*

Scientific novelty. *Dose-dependent changes in the metabolism of hydroxyproline and vitamin C levels in the biological fluids of the offspring of irradiated animals were demonstrated. New data were obtained regarding the use of hydroxyproline fractions (free, peptide-bound, protein-bound) and the level of ascorbic acid as sensitive biomarkers for early detection of collagen matrix destabilization.*

Conclusions*. The study showed that irradiation of parental animals with different doses of ionizing radiation leads to significant changes in the metabolism of hydroxyproline and a decrease in the level of ascorbic acid in the biological fluids of the offspring. These changes are indicators of collagenolysis activation and antioxidant system depletion. Hydroxyproline and vitamin C can be used as early, sensitive biomarkers for monitoring radiation-induced connective tissue disorders, which is important for predicting and treating structural and functional disorders.*

Key words: *Ionizing radiation, connective tissue, offspring of irradiated rats, hydroxyproline, vitamin C, collagenolysis, collagen matrix, biomarkers, pathophysiological mechanisms.*

Вступ. Іонізуюче випромінювання (ІВ) залишається важливим медико-біологічним і суспільним чинником ризику не лише для безпосередньо опромінених осіб, але й для їхніх нащадків. Упродовж останніх років з'являються переконливі дані, що батьківська або пренатальна експозиція ІВ асоціюється з між- і трансгенераційними ефектами, які включають мутаційні сигнатури в геномі потомства, епігенетичні зсуви, підвищену вразливість до окисного стресу та зрушення тканинного гомеостазу [3, 5, 17]. Систематичні огляди людських когортичних даних водночас підкреслюють обмеженість доказової бази через неоднорідність дизайнів і малу вибірку, що підсилює потребу в добре спланованих експериментальних моделях для з'ясування механізмів ураження наступних генерацій [18]. На тлі цих прогалин особливу увагу привертає позаклітинний матрикс (ПКМ) як

© А. Громадченко, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

повільно-оновлювана мішень, зміни якої здатні кумулюватися та проявлятися в нащадків як структурно-функціональна нестабільність тканин.

Колаген це провідний білок ПКМ, він визначає міцність, пружність та архітектурну цілісність тканин. Порушення рівноваги між його синтезом і катаболізмом веде до дестабілізації матриксу, ремоделювання та фіброзу. Дані біофізичних і клітинних досліджень свідчать, що ІВ прямо змінює механічні властивості колагенових фібрил (зсув модуля пружності, змінена стабільність водневих зв'язків) і опосередковано впливає на клітинно-матриксні взаємодії (фокальні адгезії, цитоскелетний натяг), створюючи передумови до ремоделювання ПКМ [9, 15]. Крім того, описано специфічні «гарячі точки» розривів у молекулах колагену під дією ІВ (зокрема в ділянці Gly-Pro), що потенційно породжує біологічно активні пептиди-«матрикіни» та посилює катаболізм [14].

Для неінвазивної оцінки колагенового обміну широке застосування мають маркери на основі оксипроліну, амінокислоти, яка утворюється в посттрансляційно гідроксильованих пролінових залишках колагену та є показником його розпаду в біологічних рідинах. Низка сучасних робіт підтверджує інформативність оксипроліновмісних пептидів як індикаторів інтенсивності колагенолізу та ремоделювання тканин [6, 9, 13]. Критично важливо, що синтез стабільної колагенової спіралі потребує достатнього забезпечення вітаміном С – обов'язковим кофактором проліл- і лізилгідроксилаз. Дефіцит аскорбінової кислоти порушує гідроксилювання, послаблює міжланцюгові взаємодії та робить фібрилу вразливою до деградації [2, 4, 8, 10]. Таким чином, поєднане вивчення пулів загального оксипроліну й оксипролінових фракцій і статусу аскорбінової кислоти створює патофізіологічно обґрунтовану рамку для раннього виявлення дестабілізації колагенового матриксу.

Беручи до уваги зростаючі свідчення про між- і трансгенераційні наслідки ІВ у тваринних і людських моделях, а також відомі прямі й опосередковані механізми впливу випромінювання на ПКМ і колаген, актуальним є аналіз маркерів колагенового гомеостазу в нащадків опромінених тварин. Саме така оптика дозволяє пов'язати дозу батьківського опромінення з біохімічними ознаками дестабілізації матриксу в потомства та перевірити роль дефіциту вітаміну С як модифікатора колагенолізу. Тому в цій роботі ми зосередилися на патофізіологічних механізмах дестабілізації колагенового матриксу за маркерами оксипроліну та вітаміну С у молодих тварин, батьки яких зазнали опромінення різними дозами.

Мета роботи – з'ясувати патофізіологічні механізми дестабілізації колагенового матриксу в нащадків опромінених щурів за показниками оксипроліну й вітаміну С та обґрунтувати їх використання як ранніх клінічно релевантних біомаркерів для прогнозування та моніторингу порушень сполучної тканини.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені на 1-місячних білих щурах масою 30–32 г., лінії Вістар, що утримувалися на стандартній дієті віварію.

Усі процедури з утримання, догляду й експериментальних маніпуляцій над тваринами виконували відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», схвалених V Національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Дослідження проводили з урахуванням положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1985), а також методичних вказівок ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження лікарських засобів» (2001). Дотримання принципів гуманного поводження з піддослідними тваринами та належних умов їх утримання підтверджено висновком Комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 32Д від 17.03.2016 р.). Тварини були розподілені на групи таким чином: I група – 1-місячні щури, отримані від інтактних тварин (контроль); II група – 1-місячні щури, отримані від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр; III група – 1-місячні щури, отримані від тварин, опромінених дозою 3,0 Гр; IV – 1-місячні щури, отримані від тварин, опромінених дозою 5,82 Гр. У кожній групі було по 15 тварин.

Для проведення експерименту статевозрілі тварини були піддані тотальному одноразовому гамма-опроміненню ^{60}Co в спеціальних камерах з органічного скла, вранці натщесерце на установці для телегаммaтерапії «Агат», відстань до джерела поглинання 75 см, потужність дози 0,54 Гр/хв, поглинута доза 1,0 Гр, 3,0 Гр та 5,82 Гр. Для проведення біохімічних досліджень піддослідних тварин виводили з досліду через евтаназію під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом [7]. Свою увагу зосередили на визначені вмісту аскорбінової кислоти, загального оксипроліну та його фракцій.

Для визначення вмісту аскорбінової кислоти та фракцій оксипроліну (ОП) в сироватці крові забір крові відбувався із хвостової вени тварин; сечу збирали за допомогою метаболічних кліток для експериментальних тварин через добу після опромінення [12]. Вміст аскорбінової кислоти тварин визначали колориметричним методом за допомогою 2,4-динітрофенілгідразину: у сироватці крові в мкмоль/л, у сечі – нмоль/добу [16].

Метаболізм сполучної тканини оцінювали за вмістом загального оксипроліну (ЗОП), вільного оксипроліну (ВОП), пептиднозв'язаного (ПЗОП) та

білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП). Принцип методу базується на визначенні оптичної щільності червоного хромогена, одержуваного в результаті окислення молекули оксипроліну хлораміном Б і конденсації продуктів його окислення з парадіметиламінобензальдегидом. Використовували реактиви кваліфікації х.ч. і ч.д.а [1]. Приготування калібрувального розчину ОП здійснювали реактивами Pierce (Голландія).

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з урахуванням типу розподілу. Для перевірки відповідності показників нормальному розподілу використовували критерій Шапіро–Уілка. У разі підтвердження нормальності застосовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Якщо дані не відповідали нормальному розподілу, аналіз виконували за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона–Манна–Уїтні. Обчислення проводили з використанням спеціалізованого статистичного програмного забезпечення. Критичний рівень значущості приймали за умови $p < 0,05$.

Виклад основного матеріалу. Аналіз вмісту оксипроліну в біологічних рідинах потомства щурів, народжених від статевозрілих тварин, опромінених у різних дозах, показав виражені дозозалежні зміни. У нащадків інтактних тварин плазмовий пул оксипроліну має чітко виражену ієрархію фракцій. Відносно загального оксипроліну частка білково-зв'язаного оксипроліну становить 82%і достовірно домінує над лабільними компонентами, де вміст вільної та пептидно-зв'язаної форм дорівнює 9,8%і 8,19%відповідно. Таким чином, стабільний білково-зв'язаний пул перевищує вільну фракцію у 8,4 раза, а пептидну – у 10,0 раза; співвідношення вільної до пептидної фракції становить 1,20:1, а співвідношення ПЗОП/ВОП – 0,84. Сукупний внесок лабільних форм (вільної та пептидної) складає близько 18%загального оксипроліну, що відображає підвищений, але фізіологічний для періоду росту оборот позаклітинного матриксу за збереження домінування структурно стабільного білково-зв'язаного компонента.

У сироватці крові нащадків опромінених дозою 1,0 Гр тварин (група II) загальний оксипролін зріс на 4,8%, порівняно з інтактними щурятами. Фракційний склад плазмового оксипроліну змістився у бік лабільних форм, де частка вільного ОП зросла близько на 40% ($p < 0,05$), тоді як пептидно-зв'язаний ОП мав тенденцію до зниження на 6%, поряд із цим білково-зв'язаний пул залишався практично незмінним. Співвідношення ПЗОП/ВОП зменшилося на 4,8%, що вказує на переважний приріст саме вільної фракції.

У потомства опромінених дозою 3,0 Гр тварин (група III) виявлено приріст сумарного пулу маркерів колагенового обміну у сироватці крові, який характеризується зростанням загального оксипроліну в крові 12,0% поряд із незначним збільшенням добової екскреції з сечею на 6,9% порівняно з інтактними щурятами. Фракційний склад оксипроліну змістився в бік лабільних форм, де вільний оксипролін підвищився на 39,7% ($p < 0,01$), пептидно-зв'язаний – у 2,19 рази ($p < 0,01$), тоді як білково-зв'язаний зменшився на 13,2% ($p < 0,01$) порівняно з інтактною групою щурят. Співвідношення ПЗОП/ВОП зросло на 56,0% ($p < 0,01$), що свідчить про перевагу коротколанцюгових колагенових пептидів у циркуляції (табл. 1).

У сироватці крові нащадків опромінених дозою 5,82 Гр (група IV) на фоні практично незмінного вмісту загального оксипроліну в крові спостерігалося зростання лабільних фракцій, що може відображати перерозподіл пулів або порушення ниркового кліренсу низькомолекулярних метаболітів колагену. Відмічався виразний «зсув» до катаболічних форм, де рівень вільного оксипроліну зростав на 67,2% ($p < 0,01$), пептидно-зв'язаного в 2,19 раза ($p < 0,01$), тоді як білково-зв'язаний знижувався на 21,2% ($p < 0,01$) порівняно з інтактними щурятами. У результаті чого співвідношення ПЗОП/ВОП

Таблиця 1

Вміст оксипроліну в сировотці крові щурят, народжених від опромінених різними дозами статевозрілих тварин (M ± m)

Показники	Групи тварин (n=60)			
	Контроль (n=15)	II група (n=15)	III група (n=15)	IV група (n=15)
Загальний оксипролін, мкмоль/л	118,4±5,78	124,1±5,86	132,6±5,92	118,2±5,76
Вільний оксипролін, мкмоль/л	11,8±0,31*	13,8±0,62*#	16,2±0,66*##	19,4±0,90*##
Пептидно-зв'язаний оксипролін, мкмоль/л	9,7±0,55*	10,6±0,58*	21,2±1,12*##	27,8±1,34*##
Білково-зв'язаний оксипролін, мкмоль/л	97,1±2,94*	97,2±2,96*	84,3±2,48*##	76,5±2,32*##
Пептидно-зв'язаний/ Вільний оксипролін (ПЗОП/ВОП)	0,84±0,08	0,80±0,06	1,31±0,12##	1,43±0,13#

*Примітки: * – p < 0,05 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із загальним оксипроліном у своїй групі; # – p < 0,05; ## – p < 0,01 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.*

збільшується на 70,2%, ($p < 0,05$), що підтверджує перевагу коротколанцюгових колагенових пептидів у циркуляції.

Отримані дані свідчать про те, що в потомства опромінених тварин формується виражена перебудова метаболізму оксипроліну, яка характеризується зростанням вмісту його вільної та пептидно-зв'язаної фракцій на тлі поступового зниження білково-зв'язаної. Найбільш інтенсивні зміни виявлені в III та IV групах, де показники перевищували контрольні значення в 2–3 рази або зменшувались на понад 20%, що вказує на активацію катаболічних процесів у колагеновому пулі та поглиблення структурної нестабільності сполучнотканинного матриксу.

У сироватці крові щурят, народжених від опромінених батьків, рівень аскорбінової кислоти при дозі опромінення 1,0 Гр знижувався на 8,8%, при дозі опромінення 3,0 Гр – на 29% ($p < 0,05$), а при дозі опромінення 5,82 Гр – на 49% ($p < 0,01$) відносно контролю. Екскреція аскорбінової кислоти також знижувалася та досягала статистично значущої різниці у нащадків опромінених дозою 5,82 Гр, де цей показник був меншим майже на 28% ($p < 0,01$) порівняно з інтактними щурятами.

Такі зміни відображають дефіцит аскорбінової кислоти в організмі, зменшення її доступних резервів і зниження швидкості катаболізму та виведення, що характерно для станів антиоксидантного виснаження (рис. 1).

Узагальнюючи отримані результати, можна стверджувати, що в потомства щурів, народжених від самок, опромінених у різних дозах, формується виражений дисбаланс метаболізму оксипроліну, який проявляється перерозподілом фракцій від стабільного білково-зв'язаного пулу в бік катаболічних форм – вільної та пептидно-зв'язаної. Виявлене зростання їхнього вмісту в 1,4–2,9 раза супроводжувалося паралельним зниженням концентрації білково-зв'язаного оксипроліну на 13–21%, що свідчить про активацію деградації колагенових структур і порушення рівноваги між процесами синтезу та розпаду позаклітинного матриксу. Підвищення співвідношення пептидно-зв'язаного до вільного оксипроліну в 1,6–1,7 раза підтверджує накопичення коротколанцюгових колагенових пептидів у кровотоці та посилення колагенолізу.

Додатковим патогенетичним фактором є дозозалежне зниження рівня аскорбінової кислоти в сироватці на 8,8–49% та зменшення її екскреції з сечею до 28% відносно контролю, що відображає виснаження антиоксидантних резервів і порушення забезпечення колагенсинтезу необхідними кофакторами. Такі зміни поглиблюють структурну

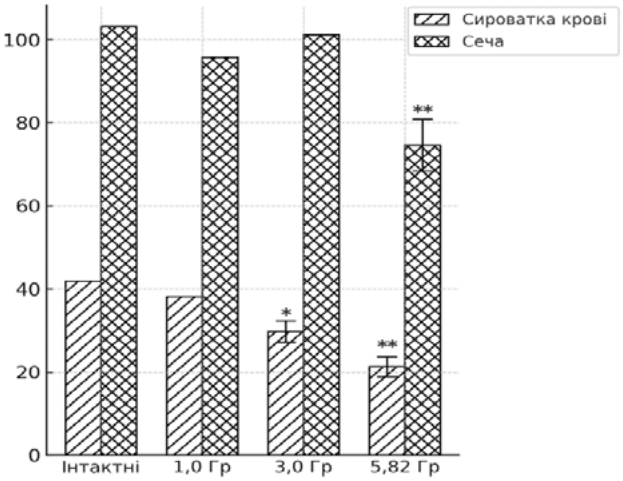

Рис. 1. Вміст аскорбінової кислоти в біологічних рідинах щурят, народжених від опромінених різними дозами тварин

*Примітки: Вміст аскорбінової кислоти в крові виражено в мкмоль/л, у сечі – нмоль/добу; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними показниками в інтактних щурят.*

нестабільність матриксу та формують умови для розвитку стійкого колагенового дисбалансу.

Висновки. Виявлені зрушення свідчать про те, що іонізуюче випромінювання в батьківських генераціях індукує в потомства вторинні патофізіологічні механізми, які реалізуються через активацію катаболізму колагену, посилення його деструкції та втрату структурної стабільності позаклітинного матриксу, дефіцит аскорбінової кислоти та виснаження антиоксидантної системи. Це визначає ключову роль оксипролінового обміну як маркера ранніх порушень стабільності позаклітинного матриксу й пояснює підвищену вразливість тканин нащадків опромінених тварин до структурно-функціональних розладів.

Із практичної точки зору виявлені зрушення оксипролінового обміну та дефіцит аскорбінової кислоти відповідають критеріям ранніх клінічно релевантних біомаркерів**,** оскільки чутливо відображають активацію колагенолізу до появи морфологічних ушкоджень, є специфічними до колагенового гомеостазу, легко визначаються в крові та сечі, що робить їх придатними для серійного моніторингу, і мають прогностичну цінність щодо ризику розвитку порушень сполучної тканини. Це обґрунтовує використання оксипроліну з урахуванням фракцій і співвідношення ПЗОП/ВОП та акскорбінової кислоти як маркерів для прогнозування й моніторингу радіаційно-індукованої дестабілізації колагенового матриксу.

Література:

1. Механізми участі фізіологічної системи сполучної тканини у формуванні патологічних процесів : дис. ... д-ра біол. наук : 14.03.04 / Павлов Сергій Борисович ; Сум. держ. ун-т. Суми, 2017. 394 с.

2. Alberts A., Moldoveanu E. T., Niculescu A. G., Grumezescu A. M. Vitamin C: a comprehensive review of its role in health, disease prevention, and therapeutic potential. *Molecules*. 2025. 30(3), 748. doi:10.3390/molecules30030748.

3. Amrenova A., Baudin C., Ostroumova E., Stephens J., Anderson R., Laurier D. Intergenerational effects of ionizing radiation: review of recent studies from human data (2018–2021). *Int J Radiat Biol.* 2024. 100(9), 1253–63. doi:10.1080/09553002.2024.2309917.

4. Brand F., Weatherall H., Shaw M., et al. Evidence for a transgenerational mutational signature from ionizing radiation exposure in humans. Sci Rep. 2025;15:20262. doi:10.1038/s41598-025-07030-5.

5. Chalecka M, Żołądź-Gajewska M, Dulińska-Litewka J, et al. The new insight into the role of hydroxyproline in metabolism of cancer cells. *Front Cell Dev Biol*. 2025. 13, 1556770. doi:10.3389/fcell.2025.1556770.

6. Demeuse J., Kapel R., Reisinger P., et al. Latest advances in structural insights and quantification techniques for type I collagen biomarkers: a path toward standardization? *Biomarker Insights*. 2025. 20, 11772719251336274. doi:10.1177/11772719251336274.

7. Dimov A. O., Stepanov G. F. Pathophysiological mechanisms of nitrogen metabolism dysregulation under the influence of ionizing radiation. *World Med Biol*. 2025. 2(92), 169–173. doi:10.26724/2079-8334-2025-2-92-169-173.

8. Grădinaru A. C., Pisoschi A. M., Negulescu G. P., et al. Vitamin C from self-sufficiency to dietary dependence: biological roles and clinical implications. *Life (Basel)*. 2025. 15(2), 238. doi:10.3390/life15020238.

9. Guerrero Quiles C., Fahy S., Bartak M., et al. Radiation-induced extracellular matrix remodelling drives prognosis and predicts radiotherapy response in muscle-invasive bladder cancer. *Front Oncol.* 2025. 15, 1616943. doi:10.3389/fonc.2025.1616943.

10. Hromadchenko A. O., Stepanov G. F., Kotiuzhynska S. H. Vitamin C and hydroxyproline as markers of radiation-induced changes in the extracellular matrix. *Odes'kyi Medychnyi Zhurnal*. 2025. (2), 23–26. doi:10.32782/2226-2008-2025-2-3.

11. Huss M., Elger T., Loibl J., et al. Urinary hydroxyproline as an inflammation-independent biomarker of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Insights*. 2024. 15(2), 35. doi:10.3390/gastroent15020035.

12. Lumbreras-Lacarra B., Ramos-Rincón J. M., Hernández-Aguado I. Methodology in diagnostic laboratory test research in clinical chemistry and clinical chemistry and laboratory medicine. *Clin Chem.* 2004. 50(3), 530–536. doi:10.1373/clinchem.2003.019786.

13. Martin E. M., Genovese F., Mischak H., et al. Association of urinary collagen type III degradation product with kidney function and fibrosis in chronic kidney disease patients. *Proteomics.* 2025. 25(11-12), e202400354. doi:10.1002/pmic.202400354.

14. Montanari J., Schwob L., Marie-Brasset A., et al. Pilot screening of potential matrikines resulting from collagen breakages through ionizing radiation. *Radiat Environ Biophys*. 2024. 63(3), 337–50. doi:10.1007/s00411-024-01086-z.

15. Ng K., Allam N., Neshatian M., et al. Effects of ionizing radiation on the biophysical properties of type I collagen fibrils. *PLoS One*. 2025. 20(4), e0319777. doi:10.1371/journal.pone.0319777.

16. Raman S., Bhattarai H. K., Oraon R. S., et al. Spectrophotometric determination of total ascorbic acid content in fruits and vegetables using 2,4-dinitrophenylhydrazine method. Int J Curr Microbiol App Sci. 2023. 12(9), 56–66. doi:10.20546/ijcmas.2023.1209.006

17. Shuryak I., Brenner D. J. Quantitative modeling of multigenerational effects of chronic ionizing radiation including non-targeted effects. *Sci Rep.* 2021. 11,4776. doi:10.1038/s41598-021-84156-2.

18. Stephens J., Amrenova A., Ostroumova E., Baudin C., Anderson R., Laurier D. A systematic review of human evidence for intergenerational radiation effects. *Int J Radiat Biol.* 2024. 100(12), 1330–63. doi:10.1080/09553002.2024.2306328.

Дата першого надходження статті до видання: 22.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 08.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

УДК 616. 248 : 616. 366 - 002] – 008. 851
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-4

Тетяна ДУДКА
кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, tetyana.dudka@bsmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-8770-8164

АНАЛІЗ ЗМІН ХОЛІНЕРГІЧНОЇ ТА АДРЕНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТОНУСУ БРОНХІВ ТА ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ ЗА КОМОРБІДНОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ХРОНІЧНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ

Мета. *Дослідити особливості змін холінергічної та адренергічної регуляції тонусу бронхів і жовчовивідних шляхів у пацієнтів із коморбідним перебігом бронхіальної астми та хронічного некаменевого холециститу, а також визначити їх взаємозв'язок із показниками функції зовнішнього дихання та нейроендокринного гомеостазу.*

Матеріали і методи. *Було проведено обстеження 92 пацієнтів, яких розподілили на чотири групи: перша група включала 30 осіб із бронхіальною астмою легкого та середнього ступеня тяжкості, у другу увійшли 30 хворих на бронхіальну астму, ускладнену коморбідним хронічним некаменевим холециститом у фазі загострення, третю групу склали 32 пацієнти з хронічним некаменевим холециститом, а контрольну групу – 30 практично здорових осіб. Для оцінки функції зовнішнього дихання використовували комп'ютерну спірографію з аналізом кривої потік–об'єм і бронходилатаційну пробу з використанням сальбутамолу. Морфофункціональний стан гепатобіліарної системи досліджували за допомогою ультразвукової діагностики. Рівень активності холінергічної системи визначали за показниками ацетилхолінестерази в сироватці крові, а стан симпато-адреналової системи оцінювали за катехоламіндепонувальною функцією еритроцитів. Визначення концентрації кортизолу в сироватці крові здійснювали методом імуноферментного аналізу. Для статистичної обробки результатів застосовувався кореляційний аналіз.*

Результати і обговорення. *У пацієнтів із бронхіальною астмою, хронічним некаменевим холециститом і їх поєднаним перебігом виявлено домінування парасимпатичної регуляції, що характеризувалося значним зниженням активності ацетилхолінестерази. Найбільш виражені зміни спостерігалися у хворих із коморбідною патологією. У осіб із бронхіальною астмою виявлено суттєве зниження катехоламіндепонувальної функції еритроцитів, яке посилювалося за наявності супутнього хронічного некаменевого холециститу, що свідчить про розвиток адренергічного дисбалансу. У всіх групах пацієнтів відзначалося зниження рівня кортизолу в сироватці крові, яке корелювало із тяжкістю бронхіальної астми та показниками об'єму форсованого видиху за першу секунду. Кореляційний аналіз продемонстрував тісну взаємозалежність між даними функції зовнішнього дихання, активністю ацетилхолінестерази, катехоламіндепонувальною функцією еритроцитів і рівнем кортизолу, а також їх зв'язок із порушеннями моторно-тонічної функції жовчного міхура та сфінктера Одді. Виражені зміни патогенетично обґрунтовують прогресування як бронхіальної астми, так і хронічного холециститу.*

Висновки. *Коморбідний перебіг бронхіальної астми та хронічного некаменевого холециститу характеризується вираженим дисбалансом у холінергічній і адренергічній системах. Це проявляється через зниження активності ацетилхолінестерази, порушення катехоламіндепонувальної функції еритроцитів і зменшення рівня кортизолу в крові. Виявлені нейроендокринні порушення мають зв'язок з інтенсивністю бронхообструкції, гіпокінетичною дисфункцією жовчного міхура та гіпертонічною дисфункцією сфінктера Одді. Такий зв'язок підкреслює важливість врахування супутніх патологій при визначенні лікувальної стратегії та прогнозуванні динаміки захворювань.*

Ключові слова: *бронхіальна астма, хронічний некаменевий холецистит, холінергічна регуляція, адренергічна регуляція, катехоламіни, ацетилхолінестераза, кортизол, коморбідність.*

Tetiana Dudka. ANALYSIS OF CHANGES IN CHOLINERGIC AND ADRENERGIC REGULATION OF BRONCHIAL TONE AND BILIARY TRACT DUE TO COMORBIDITY OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC CHOLECYSTITIS

Objective. *To investigate the changes in cholinergic and adrenergic regulation of bronchial and biliary tract tone in patients with comorbid bronchial asthma and chronic non-calculous cholecystitis, as well as to determine their relationship with pulmonary function parameters and neuroendocrine homeostasis.*

Materials and Methods. *The study involved 92 patients divided into four groups: 30 patients with mild to moderate persistent bronchial asthma (Group I), 30 patients with bronchial asthma combined with chronic non-calculous cholecystitis in the exacerbation phase (Group II), 32 patients with chronic non-calculous cholecystitis (Group III), and 30 apparently healthy individuals (control group). Pulmonary function was assessed using computer-based spirometry with analysis of the flow–volume curve and bronchodilator testing with salbutamol. The morphofunctional state of the hepatobiliary system was evaluated by ultrasound examination. Cholinergic system activity was assessed by measuring serum acetylcholinesterase activity, while the state of the sympathoadrenal system was evaluated based on the catecholamine-depositing function of erythrocytes. Serum cortisol concentration was determined using immunoassay methods. Statistical analysis included correlation analysis.*

Results and Discussion. *All patients with bronchial asthma, chronic non-calculous cholecystitis, and their combined course demonstrated a predominance of parasympathetic regulation, manifested by a significant decrease in acetylcholinesterase activity,*

© Т. Дудка, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

most pronounced in patients with comorbid pathology. A marked reduction in the catecholamine-depositing function of erythrocytes was observed in patients with bronchial asthma, which was significantly more pronounced in the presence of concomitant chronic non-calculous cholecystitis, indicating the development of adrenergic imbalance. A significant decrease in serum cortisol levels was detected in all patient groups, correlating with the severity of bronchial asthma and forced expiratory volume in one second. Correlation analysis revealed strong direct relationships between pulmonary function parameters, acetylcholinesterase activity, catecholamine-depositing function of erythrocytes, and serum cortisol levels, as well as their association with disorders of gallbladder motility and sphincter of Oddi dysfunction. These changes create pathogenetic prerequisites for the progression of both bronchial asthma and chronic cholecystitis.

Conclusions. *The comorbid course of bronchial asthma and chronic non-calculous cholecystitis is accompanied by pronounced cholinergic and adrenergic imbalance, characterized by decreased acetylcholinesterase activity, reduced catecholamine-depositing function of erythrocytes, and lower serum cortisol concentration. These neuroendocrine disturbances correlate with the degree of bronchial obstruction, hypokinetic gallbladder dysfunction, and hypertensive sphincter of Oddi dysfunction, substantiating the need to consider comorbid pathology when selecting therapeutic strategies and predicting disease course.*

Key words: *bronchial asthma, chronic non-calculous cholecystitis, cholinergic regulation, adrenergic regulation, catecholamines, acetylcholinesterase, cortisol, comorbidity.*

Вступ. Бронхіальна астма (БА) є важливою проблемою сучасної внутрішньої медицини, посідаючи провідне місце у структурі захворювань органів дихання. Це зумовлює її актуальність як в Україні, так і в усьому світі [1, 4]. Несприятлива епідеміологічна ситуація та тяжкий, неконтрольований перебіг БА часто обумовлені несвоєчасним діагностуванням хвороби на ранніх стадіях. Додатково на перебіг хвороби суттєво впливають такі чинники, як алергени, ксенобіотики, хронічні інфекційні осередки вірусного та бактеріального характеру, паразитарні інвазії, застосування побутової хімії з ферментами, надмірне та безконтрольне вживання медикаментів, активне або пасивне куріння, а також постійний стрес [3, 10].

Згідно з даними різних дослідників, комбінація бронхіальної астми та захворювань травної системи зустрічається у 8-50% випадків [4, 8]. При цьому гастроентерологічні хвороби вдвічі частіше діагностуються у пацієнтів з атопічною астмою, ніж з інфекційно-залежною формою.

У пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями легень і бронхів різні дослідники відзначають розвиток таких станів, як виразкова хвороба, ерозії шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічний гастрит, дуоденіт, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, ковзна грижа стравохідного отвору діафрагми, дуоденогастральний рефлюкс, порушення функцій печінки, а також запальні процеси в жовчовивідних шляхах і підшлунковій залозі [5]. Хронічний некаменевий холецистит (ХНХ), що поєднується з бронхіальною астмою (БА), має низку особливостей, зазначених у дослідженнях різних авторів. Зокрема, характерною є асептична природа запального процесу в жовчному міхурі (ЖМ), тісний взаємозв'язок між загостреннями ХНХ і БА. Захворювання проявляється більш уповільненим прогресуванням порівняно з перебігом астми, атиповим характером із менш вираженим больовим синдромом. Також спостерігається домінування дискінетичних явищ над запальними процесами, що призводить до формування дискінезій ЖМ за гіпокінетичним типом [7, 9]. При наявності дискінезії жовчного міхура (ЖМ) за гіпокінетичним типом, що виникає на тлі базисної терапії бронхіальної астми (БА), спостерігається загострення симптомів хронічного некаменевого холециститу (ХНХ). Використання базисної терапії, яка включає β-адреноміметики та холінолітики, сприяє посиленню проявів гіпокінетичної дискінезії жовчного міхура [2, 6]. Актуальність дослідження зумовлена зростанням поширеності коморбідного перебігу бронхіальної астми та хронічного холециститу, що супроводжується взаємообтяжувальним впливом порушень автономної нервової регуляції на тонус бронхів і жовчовивідних шляхів.

Мета дослідження. Дослідити зміни адренергічної і холінергічної регуляції тонусу бронхів та жовчного міхура у пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного некаменевого холециститу та бронхіальної астми.

Матеріал і методи. Дослідження проведено у 92 хворих: 30 хворих на БА легкого та середньої важкості персистувального перебігу (1-ша група), 30 хворих на БА легкого та середньої важкості персистувального перебігу із коморбідним ХНХ у фазі загострення (2-га група), 32 хворих на ХНХ у фазі загострення (3-тя група), контрольна група – 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку.

Функцію вентиляції легень досліджували за допомогою сучасних комп'ютерних спірографів. Рівень порушення функції зовнішнього дихання оцінювали, аналізуючи показники зі спірограми та кривої «потік-об'єм». Для цього проводили порівняння отриманих даних з нормативами, відповідними віку, статі, зросту та масі тіла пацієнтів, як до, так і після фармакологічної проби з використанням сальбутамолу. Нормальними вважали показники в межах 80-120% від належних значень. Ультразвукове дослідження печінки, жовчного міхура та підшлункової залози провели у всіх пацієнтів (100%) за допомогою ультразвукового сканера. Стан катехоламіндепонувальної функції еритроцитів вивчали за методикою Г. І. Мардара

та Д. П. Кладієнка. Активність холінергічної системи оцінювали на основі рівня активності ферменту ацетилхолінестерази (АХЕ) у сироватці крові.

Результати та їх обговорення. У всіх хворих на БА, поєднаним перебігом БА та ХНХ та ХНХ було встановлено істотне переважання парасимпатичної нервової системи, про що свідчить встановлене вірогідне зниження активності АХЕ (табл. 1) у пацієнтів з ізольованим перебігом БА у 1,4 раза (p<0,05), хворих із поєднаним перебігом БА та ХНХ – спостерігалося більш інтенсивне гальмування активності фермента – у 1,8 раза (p<0,05), і у хворих на ХНХ 3-ї групи мали місце ідентичні зміни – зниження активності АХЕ у 1,6 раза (p<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці між групами (p<0,05).

Отримані дані свідчать про те, що у пацієнтів з БА на тлі ХНХ, має місце холінергічний дисбаланс внаслідок встановленої за клінічними ознаками ваготонії, а також внаслідок гальмування активності АХЕ. Даний вегетативний фон сприяє розвитку БА, гіперсекреції слизу бронхіальними залозами, дискринії, що було встановлено у обстежених хворих, недостатності скоротливої здатності ЖМ, розвитку гіпертонічної дисфункції СО і формуванню ХНХ. Розподіл пацієнтів залежно від ступеня тяжкості БА та проведений кореляційний аналіз показали вірогідну пряму залежність ступеня тяжкості БА (за показником $ОФВ_1$) від активності АХЕ (r=0,784, p<0,05).

Аналіз проведених досліджень виявив значні зрушення КДЕ в обстежених осіб. Так, КДЕ в осіб 1 та 2-ї груп була нижчою у 1,6 та 2,4 раза відповідно (p < 0,001) від групи ПЗО, в обстежених 3-ї групи – зміни були незначні – зниження на 14,6% (p<0,05) порівняно з практично здоровими особами (таб. 1). Важливим є той факт, що у хворих 1 групи КДЕ була на 64,9% меншою, ніж у 2-й групі (p < 0,001). У хворих на БА виявлені особливості інтенсивності депонування КА залежно від наявності супровідного ХНХ. Зокрема, у хворих з ізольованим перебігом БА зареєстровано вірогідне зменшення кількості КА у перерахунку на один Ер в 1,5 раза (p<0,05). У хворих на БА із ХНХ спостерігається зменшення кількості КА в перерахунку на 1 еритроцит у середньому у 3,0 раза від норми (p<0,05), що 1,5 раза менше, ніж у пацієнтів 1-ї групи (p<0,05). Зазначені вище зміни прослідковуються у хворих 3-ї групи – має місце незначне зменшення кількості КА в одному пересічному еритроциті на 13,0% (p<0,05). Участь симпато-адреналової системи у патогенезі виникнення БА доведена, однак у пацієнтів з БА та ХНХ здатність депонування КА із приєднанням ХНХ істотно знизилась.

Дослідження концентрації кортизолу в сироватці крові у обстежених пацієнтів показало вірогідне зниження його вмісту в усіх групах спостереження (табл. 1). Зокрема, у пацієнтів 1-ї групи вміст кортизолу був нижчим від показника у ПЗО в 2,7 раза (p<0,05), пацієнтів 2-ї групи – гальмування функціонального стану кори надниркових залоз було ще інтенсивнішим – вміст кортизолу був нижчим від показника у контролі у 3,7 раза (p<0,05), у хворих 3-ї групи спостерігали максимальне зниження секреції кортизолу у 1,7 раза (p<0,05), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (табл. 1). Таким чином, одним із факторів ризику розвитку БА є істотне гальмування кортизол-синтетичної функції кори надниркових залоз. Ймовірно, це є одним із патогенетичних механізмів БА, зокрема прогресування запального процесу в бронхах, а також формування нечутливості β-адренорецепторів до впливу медіаторів симпато-адреналової системи та сприяння адренергічному дисбалансу. На підтвердження цієї гіпотези свідчать результати дослідження вмісту кортизолу в пацієнтів з поєднаним перебігом БА та ХНХ залежно від ступеня тяжкості бронхіальної астми.

Зокрема, у пацієнтів з БА II ст. концентрація кортизолу в крові була нижчою від показника у ПЗО у 2,3 раза (p<0,05), пацієнтів з БА III ст. показник був знижений у 2,8 раза (p<0,05) і у пацієнтів із БА II ст спостерігалося вірогідне максимальне зниження кортизол-синтетичної функції кори наднирників – у 3,7 раза (p<0,05) із наявністю

Таблиця 1

Показники катехоламіндепонувальної функції еритроцитів, активності ацетилхолінестерази та вмісту кортизолу в сироватці крові у хворих на бронхіальну астму із супровідним хронічним некаменевим холециститом залежно від ступеня тяжкості бронхіальної астми, (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	БА II ст., n=16	БА III ст., n=14	БА II ст. та ХНХ, n=12	БА III ст. та ХНХ, n=18
К-ть КА в 1 ер., у.о.	3,15±0,051	2,45±0,042*	1,84±0,038*/**	1,27±0,016*/**/***	0,95±0,05*/**/***/#
АХЕ, мкмоль/год/л	220,75±4,342	169,28±5,632*	132,43±3,512*/**	124,75±3,124*/**/***	118,75±2,135*/**/***/#
Кортизол нмоль/л	421,23±12,451	184,15±8,213*	153,35±9,024*/**	132,89±8,385*/**/***	105,14±6,115*/**/***/#

*Примітка: * – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб; ** – відмінності вірогідні у порівнянні з показником у хворих на БА II ст; *** – відмінності вірогідні у порівнянні з показником у хворих на БА III ст.; # – відмінності вірогідні у порівнянні з показником у хворих на БА II ст. із ХНХ.*

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції між показниками катехоламіндепонувальної функції еритроцитів, активністю ацетилхолінестерази, вмістом кортизолу в крові та показниками функції зовнішнього дихання, морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на бронхіальну астму і хронічний некаменевий холецистит

Показник і група хворих	Коефіцієнт кореляції	Значення Р
$ОФВ_1$-КДЕ	0,732	< 0,01
$ОФВ_1$-АХЕ	0,628	< 0,01
$ОФВ_1$-кортизол	0,833	< 0,01
КДЕ-КС ЖМ	0,627	< 0,01
КДЕ-НЖ	0,613	< 0,01
КДЕ-ХХК	0,525	< 0,01
АХЕ-тривалість 2-ї фази ЖВ	-0,836	< 0,01
АХЕ- ХХК	0,738	< 0,01
Вміст кортизолу в крові- вміст сіалових кислот в жовчі	-0,725	< 0,01

вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$). Проведений кореляційний аналіз вказує на наявність прямого значної сили кореляційного зв'язку між показником $ОФВ_1$ та вмістом кортизолу в крові у хворих на БА із супровідним ХНХ ($r=-0,725$, $p<0,05$). Таким чином, у обстежених пацієнтів встановлено істотне гальмування синтезу та зниження вмісту в крові кортизолу, що корелює із ступенем тяжкості БА і є фактором ризику прогресування запального процесу в ЖМ.

У таблиці 2 наведено матрицю кореляційних зв'язків між показниками КДЕ, активністю АХЕ, вмістом кортизолу в крові та показниками функції зовнішнього дихання, морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на БА і ХНХ.

Як показують статистичні дані, встановлено щільний прямий кореляційний зв'язок між показниками $ОФВ_1$ та вмістом кортизолу в крові, активністю АХЕ та КДЕ, тобто сприятливим тлом відносно розвитку БА та ХНХ є недостатність надниркових залоз (дефіцит у крові кортизолу), зниження активності АХЕ, що сприяє підсиленню ваготонії, а також наростаюча резистетність до КА (зниження КДЕ). У сильній взаємозалежності також корелюють показники КДЕ із скоротливою здатністю ЖМ, НЖ, ХХК. Встановлена обернено пропорційна залежність між показниками активності АХЕ та тривалістю спазму СО під час 2-ї фази ЖВ, а також пряма взаємозалежність між активністю АХЕ та ХХК, що доводить походження зазначених розладів внаслідок ваготонії. Встановлений негативний кореляційний взаємозв'язок між показником вмісту кортизолу в крові та вмістом сіалових кислот вказує на безпосереднє патогенетичне підґрунтя розвитку запальних змін в ЖМ та бронхах.

Висновки. Основою порушення регуляторних нейро-ендокринних та паракринних механізмів, які сприяють розвитку й прогресуванню бронхіальної астми, є холінергічний дисбаланс, що проявляється зниженням активності ацетилхолінестерази в крові, а також гіпертонічна дисфункція сфінктера Одді. До інших важливих факторів належать адренергічний дисбаланс, зокрема зменшення ступеня зворотності бронхоспазму при застосуванні інгаляцій β-адреноміметиків у разі коморбідного перебігу захворювання (12-13% на противагу 16-23% при ізольованому перебігу бронхіальної астми), а також зниження катехоламіндепонувальної функції еритроцитів. Ці зміни супроводжуються гіпокінетичною дисфункцією жовчного міхура та порушеннями в роботі кори надниркових, зокрема зменшенням концентрації кортизолу в крові. Усі зазначені механізми є сприятливими для розвитку і прогресування хронічного холециститу, який часто співіснує із гіпокінетичною дисфункцією жовчного міхура.

Література:

1. Величко В. І, Бажора Я. І., Данильчук Г. О. Поширеність коморбідних станів та модифікованих факторів ризику у пацієнтів з бронхіальною астмою. *Сімейна медицина*. 2019. 1(81), 119–122.

2. Крилач О. І. Патофізіологічні зв'язки між шлунково-кишковою та дихальною системами при хронічних захворюваннях: діагностичні та терапевтичні виклики. *Астма та алергія*. 2025. 24(4), 53–70. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-4-53-70

3. Фещенко Ю. І., Курик Л. М., Примушко Н. А., Канарський О. А., Турчина І. П., Крилач О. І. Клінічні особливості бронхіальної астми у хворих із коморбідною патологією органів травлення. *Астма та алергія*. 2023. № 1. С. 17–27. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/astm_2023_1_4.

4. Ahn, Kwangmi et al. Mendelian Randomization Analysis Reveals a Complex Genetic Interplay among Atopic Dermatitis, Asthma, and Gastroesophageal Reflux Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2023. Vol. 207,2, 130–137. doi:10.1164/rccm.202205-0951OC

5. Baljet E., Luijks H., van den Bemt L., Schermer T. R. Chronic comorbid conditions and asthma exacerbation occurrence in a general population sample. *NPJ primary care respiratory medicine*, 2023. 33(1), 29. https://doi.org/10.1038/s41533-023-00350-x

6. Kankaanranta, Hannu et al. Comorbidity Burden in Severe and Nonsevere Asthma: A Nationwide Observational Study (FINASTHMA). *The journal of allergy and clinical immunology.* In practice. 2024. vol. 12,1, 135–145. e9. doi:10.1016/j.jaip.2023.09.034

7. Kim J.-H., Park B.Y., et al. Comorbidities associated with adult asthma according to severity: analysis of NHISS data. *Journal of Thoracic Disease*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 1142–1158. DOI: 10.21037/jtd-24-1531.

8. Leblanc, Normand. β-Adrenergic Receptor Antagonism of Cholinergic Stimulation of Airway Smooth Muscle Contraction: An Old Receptor Requires a Fresh Look. Function (Oxford, England) vol. 4,2 zqad006. 2023, doi:10.1093/function/zqad006.

9. Listyoko A. S., Okazaki R., Harada T., Inui G., Yamasaki A. Exploring the association between asthma and chronic comorbidities: impact on clinical outcomes. Frontiers in medicine, 2024. 11, 1305638. https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1305638

10. Maselli D. J., Sherratt J., Adams S. G. Comorbidities and multimorbidity in asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*, 2025. 31(3), 270–278. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000001162

Дата першого надходження статті до видання: 24.11.2025
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 08.12.2025
Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

УДК 616.37-002.2-06:616.24-007.272]-018.74:577.152.34
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-5

Інна ДУДКА
кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, dudka.inna@bsmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-9941-1878

Оксана ХУХЛІНА
доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, oksanakhukhlina@bsmu.edu.ua
ORCID: *0000-0002-1086-2785*

Тетяна ДУДКА
кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, tetyana.dudka@bsmu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-8770-8164

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗМІН У ПРОТЕОЛІТИЧНІЙ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНІЙ СИСТЕМІ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Хронічний панкреатит (ХП) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) при їх ізольованому перебігу характеризуються протилежними порушеннями гемостазу. Для загострення ХП із синдромом гіперферментемії властива активація протеолізу та розвиток гіпокоагуляції, тоді як загострення ХОЗЛ супроводжується схильністю до гіперкоагуляції. Це підсилює вплив гіпоксії на органи, включаючи підшлункову залозу. Можливо, коморбідний перебіг ХП та ХОЗЛ посилює клінічну симптоматику обох захворювань і сприяє частішим рецидивам патологічного процесу через зміни в системі гемокоагуляції.

Матеріал та методи дослідження. *Проведено проспективне когортне дослідження із аналізом медичних карт стаціонарних хворих 305 пацієнтів. Для дослідження сформовано три групи: I група – 96 осіб з ізольованим перебігом ХП, II група – 116 хворих на ХП із коморбідним ХОЗЛ, III група – 93 хворих на ізольоване ХОЗЛ. Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб (ПЗО).*

Результати дослідження. *Аналіз отриманих результатів показав, що для хворих на ХП як з ізольованим перебігом, так і за коморбідності з ХОЗЛ характерне підвищення реакцій протеолізу. Інтенсивність лізису азоальбуміну у хворих I та II груп у 1,8 раза ($p<0,05$) перевищувала таку в ПЗО, у хворих III групи – у 1,3 раза ($p<0,05$). У пацієнтів I та II груп інтенсивність лізису колагену у 1,9 раза ($p<0,05$) перевищував такий у ПЗО, у пацієнтів III групи – у 1,5 раза ($p<0,05$). Показник сумарної активності плазми крові у пацієнтів II та III груп ($p<0,05$) у 1,2 раза був нижчим від ПЗО, а у пацієнтів I групи – мав лише тенденцію до зниження ($p<0,05$). Фібринолітична активність плазми у хворих I групи у 1,3 раза була нижчою від ПЗО ($p<0,05$), у хворих II групи – у 1,7 раза, у хворих III групи – у 2,1 раза відповідно ($p<0,05$). При цьому спостерігалося компенсаторне зростання неферментативної активності плазми: у I та II групах – у 1,5 раза у порівнянні з ПЗО ($p<0,05$), у III групі – у 1,6 раза ($p<0,05$). У пацієнтів I групи спостерігалося зниження стабільних метаболітів NO крові у 1,4 раза ($p<0,05$) у порівнянні з ПЗО. При цьому для хворих II та III групи характерним було вірогідне підвищення нітритів/нітратів у крові відповідно у 1,6 та 1,5 раза ($p<0,05$) у порівнянні з ПЗО. У хворих I групи вміст ендотеліну-1 у крові перевищив показник у ПЗО в 2,2 раза ($p<0,05$), у хворих II групи – у 3,1 раза ($p<0,05$), у хворих III групи – перевищення склало у 2,8 раза ($p<0,05$). Проведене дослідження кількості циркулюючих ендотеліоцитів у крові вказує на істотне зростання кількості останніх в усіх групах хворих: відповідно в I, II, III групах – у 1,7, 1,9 та 1,5 раза ($p<0,05$).*

Висновки. *У хворих на ХП із ХОЗЛ встановлено зниження фібринолітичного потенціалу плазми крові, посилення процесів протеолізу низько- та високомолекулярних білків, гальмування процесів колагенолізу, істотну дисфункцію ендотелію, що супроводжується гіперпродукцією NO із активацією нітрозитивного стресу, підвищенням вмісту в крові ендотеліну-1 та істотне зростання кількості циркулюючих ендотеліоцитів. Це створює умови для формування з одної точки зору – гіперкоагуляційного синдрому, з іншого – посилення пошкоджуючого потенціалу щодо ураження ацинарного епітелію та ендотелію судин.*

Ключові слова: *хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, плазмовий протеоліз, фібриноліз, ендотелій.*

© І. Дудка, О. Хухліна, Т. Дудка, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

Inna Dudka, Oksana Khukhlina, Tetiana Dudka. INTERRELATION OF CHANGES IN THE PROTEOLYTIC AND FIBRINOLYTIC SYSTEMS AND THEIR IMPACT ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN THE COMBINED COURSE OF CHRONIC PANCREATITIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Chronic pancreatitis (CP) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), when occurring independently, are characterized by opposite disruptions in hemostasis. Exacerbation of CP with hyperenzymemia syndrome typically manifests as proteolysis activation and hypocoagulation, while COPD exacerbation is marked by a predisposition to hypercoagulation. This amplifies the impact of hypoxia on various organs, including the pancreas. It is possible that the comorbid course of CP and COPD exacerbates the clinical presentation of both conditions and increases the frequency of pathological process recurrences due to changes in the hemostatic system.

Materials and methods. *A prospective cohort study was conducted, analyzing the medical records of 305 hospitalized patients. Participants were divided into three groups: Group I included 96 patients with isolated CP; Group II consisted of 116 patients with CP and comorbid COPD; and Group III comprised 93 patients with isolated COPD. A control group included 30 practically healthy individuals (PHI).*

Results. *The analysis revealed that patients with CP, both in isolation and when comorbid with COPD, exhibited increased proteolytic activity. Azocolytic activity in Groups I and II was 1.8 times higher ($p<0.05$) compared to PHIs, while in Group III, it was 1.3 times higher ($p<0.05$). Collagen lysis intensity was observed at levels 1.9 times higher for Groups I and II ($p<0.05$) than PHIs, while in Group III it was 1.5 times higher ($p<0.05$). The total plasma activity in Groups II and III was 1.2 times lower than in PHIs ($p<0.05$), whereas this parameter in Group I showed only a tendency toward a decrease ($p<0.05$). Plasma enzymatic activity in Group I was 1.3 times lower than PHIs ($p<0.05$), while it was decreased by 1.7 times in Group II and by 2.1 times in Group III ($p<0.05$). At the same time, there was compensatory growth in plasma non-enzymatic activity: in Groups I and II, this increased 1.5 times compared to PHIs ($p<0.05$), while in Group III, it increased by 1.6 times ($p<0.05$). Patients in Group I experienced a 1.4-fold reduction ($p<0.05$) in stable blood NO metabolites compared to PHIs, while Groups II and III showed a significant increase in blood nitrites/nitrates – 1.6 times and 1.5 times, respectively ($p<0.05$). The endothelin-1 blood content exceeded PHI levels by 2.2 times in Group I ($p<0.05$), 3.1 times in Group II ($p<0.05$), and 2.8 times in Group III ($p<0.05$). Analysis of circulating endothelial cells revealed their significant increase across all patient groups: in Groups I, II, and III, their count rose by 1.7, 1.9, and 1.5 times, respectively ($p<0.05$).*

Conclusions. *Patients with CP and comorbid COPD demonstrated reduced fibrinolytic potential of plasma, intensified proteolysis of low- and high-molecular-weight proteins, inhibited collagenolysis, marked endothelial dysfunction, hyperproduction of NO with activation of nitrosative stress, increased levels of endothelin-1, and a significant rise in circulating endothelial cells. These changes create conditions for the development of hypercoagulation syndrome on one hand, while on the other they exacerbate the damaging impact on acinar epithelium and vascular endothelium.*

Key words: *chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, plasma proteolysis, fibrinolysis, endothelium.*

Вступ. Проблема ведення пацієнтів із загостренням хронічного панкреатиту (ХП) у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) є важливим напрямом сучасної медицини через значну поширеність цієї коморбідності, яка становить від 12% до 18% [8, 9, 17, 19]. Дослідники вивчають численні патогенетичні механізми, що лежать в основі взаємодії між загостреннями цих двох патологій. Серед ключових факторів виділяється хронічна гіпоксія, зумовлена ХОЗЛ, підвищення рівнів оксидантного та нітрозативного стресу на тлі виснаження антиоксидантної системи захисту, ендогенна інтоксикація, активація системного запалення та порушення протеолізу [6, 18]. Медіатори запального процесу відіграють провідну роль у розвитку загострень хронічних захворювань. У пацієнтів із зазначеними станами наявне порушення у роботі системи імунорегуляції, яке проявляється через збільшення концентрації білків гострої фази, таких як С-реактивний білок, церулоплазмін, феритин, гаптоглобін, фібриноген тощо [10, 21]. Зростання вмісту цих сполук у крові, зумовлений активацією патологічного процесу, характерний для клінічних загострень як ХОЗЛ, так і ХП, що супроводжується ушкодженням тканин і органів. Водночас ХП і ХОЗЛ при ізольованому перебігу характеризуються різноспрямованими порушеннями гемостазу. Для загострень ХП зі синдромом гіперферментемії типовим є активування процесів протеолізу та розвиток гіпокоагуляційного стану. Протилежна ситуація спостерігається при загострені ХОЗЛ – внаслідок схильності до гіперкоагуляції посилюється негативний вплив гіпоксії на органи, зокрема на функцію підшлункової залози (ПЗ) [18, 20]. Імовірно, коморбідний перебіг ХОЗЛ і ХП здатен посилювати вираженість клінічної картини обох розладів та сприяти частішим рецидивам захворювань через дисбаланс у системі гемокоагуляції [7]. У пацієнтів із ХОЗЛ в умовах хронічної гіпоксії та накопичення вільних радикалів і токсичних продуктів метаболізму в крові відбувається стимуляція виділення біологічно активних сполук, що підвищує загальний коагуляційний потенціал крові [16]. Зазначений процес може частково компенсуватися збільшенням активності неферментативного фібринолізу. Однак функціональний стан ендотелію, особливості активності фібринолізу і протеолізу у пацієнтів із коморбідним перебігом ХП та ХОЗЛ залишаються недостатньо дослідженими, що визначає необхідність подальших наукових пошуків у цьому напрямі.

Метою дослідження було встановити стан парметрів плазмового протеолізу, фібринолізу, функціональний стан едотелію у хворих на ХП за коморбідності з ХОЗЛ.

Матеріал та методи дослідження. Проведено проспективне когортне дослідження із аналізом медичних карт стаціонарних хворих 305 пацієнтів.

Першу (І) групу хворих склали 96 осіб з ізольованим перебігом ХП, змішаної етіології у фазі загострення середньої важкості, другу групу (ІІ групу) склали 116 хворих на ХП із коморбідним ХОЗЛ група Е, третю групу (ІІІ групу) склали 93 хворих на ізольоване ХОЗЛ група Е. Середній вік пацієнтів становив (51,3 ± 3,14) роки. Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб (ПЗО).

Діагноз ХП встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті» на підставі класичних клінічних, ультрасонографічних, біохімічних методів [5], з урахуванням Наказу МОЗ України № 1204 від 04.07.2023. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит» [4]. Ступінь зовнішньосекреторної недостатності ПЗ вивчали за даними опитувальника Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnair (PEI-Q) (2018) [14].

Діагностику та лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з рекомендаціями клінічних настанов (Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013. із урахуванням Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах: Хронічне обструктивне захворювання легень, 2020) [1]. Належність до груп А, В, Е хворих на ХОЗЛ оцінювали згідно зі шкалою оцінки тяжкості ХОЗЛ за ABE (GOLD 2023) [11].

У дослідженні також використовували дані клінічного аналізу крові, біохімічного дослідження вмісту маркерів синдрому відхилення ферментів ПЗ у кров (за активністю альфа-амілази крові) за загальноприйнятими методиками, вмісту еластази-1 у калі, вмісту ендотеліну-1 (ЕТ-1) в крові методом ІФА на імуноферментному аналізаторі «Labsystems Multiskan MS» (Нідерланди) [3].

У хворих на ХП із ХОЗЛ оцінювали показники стану системи фібринолізу шляхом дослідження сумарної (СФА), ферментативної (ФФА) та неферментативної (НФА) активності плазми, протеолітичної активності плазми крові за активністю лізису низькомолекулярних білків – ІЛАА (лізис азоальбуміну), високомолекулярних білків – ІЛАК (лізис азоказеїну), лізисом колагену – ІЛК (лізис азоколу), функціонального стану едотелію за вмістом в крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) – нітритів/нітратів, вмістом в крові ендотеліну-1 (ЕТ-1), кількістю циркулюючих ендотеліоцитів (КЦЕ) стандартними методами з використанням наборів реагентів від ТОВ «Даниш» (Львів) [3].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду дослідження та типу отриманих числових даних. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Вілка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнього арифметичного значення (М) і стандартного відхилення (SD), дискретні величини – у вигляді абсолютних та відносних частот (відсоток спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента або F-критерію Фішера. Різницю $p < 0,05$ вважали статистично значущою. Для оцінки ступеня залежності між змінними використовували кореляційний аналіз Пірсона у випадку параметричного розподілу та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, який відрізнявся від нормального [2]. Статистичну та графічну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакетів програм StatSoft Statistica 10.0.1011 Enterprise edition (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження. Аналіз отриманих результатів показав, що для хворих на ХП як з ізольованим перебігом, так і за коморбідності з ХОЗЛ характерне підвищення реакцій протеолізу. У хворих дослідних груп встановлено статистично достовірне підвищення ІЛАА та ІЛАК ($p<0,05$) (табл. 1). Так, ІЛАА у хворих І та ІІ груп у 1,8 раза ($p<0,05$) перевищувала таку в ПЗО, у хворих ІІІ групи активація протеолізу протікала менш інтенсивно – у 1,3 раза ($p<0,05$) відповідно. Щодо ІЛАК спостерігалася подібна тенденція: у пацієнтів І та ІІ груп вказаний показник у 1,9 раза ($p<0,05$) перевищував такий у ПЗО, у пацієнтів ІІІ групи – у 1,5 раза ($p<0,05$). При цьому показник ІЛК у хворих І групи не змінювався ($p>0,05$), у хворих ІІ групи вірогідно зріс у 1,2 раза ($p<0,05$), у пацієнтів ІІІ групи цей показник був нижчим за показник у ПЗО у 1,3 раза ($p<0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$).

Аналізуючи зміни вищевказаних показників у хворих І та ІІ груп, можна зазначити більш виражену активацію системи реакцій необмеженого протеолізу в осіб І та ІІ груп, як високо-, так і низькомолекулярних білків ($p<0,05$), що свідчить про високу частку ХП у фазі загострення при такій коморбідності. Щодо ІЛК, то у хворих ІІ групи колагенолітична активність плазми була підвищена, а у пацієнтів ІІІ групи виявлено статистично достовірне ($p<0,05$) пригнічення колагенолізу (у 1,3 раза) у порівнянні з ПЗО (табл. 1), що вказує на істотну активність фіброзувальних реакцій в легеневій тканині на тлі ХОЗЛ.

Такі зміни в системі протеїназно-інгібіторної регуляції у хворих на ХП, а також на ХП із ХОЗЛ можна пояснити декомпенсованим оксидативним стресом, характерним для ХП, що призводить

Таблиця 1

Стан системи фібринолізу та протеолізу, гомеостазу монооксиду нітрогену (нітритів/нітратів), вмісту в крові ЕТ-1, кількості циркулюючих ендотеліоцитів (КЦЕ) у хворих на ХП, ХОЗЛ та за їх коморбідності, (M±m)

Показник, од. вимірювання	ПЗО (n=30)	Групи обстежених хворих		
		ХП, I група (n=96)	ХП + ХОЗЛ, II група (n=116)	ХОЗЛ, III група (n=93)
Інтенсивність лізису АА, E_{440}/мл×год	2,43±0,12	4,42±0,16*	4,36±0,11*	3,15±0,15*/**/***
Лізис АК, E_{440}/мл×год	2,13±0,11	4,23±0,18*	4,17±0,03*	3,29±0,11*/**/***
Лізис азоколу, Е440/мл×год	0,85±0,05	0,93±0,01	0,98±0,01*	0,64±0,01*/**/***
СФА, E_{440}/мл×год	1,73±0,03	1,68±0,02	1,45±0,01*/**	1,39±0,01*/**/***
ФФА, E_{440}/мл×год	1,24±0,02	0,94±0,01*	0,72±0,03*/**	0,60±0,03*/**/***
НФА, E_{440}/мл×год	0,49±0,02	0,74±0,004*	0,73±0,01*	0,79±0,01*/**/***
Нітрити/нітрати, ммоль/л	15,52±1,45	11,39±1,09*	24,12±1,13*/**	22,75±1,22*/**
ЕТ-1, пмоль/л	6,18±0,43	13,68±0,24*	19,25±0,21*/**	17,34±0,33*/**/***
КЦЕ×10^4/л	3,05±0,11	5,23 ± 0,14*	5,76±0,16*	4,52±0,12*/**/***

*Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p<0,05); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХП (p<0,05); *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХП + ХОЗЛ (p<0,05).*

до переважання процесів катаболізму структурних та транспортних протеїнів і є потужним фактором пошкодження, значної активації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів мембран ацинарного епітелію з пошкодженням лізосом і виходом лізосомальних гідролаз у системний кровообіг, синдромом відхилення панкреатичних ферментів у кров у фазі загострення ХП, дисбалансом в системі тканинних та плазмових інгібіторів протеїназ [15]. Крім того, процеси протеолізу відіграють значну роль у роботі згортальної системи крові та фібринолізу, активації калікреїн-кінінової системи, системи регуляторних пептидів тощо. Активізація процесів протеолізу з одного боку сприяє зниженню коагуляційних властивостей крові, але, водночас, вона створює умови для збільшення в'язкості пристінкового шару плазми в дрібних капілярах і підвищення концентрації в плазмі речовин, які підсилюють агрегаційну здатність формених елементів крові, сприяючи синдрому гіперкуагуляції [12, 22].

Аналіз результатів проведених досліджень свідчить, що для хворих на ХП за коморбідності з ХОЗЛ та за ізольованого ХОЗЛ характерне достовірне зниження СФА (p<0,05) внаслідок зниження функціонування її ферментативної ланки (p<0,05) (табл. 1). Так, показник СФА у пацієнтів II та III груп (p<0,05) у 1,2 раза був нижчим від ПЗО, а у пацієнтів I групи – мав лише тенденцію до зниження (p<0,05). ФФА у хворих I групи у 1,3 раза була нижчою від ПЗО (p<0,05), у хворих II групи – у 1,7 раза, у хворих III групи – у 2,1 раза відповідно (p<0,05). При цьому спостерігалося компенсаторне зростання НФА: у I та II групах – у 1,5 раза у порівнянні з ПЗО (p<0,05), у III групі – у 1,6 раза (p<0,05). Виявлене в обстежених хворих на ХП та ХОЗЛ зниження СФА, що відбувається переважно за рахунок ФФА, вказує на пригнічення загального фібринолізу плазми крові. Названі зміни є особливо актуальними в контексті ізольованого ХОЗЛ, а також за умов коморбідності ХП та ХОЗЛ, оскільки створюються сприятливі умови для формування мікротромбів з подальшим прогресування розладів мікроциркуляції, легеневої гіпертензії, гіпоксії та виникнення дистрофічних змін в органах, у тому числі в ПЗ [13].

Вивчення маркерів функціонального стану ендотелію за вмістом стабільних метаболітів NO крові показало різноспрямований характер змін зазначеного показника в осіб з ізольованим перебігом ХП та за коморбідності ХП із ХОЗЛ. Так, у пацієнтів I групи спостерігалося зниження цього показника у 1,4 раза (p<0,05) у порівнянні з ПЗО. При цьому для хворих II та III групи характерним було вірогідне підвищення нітритів/нітратів у крові відповідно у 1,6 та 1,5 раза (p<0,05) у порівнянні з ПЗО. Така різноспрямованість змін вмісту NO в обстежених хворих пояснюється тим, що при ізольованому перебігу ХП на тлі дистрофічних змін ацинарного епітелію, ендотелію ПЗ та запального процесу в ПЗ формується дефіцит NO, ймовірно, пов'язаний з гальмуванням активності ендотеліальної NO-синтази. Він сприяє прогресуванню запальних, гемокоагуляційних, гемодинамічних розладів, що призводять до формування хронічного стану «ішемії-реперфузії» ПЗ, сприяє підсиленню процесів ПОЛ, прогресуванню ХП, активації фіброзувальних реакцій у ПЗ.

За коморбідності ХОЗЛ із ХП та при ізольованому ХОЗЛ зростає продукція NO внаслідок активації індуцибельної NO-синтази. При надлишковій продукції NO у результаті його взаємодії

з супероксиданіоном утворюється токсичний пероксинітрит ($NOOO^-$), який має низку цитотоксичних ефектів: активація оксидативного стресу, нітрозитивного стресу з ушкодженням клітинних мембран, гальмування мітохондріального дихання, індукція апоптозу. Патологічна гіперпродукція NO ендотеліем та лейкоцитами запальних інфільтратів у ПЗ та легенях сприяє розвитку нітрозитивного стресу, суттєвого венозного застою у ПЗ та легенях, формуванню легеневої гіпертензії.

Зростання інтенсивності нітрозитивного стресу супроводжується істотним зростанням вмісту в крові ЕТ-1 в усіх групах спостереження (див. табл. 1). Так, у хворих І групи вміст ЕТ-1 перевищив показник у ПЗО в 2,2 раза ($p<0,05$), у хворих ІІ групи – у 3,1 раза ($p<0,05$), у хворих ІІІ групи – перевищення склало у 2,8 раза ($p<0,05$). Вказані результати дослідження можна пояснити вираженою ендотеліальною дисфункцією, що формується внаслідок підвищеної десквамації судинного ендотелію. Проведене дослідження кількості циркулюючих ендотеліоцитів у крові вказує на істотне зростання кількості останніх в усіх групах хворих: відповідно в І, ІІ, ІІІ групах – у 1,7, 1,9 та 1,5 раза ($p<0,05$).

Висновки. За коморбідного перебігу ХП та ХОЗЛ встановлено зниження фібринолітичного потенціалу плазми крові (СФА ($p<0,05$), ФФА ($p<0,05$), посилення процесів протеолізу низько- та високомолекулярних білків ($p<0,05$), гальмування процесів колагенолізу ($p<0,05$), а також істотну дисфункцію ендотелію, що супроводжується гіперпродукцією NO із активацією нітрозитивного стресу ($p<0,05$), підвищенням вмісту в крові ендотеліну-1 ($p<0,05$) та істотне зростання кількості циркулюючих ендотеліоцитів ($p<0,05$)). Вказані зміни створюють умови для формування з одної точки зору – гіперкоагуляційного синдрому, з іншого – посилення пошкоджуючого потенціалу щодо ураження ацинарного епітелію та ендотелію судин.

Література:

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень». Київ: Національна академія медичних наук України. 2020. 69 с. URL: https://bit.ly/43Kj1h5
2. Гур'янов В. Г., Лях Ю. Є., Парій В. Д., Короткий О. В., Чалий О. В., Чалий К. О., Цехмістер Я. В. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics). К.: Вістка; 2018. 208 с. URL: https://is.gd/jmRHPf
3. Магаляс В. М., Міхеєв А. О., Роговий Ю. Є., Щербініна А. В., Турчинець Т. Г., Чіпко Т. М. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. Чернівці: БДМА; 2001. 42 с. URL: https://is.gd/IdZWBF
4. Наказ МОЗ України № 1204 від 4.07.2023. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги "Хронічний панкреатит"». URL: https://bit.ly/43NJeeE
5. Наказ МОЗ України № 638 від 10.09.2014. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації "Хронічний панкреатит"». URL: https://bit.ly/4jTsg3q
6. Хухліна О. С., Дудка І. В., Дудка Т. В. Особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2024. 17(1), 52–9. https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.295344
7. Яковлєва В. Г. Особливості порушень коагуляційної ланки гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Медичні перспективи*. 2015. 20(3), 56–60. https://doi.org/10.26641/2307-0404.2015.3.53133
8. Beyer G.,·Habtezion A., Werner J., Lerch M., Mayerle J. Chronic pancreatitis. *The Lancet*. 2020. 396(10249), 499–512. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31318-0
9. Cai Q. Y., Tan K., Zhang X. L., Han X., Pan J. P., Huang Z. Y., Tang C. W., Li J. Incidence, prevalence, and comorbidities of chronic pancreatitis: A 7-year population-based study. *World J Gastroenterol*. 2023. 29(30), 4671–84. https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i30.4671
10. Ge P., Luo Y., Okoye C. S., Chen H., Liu J., Zhang G., Xu C., Chen H. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: A troublesome trio for acute pancreatitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020. 132, 110770. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110770
11. GOLD 2022 report «Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)» 2023. URL: https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/
12. Gui M., Zhao B., Huang J., Chen E., Qu H., Mao E. Pathogenesis and therapy of coagulation disorders in severe acute pancreatitis. *J. Inflamm. Res.* 2023. 16, 57–67. https://doi.org/10.2147/JIR.S388216
13. Ibatova Sh. M., Mamatkulova F. Kh. Study of the parameters of the blood hemostasis system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *EMRP.* 2023. 24, 25–30. URL: https://geniusjournals.org/index.php/emrp/article/view/4928
14. Janssen-van Solingen G. User manual for the pancreatic exocrine insufficiency questionnaire (PEI-Q) clinical practice version. Adelphi Values UK, 2018. 12 p. URL: https://acarepro.abbott.com/wp-content/uploads/2022/08/60937.pdf
15. Khorunzhaya V., Dorofeyev A., Chorostowska-Wynimko J., Rozy A., Struniawski R. The prognostic importance of the protease-antiprotease imbalance in development of chronic obstructive pulmonary disease comorbid with chronic pancreatitis. *European Respiratory Journal*. 2015. 46(59), PA658. https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA658
16. Khukhlina O., Dudka I., Dudka T. Oxidative and nitrosative stress – the leading mechanisms of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease interaction and inducers of their progression. *Gastroenterology*. 2023. 57(4), 195–200. https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.4.2023.567
17. Liu D., Wen L., Wang Z., Hai Y., Yang D., Zhang Y., Bai M., Song B., Wang Y. The mechanism of lung and intestinal injury in acute pancreatitis: a review. *Front. Med*. 2022. 9, 904078. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.904078

18. Liu Z., Li J., Chen T., Zhao X., Chen Q., Xiao L., Peng Z., Zhang H. Association between dietary antioxidant levels and chronic obstructive pulmonary disease: a mediation analysis of inflammatory factors. *Front Immunol*. 2024. 14, 1310399. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1310399

19. Ruvuna L., Sood A. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2020. 41(3), 315–27. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.05.002

20. Saienko V., Konopkina L. The systemic inflammation and factors of coagulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Respiratory Journal*. 2014. 44(58), P4732. URL: https://publications.ersnet.org/content/erj/44/suppl58/p4732

21. Samanta J., Singh S., Arora S., Muktesh G., Aggarwal A., Dhaka N., et al. Cytokine profile in prediction of acute lung injury in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018. 18, 878–84. https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.10.006

22. Walia D., Saraya A., Gunjan D. Vascular complications of chronic pancreatitis and its management. *World J Gastrointest Surg*. 2023. 15(8), 1574–90. https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i8.1574

Дата першого надходження статті до видання: 24.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 08.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

УДК 616.831-001.31-06:616.89-008.454-008.441.13-057.36
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-6

Божена ЗАДОРОЖНА
докторка медичних наук, професорка кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», bozhenazadorozhna@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6717-5233

Володимир ШЕВАГА
доктор медичних наук, професор кафедри неврології, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
ORCID: 0000-0003-2402-1829

Андрій ЗАДОРОЖНИЙ
кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
ORCID: 0000-0002-1116-2836

Мирослава СЕМЧИШИН
докторка медичних наук, лікарка з функціональної діагностики кампусу імені Івана Огієнка Університетської лікарні, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
ORCID: 0000-0003-3761-2927

ПІСЛЯТРАВМАТИЧНІ ДЕПРЕСИВНІ ТА КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ІЗ БОЙОВИМ ДОСВІДОМ ПІСЛЯ ЛЕГКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Актуальність. *Черепно-мозкова травма легкого ступеня тяжкості є найбільш поширеним видом нейротравми серед військовослужбовців із досвідом бойових дій та часто супроводжується тривалими післятравматичними психоемоційними і когнітивними порушеннями. Особливу клінічну значущість мають депресивні розлади, які негативно впливають на перебіг відновлення та ефективність реабілітації.*

Мета. *Оцінити характер і вираженість післятравматичних психоемоційних і когнітивних порушень та встановити кореляційні взаємозв'язки між депресивними проявами, клінічними та соціально-психологічними чинниками у військовослужбовців із бойовим досвідом після закритої черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості.*

Матеріали і методи. *Обстежено 144 військовослужбовці чоловічої статі віком 20–55 років із досвідом бойових дій, які перенесли струс головного мозку. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Оцінку психоемоційного стану проводили з використанням шкал Гамільтона, Бека, Спілбергера–Ханіна та шкали САН. Когнітивні функції визначали за шкалою MMSE, якість життя – за бальною шкалою. Статистичний аналіз включав параметричні та непараметричні методи з кореляційною оцінкою.*

Результати. *У військовослужбовців із досвідом бойових дій виявлено достовірно вищі показники депресії та тривожності, а також нижчі показники когнітивного статусу і настрою порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Виражені депресивні прояви за шкалою Бека відзначалися у 31,95% обстежених, тоді як за шкалою Гамільтона – у 9,72%. Встановлено достовірні кореляційні зв'язки між рівнем депресії, тривожності, зниженням когнітивних функцій та якості життя. Соціально-психологічні чинники, зокрема рівень соціальної підтримки, суттєво впливали на тяжкість депресивних проявів.*

Висновки. *Депресія після легкої бойової черепно-мозкової травми є поширеним і прогностично несприятливим ускладненням, тісно пов'язаним із тривожністю, когнітивними порушеннями та зниженням якості життя. Комплексне застосування стандартизованих клінічних і самооцінкових нейропсихологічних шкал є доцільним для ранньої діагностики та оптимізації реабілітаційних заходів у військовослужбовців.*

Ключові слова: *черепно-мозкова травма, легка ЧМТ, струс головного мозку, депресія, тривожність, когнітивні порушення, якість життя, військовослужбовці, бойовий досвід.*

Bozhena Zadorozhna, Volodymyr Shevaga, Andrii Zadorozhnyi, Myroslava Semchyshyn. POST-TRAUMATIC DEPRESSIVE AND COGNITIVE DISORDERS IN COMBAT-EXPERIENCED MILITARY PERSONNEL AFTER MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY

Background. *Mild traumatic brain injury (mTBI) is the most common type of neurotrauma among combat-experienced military personnel and is often accompanied by prolonged post-traumatic psycho-emotional and cognitive impairments. Depressive disorders are of particular clinical significance, as they negatively affect the recovery process and rehabilitation efficiency.*

© Б. Задорожна, В. Шевага, А. Задорожний, М. Семчишин, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

Objective. *To assess the nature and severity of post-traumatic psycho-emotional and cognitive impairments and to establish correlations between depressive manifestations, clinical, and socio-psychological factors in combat-experienced military personnel following closed mild traumatic brain injury.*

Materials and Methods. *A total of 144 male combat-experienced military personnel aged 20–55 years who had sustained a concussion were examined. The control group consisted of 20 practically healthy individuals of matched age and gender. Psycho-emotional state was assessed using the Hamilton, Beck, and Spielberger-Khanin scales, as well as the SAN scale (Well-being, Activity, Mood). Cognitive functions were determined using the MMSE scale, and quality of life was assessed using a point scale. Statistical analysis included parametric and non-parametric methods with correlation assessment.*

Results. *Combat-experienced military personnel showed significantly higher indicators of depression and anxiety, as well as lower indicators of cognitive status and mood compared to the control group ($p < 0.05$). Pronounced depressive manifestations according to the Beck scale were observed in 31.95% of the examined subjects, whereas according to the Hamilton scale, they were observed in 9.72%. Significant correlations were established between levels of depression, anxiety, decline in cognitive functions, and quality of life. Socio-psychological factors, particularly the level of social support, significantly influenced the severity of depressive manifestations.*

Conclusions. *Depression following mild combat traumatic brain injury is a common and prognostically unfavorable complication, closely associated with anxiety, cognitive impairments, and reduced quality of life. The comprehensive application of standardized clinical and self-assessment neuropsychological scales is appropriate for early diagnosis and the optimization of rehabilitation measures in military personnel.*

Key words: *traumatic brain injury, mild TBI, concussion, depression, anxiety, cognitive impairments, quality of life, military personnel, combat experience.*

Вступ. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини у зв'язку з високою поширеністю, значним рівнем смертності та стійкою інвалідизацією осіб працездатного віку [19]. За даними сучасних глобальних досліджень, щороку у світі реєструється понад 60 мільйонів випадків ЧМТ, а загальний тягар нейротравми має стійку тенденцію до зростання [4]. Наслідки ЧМТ виходять за межі суто медичної проблеми, формуючи суттєвий соціально-економічний вплив, пов'язаний із тривалою втратою працездатності, зниженням якості життя та потребою у довготривалій медичній і психосоціальній реабілітації [6, 19].

Особливу увагу в останні десятиліття привертає черепно-мозкова травма легкого ступеня тяжкості, яка раніше розглядалася як відносно сприятливий клінічний стан і часто недооцінювалася з точки зору віддалених наслідків. Водночас сучасні епідеміологічні та клінічні дані свідчать, що легка ЧМТ становить до 70–90% усіх випадків нейротравми та нерідко супроводжується стійкими післятравматичними порушеннями [16]. У 30–90% пацієнтів після перенесеної легкої ЧМТ виявляються когнітивні, емоційні та поведінкові розлади, які можуть зберігатися протягом тривалого часу та істотно обмежувати соціальне і професійне функціонування [10, 14].

ЧМТ продовжує займати провідні позиції серед причин інвалідності у осіб молодого та середнього віку – найбільш активної у трудовому й соціальному сенсі частини населення [4]. Особливої клінічної значущості набувають післятравматичні психоемоційні порушення, зокрема депресивні та тривожні стани, які негативно впливають на перебіг відновлення, знижують ефективність реабілітаційних заходів та погіршують прогноз [13, 15]. У зв'язку з цим проблема раннього виявлення післятравматичних порушень, їх профілактики та своєчасної корекції є пріоритетною для систем охорони здоров'я більшості країн [6].

В умовах повномасштабної війни в Україні проблема черепно-мозкової травми набула особливої актуальності. Бойова ЧМТ характеризується не лише механічним ушкодженням головного мозку, але й поєднанням із дією вибухової хвилі, акустичної та психоемоційної травматизації, що значно ускладнює клінічну картину та перебіг захворювання [2]. Сучасні дослідження свідчать, що бойова легка ЧМТ часто асоціюється з розвитком когнітивних розладів, депресії, тривоги та симптомів посттравматичного стресового розладу, які можуть мати затяжний або хронічний характер [9]. За наявними клінічними спостереженнями, закриту бойову ЧМТ легкого ступеня тяжкості діагностують приблизно у 20% військовослужбовців серед усіх поранених із бойовою травмою голови, що підкреслює масштаб проблеми та необхідність комплексного нейропсихологічного підходу до оцінки її наслідків [2, 9].

Мета дослідження. Оцінити характер і вираженість післятравматичних когнітивних та психоемоційних порушень, а також встановити кореляційні взаємозв'язки між депресивними проявами, клінічними показниками і соціально-психологічними чинниками у військовослужбовців із бойовим досвідом після перенесеної закритої черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості (струсу головного мозку) з використанням валідованих нейропсихологічних методик і оціночних шкал.

Матеріали і методи. Дослідження проведено з дотриманням основних етичних принципів Гельсінської декларації. Основну групу дослідження склали 144 військовослужбовці із досвідом бойових дій, які перенесли закриту черепно-мозкову травму легкого ступеня тяжкості (струс головного мозку). Усі обстежені були чоловіками (100%) віком від 20 до 55 років, середній вік становив 29,88

± 1,7 року. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі (середній вік – 31,81 ± 2,3 року), які не мали в анамнезі черепно-мозкових травм та психоневрологічних захворювань. Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для оцінки психоемоційного стану використовували стандартизовані та валідовані психодіагностичні методики. Вираженість депресивних проявів визначали за допомогою шкали депресії Гамільтона (Hamilton Depression Rating Scale) [7] та шкали депресії Бека (Beck Depression Inventory-II) [1]. Рівень реактивної й особистісної тривожності оцінювали за шкалою Спілбергера–Ханіна (State-Trait Anxiety Inventory) [17]. Для оцінки суб'єктивного психоемоційного стану застосовували шкалу самопочуття, активності та настрою (САН) [3].

Стан когнітивних функцій оцінювали за допомогою шкали Mini-Mental State Examination (MMSE), що дозволяє комплексно оцінити пам'ять, увагу, орієнтацію та мислення [11]. Якість життя пацієнтів визначали за допомогою бальної шкали оцінки якості життя, де вищі показники відповідали кращому рівню якості життя, а нижчі – більш вираженим обмеженням повсякденного функціонування [8].

Обстеження проводили через 3–6 місяців після отриманої травми. Усі пацієнти були оглянуті невропатологом, психіатром, травматологом та офтальмологом; усім виконували рентгенографію черепа і комп'ютерну томографію головного мозку. Особи з попередніми психоневрологічними захворюваннями, тяжкою соматичною патологією або повторними черепно-мозковими травмами в дослідження не включалися.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням методів параметричної та непараметричної статистики залежно від характеру розподілу даних [5]. Кореляційний аналіз проводили для визначення взаємозв'язків між показниками психоемоційного стану, когнітивних функцій і якості життя. Статистично значущими вважали результати при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Пацієнти обох досліджуваних груп пред'являли скарги на підвищену дратівливість, постійну втому та порушення сну, однак у військовослужбовців із досвідом бойових дій ці симптоми мали більш виражений і тривалий характер. Узагальнені результати оцінки психоемоційного стану, когнітивних функцій та якості життя за відповідними шкалами наведені в (табл. 1).

Аналіз отриманих даних засвідчив, що у військовослужбовців із досвідом бойових дій, які перенесли закриту черепно-мозкову травму легкого ступеня тяжкості, достовірно нижчими були показники настрою за шкалою САН ($p < 0,05$) та когнітивних функцій за шкалою MMSE ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Водночас у цій групі виявлено підвищені показники тривожності: середній рівень депресії за шкалою Гамільтона становив 10,3 бала, реактивна тривожність за шкалою Спілбергера–Ханіна – 44,3 бала, а особистісна тривожність – 53,2 бала. Вищі значення за шкалою Спілбергера–Ханіна порівняно зі шкалою Гамільтона свідчать про значну роль стійких особистісних тривожних характеристик у формуванні психоемоційних порушень після бойової ЧМТ.

Як показано в таблиці 1, у військовослужбовців із досвідом бойових дій, які перенесли закриту

Таблиця 1

Показники психоемоційного стану, когнітивних функцій та якості життя у обстежених пацієнтів (M)

Показник	Військовослужбовці з бойовим досвідом (n = 144)	Контрольна група (n = 20)
Шкала Бека, бали	18,2	16,5
HAM-A, бали	10,1	6,5
HAM-D, бали	10,3	8,2
Спілбергер–Ханін, особистісна тривожність, бали	53,2	47,5
Спілбергер–Ханін, реактивна тривожність, бали	44,3	41,3
Якість життя, бали	9,9	10,1
MMSE, бали	30,3	31,9*
САН – самопочуття, бали	42	47
САН – активність, бали	43	47
САН – настрій, бали	43	56,5

Примітки: дані наведені у вигляді середніх значень (M); p < 0,05 – достовірна різниця між групами; HAM-A – Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale; MMSE – Mini-Mental State Examination; САН – шкала самопочуття, активності та настрою.

черепно-мозкову травму легкого ступеня тяжкості, виявлено вищі показники депресивних і тривожних проявів порівняно з контрольною групою. Зокрема, середні значення за шкалами депресії Бека та Гамільтона, а також рівні реактивної й особистісної тривожності за шкалою Спілбергера–Ханіна були вищими у основній групі. Водночас у військовослужбовців зафіксовано достовірно нижчі показники когнітивного статусу за шкалою MMSE та настрою за шкалою САН ($p < 0,05$), що свідчить про наявність післятравматичних когнітивних і психоемоційних порушень. Показники якості життя у обох групах були зниженими, однак у військовослужбовців із досвідом бойових дій ці зміни мали більш виражений характер.

Через 3–6 місяців після травми клінічні прояви депресивного спектра – погіршення настрою, втрата інтересу до навколишнього, почуття провини, зниження апетиту, вегетативні порушення – були виявлені у 35 (24,31%) військовослужбовців. За даними шкали Бека, виражену депресію зафіксовано у 46 (31,95%) осіб, тоді як за шкалою Гамільтона клінічно значуща депресія була діагностована у 14 (9,72%) пацієнтів (табл. 2). Така різниця між результатами різних шкал узгоджується з сучасними даними про високу чутливість самооцінкових методик до суб'єктивних проявів депресії після черепно-мозкової травми [13, 15]. Як видно з (табл. 2), частота депресивних проявів у військовослужбовців із досвідом бойових дій після закритої черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості суттєво залежала від використаної оціночної шкали. За даними шкали Бека, виражена депресія була виявлена у майже третини обстежених, тоді як за шкалою Гамільтона клінічно значущі депресивні розлади реєструвалися значно рідше. Це свідчить про вищу чутливість самооцінкових методик до суб'єктивних проявів депресії у пацієнтів після бойової ЧМТ та підкреслює доцільність їх комбінованого застосування в клінічній практиці.

Отримані результати підтверджують літературні дані, згідно з якими частота депресивних розладів після легкої ЧМТ коливається в межах 11–45%, а ризик їх розвитку значно зростає за наявності бойового стресу та супутніх психотравмуючих чинників [13, 15]. Депресія після ЧМТ розглядається як один із ключових факторів, що погіршує перебіг відновлення та негативно впливає на результати реабілітації [18].

Кореляційний аналіз показників психоемоційного стану та якості життя виявив достовірні взаємозв'язки між рівнем депресії, тривожності та зниженням якості життя у групі військовослужбовців із досвідом бойових дій ($r = 0,50–0,87$). У контрольній групі подібних кореляційних зв'язків не виявлено, що свідчить про провідну роль психоемоційних чинників саме у формуванні післятравматичних порушень у військових. Аналогічні закономірності описані в сучасних дослідженнях, які підкреслюють тісний взаємозв'язок депресії, тривожності та суб'єктивної оцінки якості життя після ЧМТ [8].

Соціально-психологічні чинники мали суттєвий вплив на формування депресивних розладів. Самотність, втрата соціальних зв'язків та зниження соціальної підтримки асоціювалися з більш вираженими депресивними проявами, тоді як наявність родини та близького оточення зменшувала тяжкість психоемоційних порушень. Ці результати узгоджуються з даними літератури, які вказують на важливу роль соціальних чинників у патогенезі післятравматичної депресії у військовослужбовців [9].

Динамічне спостереження за післятравматичними проявами засвідчило, що цефалгічний синдром, запаморочення та порушення сну у військовослужбовців зберігалися значно довше, ніж у контрольній групі. Особливо стійкими виявилися когнітивні порушення та прояви астено-невротичного синдрому, які у частини пацієнтів зберігалися навіть через 3 місяці після травми. Подібні дані підтверджують концепцію тривалого перебігу післятравматичних розладів після легкої бойової ЧМТ, що широко висвітлюється в сучасних дослідженнях [12].

Таким чином, отримані результати свідчать, що депресія після легкої бойової черепно-мозкової травми є не лише частим, але й прогностично несприятливим ускладненням, яке тісно пов'язане з тривожністю, когнітивними порушеннями та зниженням якості життя. Це обґрунтовує

Таблиця 2

Вираженість депресивних проявів у військовослужбовців із досвідом бойових дій після закритої ЧМТ легкого ступеня тяжкості

Рівень депресії	HAM-D, бали	n (%)	Шкала Бека, бали	n (%)
Відсутня / легка	0–6	84 (58,33%)	0–15	88 (61,11%)
Помірна	7–15	46 (31,95%)	16–19	10 (6,94%)
Виражена	>16	14 (9,72%)	>20	46 (31,95%)

Примітки: HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale. Дані наведені у вигляді абсолютної кількості (n) та відсотка (%). Оцінка проведена через 3–6 місяців після травми.

необхідність комплексної нейропсихологічної оцінки та раннього втручання з метою запобігання хронізації післятравматичних психоемоційних розладів [8, 9, 12, 18].

Висновки:

1. У військовослужбовців із досвідом бойових дій після перенесеної закритої черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості виявляються стійкі післятравматичні психоемоційні та когнітивні порушення, які зберігаються у віддаленому періоді травми.

2. Депресивні та тривожні розлади є одними з найбільш поширених проявів після легкої бойової ЧМТ і характеризуються різним ступенем вираженості залежно від використаної оціночної методики.

3. Встановлено достовірні кореляційні взаємозв'язки між рівнем депресії, тривожності, когнітивним статусом і показниками якості життя у військовослужбовців із бойовим досвідом, що свідчить про комплексний характер післятравматичних порушень.

4. Соціально-психологічні чинники, зокрема рівень соціальної підтримки та сімейний стан, мають суттєвий вплив на формування і тяжкість депресивних проявів після черепно-мозкової травми.

5. Використання поєднання стандартизованих клінічних і самооцінкових нейропсихологічних шкал дозволяє підвищити ефективність ранньої діагностики післятравматичних порушень та обґрунтувати індивідуалізований підхід до подальшої реабілітації військовослужбовців.

Наукова новизна. У роботі вперше здійснено комплексну оцінку психоемоційних, когнітивних та соціально-психологічних чинників у військовослужбовців із бойовим досвідом після закритої черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в умовах сучасних бойових дій. Показано, що депресія після легкої бойової ЧМТ має багатофакторний характер і тісно пов'язана не лише з клінічними проявами травми, але й з особистісною тривожністю та соціальними детермінантами. Обґрунтовано доцільність комбінованого застосування клінічних та самооцінкових шкал для більш повної характеристики післятравматичних порушень.

Практичне значення. Отримані результати можуть бути використані у клінічній практиці лікарів-неврологів, психіатрів та фахівців з медичної реабілітації для раннього виявлення післятравматичних психоемоційних і когнітивних розладів у військовослужбовців. Запропонований підхід до оцінки стану пацієнтів із застосуванням стандартизованих нейропсихологічних шкал дозволяє своєчасно ідентифікувати осіб групи ризику щодо розвитку депресії та зниження якості життя, що є підґрунтям для індивідуалізації лікувально-реабілітаційних заходів і підвищення їх ефективності.

Література:

1. Beck A. T., Steer R. A., Brown G. K. Manual for the Beck Depression Inventory–II. *Psychol Assess*. 2021. Vol. 33, № 2. P. 125–136. DOI: 10.1037/pas0000976.

2. Cognitive and affective correlates of combat-related mild traumatic brain injury / J. B. Williamson et al. *Neuropsychology.* 2022. Vol. 36, № 3. P. 234–246. DOI: 10.1037/neu0000796.

3. Doskin V. A., Lavrentieva N. A., Sharai V. B. SAN scale revisited: assessment of well-being, activity, and mood. *Psychol Res Behav Manag*. 2021. Vol. 14. P. 1501–1508. DOI: 10.2147/PRBM.S329403.

4. Estimating the global incidence of traumatic brain injury / M. C. Dewan et al. *J Neurosurg*. 2021. Vol. 130, № 4. P. 1080–1097. DOI: 10.3171/2017.10.JNS17352.

5. Ghasemi A., Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab*. 2021. Vol. 19, № 2. e102340. DOI: 10.5812/ijem.102340.

6. Global burden of traumatic brain injury / GBD 2019 Traumatic Brain Injury Collaborators. *Lancet Neurol*. 2022. Vol. 21, № 12. P. 1025–1040. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00342-2.

7. Hamilton M. The Hamilton Depression Rating Scale: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020. Vol. 91, № 8. P. 833–839. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322434.

8. Health-related quality of life after mild traumatic brain injury / A. C. Scholten et al. *Qual Life Res.* 2020. Vol. 29, № 10. P. 2715–2726. DOI: 10.1007/s11136-020-02539-5.

9. Longitudinal effects of mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder / M. A. Polusny et al. *J Neurotrauma*. 2020. Vol. 37, № 1. P. 1–11. DOI: 10.1089/neu.2019.6658.

10. Mild traumatic brain injury (mTBI) and chronic cognitive impairment / K. McInnes et al. *J Int Neuropsychol Soc*. 2021. Vol. 27, № 7. P. 646–661. DOI: 10.1017/S1355617721000150.

11. Mini-Mental State Examination for the detection of dementia and cognitive impairment / I. Arevalo-Rodriguez et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021. Vol. 7. CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.pub3.

12. Neuropsychiatric symptoms after traumatic brain injury: a systematic review / D. C. Perry et al. *Lancet Psychiatry*. 2021. Vol. 8, № 6. P. 500–513. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30493-3.

13. Osborn A. J., Mathias J. L., Fairweather-Schmidt A. K. Depression following adult, non-penetrating traumatic brain injury: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021. Vol. 282. P. 767–776. DOI: 10.1016/j.jad.2020.12.155.

14. Post-concussion symptoms in complicated versus uncomplicated mild traumatic brain injury / D. C. Voormolen et al. *Brain Inj.* 2021. Vol. 35, № 1. P. 50–59. DOI: 10.1080/02699052.2020.1847233.

15. Rates of major depressive disorder after traumatic brain injury / C. H. Bombardier et al. *JAMA Psychiatry*. 2020. Vol. 77, № 5. P. 507–516. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4579.

16. Silverberg N. D., Iverson G. L. Etiology of the post-concussion syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020. Vol. 31, № 2. P. 263–277. DOI: 10.1016/j.pmr.2019.12.005.

17. Spielberger C. D. State-Trait Anxiety Inventory: theory and clinical application. *Anxiety Stress Coping*. 2020. Vol. 33, № 4. P. 401–420. DOI: 10.1080/10615806.2020.1755816.

18. The impact of depression on recovery after traumatic brain injury / J. K. Yue et al. *Neurosurgery.* 2020. Vol. 86, № 2. P. E146–E154. DOI: 10.1093/neuros/nyz305.

19. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research / A. I. R. Maas et al. *Lancet Neurol.* 2022. Vol. 21, № 11. P. 1004–1060. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00230-1.

Дата першого надходження статті до видання: 22.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 08.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

УДК [616.12:616.61]-008.9-06:616.153.96
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-7

Марта КОНДРАТЮК
кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №2,
ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»,
marta.kondratjuk@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6707-4029

Олена РАДЧЕНКО
доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини №2,
ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»,
olradchenko@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1108-963X

РІВНІ ТА КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ L-АРГІНІНУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЙ КАРДІОРЕНАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Рівні аргініну – умовно незамінної амінокислоти, L-форма якої (Л-АРГ) приймає участь у метаболізмі оксиду азоту, орнітиновому циклі, продукції креатиніну, підтримці діяльності імунної системи, за умов різних стадії кардіоренального метаболічного синдрому (КРМс) дотепер точно не відомі.

***Мета**. Визначити рівні та кореляційні зв'язки L-аргініну залежно від стадій кардіоренального метаболічного синдрому.*

***Матеріали та методи.** У дослідження були включені 108 пацієнтів з хронічними формами ІХС, які залежно від стадії КРМс були поділені на групи: G0, G1, G2, G3a, G3b, G4. 12 осіб без серцево-судинних та метаболічних хвороб склали контрольну групу. Визначення рівня Л-АРГ крові проведено за реакцією з α-нафтолом (норма 15 мкг/мл), молекул середньої маси (МСМ) загальних та на різних довжинах хвиль у крові та сечі – спектрофотометрично. Результати опрацьовані статистично. Рівень істотності p<0,05.*

***Результати.** Вміст L-аргініну не залежав від наявності КРМс та його стадії, залежність L-аргініну від креатиніну була U-подібною. Проведено визначення кореляційних зв'язків Л-АРГ з іншими клінічно-лабораторними параметрами залежно від стадії КРМс і виявлено асоціації з показниками ліпідного дистресу, ендогенної інтоксикації та структури серця. Кореляційні зв'язки L-аргініну залежали від стадії КРМс. На початкових стадіях синдрому його зростання корелювало зі збільшенням креатиніну і зменшенням виділення МСМ до сечі. По мірі погіршення функції нирок зростання Л-АРГ асоціювалось зі збільшенням кількості МСМ у сечі, зменшенням ЗХС і ЛПНЩ та з дилатацією лівого шлуночка.*

***Висновки.** Вміст L-аргініну не залежав від наявності КРМс та його стадії, однак кореляційні зв'язки були різними, пов'язаними з геометрією серця, вираженістю ендогенної інтоксикації та ліпідного дистресу.*

***Ключові слова:** L-аргінін, кардіоренальний метаболічний синдром, геометрія серця, молекули середньої маси, ліпідний дистрес.*

Marta Kondratyuk, Olena Radchenko. LEVELS AND CORRELATIONS OF L-ARGININE DEPENDING ON THE STAGES OF CARDIORENAL METABOLIC SYNDROME

The levels of arginine, a conditionally essential aminoacid, the L-form of which (L-ARG) is involved in nitric oxide metabolism, the ornithine cycle, creatinine production, and immune system support, are still not precisely known depending on the cardiorenal metabolic syndrome (CRMS) stages.

***Objective:** to determine the levels and correlations of L-arginine depending on the cardiorenal metabolic syndrome stages.*

***Materials and methods.** 108 patients with chronic forms of coronary heart disease (CHD) were investigated. Patients were divided into 6 groups according the stage of CRMS: G0, G1, G2, G3a, G3b, G4. 12 people without cardiovascular and metabolic diseases formed the control group. The level of L-ARG in the blood was determined by reaction with α-naphthol (norm 13-28 μg/ml), middle mass molecules (MMM) total and at different wave lengths in blood and urine were detected spectrophotometrically. The results were statistically processed. The significance level was taken as p<0.05.*

***Results.** The L-ARG level did not depend on the presence of CRMS and its stage. The L-ARG correlation with the blood creatinine level was U-shaped. The correlations of L-ARG with other clinical and laboratory parameters were determined depending on the stage of CRMs. Associations with lipid distress indicators, endogenous intoxication, and heart structure were found. The other correlations of L-ARG were different according CRMS stages. In patients with the early stages of the syndrome (G0-1-2), the increase of L-ARG correlated with an increase of blood creatinine and a decrease of urinary MMM excretion. According kidney function deterioration an increase of L-ARG level was associated with an increase of urinary MMM content, a decrease of total cholesterol and low dencity lipoproteins, and left ventricular dilation.*

***Conclusion.** The content of L-arginine did not depend on the CRMS presence and its stage. The correlations of L-arginine were different, associated with the heart geometry, the middle mass molecules content and lipid parameters.*

***Key words:** L-arginine, cardiorenal metabolic syndrome, heart geometry, middle mass molecules, lipid parameters.*

© М. Кондратюк, О. Радченко, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

Вступ. Аргінін (АРГ) – умовно незамінна амінокислота, найбагатша на вміст азоту [5], L-форма якої (Л-АРГ) приймає участь у метаболізмі оксиду азоту, в орнітиновому циклі, продукції креатиніну, підтримці діяльності імунної системи. Вперше вона була виділена у 1886 р. E. Schulze та E. Steiger, а її структура розшифрована на десять років пізніше E. Schulze та E. Winterstein. Синтезується АРГ в організмі людини з цитруліну і виступає субстратом NO-синтаз, що приймають участь у синтезу оксиду азоту (NO), який здійснює вазодилятацію та ангіогенез [3]. Ефект Л-АРГ проявляється у регуляції міокардіального фіброзу, гіпертрофії та апоптозу внаслідок пригнічення глікування та запалення, викликаного окисним стресом [13]. Зміна кількості Л-АРГ разом з метіоніном і фенілаланіном у крові виявилася також раннім маркером діагностики хронічної хвороби нирок, що підтверджено метаболомним аналізом [6]. Однак рівні Л-АРГ за умов різних стадії кардіоренального метаболічного синдрому (КРМс) дотепер точно не відомі, що зумовлює актуальність та доцільність нашого дослідження.

Мета. Визначити рівні та кореляційні зв'язки L-аргініну залежно від стадій кардіоренального метаболічного синдрому.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 108 пацієнтів з хронічними формами ІХС (стабільна стенокардія 53,7%, постінфарктний та/або атеросклеротичний коронарокардіосклероз 46,3%), 80 чол. та 28 жін., частіше літнього (41,8%) та старечого (37,3%) віку. Супутні гіпертонічна хвороба II ст., 2 ст. була діагностована у 48,15%, у всіх тиски були контрольовані. Залежно від стадії КРМс [11] пацієнти поділені на групи: G0, G1, G2, G3a, G3b, G4 (табл. 1). 12 осіб без кардіоваскулярних та метаболічних хвороб віком 58,38±3,67 рр. (8 чол. (1) та 4 жін. (2) - 1,33±0,22; ІМТ 23,13±0,71 кг/м^2) склали контрольну групу, тотожню за гемодинамічними параметрами групі G0. Крім стандартного обстеження за протоколом з дотриманням Гельсингської декларації (протокол комісії з біоетики ЛНМУ № 2 від 21.2.22) проведено визначення рівня Л-АРГ крові за реакцією з α-нафтолом (норма 15 мкг/мл), молекул середньої маси (МСМ) загальних та на різних довжинах хвиль (238, 245, 254, 260, 280) у крові та сечі спектрофотометрично. Додатково розраховували швидкість клубочкової фільтрації за MDRD (ШКФм), відношення ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) до загального холестерину (ЗХС; ЛПВЩ/ЗХС), часточок низької щільності до високої (ЛПНЩ/ЛПВЩ) та дуже низької щільності до ЗХС (ЛПДНЩ/ЗХС), відносні товщини міжшлуночкової перетинки (ВТМШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ВТЗСЛШ).

Результати опрацьовано статистично, наведені як M±m, відмінності оцінені за Стьюдентом, кореляційний аналіз проведений за Пірсоном та Спірменом, за рівень істотності прийнято p<0,05.

Результати. Вміст Л-АРГ був максимальним за умов нормальної ШКФ (G0-1) (13,42±3,32 та 10,88±1,45 мкг/мл; разом 11,23±1,30 мкг/мл) та лише дещо нижчим за умов 2 (9,05±0,91 мкг/мл), 3a (10,48±1,55 мкг/мл), 3b (10,58±2,23 мкг/мл) та 4 (8,53±1,64 мкг/мл; разом 9,69±0,73 мкг/мл) стадій КРМс; усі p>0,05. Серед пацієнтів контролю середнє значення Л-АРГ було найнижчим, однак істотно не відрізнялось від значень різних стадій КРМс (8,5±0,8 мкг/мл; p<0,05). Тобто, вміст Л-АРГ не залежав від наявності КРМс та його стадії.

За кореляційним аналізом, залежність Л-АРГ від рівня креатиніну була нелінійною (рис. 1), що може пояснювати відсутність істотних лінійних відмінностей.

У пацієнтів з хронічними формами ІХС проведено визначення кореляційних зв'язків Л-АРГ з

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з хронічними формами ІХС

Показник	G0, n=7	G1, n=18	G2, n=35	G3a, n=24	G3b, n=15	G4, n=9
Вік	76,57±3,11[1]	57,28±3,94[1,2,3,4,5]	70,23±2,162[9]	74,58±1,65[3]	71,13±2,71[4]	75,67±3,30[5]
Стать (ч. – 1, ж. – 2)	1,29±0,18	1,44±0,12[6]	1,14±0,06[6]	1,17±0,08	1,40±0,13	1,33±0,17
ФК стен. (1–4)	2,29±0,42	1,94±0,19[11,12]	2,37±0,15[13,14]	2,83±0,17[11,13]	2,53±0,24	–
ІМТ, кг/м^2	23,13±0,71[15,16]	38,70±3,52[15,17,18,19]	28,33±1,05[16]	27,49±1,04[16,17]	25,36±1,13[18]	25,94±1,87[19]
Маса, кг	70,33±5,33[20,21]	122,21±13,19[20,22,23,24,25]	84,18±4,28[22]	84,30±5,90[23]	80,60±4,57[24]	83,67±3,28[21,25]
ППТ, м^2	1,85±0,08[26,27]	2,36±0,13[26,28,29,30,31]	2,00±0,05[28]	1,99±0,08[295]	1,96±0,07[30]	2,02±0,03[27,31]
ЧСС, уд.хв	71,00±3,70[32,33,34]	83,12±4,12[32]	79,09±2,59	87,50±3,71[33]	81,00±4,07	86,33±6,55[34]
САТ, мм Hg	136,43±9,30	150,83±6,27	144,29±3,87	147,08±5,67	140,60±10,00	145,00±8,82
ДАТ, мм Hg	85,00±3,62	91,94±2,89	85,29±2,01	87,71±3,92	82,33±5,00	87,22±4,18
Креатинін	63,39±3,73	62,90±1,66	89,45±2,69	117,87±3,23	158,64±7,78	232,39±21,87
ШКФм	106,39±6,60	108,71±3,48	73,30±1,28	53,64±0,97	36,38±1,05	24,40±1,63

Примітка: 1–34 – p<0,05.

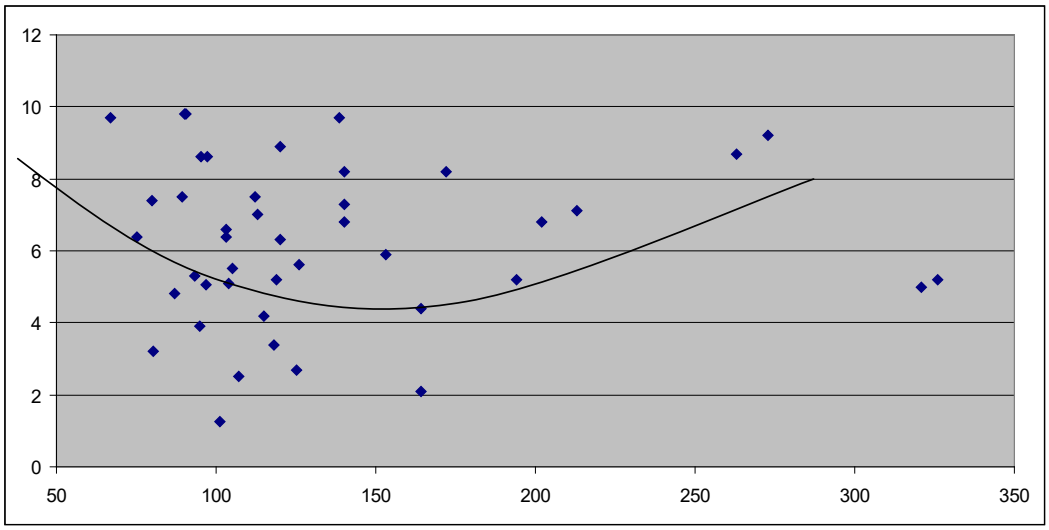

Рис. 1. Кореляції між рівнями креатиніну (вісь абсцис, мкмоль/л) та аргініну (вісь ординат, мкг/мл)

іншими клінічно-лабораторними параметрами залежно від стадії КРМс. Виявлено асоціації з показниками ліпідного дистресу, ендогенної інтоксикації та структури серця. Так, вміст Л-АРГ за умов 1 стадії КРМс асоціювався з рівнем креатиніну (r=0,53; p<0,05) та кількістю $МСМ_{сечі238}$ (r=-0,78; p=0,06). У пацієнтів з G2 зростання Л-АРГ відбувалось паралельно зі зниженням антиатерогенних ЛПВЩ та їх відношення до ЗХС (r=-0,39; p=0,05 та r=-0,40; p<0,05) зі зростанням коефіцієнта атерогенності (r=0,47; p<0,05) та зменшенням виділення $МСМ_{сечі245}$ (r=-0,45; p=0,08). Натомість за умов 3а стадії КРМс з помірним порушенням фільтраційної здатності нирок (ШКФм 45-59 мл/хв./1,73м^2) зростання Л-АРГ крові асоціювалось вже зі збільшенням вмісту у сечі $МСМ_{сечі245}$ $МСМ_{сечі266}$ $МСМ_{сечі282}$ (r=0,79; r=0,73; r=0,61; усі p<0,05). За умов подальшого зниження фільтраційної здатності нирок (G3b) збільшення Л-АРГ було пропорційним зменшенню ЗХС та ЛПНЩ (r=-0,63; r=-0,58; обидва p<0,05) і розтягненню лівого шлуночка (КДРЛШ r=0,83; p<0,05). У пацієнтів з 4 стадією КРМс збільшення Л-АРГ корелювало з зростанням відношення ЛПНЩ/ЛПВЩ (r=0,88; p<0,05). Отже, кореляційні зв'язки Л-АРГ залежали від стадії КРМс. На початку розвитку синдрому зростання Л-АРГ корелювало зі збільшенням креатиніну і зменшенням виділення МСМ до сечі, тоді як по мірі погіршення функції нирок його зростання асоціювалось зі збільшенням кількості МСМ у сечі, зменшенням ЗХС і ЛПНЩ та з дилятацією лівого шлуночка. Серед групи контролю вміст Л-АРГ не мав істотних кореляцій з клінічно-лабораторними параметрами.

Надалі ми визначили клінічні та лабораторні відмінності за умов низького та високого рівнів Л-АРГ. Межею поділу обрано медіану 10 мкг/мл. Серед пацієнтів з хронічними формами ІХС та нормальною ШКФ (G0-1) пацієнти з високим вмістом Л-АРГ (14,29±1,63 мкг/м) відрізнялись від пацієнтів з низьким його вмістом (7,75±0,64 мкг/м; p<0,05) за тим, що високий вміст частіше був у чоловіків (p<0,05), а низький – навпаки у жінок (p<0,05). Високий вміст Л-АРГ за умов збереженої фільтрації у нирках супроводжувався істотно нижчим значенням діастолічного артеріального тиску, ніж у пацієнтів з низьким Л-АРГ (85,74±4,29 проти 100,83±5,23 мм рт.ст., p<0,05). Несприятливим було збільшення низького рівня Л-АРГ, оскільки це супроводжувалось зменшеннм ШКФм (r=-0,89; p=0,06).

Натомість пацієнти зі зниженою функцією нирок (G2-4) та високим рівнем Л-АРГ (15,91±1,15 мкг/м) відрізнялись від осіб з його низьким рівнем (6,23±0,34 мкг/м; p<0,05) тим, що у них були відсутні гендерні особливості, але реєструвався нижчий вміст антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності (0,94±0,05 проти 1,16±0,06 ммоль/л; p<0,05) та менша кількість альбуміну крові (36,03±1,06 проти 42,53±1,55; p<0,05), ймовірно через втрату його внаслідок порушення проникності базальної мембрани клубочків. У пацієнтів зі зниженою фільтраційною здатністю нирок та низьким вмістом Л-АРГ несприятливим було його збільшення, оскільки це асоціювалось з посиленням ліпідного дистресу (з ЛПДНЩ та ЛПДНЩ/ЗХС; обидва r=0,35; p<0,05) та зменшенням фракції викиду (r=-0,45; p<0,05), дилятацією лівого шлуночка (r=0,49; p<0,05) зі стоншенням його стінок (ВТМШП та ВТСЛШ: r=-0,62 та r=-0,70; обидва p<0,05). Серед пацієнтів зі зниженою ШКФм та високим вмістом

Л-АРГ несприятливим було також збільшення його вмісту, що корелювало зі зростанням креатиніну крові (r=0,39; p=0,08) та зменшенням антиатерогенних ЛПВЩ (r=-0,48; p<0,05).

Обговорення. Таким чином ми встановили, що вміст L-аргініну не залежав від наявності КРМс та його стадії. Хоча відомо, що зміна кількості АРГ разом з метіоніном і фенілаланіном у крові була раннім маркером діагностики хронічної хвороби нирок (ХХН), це було підтверджено метаболомним аналізом [7, 6], що не дало підстав ізольовано оцінювати кількість Л-АРГ. Недостатньо відомо також про зміни в обміні АРГ за умов пошкодження нирок, хоча описані певні відмінності у ролі його метаболітів. Сам Л-АРГ та його метаболіт L-гомоаргінін мають низький нирковий кліренс та головним чином реабсорбуються, тоді як симетричний та асиметричний диметиларгінін екскретуються головним чином з сечею [9]. Симетричний та асиметричний диметиларгінін називають маркерами ХХН, оскільки у пацієнтів з 3-4 стадіями їх вміст зростав [14]. Однак проблема полягає у тому, що дія симетричного та асиметричного метаболітів АРГ виявилась цілком протилежною. Так, асиметричний диметиларгінін пригнічував NO-синтазу, викликав ендотеліальну дисфункцію, вазоконстрикцію, артеріальну гіпертензію та посилення атеросклерозу, тоді як симетричний диметиларгінін не мав такої дії [1].

За нашими даними, кореляційні зв'язки Л-АРГ різнились за умов різних стадій КРМс: по мірі погіршення функції нирок зростання Л-АРГ асоціювалось з активацією ендогенної інтоксикації зі збільшенням кількості МСМ у сечі, ліпідним дистресом та зміною геометрії лівого шлуночка. Ми підтвердили дані літератури, згідно з якими у діабетичних щурів Л-АРГ підвищував рівень ліпідів, однак такий ефект залежав від дози [15].

Про участь АРГ у структурних змінах серцевого м'язу відомо ще мало [8, 13]. Описано, що протеїн аргінін метилтрансфераза-5 (*protein arginine methyltransferase 5; PRMT5*) є ключовим епігенетичним фактором у розвитку кардіального фіброзу, а його пригнічення також попереджувало викликану перенавантаженням об'ємом гіпертрофію серця та систолічну дисфункцію лівого шлуночка в експерименті на мишах [4]. За своїм патогенезом КРМс наближений до класичного метаболічного синдрому та діабетичної кардіоміопатії, яка викликається мітохондріальною дисфункцією, зумовленою порушенням регуляції мікроРНК внаслідок так званого метаболічного стресу [2]. Додаткове вживання Л-АРГ показало покращення мітохондріальної функції, енергетики кардіоміоцитів та збереження діастолічної функції зі значним впливом на фізичну активність [2].

Ключову роль АРГ також відіграє в активації макрофагів, які, своєю чергою, впливають на швидкість процесів атеросклерозу та нестабільність коронарних бляшок [10]. Застосування Л-АРГ у дозі 1г/кг чи більше призводило в експерименті до підвищення глюкози крові, активації запалення та окисного стресу, тоді як у два рази менша доза не мала цього негативного ефекту [15]. Флуоресцентний аналіз виявив, що АРГ мав тенденцію до збільшення з віком та його збільшення асоціювалось з важкістю вітіліго [12].

Висновки. Вміст L-аргініну не залежав від наявності КРМс та його стадії, залежність L-аргініну від креатиніну була U-подібною. Кореляційні зв'язки L-аргініну залежали від стадії КРМс. На початкових стадіях синдрому його зростання корелювало зі збільшенням креатиніну і зменшенням виділення МСМ до сечі. По мірі погіршення функції нирок зростання Л-АРГ асоціювалось зі збільшенням кількості МСМ у сечі, зменшенням ЗХС і ЛПНЩ та з дилятацією лівого шлуночка.

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів та додаткового фінансування.

Література:

1. Au A. Y. M, Mantik K., Bahadory F., Stathakis P., Guiney H., Erlich J., et al. Plasma arginine metabolites in health and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2023. 38(12), 2767–2775. doi: 10.1093/ndt/gfad108

2. Chen Y., Dai M. T., Gong G. H. L-arginine overdose is a potential risk factor for myocardial injury in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2025. 16(5), 104409. doi: 10.4239/wjd.v16.i5.104409

3. Dimeji I. Y., Abass K. S., Audu N. M., Ayodeji A. S. L-Arginine and immune modulation: A pharmacological perspective on inflammation and autoimmune disorders. *Eur J Pharmacol*. 2025. 997, 177615. doi: 10.1016/j.ejphar.2025.177615

4. Fiordelisi A., Cerasuolo F. A., Avvisato R., Buonaiuto A., Maisto M., Bianco A., et al. L-Arginine supplementation as mitochondrial therapy in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2024. 23(1), 450. doi: 10.1186/s12933-024-02490-x.

5. Fung T. S., Ryu K. W., Thompson C. B. Arginine: at the crossroads of nitrogen metabolism. *EMBO J*. 2025. 44(5), 1275–1293. doi: 10.1038/s44318-025-00379-3

6. Glavan M. R., Socaciu C., Socaciu A. I., Milas O., Gadalean F., Cretu O. M., et al. Targeted Analysis of Serum and Urinary Metabolites for Early Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2025. 26(7), 2862. doi: 10.3390/ijms26072862

7. Gu X., Dong Y., Wang X., Ren Z., Li G., Hao Y., et al. Identification of serum biomarkers for chronic kidney disease using serum metabolomics. *Ren Fail*. 2024. 46(2), 2409346. doi: 10.1080/0886022X.2024.24093

8. Katanasaka Y., Sunagawa Y., Sakurai R., Tojima M., Naruta R., Hojo Y., et al. Cardiac-specific overexpression of PRMT5 exacerbates pressure overload-induced hypertrophy and heart failure. *J Biomed Sci.* 2025. 32(1), 61. doi: 10.1186/s12929-025-01162-6

9. Li R., Li Y., Jiang K., Zhang L., Li T., Zhao A., et al. Lighting up arginine metabolism reveals its functional diversity in physiology and pathology. *Cell Metab*. 2025. 37(1), 291–304.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2024.09.011

10. Mohammadi Z., Ravankhah M., Ahmadi M., Keshavarzian O., Azari I., Abdollahi M., et al. L-arginine impact on inflammatory and cardiac markers in patients undergoing coronary artery bypass graft: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024. 24(1), 641. doi: 10.1186/s12872-024-04318-8.

11. Ndumele C. E., Neeland I. J., Tuttle K. R., Chow S. L., Mathew R. O., Khan S. S., et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: *A Scientific Statement From the American Heart Association Circulation*. 2023. 148(20), 1636–1664. doi: 10.1161/CIR. 0000000000001186

12. Scherpinski L. A., König J., Maas R. Role of Transport Proteins for the Renal Handling of L-Arginine and Related Derivative. *Int J Mol Sci.* 2025. 26(16), 7899. doi: 10.3390/ijms26167899

13. Thakur M. R., Tupe R. S. l-Arginine: A multifaceted regulator of diabetic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2025. 761, 151720. doi: 10.1016/j.bbrc.2025.151720

14. Winkler M. S., Bahls M., Böger R. H., Ittermann T., Dörr M., Friedrich N., Schwedhelm E. Association of Asymmetric and Symmetric Dimethylarginine with Inflammation in the Population-Based Study of Health in Pomerania. *Biomolecules.* 2023. 13(11), 1612. doi: 10.3390/biom13111612

15. Yurdagul A. Jr., Subramanian M., Wang X., Crown S. B., Ilkayeva O. R., Darville L., et al. Macrophage Metabolism of Apoptotic Cell-Derived Arginine Promotes Continual Efferocytosis and Resolution of Injury Cell Metab. 2020. 31(3), 518–533. e10. doi: 10.1016/j.cmet.2020.01.001

Дата першого надходження статті до видання: 15.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 02.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

УДК 616.151.1:616.12 – 008.331.1:616
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-8

Вікторія КРАМАРОВА
доктор наук у медицині, професор кафедри внутрішньої медицини з курсом гастроентерології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,Victoriia.kramarova@gmail.com
ORCID: 0000-0003 -2978-3320

Юлія ТИРАВСЬКА
доктор філософії у медицині, асистент кафедри внутрішньої медицини з курсом гастроентерології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Yuliya_tyravsa@ukr.net
ORCID: 0000-0002-4403-5550

ВПЛИВ ДІЄТОТЕРАПІЇ НА АГРЕГАЦІЮ ТРОМБОЦИТІВ, РІВНІ ФАКТОРА ФОН ВІЛЛЕБРАНДА ТА РОЗЧИННОГО ФІБРИНУ В ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Актуальність. *Дієтотерапія належить до потужних засобів корекції метаболізму людини. Водночас, недостатньо досліджений її вплив на гемостаз.*

Мета. *Вивчити вплив обмеження вуглеводів у раціоні до 250 г на добу на судинно-тромбоцитарну та коагуляційну ланки гемостазу у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну та оцінити його вплив на показники вуглеводного обміну.*

Матеріали і методи. *Обстежено 76 пацієнтів віком від 27 до 64 років із гіперінсулінемією та підвищеним індексом маси тіла (ІМТ). Пацієнтів розподілили на групу І (26 пацієнтів, яким призначали стандартну медикаментозну терапію) та групу ІІ (50 пацієнтів, яким призначали базисну медикаментозну терапію та низьковуглеводну дієту — до 250 г вуглеводів на добу). До початку дослідження та через 12 тижнів визначали такі показники: ІМТ за стандартною формулою, рівень глюкози крові натще глюкозооксидазно-пероксидазним методом, базальний інсулін радіоімунним методом, агрегацію тромбоцитів (АТр) спектрофотометричним методом з індуктором агрегації ристоцетином, концентрації фактора фон Віллебранда (ФфВ) та розчинного фібрину (РФ) методом ІФА. Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS 22.0.*

Результати. *У групі ІІ через 12 тижнів відзначали зниження рівня базального інсуліну (p=0,02), але не ІМТ (p=0,16) та глюкози крові натще (p=0,09). Також, у групі ІІ зафіксовано покращення ристоцетин-індукованої АТр (p=0,01) та зниження концентрацій ФфВ (p=0,003) і РФ (p=0,02), на відміну від групи І.*

Висновки. *Дієту з обмеженням вуглеводів до 250 г на добу доцільно рекомендувати пацієнтам з порушенням вуглеводного обміну.*

Ключові слова: *дієта з обмеженням вуглеводів, базальний інсулін, судинно-тромбоцитарний гемостаз, коагуляція, тромбогенез.*

Victoriya Kramarova, Yuliya Tyravska. INFLUENCE OF DIET THERAPY ON PLATELET AGGREGATION, VON WILLEBRAND FACTOR AND SOLUBLE FIBRIN IN PATIENTS WITH CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

Background. *Diet therapy is a powerful means of correcting the human's metabolism. However, the effect of dietary nutrition on hemostasis is not sufficiently elucidated.*

Objective. *To study the effect of a dietary carbohydrate restriction up to 250 g per day on the vascular-platelet and coagulation links of hemostasis in patients with carbohydrate metabolism disorders and to evaluate its effect on carbohydrate metabolism.*

Materials and methods. *76 patients aged 27 to 64 years with hyperinsulinemia and an increased body mass index (BMI) were examined. Patients were divided into group I (26 patients who were prescribed standard drug therapy) and group II (50 patients who were prescribed basic drug therapy and a low-carbohydrate diet (up to 250 g of carbohydrates per day)). Before and after 12 weeks of the study, the following parameters were measured: BMI according to the standard formula, fasting blood glucose by the glucose oxidase-peroxidase method, basal insulin by the radioimmunoassay method, platelet aggregation (PA) by the spectrophotometric method with the aggregation inducer ristocetin, concentrations of von Willebrand factor (VWF) and soluble fibrin (SF) by the ELISA method. Statistical analysis was performed using the SPSS 22.0 program.*

Results. *In group II after 12 weeks a decrease in basal insulin (p=0.02), but not BMI (p=0.16) and fasting glucose (p=o.09), improvement in ristocetin-induced PA (p=0.01), decrease in VWF (p=0.003) and SF (p=0.02) concentrations were registered unlike in group I.*

Conclusions. *A dietary carbohydrate restriction up to 250 g per day is recommended to patients with carbohydrate metabolism disorders.*

Key words: *dietary carbohydrate restriction, basal insulin, vascular-platelet hemostasis, coagulation, thrombogenesis.*

© В. Крамарова, Ю. Тиравська, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

Вступ. Сучасна медицина акцентує увагу на зв'язку між харчуванням і здоров'ям людини, впливі дієтичних стратегій на метаболізм [12]. Гіповуглеводні дієти здобули популярність як засіб для контролю ваги та поліпшення метаболічних показників [18]. Однак їхній вплив на гемостаз залишається недостатньо вивченим [14].

Підвищена схильність до тромбоутворення пов'язана з різними факторами, в тому числі метаболічними чинниками [9]. У пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну, такими як цукровий діабет II типу, інсулінорезистентність, підвищена вага тіла, спостерігаються зміни в показниках гемостазу [1; 2; 11]. Підвищення рівня розчинного фібрину (РФ) та фактора фон Віллебранда (ФфВ), а також посилення агрегації тромбоцитів (АТр), можуть бути наслідком метаболічних порушень, що викликані надлишком вуглеводів у раціоні [5; 13; 17].

Актуальність цієї теми зумовлена зростанням захворюваності на цукровий діабет та інші порушення вуглеводного обміну [16], що супроводжуються підвищеним ризиком протромбоґенності крові [15]. Вивчення впливу гіповуглеводної дієти на тромбофілію у таких пацієнтів може сприяти розробці нових дієтичних рекомендацій для пацієнтів з метаболічними розладами [3; 19].

Метою дослідження є вивчити вплив дотримання низьковуглеводної дієти на протромбоґенність крові пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) та інсулінорезистентністю, а також оцінити динаміку вказаних показників вуглеводного обміну на тлі дотримання даної дієти.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено дослідження, в яке входили 76 хворих з підвищеним ІМТ та гіперінсулінемією. Вік пацієнтів становив від 27 до 64 років (59,3 (29,8–62,2)). Дизайн дослідження схвалений біоетичною комісією Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Кожен пацієнт підписав інформовану згоду після отримання інформації щодо умов участі у дослідженні. При виконанні дослідження дотримувалися Хельсінської декларації.

Дослідження є частиною НДР кафедри «Особливості обміну ліпідів, білків, нейротрансмітерів та гемодинаміки у пацієнтів з ґенералізованим атеросклерозом і вторинної профілактики серцево-судинних подій, 2024-2026, ДР №0123U105234.

Попередні результати динаміки базових параметрів пацієнтів на тлі дотримання дієти з обмеженням вуглеводів продемонстровані у роботі Крамарьової та ін. [8]. У даній роботі проведено комплексний аналіз змін системи гемостазу під впливом дотримання низьковуглеводної дієти на судинно-тромбоцитарний гемостаз та коагуляцію з метою оцінки протромбоґенності плазми крові.

Проведено рандомний розподіл пацієнтів на 2 групи, зокрема контрольну групу I (26 хворих, що отримували стандартну терапію залежно від показників артеріального тиску (АТ)), та основну групу II (50 хворих, яким окрім антигіпертензивних засобів було рекомендовано дотримуватися низьковуглеводної дієти (обмеження вуглеводів до 250 г на добу) впродовж 12 тижнів).

Перед початком дослідження та через 12 тижнів пацієнтам вимірювали систолічний та діастолічний артеріальний тиск (АТ), розраховували ІМТ, визначали глюкозу крові натще, базальний рівень інсуліну, ристоцетин-індуковану АТр, концентрацію ФфВ і РФ.

Пацієнти групи I отримували стандартну антигіпертензивну терапію та дотримувалися здорового способу життя. 50 пацієнтам групи II призначено додатково до стандартної терапії та дотримання здорового способу життя дієту з обмеженням вуглеводів до 250 г на добу впродовж 12 тижнів.

Стандартна терапія включала інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА), іноді з діуретиком або іАПФ з блокатором кальцієвих каналів (БКК) або БРА з БКК, бета-адреноблокатором, статином і антиагрегантом.

До критерії виключення пацієнтів з дослідження відносили застійну серцеву недостатність II-III стадії, вади серця, аритмії, хронічні захворювання у період загострення, ендокринні захворювання (крім ЦД II), захворювання крові, активну інфекцію, значне порушення функції печінки, нирок, злоякісне новоутворення, хірургічне втручання, травму, інфаркт міокарда, інсульт.

ІМТ розраховувався за формулою: вага (кг)/ зріст ($м^2$).

Зразки цільної крові набирали шляхом флеботомії у пробірки з цитратом натрію (38 г/л у співвідношенні 9:1 об./ об.) і одразу центрифугували. Базальний рівень інсуліну крові визначався за допомогою стандартного набору «RIO-INS-PG-125I» радіоімунологічним методом, рівень глюкози крові – за допомогою глюкозооксидази. АТр оцінювали спектрофотометричним методом Борна на агрегометрі "Thromlite". Як індуктор агрегації використовували ристоцетин у концентрації 0,8 мг/мл («Sigma-Aldrich»/«Merck», Канада). Концентрацію ФфВ визначали методом ELISA з використанням набору VWF: CBA (Technoclone, Austria). Концентрацію РФ визначали методом подвійного сендвіч ELISA.

Обробка даних. З метою впорядкування та обробки даних створено базу даних. Аналіз даних проводився за допомогою програми SPSS (version 22.0, IBM Corp, USA). Розподіл даних перевірявся тестом W Шапіро-Уілка та візуальною

оцінкою гістограм. При аналізі даних використовували двосторонню критичну область, де можливо. Непараметричні дані представлені як абсолютні числа та відсотки, параметричні – медіана (IQR) при розподілі відмінному від нормального. Для порівняння двох непов'язаних вибірок застосовували U-критерій Манна-Уітні або Хі2 для аналізу непараметричних даних, а для порівняння двох пов'язаних вибірок – критерій Вілкоксона. Статистично значущим результат вважали при значенні p < 0,05. Учасники були випадковим чином розподілені за простими процедурами рандомізації (комп'ютеризовані випадкові числа) до групи I чи II.

Результати дослідження та їх обговорення. Вихідні характеристики пацієнтів наведені в таблиці 1. Досліджувані групи співставні за віком, статтю, ІМТ, рівнем АТ, глюкози натще, базального інсуліну, АТр з ристоцетином.

В обох групах через 12 тижнів лікування зафіксовано статистично значуще зниження систолічного та діастолічного АТ до рівня нормалізації (з 164,3 (161,4–167,2) мм рт. ст. / 97,4 (92,5–102,3) мм рт. ст. до 141,4 (138,1–143,8) мм рт. ст. / 85,9 (83,7–87,1) мм рт. ст. у групі I (p=0,002 та p=0,004, відповідно) та з 165,7 (160,4–169,1) / 99,2 (94,7–104,8) мм рт. ст. до 138,4 (136,1–141,2) / 83,4 (80,1–86,2) мм рт. ст. у групі II (p=0,001 та 0,005, відповідно)).

У табл. 2 представлені показники ІМТ, рівня глюкози натще та рівня базального інсуліну у групах до лікування та через 12 тижнів. При лікуванні у групах не зафіксовано змін ІМТ (p=0,47 та p=0,16, відповідно) та глюкози натще (p=0,38 та p=0,09, відповідно), на відмінну від рівня базального інсуліну, зниження якого зареєстроване у групі II, але не у групі I (p=0,02 і p=0,14, відповідно).

У групі 2 через 12 тижнів лікування зафіксовано статистично значуще зниження рівня базального інсуліну. що покращує стан ендотелію. Відомі властивості інсуліну активувати симпатичну нервову системі, підвищувати АТ, стимулювати атерогенез, негативно впливаючи на стан ендотелію [7]. Отримані дані свідчать, що дотримання низьковуглеводної дієти сприяє корекції метаболізму у пацієнтів з порушеним вуглеводним обміном, що співзвучне з результатами дослідження Ludwig et al. [10].

Встановлено, що дотримання дієти з обмеженням вуглеводів до 250 г на добу впродовж 12 тижнів вплинуло на досліджені показники гемостазу (табл. 3), зокрема статистично значущі зміни АТр-ристоцетин (p=0,01), концентрації ФфВ (p=0,003), РФ (p=0,02).

Індуктори АТр інтенсивно впливають на тромбоцити через механізми зміни активності інтегринів $\alpha_2\beta_2$, $\alpha_{IIB}\beta_3$. До ристоцетину на поверхні тромбоцитів існують рецептори ГП Ib-V- IX-Фактор фон Віллебранда. Таким чином, змінюються протромботичні властивості ендотелію. Оборотність та синхронність активації інтегринів тромбоцитів

Таблиця 1

Основні вихідні характеристики пацієнтів у групах

Показник	Група I (n=26)	Група II (n=50)	P
Вік, роки	62,5 (54,3–65,1)	59,6 (53,9–62,8)	0,27
Чоловіки, n (%)	11 (44,0)	23 (46,0)	0,84
ІМТ, кг/м^2	29,3 (26,2–33,4)	29,8 (27,1– 33,9)	0,61
САТ, мм рт.ст.	164,3 (161,4–167,2)	165,7 (160,4–169,1)	0,48
ДАТ, мм рт.ст	97,4 (92,5–102,3)	99,2 (94,7–104,8)	0,42
Глюкоза натще, ммоль/л	5,6 (5,4–5,7)	5,7 (5,3–5,7)	0,36
Базальний інсулін, ммоль/л	266,2 (231,5–294,7)	281,1 (232,4–298,3)	0,13
ФфВ, МО/л	0,65 (0,47–0,82)	0,72 (0,58–0,81)	0,17
РФ, мкг/мл	1,56 (1,16–1,96)	1,62 (1,24–1,98)	0,41
АТр-ристоцетин, %	32,3 (28,7–34,8)	31,1 (27,9–33,8)	0,31

Таблиця 2

Динаміка рівнів ІМТ, глюкози натще, базального інсуліну у групах до та через 12 тижнів лікування

Показник	Група I (n=26)			Група II (n=50)		
	До лікування	Через 12 тижнів лікування	P	До лікування	Через 12 тижнів лікування	P
ІМТ, кг/м^2	29,3 (26,2–33,4)	28,3 (26,2–30,5)	0,47	29,8 (27,1– 33,9)	26,9 (25,9–27,5)	0,16
Глюкоза натще, ммоль/ л	5,6 (5,4–5,7)	5,2 (4,9–5,4)	0,38	5,7 (5,3–5,7)	4,3 (4,2–4,5)	0,09
Базальний інсулін, ммоль/ л	266,2 (231,5–294,7)	242,4 (221,6–260,7)	0,14	281,1 (232,4–298,3)	194,7 (178,8–201,1)	0,02

Таблиця 3

Динаміка досліджених показників гемостазу у групах до та через 12 тижнів лікування

Показник	Група I (n=26)			Група II (n=50)		
	До лікування	Через 12 тижнів лікування	P	До лікування	Через 12 тижнів лікування	P
АТр-ристоцетин, %	32,3 (28,7- 34,8)	33,5 (30,4-36,1)	0,36	31,1 (27,9-33,8)	37,4 (35,4-39,3)	0,01
ФфВ, МО/л	0,65 (0,48-0,83)	0,45 (0,34-0,56)	0,13	0,71 (0,52-0,90)	0,29 (0,17-0,39)	0,003
РФ, мкг/мл	1,26 (0,82-1,66)	1,03 (0,72-1,33)	0,28	1,42 (1,12-1,71)	0,67 (0,41-0,82)	0,02

являється одним з механізмів, що обмежує збільшення тромбів і забезпечує оптимальне приєднання факторів коагуляції [4], що є одним зі шляхів попередження судинних ускладнень.

ФфВ є маркером активації ендотелію, оскільки активується після пошкодження ендотелію та виявлення молекул адгезії ендотеліальних клітин на поверхні ендотеліоцитів, сприяючи адгезії тромбоцитів до стінки судини в місці пошкодження. Таким чином, ФфВ є містком між субендотеліальними структурами стінки пошкодженої судини та тромбоцитами. Тромбоцит після адгезії активується, набуває здатності зв'язувати ФфВ, фібриноген і стимулює процес активації тромбоцитів, а, як результат, і тромбоутворення [6].

У групі II зафіксували зниження рівня ФфВ (p=0,003) та покращення АТр з ристоцетином (p=0,01). Ймовірно, зниження концентрації ФфВ пов'язане з нормалізацією функції ендотелію після зниження базального рівня інсуліну та його впливу на ендотелій. Зафіксоване у групі II після лікування зниження рівня РФ є ознакою зниження протромбоґенності плазми крові шляхом корекції процесу коагуляції. Таким чином, продемонстровано позитивний вплив дієти з обмеженням вуглеводів на судинно-тромбоцитарний гемостаз та коагуляцію.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є продовження дослідження для збільшення вибірки, оскільки для низки досліджених параметрів (ІМТ, рівень глюкози) виявлені лише тенденції (без статистичної достовірності). Також, перспективним є продовжити тривалість дослідження з розробкою індивідуалізованого підходу до дієтотерапії для пацієнтів з урахуванням особистісних уподобань та змін показників метаболізму.

Висновки. Дієта з обмеженням вуглеводів до 250 г на добу впродовж 12 тижнів допомагає знизити рівень базального інсуліну, а також покращити агрегацію тромбоцитів з ристоцетином, знизити концентрацію фактора фон Віллебранда та розчинного фібрину, що демонструє стабілізацію судинно-тромбоцитарного гемостазу та коагуляції у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну, що свідчить про високу ефективність такої терапії.

Література:

1. Alsharidah A. S. Diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a review of the literature on hemostatic changes in coagulation and thrombosis. *Blood Research.* 2022. Vol. 57, № 2. P. 101–105. DOI: 10.5045/br.2022.2021204.

2. Barale C., Russo I. Influence of cardiometabolic risk factors on platelet function. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020. Vol. 21, № 2. P. 623. DOI: 10.3390/ijms21020623.

3. Celada P., Olmedilla-Alonso B., Delgado-Pando G. et al. Coagulation, thrombogenesis, and insulin resistance markers in increased-cardiovascular-risk subjects consuming improved-fat meat products. *Journal of the American College of Nutrition*. 2019. Vol. 38, № 4. P. 334–341. DOI: 10.1080/07315724.2018.1513345.

4. Cosemans J. M., Iserbyt B. F., Deckmyn H. et al. Multiple ways to switch platelet integrins on and off. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2008. Vol. 6, № 8. P. 1253–1261. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03041.x.

5. de Vries J. J., Hoppenbrouwers T., Martinez-Torres C. et al. Effects of diabetes mellitus on fibrin clot structure and mechanics in a model of acute neutrophil extracellular traps (NETs) formation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 19. P. 7107. DOI: 10.3390/ijms21197107.

6. Iba T., Wada H., Levy J. H. Platelet activation and thrombosis in COVID-19. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2023. Vol. 49, № 1. P. 55–61. DOI: 10.1055/s-0042-1749441.

7. Juhász A. E., Stubnya M. P., Teutsch B. et al. Ranking the dietary interventions by their effectiveness in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Reproductive Health.* 2024. Vol. 21, № 1. Art. 28. DOI: 10.1186/s12978-024-01758-5.

8. Kramarova V., Tyravska Yu. Korektsiia trombotsytarnoi lanky hemostazu v patsiientiv z metabolichnym syndromom shliakhom diietychnoho kharchuvannia. Ukraina. *Zdorovia natsii.* 2025. № 1. P. 77–80. DOI: 10.32782/2077-6594/2025.1/15.

9. Lichota A., Szewczyk E. M., Gwozdzinski K. Factors affecting the formation and treatment of thrombosis by natural and synthetic compounds. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020. Vol. 21, № 21. P. 7975. DOI: 10.3390/ijms21217975.

10. Ludwig D. S., Apovian C. M., Aronne L. J. et al. Competing paradigms of obesity pathogenesis: energy balance versus carbohydrate–insulin models. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2022. Vol. 76, № 9. P. 1209–1221. DOI: 10.1038/s41430-022-01179-2.

11. Mashayekhi M., Beckman J. A., Nian H. et al. Comparative effects of weight loss and incretin-based therapies on vascular endothelial function, fibrinolysis and inflammation in individuals with obesity and prediabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2023. Vol. 25, № 2. P. 570–580. DOI: 10.1111/dom.14903.

12. Mensah E. O., Danyo E. K., Asase R. V. Exploring the effect of different diet types on ageing and age-related diseases. *Nutrition*. 2025. Vol. 129, № 1. Art. 112596. DOI: 10.1016/j.nut.2024.112596.

13. O'Hara A., Pozin J., Darki A. et al. Glycemic control and plasma levels of pro-inflammatory and pro-thrombotic biomarkers in diabetic patients presenting with acute pulmonary embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2023. Vol. 29. Art. 10760296231165058. DOI: 10.1177/10760296231165058.

14. Oishi K., Uchida D., Ohkura N. et al. Ketogenic diet disrupts the circadian clock and increases hypofibrinolytic risk by inducing expression of plasminogen activator inhibitor-1. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2009. Vol. 29, № 10. P. 1571–1577. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.190140.

15. Raj P. N., Gopinath M., Hafeez M., An R. To study the platelet indices as a predictor of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Association of Physicians of India*. 2022. Vol. 70, № 4. P. 11–12.

16. Russo M. P., Grande-Ratti M. F., Burgos M. A. Prevalence of diabetes, epidemiological characteristics and vascular complications. *Archivos de Cardiología de México.* 2023. Vol. 93, № 1. P. 30–36. DOI: 10.24875/ACM.21000410.

17. Verma S. K., Kalra S. The diabetic platelets. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2023. Vol. 73, № 5. P. 1130–1133. DOI: 10.47391/JPMA.23-34.

18. Yannakoulia M., Scarmeas N. Diets. *New England Journal of Medicine*. 2024. Vol. 390, № 22. P. 2098–2106. DOI: 10.1056/NEJMra2211889.

19. Yuan S., Bruzelius M., Damrauer S. M. et al. Anti-inflammatory diet and venous thromboembolism: two prospective cohort studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021. Vol. 31, № 10. P. 2831–2838. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.06.021.

Дата першого надходження статті до видання: 16.11.2025
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 02.12.2025
Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

UDC 616.89-008.44-008.454-07:355.097.2
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-9

Svitlana SAVKA
Candidate of Medical Science, Associate Professor at the Department of nervous diseases, psychiatry and medical psychology, Bukovinian State Medical University, savka.svitlana@bsmu.edu.ua,
ORCID: 0000-0002-9366-3238

THE STATE OF MENTAL HEALTH OF VOLUNTEERS IN CONDITIONS OF WAR: A FOCUS ON ANXIETY AND DEPRESSION

According to contemporary scientific research, volunteers engaged in humanitarian activities aimed at supporting military personnel and individuals affected by war exhibit higher levels of anxiety and depression compared to the general population. Risk factors for increased anxiety and depression include the duration and regularity of work with wounded individuals, displaced persons, families of deceased persons, or those who are in captivity or missing, insufficient organizational support for individuals involved in volunteer activities, as well as pre-existing mental health problems and personality characteristics.

Scientific novelty. *In recent years, there has been a noticeable increase in the number of studies specifically focused on individuals engaged in volunteer activities during wartime. These studies confirm that volunteers have specific risk factors as well as protective factors that influence mental health. Recent research indicates that a proportion of volunteers demonstrate simultaneously elevated anxiety and subclinical depression, but with different dynamics (for example, volunteer motivation may mitigate depressive symptoms while maintaining a high level of anxiety due to constant anticipation of threat). The intensity and duration of volunteers' exposure to traumatic events correlate with the level of anxiety and depressive symptoms [2]. This population group requires further research aimed at developing unified algorithms for the diagnosis of mental disorders and creating adapted practical programs that include psychoeducation and psychocorrection.*

The research objective *is to determine the levels of anxiety and depression among volunteers carrying out their activities in conditions of war and to develop an algorithm for diagnosis and comprehensive correction.*

Results. *Anxiety and depression indicators according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) demonstrated a high level of emotional tension among volunteers who carried out their activities in conditions of war. On the anxiety subscale (HADS-A), the median level was 14 points (Me = 14; IQR = 11–14.75; p < 0.001), which corresponds to clinically significant manifestations of anxiety. On the depression subscale (HADS-D), the median level was 13 points (Me = 13; IQR = 10–13; p < 0.001), indicating the presence of clinically significant manifestations of depression.*

Conclusions. *There is a statistically significant positive correlation between the levels of anxiety and depression (r ≈ 0.7): an increase in anxiety is accompanied by an increase in depressive symptoms. This confirms the presence of comorbidity of anxiety-depressive states among volunteers operating in conditions of war.*

Key words: *depression, anxiety, diagnostics, mental health, war, volunteers, trauma, psychocorrection, psychoeducation.*

Світлана Савка. СТАН ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я ВОЛОНТЕРІВ В УМОВАХ ВІЙНИ: ФОКУС НА ТРИВОГУ ТА ДЕПРЕСІЮ

За даними сучасних наукових досліджень волонтери які здійснюють гуманітарну діяльність з метою підтримки військових і постраждалих внаслідок війни мають підвищений рівень тривоги й депресії у порівнянні з загальною популяцією. Факторами ризику, щодо підвищення тривоги та депресії є . тривалість та регулярність роботи з пораненими, переміщеними особами, з сім'ями загиблих осіб або тих, хто перебуває в полоні або зник безвісті, недостатня організаційна підтримка осіб, які займаються волонтерською діяльністю та попередні проблеми з ментальним здоров'ям й особливості особистості.

Наукова новизна. *За останні роки помітно зросла кількості досліджень, які орієнтовані саме на осіб які займаються волонтерською діяльністю у період війни. Вони підтверджують, що волонтери мають специфічні фактори ризику, а також і захисні фактори, які впливають на ментальне здоров'я. Новітні дослідження показують, що частина волонтерів демонструє одночасно підвищену тривогу та субклінічну депресію, але з відмінною динамікою (наприклад, волонтерська мотивація може пом'якшувати депресивні симптоми, залишаючи високий рівень тривоги через постійне очікування загрози). Інтенсивність і тривалість волонтерської експозиції до психотравмуючих подій корелює з рівнем тривожних та депресивних симптомів [2]. Дана категорія населення потребує подальших досліджень щодо створення уніфікованих алгоритмів діагностики психічних розладів і створення адаптованих практичних програм, які включають психоосвіта та психокорекцію.*

Мета дослідження. *Визначити рівень тривоги та депресії у волонтерів, які здійснюють свою діяльність в умовах війни та розробити алгоритм діагностики та комплексної корекції.*

Результати. *Показники тривоги та депресії за Госпітальною шкалою (HADS) засвідчили високий рівень емоційного напруження серед волонтерів, які здійснювали свою діяльність в умовах війни. За підшкалою тривоги (HADS-A) медіанний рівень становив 14 балів (Me=14; IQR=11–14,75; p < 0,001), що відповідає клінічно значущим проявам тривоги. За підшкалою депресії (HADS-D) медіанний рівень становив 13 балів (Me=13; IQR=10–13; p < 0,001), що свідчить про наявність клінічно значущих проявів депресії.*

Висновки. *Між рівнями тривоги і депресії існує статистично значуща позитивна кореляція (r ≈ 0.7) підвищення тривожності супроводжується зростанням депресивних симптомів. Це підтверджує наявність коморбідності тривожно-депресивних станів серед волонтерів, що діють в умовах війни.*

Ключові слова: *депресія, тривога, діагностика, психічне здоров'я, війна, волонтери, травма, психокорекція, психоосвіта.*

© S. Savka, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

Introduction. According to contemporary scientific research, volunteers engaged in humanitarian activities aimed at supporting military personnel and individuals affected by war exhibit higher levels of anxiety and depression compared to the general population. Indicators of anxiety and depression vary depending on the characteristics of volunteer activity. An increase in these indicators is directly proportional to the duration of work and the intensity of contact with affected individuals [1].

The prevalence of anxiety and depression across different samples of volunteers and humanitarian workers ranged from 20-50%, depending on the country, research methodologies, and criteria for participant selection. In some studies, the indicators reached higher values when volunteers had long-term work experience in conflict zones or had frequent direct contact with affected individuals [2].

Risk factors associated with higher symptoms of anxiety and depression have been identified. These include volunteers who regularly work with wounded individuals, displaced persons, families of deceased individuals, or those who are in captivity or missing [3]. Insufficient organizational support for individuals engaged in volunteer activities, namely limited time for rest, lack of rotations, inadequate provision of psychological support and supervision, also contributes to increased risk [4]. Prolonged work shifts and emotional burnout correlate with depressive manifestations [5]. Pre-existing mental health problems and personality characteristics (low stress tolerance, anxiety, vulnerability) are additional contributing factors [6].

Local volunteers more often have a higher risk of developing anxiety and depressive states compared to volunteers from international organizations, due to the combination of providing assistance and their own loss of resources as a result of living in a country experiencing war [7]. Mechanisms of impact on volunteers include constant anticipation of threat activating anxiety systems, secondary traumatization when working with affected individuals leading to compensatory asthenia, and the combination of professional, family, and volunteer responsibilities resulting in exhaustion and depressive symptomatology [8]. Altruistic motives and solidarity may serve as a resource for psychological resilience, but at the same time may maintain increased anxiety due to excessive emotional involvement.

Protective and resilience factors associated with reduced symptoms of anxiety and depression include intra-organizational and extra-organizational social support, timely rotation, supervision, training in psychological techniques to reduce emotional burnout, and preparation for work in crisis situations (psychological education and practical skills that reduce stress levels) [9].

Methods for the prevention of non-psychotic mental disorders include pre-deployment trainings, briefings on self-help, and safety instructions. Organizational interventions (supervision, regular rotations, limitation of workload) demonstrate positive outcomes and reduce the risk of emotional burnout and the development of anxiety and depressive symptoms [10]. Individual psychological programs (cognitive-behavioral therapy, group psychotherapy, brief psychological interventions focused on emotion regulation) to support volunteers are effective; however, few studies have been conducted in the context of active warfare [11].

To support the mental health of volunteers who experience direct contact with trauma, it is important to implement mandatory supervision programs and regular rotations, as well as to provide short trainings in basic psychological first aid and self-help, including guidance on rest and work boundaries [12]. The creation of accessible channels for psychosocial support (telemedicine, hotlines, support groups) for volunteers, as well as the implementation of mental health monitoring through regular screenings (PHQ-9/GAD-7) with clear referral algorithms to specialists providing professional care, is also essential [13]. In order to reduce chronic stress, it is necessary to integrate care for workers at the state level (provision of leave, compensation for health-related expenses, safety standards) [14].

In the Ukrainian context, numerous local volunteer initiatives providing psychological support have emerged. However, at present there is a high workload among mental health professionals and significant unmet needs for psychosocial support for volunteers and local workers. The scale of demand for these services exceeds local resources, increasing the risk of emotional burnout among individuals providing psychological assistance.

Contemporary scientific research emphasizes that the intensity and duration of volunteers' exposure to psychotraumatic events correlates with the level of anxiety and depressive symptoms. A promising area for further research is the frequency of occurrence of anxiety and depressive symptoms and their transition into clinical disorders [15].

Aim of the study. To determine the levels of anxiety and depression among volunteers carrying out their activities in conditions of war and to develop a diagnostic algorithm.

Materials and methods. The study involved 84 volunteers who carried out humanitarian activities in the Chernivtsi region in 2024. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to assess the levels of anxiety and depression.

Results and discussion. During the assessment and subsequent analysis of the results, the median level on the anxiety subscale was 14 points (Me = 14; IQR = 11–14.75; $p < 0.001$). For a qualitative assessment of anxiety levels, a tiered approach was applied: pronounced symptoms were observed in 38 volunteers (45.2%); moderate symptoms in 18 volunteers

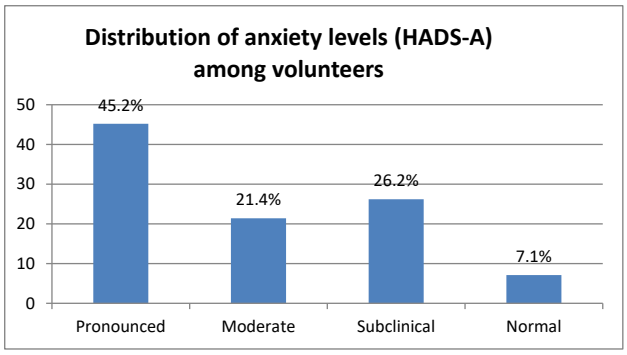

Fig. 1. Distribution of anxiety levels (HADS-A) among volunteers

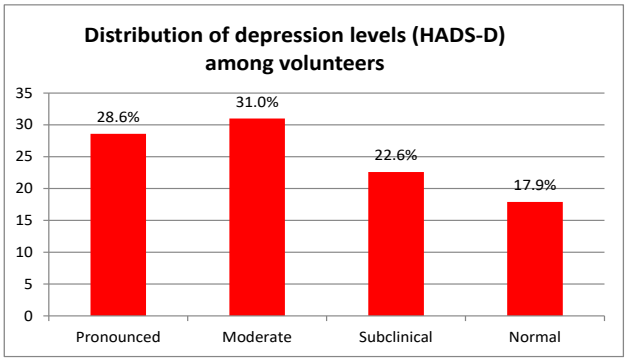

Fig. 2. Distribution of depression levels (HADS-D) among volunteers

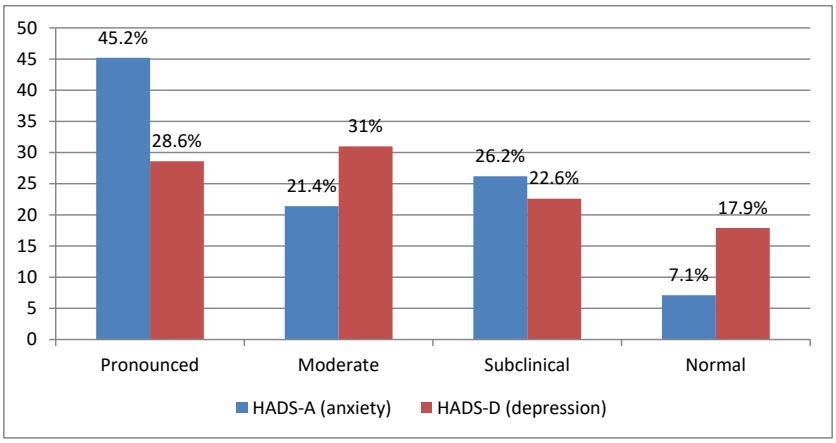

Fig. 3. Distribution of anxiety and depression levels (HADS) among volunteers

(21.4%); subclinical manifestations in 22 volunteers (26.2%); normal range in 6 volunteers (7.1%) (Fig.1).

Overall, clinically significant or moderate manifestations of anxiety were identified in the majority of volunteers (66.6%), indicating a high level of emotional tension in this group. On the depression subscale, the median level was 13 points (Me = 13; IQR = 10–13; $p < 0.001$).

During the tiered analysis of depression levels, the following results were obtained: pronounced symptoms were identified in 24 volunteers (28.6%); moderate symptoms in 26 volunteers (31.0%); subclinical manifestations in 19 volunteers (22.6%); normal range in 15 volunteers (17.9%) (Fig.2).

Overall, clinically significant or moderate manifestations of depression were observed in more than half of the respondents (59.6%), indicating a substantial level of emotional exhaustion among volunteers during the period of war (pic. 3).

Among volunteers, symptoms of anxiety and depression are combined with sleep disturbances and an increased risk of psychoactive substance use, which complicate treatment and rehabilitation [16].

There is a statistically significant positive correlation between the levels of anxiety and depression: an increase in anxiety is accompanied by an increase in depressive symptoms. The obtained correlation coefficient ($r \approx 0.7$) indicates a strong direct correlation between anxiety and depression levels. This confirms the presence of comorbidity of anxiety-depressive states among volunteers operating in conditions of war.

Conclusions. Statistical analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) indicators demonstrated a high level of emotional tension among volunteers who carried out their activities in conditions of war. On the anxiety subscale (HADS-A), the median level was 14 points (Me = 14; IQR = 11-14.75; $p < 0.001$), corresponding to clinically significant manifestations of anxiety. Pronounced or moderate symptoms were observed in 66.6% of participants, indicating the predominance of elevated anxiety levels in the studied sample. On the depression subscale (HADS-D), the median level was 13 points (Me = 13; IQR = 10-13; $p < 0.001$), indicating the presence of clinically significant manifestations of depression. Pronounced or moderate symptoms were identified in 59.6% of volunteers.

The obtained results indicate a high prevalence of anxiety-depressive symptomatology among individuals involved in volunteer activities during war, which may be обусловлено chronic exposure to stressors, overload, and emotional exhaustion. These data emphasize the necessity of systematic monitoring of volunteers' mental state and the implementation of psychoeducational and psychocorrective programs aimed at preventing the development of these disorders.

Bibliography:

1. Nasrullah S., Al-Fahad N., Junaid M., Qureshi R. Mental health interventions for humanitarian volunteers: A scoping review. *International Journal of Mental Health Systems.* 2025. Vol.19. № 2. P.44–59. DOI:10.1186/s13033-025-00360-1

2. Chudzicka-Czupała A., Römer J., Bąk W., Grabowski D. Depression, anxiety and post-traumatic stress during the prolonged COVID-19 pandemic: A cross-sectional survey in the context of humanitarian relief work. *BMC Psychiatry.* 2023. Vol. 23. № 1. P. 112. DOI: 10.1186/s12888-023-04562-3

3. Jain N., Prasad S., Czárth Z. C., Chodnekar S. Y., Mohan S., Savchenko E., et al. War Psychiatry: Identifying and Managing the Neuropsychiatric Consequences of Armed Conflicts. *J Prim Care Community Health.* 2022. Vol. 13. P.21501319221106625. DOI: 10.1177/21501319221106625

4. Prudnikova V. Organizational support and its impact on mental health in humanitarian contexts. Master's Thesis, Tallinn University. 2024. P. 76.

5. Hennequin M., Evrard S., Maes M. Predictors of anxiety and depression among local humanitarian volunteers exposed to armed conflict: A multicentre study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023. Vol.20. № .11. P.6002. DOI:10.3390/ijerph20116002

6. Smeeth D., McEwen F.S., Popham C.M., et al. War exposure, post-traumatic stress symptoms and hair cortisol concentrations in Syrian refugee children. *Mol. Psychiatry.* 2023. Vol. 28. № 2. P. 647–656. DOI:10.1038/s41380-022-01859-2.

7. Aldamman K., Tamrakar T., Dinesen C., Wiedemann N., Murphy J., Hansen M., Elsiddig B. E., Reid & T., Vallières F. Caring for the mental health of humanitarian volunteers in traumatic contexts: the importance of organisational support. *European Journal of Psychotraumatology*. 2019. Vol. 10. № 1. DOI: 10.1080/20008198.2019.1694811

8. De Jong, K., Martinmäki, S. E., Te Brake, H., Haagen, J. F. G., & Kleber R. J. Mental and physical health of international humanitarian aid workers on short-term assignments: Findings from a prospective cohort study. *Social Science & Medicine*. 2021. Vol. 285. DOI: 10.1016/j.socscimed.2021.114268

9. Foo C. Y. S., Verdeli H., & Tay A. K. Humanizing work: Occupational mental health of humanitarian aid workers. In T. Wall, C. L. Cooper, & P. Brough (Eds.), *The SAGE Handbook of Organizational Wellbeing*. 2021. P. 318–338. SAGE Publications. DOI: 10.4135/9781529757187.n21

10. Guisolan S. C., Ambrogi M., Meeussen A., Althaus F., & Eperon G. Health and security risks of humanitarian aid workers during field missions: Experience of the International Red Cross. Travel *Medicine and Infectious Disease*. 2022. Vol. 46. DOI: 10.1016/j.tmaid.2022.102275

11. Stevens G. J., Sharma A. & Skeoch K. Help-seeking attitudes and behaviours among humanitarian aid workers. *Journal of International Humanitarian Action*. 2022. Vol. 7, № 16. DOI: https://doi.org/10.1186/s41018-022-00126-x

12. UNICEF Europe and Central Asia Regional Office. Ukraine MHPSS Response: Technical Briefing Document. 2025. P.28.

13. O'Callaghan P., McMullen J., Shannon C., Rafferty H. Secondary traumatic stress and burnout among humanitarian volunteers: A meta-analytic review. *Traumatology*. 2021. 27(4), P. 380–395. DOI: 10.1037/trm0000300

14. Thormar S. B., Gersons B. P. R., Juen B., Marschang A., Djakababa M. N., Olff M. The mental health impact of humanitarian volunteering in conflict zones: A systematic review. *European Journal of Psychotraumatology.* 2020. Vol. 11. № 1. P. 1708143. DOI: 10.1080/20008198.2020.1708143

15. Hapon N., Chiang S., Karamushka L., Lee C. T., Grabowski D., Paliga M., Rosenblat J. D., Ho R. McIntyre, R. S. & Chen Y. Depression, anxiety and post-traumatic stress during the 2022 Russo-Ukrainian war, a comparison between populations in Poland, Ukraine, and Taiwan. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13. № 1. P. 3602. DOI: 10.1038/s41598-023-28729-3

16. Rodek P., Kucia K., Pastuszka A., Mędrala W., Kucia K. Volunteers' psychological condition during the war in Ukraine - a survey. *Psychiatria Polska*. 2025. Vol. 59. № 1. P. 123–137. DOI: 10.12740/PP/OnlineFirst/171413

Дата першого надходження статті до видання: 17.11.2025
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 02.12.2025
Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

УДК 616-092-616.6-616-006
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-10

Руслан САВЧУК
доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з курсом урології та офтальмології, Одеський національний медичний університет
ORCID: 0000-0002-9917-2413

ВИЗНАЧЕННЯ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ КРОВОВТРАТИ ПРИ ВИКОНАННІ ВІДКРИТИХ ТА ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ПРОСТАТЕКТОМІЙ У ХВОРИХ НА ДОБРОЯКІСНУ ГІПЕРПЛАЗІЮ ПРОСТАТИ

Зупинка інтраопераційної кровотечі із ложа простати при виконанні простатектомії у хворих на доброякісну гіперплазію простати (ДГП) є основним етапом цього складного хірургічного втручання. Від успішності виконання гемостазу ложа простати залежить кількість післяопераційних ускладнень, результат простатектомії та доля хворого. Показники інтраопераційної крововтрати та частота гемотрансфузій у хворих є критерієм оцінки виду простатектомії. Оцінка інтраопераційної крововтрати є важливою для анестезіолога, щоб вчасно розпочати проведення гемотрансфузійної терапії.

Мета. *Визначити інтраопераційну крововтрату ваговим методом при виконанні відкритих та лапароскопічної простатектомій у хворих на доброякісну гіперплазію простати.*

Матеріали і методи. *Протягом 2021–2025 рр. було виконано 100 одномоментних лапароскопічних екстраперитонеальних залобкових (транскапсулярних) простатектомій, 100 одномоментних відкритих залобкових простатектомій та 100 одномоментних відкритих черезміхурових простатектомій у хворих на доброякісну гіперплазію простати великих розмірів (більше 80 см3). Передопераційну оцінку фізичного стану хворих проводили за класифікаційною системою Американського товариства анестезіологів (ASA) та індексу коморбідності Чарлсона. Урофлоуметрію після операції (при виписці із стаціонару) проводили на відчизняному урофлоуметрі "Потік – К" (м. Дніпро). Інтраопераційну крововтрату визначали ваговим методом. Оцінку інтра- та післяопераційних ускладнень після операції проводили за класифікацією Clavien-Dindo.*

Результати. *Лапароскопічна простатектомія характеризувалась найбільшими строками виконання операції (120,3±12,7 хвилин), але найменшою інтраопераційною крововтратою (112,7±23,2 мл), відсутністю виконання гемотрансфузій, найменшою кількістю післяопераційних ускладнень (4%) та післяопераційним ліжко-днем (6,3±1,9). Як лапароскопічнана, так і відкриті простатектомії дозволяють однаково ефективно відновити акт сечовипускання у хворих після операції.*

Висновки. *Лапароскопічна простатектомія характеризується найбільшими строками виконання операції, але найменшою інтраопераційною крововтратою, відсутністю виконання гемотрансфузій, найменшим післяопераційним ліжко-днем та кількістю післяопераційних ускладнень.*

Ключові слова: *доброякісна гіперплазія простати, лапароскопічна залобкова (транскапсулярна) простатектомія, відкриті залобкова та черезміхурова простатектомії, інтраопераційна крововтрата, частота гемо трансфузій, ускладнення.*

Ruslan Savchuk. DETERMINATION OF INTRAOPERATIVE BLOOD LOSS DURING OPEN AND LAPAROSCOPIC PROSTATECTOMIES IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Stopping intraoperative bleeding from the prostate bed during prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) is the main stage of this complex surgical intervention. The number of postoperative complications, the outcome of prostatectomy, and the patient's fate depend on the success of hemostasis of the prostate bed. Intraoperative blood loss indicators and the frequency of blood transfusions in patients are the criteria for assessing the type of prostatectomy. Assessment of intraoperative blood loss is important for the anesthesiologist in order to start blood transfusion therapy in a timely manner.

Objective*. The purpose of the work is to determine intraoperative blood loss by weight method during open and laparoscopic prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia.*

Materials and Methods. *During 2021–2025, 100 single-stage laparoscopic extraperitoneal ventricular (transcapsular) prostatectomies, 100 single-stage open ventricular prostatectomies and 100 single-stage open transvesical prostatectomies were performed in patients with large benign prostatic hyperplasia (more than 80 cm3). Preoperative assessment of the physical condition of patients was performed according to the classification system of the American Society of Anesthesiologists (ASA) and the Charlson comorbidity index. Uroflowmetry after surgery (upon discharge from the hospital) was performed on a proprietary uroflowmeter "Potik – K" (Dnipro). Intraoperative blood loss was determined by the weight method. Assessment of intra- and postoperative complications after surgery was performed according to the Clavien-Dindo classification.*

Results. *Laparoscopic prostatectomy was characterized by the longest operation time (120.3±12.7 minutes), but the lowest intraoperative blood loss (112.7±23.2 ml), no blood transfusions, the lowest number of postoperative complications (4%), and postoperative bed rest (6.3±1.9). Both laparoscopic and open prostatectomy allow for equally effective restoration of urination in patients after surgery.*

© Р. Савчук, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

Conclusions. *Laparoscopic prostatectomy is characterised by the longest operation time, but the least intraoperative blood loss, no blood transfusions, the shortest postoperative bed-day, and the fewest postoperative complications.*

Key words: *benign prostatic hyperplasia, laparoscopic ventricular (transcapsular) prostatectomy, open ventricular and transvesical prostatectomy, intraoperative blood loss, frequency of blood transfusions, complications.*

Вступ. Зупинка інтраопераційної кровотечі із ложа простати при виконанні простатектомії у хворих на доброякісну гіперплазію простати (ДГП) є основним етапом цього складного хірургічного втручання. Від успішності виконання гемостазу ложа простати залежить кількість післяопераційних ускладнень, результат простатектомії та доля хворого. Показники інтраопераційної крововтрати та частота гемотрансфузій у хворих є критерієм оцінки виду простатектомії [4, 12].

Оцінка інтраопераційної крововтрати є важливою для анестезіолога, щоб вчасно розпочати проведення гемотрансфузійної терапії. Останню виконують компонентами крові – еритроцитарними (еритроцитарна маса; еритроцити, збіднені на лейкоцити у додатковому розчині; еритроциті відмиті) та свіжозамороженою плазмою при інтраопераційній крововтраті більше 1 л (більше 20% об'єму циркулюючої крові) [8].

При трансуретральній резекції простати, ендоскопічних лазерних та біполярних енуклеаціях простати використовують калориметричний метод визначення інтраопераційної крововтрати, який заснований на співвідношенні концентрації гемоглобіну в зібраній промивній рідині та в плазмі крові пацієнта [13].

Інтраопераційну крововтрату визначають шляхом співвідношення концентрації гемоглобіну у промивній рідині до концентрації гемоглобіну у плазмі крові пацієнта із помноженням показника на об'єм промивної рідини. При відкритих та лапароскопічних (робот-асистованих) простатектоміях інтраопераційну крововтрату вираховують гравіметричним (ваговим) методом шляхом визначення об'єму рідини в ємності відсмоктувача та додаванням 10% на втрату крові, абсорбованої серветками та тампонами [13].

На жаль, описаний ваговий метод неточний, так як не враховує годинний діурез та точну втрату крові за рахунок серветок та тампонів. Горовий В.І. та співав. (2021, 2023) [4, 12] запропонували наступний ваговий метод визначення інтраопераційної крововтрати. В основі методу лежить зважування операційного матеріалу до та після операції, виходячи з того, що 1 мл крові важить біля1 грама. Визначають вагу однієї сухої марлевої серветки (С), тампону (Т), кульки (К) та шматка поліетиленової плівки (П), на який складають операційний матеріал. На плівку складають весь використаний під час операції матеріал, підраховують його кількість і зважують (V_1). Визначають об'єм крові в банці електровідсмоктувача (V_2). Об'єм крововтрати вираховують за формулою:

$$V_{мл} = (V_2 - 70) + [V_1 - (K_c x\ C + K_T x\ T + K_K x\ K + П)],$$

де $V_{мл}$ – об'єм крововтрати;

70 – середній годинний діурез оперованого хворого при тривалості операції 1 годину;

K_c, K_T, K_K – кількість, відповідно, серветок, тампонів, кульок, використаних за операцію.

Мета – визначити інтраопераційну крововтрату ваговим методом при виконанні відкритих та лапароскопічної простатектомій у хворих на доброякісну гіперплазію простати.

Матеріали та методи. У відділенні урології, нефрології та трансплантації нирки Клінічного центру онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги пластичної Черкаської обласної Ради, урологічному відділенні Вінницької обласної лікарні ім. М.І. Пирогова та Одеській міській клінічній лікарні №10 у період із 2021 по 2025 рр. було виконано 100 одномоментних лапароскопічних екстраперитонеальних залобкових (транскапсулярних) простатектомій, 100 одномоментних відкритих залобкових простатектомій та 100 одномоментних відкритих черезміхурових простатектомій у хворих на доброякісну гіперплазію простати великих розмірів (більше 80 $см^3$). Всім хворим проводили пальцеве ректальне обстеження, лабораторні дослідження (загальний аналіз крові та сечі, засів сечі, сечовина та креатини крові, визначення рівня простатспецифічного антигену сироватки крові – ПСА), урофлоуметрію у хворих із збереженим сечовипусканням, ультразвукове дослідження нирок та сечового міхура із визначенням залишкової сечі, ультразвукове трансректальне дослідження простати для визначення об'єму простати, при необхідності – магнітно-резонансну томографію простати та цистоскопію (для виключення пухлини простати та сечового міхура). Передопераційну оцінку фізичного стану хворих проводили за класифікаційною системою Американського товариства анестезіологів (ASA) [4] та індексу коморбідності Чарлсона [5]. Урофлоуметрію після операції (при виписці із стаціонару) із визначенням максимальної об'ємної швидкості потоку сечі (Qmax, мл/с) проводили на відчизняному урофлоуметрі «Потік – К» (м. Дніпро) [11].

Техніка лапароскопічної екстраперитонеальної залобкової (транскапсулярної) простатектомії та відкритих залобкової (транскапсулярної) і черезміхурової простатектомій представлена у навчальних посібниках та публікації [4, 12, 6]. Лапароскопічну екстраперитонеальну залобкову простатектомію проводили під інтубаційним наркозом, відкриті залобкову та черезміхурову

простатектомії – спинномозковою анестезією. Інтраопераційну крововтрату визначали ваговим методом [4, 12].

Оцінку інтра- та післяопераційних ускладнень після операції проводили за класифікацією Clavien – Dindo [2].

Статистичну обробку отриманих даних проводили із використанням методів варіаційної статистики. Достовірність відмінності визначали із використанням t – критерію Стьюдента та U – критерію Манна Уітні. Для проведення статистичних розрахунків було використано інтегральну систему STATISTICA (USA).

Результати. Результати обстеження хворих, які перенесли лапароскопічну та відкриті простатектомії (залобкову та черезміхурову) представлено в таблиці 1. Середній індекс шкали ASA та середній індекс Чарлсона у групах хворих, які перенеслі простатектомії статистично був однаковим, але об'єм простати був найбільшим у хворих, які перенесли лапароскопічну простатектомію.

Результати лікування хворих, які перенесли лапароскопічну та відкриті простатектомії (залобкову та черезміхурову) представлено в таблиці 2.

Лапароскопічна простатектомія у хворих на ДГП характеризується найбільшими строками виконання операції, але найменшою інтраопераційною крововтратою та післяопераційним ліжко-днем. При залобковій простатектомії середня інтраопераційна крововтрата статистично була найбільшою, але частота інтра – та післяопераційних гемотрансфузій була однаковою із черезміхуровою простатектомією через більш надійний гемостаз ложа простати під візуальним контролем при залобковій простатектомії. Найбільший ліжко-день після черезміхурової простатектомії пов'язаний із надлобковим дренуванням сечового міхура у всіх пацієнтаів цієї групи. Як лапароскопічна, так і відкриті простатектомії дозволяють однаково ефективно відновити акт сечовипускання у хворих після операції згідно середній максимальній об'ємній швидкості потоку сечі (Qmax).

Класифікація хірургічних ускладнень за Clavien-Dindo після виконання лапароскопічної та відкритих простатектомій наведена в (табл. 3).

Згідно табл. 3 післяопераційні ускладнення після виконання відкритих простатектомій зустрічались у кожного третього пацієнта; більшість

Таблиця 1

Результати обстеження та лікування хворих, які перенесли лапароскопічну та відкриті простатектомії.

Показники	Одномоментна лапароскопічна простатектомія (n=100)	Одномоментна залобкова простатектомія (n=100)	Одномоментна черезміхурова простатектомія (n=100)
Середній вік хворих (у роках)	67,7 ± 7,6	68,7 ± 7,4	68,3 ± 7,9
Середній індекс маси тіла (кг/м^2)	28,3 ± 2,4	27,3 ± 3,4	28,5 ± 3,5
Середній індекс шкали ASA	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,3	1,8 ± 0,4
Середній індекс Чарлсона	3,8 ± 1,9	4,0 ± 1,7	3,9 ± 1,8
Середній об'єм простати (см^3)	114,2 ± 34,6*	95,3 ± 39,5	96,4 ± 38,5
Камінь (камені) сечового міхура (кількість випадків та у відсотках)	8 (8%)	9 (9%)	10 (10%)

*Примітка: * – p < 0,05.*

Таблиця 2

Результати лікування хворих, які перенесли лапароскопічну та відкриті простатектомії

Показники	Одномоментна лапароскопічна простатектомія (n=100)	Одномоментна залобкова простатектомія (n=100)	Одномоментна черезміхурова простатектомія (n=100)
Середня тривалість операції (хв.)	120,3 ± 12,7	81,2 ± 17,4	67,1 ± 15,7*
Середня інтраопераційна крововтрата (мл)	112,7 ± 23,2*	519,7 ± 67,2	316,7 ± 53,2
Частота інтра- та післяопераційних гемотрансфузій у хворих	0 (0%)*	8 (8%)	9 (9%)
Середній післяопераційний ліжко-день	6,3 ± 1,9*	9,7 ± 2,9	14,2 ± 3,5
Середня максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (Qmax, мл/с) після операції	26,8 ± 3,5 (визначено у 30 хворих)	26,0 ± 2,7 (визначено у 30 хворих)	25,2 ± 2,6 (визначено у 30 хворих)

*Примітка: * – p < 0,05.*

Таблиця 3

Класифікація хірургічних ускладнень після виконання лапароскопічної та відкритих простатектомій за Clavien-Dindo

Ступінь ускладнення	Ускладнення (кількість хворих в абсолютних величинах та відсотках) ухворих після одномоментної лапароскопічної простаткектомії (n=100)	Ускладнення (кількість хворих в абсолютних величинах та відсотках) у хворих після одномоментної залобкової простатектомії (n=100)	Ускладнення (кількість хворих в абсолютних величинах та відсотках) у хворих після одномоментної черезміхурової простатектомії (n=100)
I	Гіпертермія після видалення уретрального дренажу (1 – 1%)	Гіпертермія після видалення уретрального дренажу (6 – 6%)	Гіпертермія після видалення уретрального дренажу (4 – 4%)
	–	Виділення сечі через надлобкову рану (1 – 1%)	Тривале (більше 3 днів) виділення сечі через надлобкову рану (5 – 5%)
	Гостра затримка сечі (1 – 1%)	Гостра затримка сечі (1 – 1%)	Гостра затримка сечі–
	–	Паравезикальна гематома (1 – 1%)	–
	–	Стресове нетримання сечі "d" (2 – 2%)	Стресове нетримання сечі "d" (2 – 2%)
	Гіпертонічний криз (1 – 1%)	Гіпертонічний криз (1 – 1%)	Гіпертонічний криз (2 – 2%)
	–	Дискінезія шлунка із больовим синдромом (1 – 1%)	
	–	Гострий психоз (1–1%)	
		Загострення подагричного артриту колінного суглобу (1–1%)	
II	–	Кровотеча із ложа простати (8 – 8%)	Кровотеча із ложа простати (9 – 9%)
	–	Післяопераційна анемія (4 – 4%)	Післяопераційна анемія (3 – 3%)
	–	Фунікуліт, епідидиморхіт (1 – 1%)	Фунікуліт, епідидиморхіт –
	Гострий чи загострення хронічного пієлонефриту (1 – 1%)	Гострий чи загострення хронічного пієлонефриту (1 – 1%)	Гострий чи загострення хронічного пієлонефриту (5 – 5%)
	–	Пневмонія –	Пневмонія (1 – 1%)
IIIa	–	–	–
IIIв	–	–	–
IVa	–	Післяопераційна гіпотонія (5 – 5%)	Післяопераційна гіпотонія (1 – 1%)
	–	Гострий коронарний синдром (1 – 1%)	Гострий коронарний синдром (1 – 1%)
	–	Тромбоемболія мілких гілок легеневої артерії (1 – 1%)	Тромбоемболія мілких гілок легеневої артерії (1 – 1%)
IVb	–	–	
V	–	–	
Разом	4 (4%)*	36 (36%)	34 (34%)

*Примітка: * – p < 0,05.*

цих ускладнень були легкими – I–II ст. Після виконання одномоментної лапароскопічної простатектомії відсоток ускладнень за Clavien-Dindo був статистично найнижчим (4%) при порівнянні із залобковою (36%) та черезміхуровою (34%) простатектоміями.

За даними літератури [1, 3, 6, 7, 10, 14], середня інтраопераційна крововтрата при відкритих операціях коливається від 300 до 500 мл при черезміхуровій простатектомії та від 400 до 800 мл – при залобковій, подібно нашим даним. Середня інтраопераційна крововтрата при лапароскопічній простатектомії у наших хворих склала 112,7 ± 23,2 мл, статистично була меншою, ніж при відкритих простатектоміях. Частота гемотрансфузій при відкритих та лапароскопічній простатектомії у наших пацієнтів також відповідає даним літератури (при відкритих простатнетоміях цей показник коливається від 5 до 30% та, інколи, більше; при лапароскопічній – від 0 до 12% та, інколи, більше). Цікаві дані навів Pyrdigis N. та співавт. (2025) [9], які оцінили виконання 46 234 простатектомій у Німеччині із 2013 по 2023 рр. Автори виявили, відсоток відкритих простатектомій (залобкових та черезміхурових) склав 96%, лапароскопічних – 1% та робот-асистованих – 3%. Частота гемотрансфузій при виконанні відкритих простатектомій склала 13%, лапароскопічних – 6,5%, робот-асистованих – 7,3%.

Висновки. Лапароскопічна простатектомія характеризується найбільшими строками виконання операції, але найменшою інтраопераційною крововтратою, відсутністю виконання гемотрансфузій, найменшим післяопераційним ліжко-днем та кількістю післяопераційних ускладнень. 2. Як лапароскопічнана, так і відкриті простатектомії дозволяють однаково ефективно відновити акт сечовипускання після операції. 3. Необхідно провести подальші дослідження із виконанням лапароскопічної простатектомії для встановлення впливу ожиріння, розмірів простати, виду анестезії та віку хворих на інтраопераційну крововтрату та частоту гемотрансфузій з метою впровадження її в практичну роботу урологів як малоінвазивне та ефективне хірургічне втручання.

Література:

1. Autorino R., Zargar H., Mariano M.B. et al. Perioperative outcomes of robotic and laparoscopic simple prostatectomy: a European-American multiinstitutional analysis. *Eur. Urol*. 2015. Vol. 68. P. 86–94.

2. Clavien P. A., Barkun J., de Olivera M. L. et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of Surgery*. 2009. Vol. 250 (2). P. 187–196.

3. Горовий В. І., Шапринський В. О., Капшук О. М., Соснін М. Д., Церковнюк Р. Г., Морару–Бурлеску Р. П., Капшук В. М., Балацький О. Р., Довгань І. І., Меташоп О. С., Тагеєв В. Р. Порівняння безпосередніх та віддалених результатів одномоментної залобкової та черезміхурової простатектоміій в хірургічному лікуванні доброякісної гіперплазії простати великих розмірів (більше 80 мл). *Харківська хірургічна школа*. 2024. № 5 (128). С. 28–35.

4. Залобкова простатектомія в хірургічному лікуванні доброякісної гіперплазії простати посібник / За ред. Горового В.І., Шапринського В.О., Барало І.В., Капшука. Вінниця: ТОВ «ТВОРИ», 2021. 336 с.

5. Коваленко В. М., Борткевич О. П. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. Український ревматологічний журнал. 2019. № 3. С. 33–44.

6. Морару-Бурлеску Р. П., Горовий В. І., Шапринський В. О., Капшук О. М., Довгань І. І., Тагеєв В. Р. Лапароскопічна простатектомія в хірургічному лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози. *Здоров'я чоловіка*. 2023. № 2 (85). С. 45–50.

7. Mendes G., Rocha A., Teixeira B.L. et al. Laparoscopic vs transcapsular adenomectomy. *Cent. European J. Urol*. 2024. Vol. 77. P. 256–261.

8. Пилипенко М. М., Дубров С. О. Трансфузійна та інфузійна терапія при масивній крововтраті. Частина 1. Неочікувана інтраопераційна крововтрата. *Pain, anaesthesia & intensive care*. 2023. № 3. С. 7–27.

9. Pyrgidis N., Weinhold P., Schultz G.B. et al. Peri-operative outcomes of open, laparoscopic and robotic simpe prostatectomy. *BJU International*. 2025. Doi: 10. 1111/ bju. 16928.

10. Suceken F. Y. Comparisson of open and laparoscopic simple prostatectomy outcomes: experience of a single surgeon. *Grand J. Urol.* 2022. Vol. 2. P. 93–99.

11. Урофлоуметрия / Квятковская Т.А. и др. Днепр: Лира, 2019. 276 с.

12. Хірургічне лікування доброякісної гіперплазії простати великих розмірів: черезміхурова простатектомія (відкрита, лапароскопічна, робот-асистована) / За ред. Горового В.І. та співавт. Вінниця: ТОВ "ТВОРИ", 2023. 380 с.

13. Шамраєв С. М., Мельничук Я. М. Особливості післяопераційного періоду в пацієнтів із доброякісною гіперплазією передміхурової залози великого об'єму залежно від методу хірургічної корекції інфравезикальної обструкції. *Здоров'я чоловіка*. 2025. № 2. С. 48–55.

14. Zeder R., Ytidler S., Alber T., Dalpiaz O. Laparoscopic simple prostatectomy: a single center experience with a long – term follow up. *Urology Journal.* 2023. Vol. 20. P. 144–147.

Дата першого надходження статті до видання: 24.11.2025
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 08.12.2025
Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

УДК 615.212:616.72-002.77:57.084
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-11

Володимир СТУДЕНТ
аспірант в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», кафедра загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; викладач за спеціальністю «Хірургія», Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівський медичний фаховий коледж післядипломної освіти»; медичний директор, Товариство з обмеженою відповідальністю «Центр Медичної 3D Діагностики», student.volodymyr@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0928-2695

Федір ГЛАДКИХ
доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; старший науковий співробітник, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», fedir.hladkykh@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7924-4048

Тетяна ЛЯДОВА
доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, t.lyadova@karazin.ua
ORCID: 0000-0002-5892-2599

Марія МАТВЄЄНКО
доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент, завідувач кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, mariia.matvieienko@karazin.ua
ORCID: 0000-0002-0388-138X

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МОДУЛЯЦІЇ АНАЛГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НІМЕСУЛІДУ ТА КЕТОРОЛАКУ БЕЗКЛІТИННИМИ КРІОКОНСЕРВОВАНИМИ БІОЛОГІЧНИМИ ЗАСОБАМИ ЗА ДАНИМИ ЕЛЕКТРОІМПУЛЬСНОЇ ОЦІНКИ БОЛЬОВОЇ ЧУТЛИВОСТІ ПРИ АД'ЮВАНТНОМУ АРТРИТІ

Актуальність теми дослідження. *Хронічний біль при ревматоїдному артриті зумовлений поєднанням імунного запалення та стійкої ноцицептивної сенситизації, що суттєво обмежує ефективність стандартної аналгетичної терапії. Нестероїдні протизапальні засоби залишаються базовими препаратами симптоматичного лікування, однак їх тривале застосування часто супроводжується недостатнім знеболювальним ефектом або ризиком небажаних реакцій. У цьому контексті перспективним є застосування безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів як модифікаторів аналгетичної активності протизапальних препаратів.*

Мета роботи – *оцінити вплив кріоекстракту плаценти та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на аналгетичну активність німесуліду та кеторолаку.*

Матеріали та методи дослідження. *Дослідження виконано на моделі ад'ювантного артриту у 42 щурів. Аналгетичну активність німесуліду та кеторолаку в умовах монотерапії та комбінованого застосування з кріоекстрактом плаценти або кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин оцінювали методом електроімпульсної стимуляції слизової оболонки прямої кишки з визначенням порогу больової чутливості.*

Результати та їх обговорення. *Ад'ювантний артрит супроводжувався вираженою електроіндукованою гіпералгезією зі зниженням порогу больової чутливості на 45,8% на 14 добу та збереженням дефіциту на 35,1% на 28 добу. Німесулід у режимі монотерапії підвищував поріг больової чутливості на 30,2% порівняно з контролем на 28 добу. Поєднання німесуліду з кріоекстрактом плаценти забезпечувало зростання порогу больової чутливості на 79,8% відносно контролю та на 18,5% порівняно з німесулідом. Кеторолак підвищував поріг больової чутливості на 118,5% щодо контролю. Максимальний ефект спостерігали при комбінуванні кеторолаку з кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин, що зумовлювало зростання порогу больової чутливості на 152,0%.*

Висновки. *Безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби суттєво модулюють аналгетичну активність німесуліду та кеторолаку при ад'ювантному артриті. Найбільш виражений знеболювальний ефект досягається при поєднанні кеторолаку з кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин.*

Ключові слова: *кріоконсервування, кріоекстракт плаценти, кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин, безклітинні біологічні засоби, нестероїдні протизапальні засоби, німесулід, кеторолак, аналгетична активність, поріг больової чутливості, ад'ювантний артрит.*

© В. Студент, Ф. Гладких, Т. Лядова, М. Матвєєнко, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

Volodymyr Student, Fedir Hladkykh, Tetiana Liadova, Mariia Matvieienko. COMPARATIVE EVALUATION OF THE MODULATION OF NIMESULIDE AND KETOROLAC ANALGESIC ACTIVITY BY CELL-FREE CRYOPRESERVED BIOLOGICAL AGENTS BASED ON ELECTROIMPULSE ASSESSMENT OF PAIN SENSITIVITY IN ADJUVANT ARTHRITIS

Introduction. *Chronic pain in rheumatoid arthritis is caused by a combination of immune-mediated inflammation and persistent nociceptive sensitization, which significantly limits the effectiveness of standard analgesic therapy. Non-steroidal anti-inflammatory drugs remain the cornerstone of symptomatic treatment; however, their long-term use is often associated with insufficient analgesic efficacy or an increased risk of adverse reactions. In this context, the use of cell-free cryopreserved biological agents as modulators of analgesic activity represents a promising therapeutic approach.*

The aim of the study *– to evaluate the effects of cryopreserved placental extract and conditioned medium of mesenchymal stem cells on the analgesic activity of nimesulide and ketorolac.*

Materials and methods. *The study was performed using an adjuvant arthritis model in 42 rats. The analgesic activity of nimesulide and ketorolac, administered as monotherapy or in combination with cryopreserved placental extract or conditioned medium of mesenchymal stem cells, was assessed using electroimpulse stimulation of the rectal mucosa with determination of the pain sensitivity threshold.*

Research results and their discussion. *Adjuvant arthritis was accompanied by pronounced electroinduced hyperalgesia, manifested by a decrease in the pain sensitivity threshold by 45.8% on day fourteen and persistence of a 35.1% deficit on day twenty-eight. Nimesulide monotherapy increased the pain sensitivity threshold by 30.2% compared with the control group on day twenty-eight. The combination of nimesulide with cryopreserved placental extract resulted in an increase in the pain sensitivity threshold by 79.8% relative to the control group and by 18.5% compared with nimesulide alone. Ketorolac increased the pain sensitivity threshold by 118.5% compared with the control group. The maximum effect was observed when ketorolac was combined with the conditioned medium of mesenchymal stem cells, leading to a 152.0% increase in the pain sensitivity threshold.*

Conclusions. *Cell-free cryopreserved biological agents significantly modulate the analgesic activity of nimesulide and ketorolac in adjuvant arthritis. The most pronounced analgesic effect is achieved with the combination of ketorolac and conditioned medium of mesenchymal stem cells.*

Key words: *cryopreservation, cryopreserved placental extract, conditioned medium of mesenchymal stem cells, cell-free biological agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, ketorolac, analgesic activity, pain sensitivity threshold, adjuvant arthritis.*

Вступ. Хронічний біль і запалення є ключовими клінічними проявами ревматоїдного артриту (РА) та інших імунозапальних захворювань опорно-рухового апарату, що суттєво знижують якість життя пацієнтів і зумовлюють значне медико-соціальне навантаження. Незважаючи на досягнення сучасної фармакотерапії, контроль больового синдрому при хронічному запаленні залишається складним завданням, оскільки ефективність стандартних аналгетиків часто обмежена, а їх тривале застосування асоціюється з ризиком розвитку небажаних реакцій. У цьому контексті нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) залишаються базовими препаратами симптоматичної терапії, однак потребують оптимізації як з позицій ефективності, так і безпеки [15, 20, 23].

Експериментальні дослідження останніх десятиліть переконливо свідчать, що аналгетична активність НПЗЗ може істотно змінюватися за умов комбінованого застосування з іншими фармакологічними або біологічно активними агентами. Зокрема, ще на ранніх етапах вивчення фармакодинаміки ібупрофену було показано, що його поєднання з вінбороном здатне підвищувати як протизапальний, так і знеболюючий ефекти на моделі ад'ювантного артриту у щурів [10]. Подальші роботи продемонстрували експериментальне обґрунтування доцільності такого підходу, підтвердивши, що фармакологічна модуляція аналгезії дозволяє досягати більш вираженого терапевтичного результату без пропорційного зростання доз НПЗЗ [9]. Водночас аналіз побічних реакцій, зафіксованих у реальній клінічній практиці, засвідчив актуальність пошуку шляхів зменшення ризиків, пов'язаних із застосуванням аналгетиків-антипіретиків та НПЗЗ [13].

Подальший розвиток цього наукового напряму був пов'язаний із залученням біологічних засобів, зокрема кріоконсервованих екстрактів тканин, як потенційних модифікаторів запальної та больової відповіді. У низці експериментальних робіт доведено, що кріоекстракт плаценти (КЕП) здатен посилювати протизапальну активність класичних НПЗЗ, зокрема диклофенаку натрію, на моделях запального ураження [3]. Показано, що комбіноване застосування кріоконсервованого екстракту плаценти та диклофенаку сприяє більш вираженій нормалізації гематологічних показників при експериментальному РА, що опосередковано відображає зменшення системного запалення і больового навантаження [6]. Такі результати підтвердили перспективність використання безклітинних біологічних засобів як ад'ювантів до стандартної протизапальної терапії.

Особливий інтерес у цьому контексті становлять безклітинні продукти мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), зокрема кондиціоновані середовища (КС) та екзосоми. Сучасні уявлення про механізми їх дії ґрунтуються на концепції паракринної регуляції, відповідно до якої

біологічні ефекти МСК реалізуються переважно через секрецію комплексу цитокінів, факторів росту та імуномодулюючих молекул. Узагальнення експериментальних і клінічних даних свідчить, що КС-МСК мають виражений протизапальний і потенційно аналгетичний ефекти, що робить їх привабливими кандидатами для комбінованої терапії аутоімунних захворювань [4]. Окремі роботи акцентують увагу на інноваційності безклітинних підходів, які дозволяють уникнути низки ризиків, притаманних клітинній терапії, зберігаючи при цьому значний терапевтичний потенціал [2].

У межах експериментального аутоімунного артриту було показано, що як кріоекстракти біологічних тканин, так і КС-МСК здатні проявляти власний аналгетичний потенціал, а також модулювати ефекти традиційних протизапальних препаратів [8]. Застосування цих засобів супроводжувалося зменшенням вираженості больового синдрому та корекцією запальних змін, що підтверджує доцільність подальшого вивчення їх комбінацій з НПЗЗ. Водночас залишається недостатньо дослідженим питання порівняльної ефективності різних НПЗЗ у поєднанні з різними типами безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (БКБЗ), особливо з урахуванням часової динаміки розвитку аналгетичного ефекту.

Німесулід (НІМ) та кеторолак (КЕТ) належать до широкозастосовуваних НПЗЗ з різними фармакологічними профілями. НІМ характеризується відносною селективністю щодо циклооксигенази (ЦОГ) 2 типу і помірною аналгетичною активністю, тоді як КЕТ відомий як потужний аналгетик, ефективний при вираженому больовому синдромі. Однак навіть для таких препаратів проблема оптимізації аналгезії та зменшення потенційних небажаних ефектів залишається актуальною. З огляду на накопичені дані про здатність кріоекстрактів і КС-МСК модулювати запальну і больову відповідь, логічним є дослідження їх впливу на аналгетичну активність різних НПЗЗ у стандартизованих експериментальних моделях [19, 21].

Рис. 1. Техніка субплантарної інокуляції повного ад'юванта Фрейнда в задню кінцівку щурів для відтворення АА [1]

Ад'ювантний артрит (АА) у щурів є однією з найбільш відтворюваних і патогенетично обґрунтованих моделей хронічного імунного запалення, що супроводжується розвитком стійкої гіпералгезії. Використання об'єктивних методів оцінки больової чутливості, зокрема електроімпульсної стимуляції, дозволяє кількісно аналізувати зміни порогу больової чутливості (ПБЧ) та оцінювати ефективність фармакологічних та біологічних впливів у динаміці. Саме такий підхід створює методологічне підґрунтя для порівняльної оцінки модуляції аналгетичної активності НПЗЗ шляхом застосування БКБЗ [18].

Таким чином, наявні літературні дані свідчать про значний потенціал комбінованих підходів до знеболення при хронічному запаленні, але водночас вказують на необхідність подальших систематичних досліджень. Порівняльна оцінка впливу КЕП та КС-МСК на аналгетичну активність НІМ та КЕТ в умовах АА є логічним продовженням попередніх експериментальних робіт і має важливе значення для поглиблення уявлень про механізми фармакобіологічної модуляції болю та перспективи їх трансляції у клінічну практику.

Мета дослідження – оцінити вплив кріоекстракту плаценти та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на аналгетичну активність німесуліду та кеторолаку за даними електроімпульсної оцінки порогу больової чутливості на моделі ад'ювантного артриту у щурів.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні застосовували КЕП та КС-МСК, отримані за стандартизованими біотехнологічними протоколами з дотриманням асептики, біобезпеки та кріозбереження, що забезпечувало збереження біологічної активності компонентів. КЕП готували з плацент здорових донорів після кесаревого розтину з обов'язковим клініко-лабораторним скринінгом за правилами служби крові. Після багаторазового промивання, механічного подрібнення та екстрагування водорозчинних фракцій при +4°С суспензію центрифугували, фільтрували через мембрани 0,22 мкм і кріозберігали при –196°С [16]. Стандартизований КЕП (1,5 мг білка/мл) вводили щурам у дозі 2,5 мл/кг. КС-МСК отримували при культивуванні пуповинних МСК у середовищі DMEM/F12, очищали ультрафільтрацією та зберігали при –20 °С [12, 17]. Препарат, стандартизований за галектином-1, вводили у дозі 0,6 мл/кг [5, 11].

АА моделювали шляхом субплантарного (рис. 1) введення повного ад'юванту Фрейнда (ПАФ; Thermo Fisher Scientific, США) у задню ліву кінцівку

між II–III пальцями, що забезпечує локалізовану запальну реакцію [1, 25]. Спостереження проводили відповідно до фаз прогресування патологічного процесу у гризунів.

День введення ПАФ вважали «0» днем. Лікування проводили з 14 по 28 добу. Препарати вводили кожні 2 доби (5 ін'єкцій) внутрішньом'язово (в/м) або внутрішньолунково (в/шл). НІМ та КЕТ застосовували у водно-полісорбатній суспензії на Tween-80.

Дослідження виконано на 42 щурах-самцях масою 200–220 г, яких після попереднього визначення індивідуальної больової чутливості за дії термічного подразника рандомізували на 6 груп по 7 тварин.

До **I групи** увійшли інтактні щури, яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла.

II групу становили щури зі змодельованим АА без лікування; у ті самі терміни їм в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг.

Щурам **III групи** з АА вводили НІМ в/шл у дозі 10,0 мг/кг.

Тваринам **IV групи** з АА вводили КЕП в/м у дозі 2,5 мл/кг, а через 60 хв – НІМ в/шл у дозі 10,0 мг/кг.

У **V групі** щурам з АА в/шл вводили КЕТ у дозі 5,6 мг/кг.

Тваринам **VI групи** з АА в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг, а через 60 хв – КЕТ в/шл у дозі 5,6 мг/кг [8].

Для оцінки аналгетичної активності застосовували стандартизовані методи визначення больової чутливості, засновані на реєстрації поведінкових і фізіологічних реакцій тварин на термічні та механічні подразники. Це дозволяло кількісно визначати ПБЧ та латентний період больової реакції (ЛПБР), а також аналізувати динаміку змін сенсорних механізмів у ході експерименту. Комплексне використання цих підходів підвищувало об'єктивність результатів і забезпечувало коректне порівняння знеболювальних ефектів досліджуваних впливів.

Термічне подразнення. Рандомізацію тварин за індивідуальною больовою чутливістю проводили методом теплової імерсії хвоста (tail immersion test) шляхом занурення хвоста на 3 см у воду з температурою 52,0±0,2°С. Метод ґрунтується на спінальному флексорному рефлексі (відсмикування хвоста) у відповідь на термічний стимул; інтенсивність болю оцінювали за ЛПБР. У дослідження включали щурів із ЛПБР 7–12 с [7].

Електроімпульсне подразнення. Больову чутливість оцінювали методом електроімпульсної стимуляції слизової оболонки (СО) прямої кишки за допомогою стимулятора «ЕСЛ-2», що генерував прямокутні імпульси (100 Гц, 5 мс, затримка 5 мс). Під час дослідження тварину надійно фіксували у спеціальному пеналі (рис. 2), що забезпечувало відтворюваність умов та мінімізацію стресових впливів; при цьому задні кінцівки щура спиралися на металеву пластину, яка виконувала функцію електрода. Другим електродом слугував металевий стрижень (діаметр 0,5 см, довжина 4 см), введений у пряму кишку. ПБЧ визначали за мінімальною напругою (В), що викликала ноцицептивну реакцію, підтверджену вокалізацією [7].

Рис. 2. Визначення ПБЧ у щурів при електроімпульсному подразненні [7]
Позначення: 1 – електростимулятор, 2 – плексигласовий пенал, 3 – електрод

Статистичний аналіз виконували з використанням пакета *Microsoft Office Excel 2010* для первинної обробки даних, розрахунку показників варіаційної статистики та візуалізації результатів. Нормальність розподілу оцінювали за W-критерієм Шапіро-Вілка (n<50), однорідність дисперсій – за критерієм Левена. За нормального розподілу міжгрупові відмінності визначали t-критерієм Ст'юдента, динаміку показників у межах груп – Т-критерієм Вілкоксона. Рівні значущості: p<0,05; p<0,01; p<0,005; p<0,001. Дані подавали як M±m з 95% довірчим інтервалом [22, 24].

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення динаміки ПБЧ при електроімпульсному подразненні у щурів з АА (табл. 1). дозволило комплексно оцінити як особливості розвитку гіпералгезії, так і потенціал фармакологічної корекції із застосуванням НПЗЗ у комбінації з БКБЗ.

В інтактних тварин значення ПБЧ залишалося стабільним, що свідчить про сталість фізіологічних реакцій. На «0» день цей показник становив 5,7±0,07 В, на 14 день – 5,5±0,11 В, а на 28 день – 6,0±0,20 В. Незважаючи на незначні коливання, усі відмінності мали статистично недостовірний характер, що підтверджує адекватність контролю для подальших порівнянь.

У контрольній групі щурів з АА вже на 14 день ПБЧ знизився до 3,0±0,10 В, що було на 45,8% нижче вихідного рівня (p<0,01). Цей показник чітко відображає розвиток гіпералгезії, яка є ключовим патогенетичним проявом артриту. До 28

Таблиця 1

Вплив НІМ та КЕТ у поєднанні з КЕП та КС-МСК на ПБЧ при електроімпульсному подразненні у щурів з АА в динаміці, Вольт (M ± m (95% ДІ), n=42)

Строк	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група	VI (6) група	Рівень статистичної вірогідності [%]						
	Інтактні щури	Контроль (АА без лікування)	АА + НІМ	АА + НІМ + КЕП	АА + КЕТ	АА + КЕТ + КС-МСК	p_{2-1}	p_{3-2}	p_{4-2}	p_{5-2}	p_{6-2}	p_{4-3}	p_{5-3}	p_{6-4}
«0» день	5,7±0,07 (95% ДІ: 5,6–5,9)	5,5±0,09 (95% ДІ: 5,3–5,6)	5,6±0,14 (95% ДІ: 5,3–5,8)	5,5±0,13 (95% ДІ: 5,3–5,8)	5,6±0,09 (95% ДІ: 5,4–5,7)	5,4±0,11 (95% ДІ: 5,2–5,6)	0,1 [4,5%]	0,6 [1,8%]	0,7 [1,0%]	0,4 [2,1%]	0,8 [0,5%]	0,8 [0,8%]	0,9 [2,1%]	0,6 [1,6%]
14 день	5,5±0,11 (95% ДІ: 5,3–5,8) $p_{\Delta 0}$ = 0,07 [3,0%]$^{\Delta 0}$	3,0±0,10 (95% ДІ: 2,8–3,1) $p_{\Delta 0}$ = 0,009 [45,8%]$^{\Delta 0}$	2,7±0,12 (95% ДІ: 2,4–2,9) $p_{\Delta 0}$ = 0,009 [52,2%]$^{\Delta 0}$	3,0±0,13 (95% ДІ: 2,7–3,3) $p_{\Delta 0}$ = 0,009 [45,6%]$^{\Delta 0}$	3,1±0,06 (95% ДІ: 3,0–3,2) $p_{\Delta 0}$ = 0,009 [44,6%]$^{\Delta 0}$	2,5±0,16 (95% ДІ: 2,2–2,8) $p_{\Delta 0}$ = 0,009 [53,7%]$^{\Delta 0}$	< 0,001 [46,6%]	0,08 [10,1%]	0,8 [1,4%]	0,3 [4,3%]	0,039 [15,0%]	0,08 [12,9%]	0,009 [16,1%]	0,039 [16,2%]
28 день	6,0±0,20 (95% ДІ: 5,7–6,4) $p_{\Delta 0}$ = 0,12 [5,7%]$^{\Delta 0}$ $p_{\Delta 14}$ = 0,03 [9,0%]$^{\Delta 14}$	3,5±0,11 (95% ДІ: 3,3–3,8) $p_{\Delta 0}$ = 0,009 [35,1%]$^{\Delta 0}$ $p_{\Delta 14}$ = 0,009 [19,8%]$^{\Delta 14}$	4,6±0,21 (95% ДІ: 4,2–5,0) $p_{\Delta 0}$ = 0,014 [17,0%]$^{\Delta 0}$ $p_{\Delta 14}$ = 0,009 [73,7%]$^{\Delta 14}$	6,3±0,11 (95% ДІ: 6,1–6,6) $p_{\Delta 0}$ = 0,014 [15,0%]$^{\Delta 0}$ $p_{\Delta 14}$ = 0,009 [111,4%]$^{\Delta 14}$	7,7±0,13 (95% ДІ: 7,5–8,0) $p_{\Delta 0}$ = 0,009 [39,0%]$^{\Delta 0}$ $p_{\Delta 14}$ = 0,009 [150,9%]$^{\Delta 14}$	8,9±0,30 (95% ДІ: 8,3–9,5) $p_{\Delta 0}$ = 0,009 [64,5%]$^{\Delta 0}$ $p_{\Delta 14}$ = 0,009 [255,1%]$^{\Delta 14}$	< 0,001 [41,4%]	< 0,001 [30,2%]	< 0,001 [79,8%]	< 0,001 [118,5%]	< 0,001 [152,0%]	< 0,001 [37,55%]	< 0,001 [67,8%]	< 0,001 [40,8%]

Примітки: p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників; [%] – значення розбіжностей показників у відсотках; Індексами $_{1,2,3}$ вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

дня ПБЧ підвищився до 3,5±0,11 В, однак залишався на 35,1% нижчим від вихідного (p<0,01). Приріст у 19,8% порівняно з 14 днем (p<0,01) свідчить про часткове спонтанне зменшення больової чутливості у пізні строки, проте патологічна гіпералгезія зберігалася.

У групі НІМ динаміка мала подібні риси. На 14 день ПБЧ становив 2,7±0,12 В, що було на 52,2% нижче вихідного (p<0,01). Цей показник не відрізнявся від контролю, підтверджуючи недостатність аналгетичної дії НІМ у ранні строки. Лише на 28 день значення підвищилося до 4,6±0,21 В, що було на 17,0% нижче вихідного (p=0,014), але на 73,7% більше від 14 дня (p<0,01). У порівнянні з контролем ПБЧ перевищував його на 30,2% (p<0,001). Це свідчить про помірний анальгетичний ефект НІМ.

Поєднання НІМ з КЕП не змінило ситуації на 14 день – ПБЧ становив 3,0±0,13 В (зниження на 45,6% від вихідного, p<0,01), що не відрізнялося від контролю (p=0,8). Але на 28 день у цій групі спостерігалося різке підвищення ПБЧ до 6,3±0,11 В, що перевищувало вихідний рівень на 15,0% (p=0,014) і на 111,4% відносно 14 дня (p<0,01). У порівнянні з контролем це було на 79,8% вище (p<0,001), а відносно групи НІМ – на 18,5% (p<0,001) (рис. 3).

КЕТ у вигляді монотерапії продемонстрував відтерміновану виражену анальгетичну дію. На 14 день ПБЧ був 3,1±0,06 В, що означало зниження на 44,6% (p<0,01) відносно вихідного й відсутність достовірних відмінностей від контролю (p=0,3). Проте на 28 день показник зріс до 7,7±0,13 В, що перевищувало вихідний на 39,0% (p<0,01) і на 150,9% 14-добове значення (p<0,01). У порівнянні з контролем цей результат був на 118,5% вищим (p<0,001). Таким чином, КЕТ проявляв сильний аналгетичний ефект у пізні строки.

Найбільш вражаючий результат зафіксовано у групі КЕТ+КС-МСК. На 14 день ПБЧ був 2,5±0,16 В, що означало зниження на 53,7% від вихідного (p<0,01) та достовірно нижче контролю на 16,1% (p=0,009). Це вказує на відсутність раннього аналгетичного ефекту й навіть посилення гіпералгезії. Однак на 28 день відбувся різкий зсув – ПБЧ досяг 8,9±0,30 В, що було на 64,5% вище вихідного (p<0,01) і на 255,1% відносно 14 дня (p<0,01). У порівнянні з контролем цей результат перевищував його на 152,0%

(p<0,001), а у зіставленні з групою КЕТ – на 15,6% (p<0,001). Це дозволяє розглядати КЕТ+КС-МСК як найбільш ефективну комбінацію (див. табл. 1).

Загалом отримані результати електроімпульсної оцінки ПБЧ при АА у щурів дозволяють розкрити низку принципово важливих аспектів патогенезу хронічної гіпералгезії та можливостей її фармакологічної й фармакобіологічної корекції. Використана модель забезпечує відтворення стійкого імунозапального процесу, який супроводжується глибокими змінами ноцицептивної регуляції, що робить її адекватною для аналізу не лише симптоматичної аналгезії, але й модуляції больової чутливості на рівні системних нейроімунних взаємодій.

Зниження ПБЧ, зафіксоване у тварин з АА до початку лікування (14 доба), слід розглядати як сформований патологічний стан, що відображає реалізацію комплексу периферичних і центральних механізмів сенситизації. На цьому етапі біль уже не є гострою реакцією на запальний стимул, а набуває рис хронічного ноцицептивного синдрому з власною інерцією підтримання. Саме тому значення ПБЧ на 14 добу мають принципове значення як вихідний рівень для подальшої оцінки ефективності лікування, яке проводили з 14 по 28 добу експерименту. Будь-які відмінності між групами на цьому етапі не можуть інтерпретуватися як наслідок терапевтичного впливу і відображають лише індивідуальну та біологічну варіативність перебігу моделі.

Динаміка ПБЧ у контрольній групі тварин з АА без лікування до 28 доби свідчить про збереження патологічної гіпералгезії, незважаючи на певну тенденцію до її часткового ослаблення. Такий характер змін узгоджується з уявленням про фазовість ад'ювантного артриту, однак підтверджує, що спонтанні компенсаторні механізми не забезпечують повноцінного відновлення ноцицептивного балансу. Це створює патофізіологічне тло, на якому проявляються ефекти фармакологічних і біологічних втручань.

Монотерапія НІМ протягом 14–28 діб супроводжувалася достовірним підвищенням ПБЧ на 28 добу порівняно з нелікованими тваринами, однак без повної нормалізації показника. Такий результат є показовим з кількох позицій. По-перше, він підтверджує, що в умовах хронічного імунозапального процесу аналгетична дія НІМ реалізується поступово й має курсовий характер. По-друге, неповне відновлення ПБЧ свідчить про обмеженість впливу НІМ на ті механізми, які підтримують гіпералгезію поза простагландинзалежним контуром. Це дозволяє припустити, що навіть за умови ефективного пригнічення циклооксигеназної ланки запалення зберігається внесок цитокінових, клітинних та центральних регуляторних механізмів, які не повністю чутливі до монотерапії НПЗЗ.

Комбінація НІМ з КЕП принципово змінювала характер анальгетичної відповіді. Значне підвищення ПБЧ на 28 добу, яке перевищувало як показники контрольної групи, так і результати монотерапії НІМ, вказує на потенціювання аналгетичного ефекту. Важливо підкреслити, що цей ефект не проявлявся миттєво, а формувався впродовж курсу лікування, що свідчить про модулювальний, а не прямий анальгетичний характер дії КЕП. Така динаміка узгоджується з уявленням про біологічні екстракти як засоби, що впливають на регуляторні ланки запалення та тканинної відповіді, змінюючи «фон», на якому реалізується фармакодинаміка НПЗЗ. Підвищення ПБЧ до рівня, що перевищує вихідні значення, може свідчити про глибшу нормалізацію ноцицептивної системи, зокрема про зменшення центральної сенситизації або посилення ендогенних антиноцицептивних механізмів, хоча пряме підтвердження цього потребує додаткових досліджень.

КЕТ у режимі монотерапії продемонстрував більш виражений анальгетичний ефект порівняно з НІМ, що проявлялося значно вищими значеннями ПБЧ на 28-му добу. Це відображає відмінності фармакологічного профілю препаратів і вказує на більшу ефективність КЕТ у корекції больового синдрому при АА в курсовому режимі. Разом із тим, навіть за таких умов слід враховувати, що анальгезія досягається в контексті хронічного процесу, де інтенсивність і стійкість болю визначаються не лише периферичною ноцицепцією, але й центральними механізмами. Отже, підвищення ПБЧ під впливом КЕТ може розглядатися як результат більш глибокого впливу на ноцицептивну систему, проте не обов'язково як повне усунення всіх патогенетичних чинників гіпералгезії.

Найбільш виражений ефект зафіксовано при комбінованому застосуванні КЕТ з КС-МСК. Максимальні значення ПБЧ на 28 добу експерименту свідчать про те, що поєднання потужного НПЗЗ із безклітинним біологічним засобом здатне підвищувати ефективність аналгезії понад рівень, досяжний фармакологічною монотерапією. Оскільки лікування розпочинали лише з 14 доби, отриманий ефект є результатом курсової дії і відображає поступову перебудову ноцицептивної регуляції. Це дозволяє розглядати КС-МСК як фактор, що модифікує нейроімунне середовище, зменшуючи стійкість патологічної сенситизації та створюючи умови для більш повної реалізації аналгетичного потенціалу КЕТ.

Важливим є те, що відмінності стартових значень ПБЧ між окремими групами на 14 добу не вплинули на загальну спрямованість результатів і не нівелювали вираженість ефектів на 28 добу. Це підтверджує, що ключовим чинником є саме терапевтичний вплив упродовж 14–28 діб, а не

початковий рівень гіпералгезії. Таким чином, отримані дані мають достатню внутрішню узгодженість і дозволяють робити обґрунтовані висновки щодо порівняльної ефективності досліджуваних підходів.

У цілому результати свідчать, що АА супроводжується стійкою електроіндукованою гіпералгезією, яка лише частково піддається корекції НПЗЗ у режимі монотерапії. Додавання безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів суттєво підсилює анальгетичний ефект, що вказує на доцільність комбінованих стратегій знеболення. Такі підходи дозволяють впливати не лише на окремі медіаторні ланки, але й на більш складні регуляторні механізми, що підтримують хронічний біль при імунозапальних захворюваннях.

Висновки. Отримані експериментальні дані дозволили узагальнити особливості формування електроіндукованої гіпералгезії при ад'ювантному артриті та оцінити модулювальний вплив нестероїдних протизапальних засобів у поєднанні з безклітинними кріоконсервованими біологічними засобами на показники больової чутливості.

1. Ад'ювантний артрит у щурів супроводжується вираженою електроіндукованою гіпералгезією, що проявляється зниженням порогу больової чутливості (ПБЧ) на 45,8% уже на 14 добу ($p<0,01$) та збереженням дефіциту на 35,1% на 28 добу ($p<0,01$). Отримані дані підтверджують стабільність і відтворюваність моделі для оцінки аналгетичної ефективності фармакологічних і біологічних впливів.

2. Німесулід у монотерапії забезпечував помірний відтермінований аналгетичний ефект, підвищуючи ПБЧ на 30,2% відносно контролю на 28 добу ($p<0,001$), однак не усував гіпералгезію повністю. Поєднання німесуліду з кріоекстрактом плаценти суттєво потенціювало аналгезію, зумовлюючи зростання ПБЧ на 79,8% порівняно з контролем і на 18,5% відносно німесуліду ($p<0,001$).

3. Кеторолак проявляв більш виражену аналгетичну активність, підвищуючи ПБЧ на 118,5% щодо контролю на 28 добу ($p<0,001$). Максимальний ефект досягався при комбінуванні кеторолаку з кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин, що забезпечувало зростання ПБЧ на 152,0% відносно контролю та на 15,6% порівняно з кеторолаком ($p<0,001$), визначаючи цю комбінацію як найбільш ефективну.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є подальше вивчення механізмів аналгетичної дії комбінацій нестероїдних протизапальних засобів із безклітинними кріоконсервованими біологічними засобами з акцентом на нейроімунні та медіаторні ланки ноцицепції. Перспективним є розширення спектра моделей хронічного болю, оцінка дозозалежних ефектів і безпеки, а також трансляційна екстраполяція отриманих результатів у клінічну практику.

Література:

1. Гладких Ф. В. Ад'ювант Фрейнда – класика вакцинальних ад'ювантів та основа експериментальної імунології. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина».* 2024. Т. 32, № 3. С. 414–439. DOI: https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-10.

2. Гладких Ф. В. Безклітинні біологічні засоби: фокус на кондиціоновані середовища мезенхімальних стовбурових клітин. *Одеський медичний журнал.* 2023. № 4 (185). С. 75–82. DOI: https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-15.

3. Гладких Ф. В. Експериментальне дослідження впливу кріоконсервованого екстракту плаценти на протизапальну активність диклофенаку натрію. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2021. Т. 5, № 3. С. 144–152. DOI: https://doi.org/10.20535/ibb.2021.5.3.237505.

4. Гладких Ф. В. Мезенхімальні стовбурові клітини: екзосоми та кондиціоновані середовища як інноваційні стратегії у лікуванні хворих на аутоімунні захворювання. *Клінічна та профілактична медицина України.* 2023. № 6 (28). С. 121–130. DOI: https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2023.15.

5. Гладких Ф. В. Оцінка впливу кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та кріоекстрактів біологічних тканин на прояви цитолітичного синдрому. *Одеський медичний журнал*. 2024. № 6 (191). С. 45–50. DOI: https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8.

6. Гладких Ф. В. Оцінка лікувального ефекту комбінованого застосування кріоконсервованого екстракту плаценти та диклофенаку натрію при експериментальному ревматоїдному артриті за гематологічними показниками. *Медична наука України*. 2021. Т. 17, № 3. С. 15–21. DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2021.02.

7. Гладких Ф. В. Ревматоїдний артрит: імунологічні механізми, системні ускладнення та новітні терапевтичні стратегії: монографія. Вінниця : Твори, 2025. 360 с. DOI: https://doi.org/10.46879/2025.6.

8. Гладких Ф. В., Лядова Т. І. Аналгетичний потенціал кріоекстрактів біологічних тканин та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні експериментального аутоімунного артриту. *Одеський медичний журнал*. 2024. № 1 (186). С. 35–41. DOI: https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-6.

9. Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г. Експериментальне обґрунтування доцільності застосування вінборону з метою підвищення знеболюючої активності ібупрофену. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 3 (22). С. 41–48. DOI: http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.77934.

10. Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г. Характеристика протизапальної та знеболюючої активності ібупрофену та його комбінації з вінбороном на моделі ад'ювантного артриту у щурів. *Вісник наукових досліджень.* 2015. № 2 (79). С. 108–111. DOI: http://dx.doi.org/10.11603/2415-8798.2015.2.5617.

11. Глоба В. Ю. Застосування кріоконсервованих культур клітин та нейротрофічних факторів при експериментальній інфравезікальній обструкції : дис. ... PhD: 222 – медицина. Харків, 2021. 156 с. URL: https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/.

12. Нестерук Г. В., Алабедалькарім Н. М., Колот Н. В. та ін. Вплив кондиціонованих середовищ від культур гліальних клітин на репродуктивну систему самиць щурів різного віку. *Проблеми ендокринної патології.* 2022. Т. 79, № 2. С. 88–96. DOI: https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.13.

13. Степанюк Н. Г., Гладких Ф. В., Басараб О. В. Аналіз побічних реакцій на тлі застосування анальгетиків-антипіретиків та нестероїдних протизапальних засобів, які призначались лікарями закладів охорони здоров'я Подільського регіону у 2015 році. *Галицький лікарський вісник.* 2016. № 2 (23). С. 60–63. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7907174.

14. Aviles-Herrera J., Angeles-Lopez G. E., Deciga-Campos M. et al. Quercetin reduces antinociceptive effects of NSAIDs. Molecules. 2025. Vol. 30, No. 15. 3196. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules30153196.

15. Cox N., Mallen C. D., Scott I. C. Pharmacological pain management in patients with rheumatoid arthritis: a narrative literature review. *BMC Medicine.* 2025. Vol. 23, No. 1. 54. DOI: https://doi.org/10.1186/s12916-025-03870-0.

16. Goltsev A. M., Yurchenko T. M. (eds.). Placenta: cryopreservation, clinical application. Kharkiv, 2013. 268 p.

17. Mathen C. E. Stem cell conditioned media for clinical and cosmetic applications: patent WO2018150440A1. 2018. URL: https://patents.google.com/patent/WO2018150440A1/.

18. Noh A. S. M., Chuan T. D., Khir N. A. M. et al. Effects of different doses of complete Freund's adjuvant on nociceptive behaviour. *PLoS One.* 2021. Vol. 16, № 12. e0260423. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260423.

19. Patil S., Nadaf N., Gupta S. et al. A comparative analysis of the efficacy and safety of nimesulide/paracetamol fixed-dose combination with other NSAIDs in acute pain management. *Cureus*. 2024. Vol. 16, № 4. e58859. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.58859.

20. Scott I. C., Babatunde O., Barker C. et al. Pain management in people with inflammatory arthritis: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatology Advances in Practice.* 2024. Vol. 8, № 4. rkae128. DOI: https://doi.org/10.1093/rap/rkae128.

21. Sohail R., Mathew M., Patel K. K. et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective NSAIDs on the gastrointestinal tract. *Cureus*. 2023. Vol. 15, № 4. e37080. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.37080.

22. Yan F., Robert M., Li Y. Statistical methods and common problems in biomedical research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology.* 2017. Vol. 9, No. 5. P. 157–163.

23. Ye X., Ren D., Chen Q., Shen J., Wang B., Wu S., Zhang H. Resolution of inflammation during rheumatoid arthritis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2025. Vol. 13. 1556359. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1556359.

24. Zar J. H. Biostatistical analysis. 5th ed. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 2014. 960 p.

25. Zhang J., Li P., Guo H. F. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of diclofenac. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2012. Vol. 33, № 11. P. 1372–1378. DOI: https://doi.org/10.1038/aps.2012.67.

Дата першого надходження статті до видання: 17.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 02.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

УДК 378.147:174:615.8
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-12

Андрій ФЕДОСОВ
доктор фармацевтичних наук, професор, директор інституту медичних та фармацевтичних наук, ПрАТ «ВНЗ «Міжрегіональна Академія управління персоналом», fedosov.a@ukr.net
ORCID: 0000-0003-1180-9836

Ігор МАРЦЕНЮК
кандидат наук з фізичного виховання та спорту, доцент, завідувач кафедри терапії та реабілітації, ПрАТ «ВНЗ «Міжрегіональна Академія управління персоналом»
ORCID: 0000-0001-8505-6019

Тарас ГУСЄВ
кандидат наук з фізичного виховання та спорту, доцент, доцент кафедри терапії та реабілітації, ПрАТ «ВНЗ «Міжрегіональна Академія управління персоналом»
ORCID: 0009-0000-1659-8631

Ярослав СИБІРЯКІН
доктор філософії, галузь знань «Охорона здоров'я», спеціальність 227 Фізична терапія, ерготерапія, доцент, доцент кафедри терапії та реабілітації, ПрАТ «ВНЗ «Міжрегіональна Академія управління персоналом»
ORCID: 0000-0002-5758-1577

СТРАТЕГІЧНИЙ АНАЛІЗ МОДЕЛЕЙ ПІДГОТОВКИ ФІЗИЧНИХ ТЕРАПЕВТІВ: ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ІДЕНТИЧНОСТІ ТА ЕТИКО-КОМУНІКАТИВНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ

Постановка проблеми. *Сучасний етап розвитку реабілітаційної галузі в Україні характеризується зміною освітніх векторів на тлі євроінтеграційних процесів та викликів воєнного часу. У статті здійснено комплексне теоретико-аналітичне дослідження трансформації системи підготовки фізичних терапевтів, зумовлене необхідністю переходу до нових професійних стандартів.*

Аналіз досліджень. *На основі порівняльного аналізу вітчизняного та міжнародного досвіду (США, Канада, країни ЄС) обґрунтовано сутність зміни освітньої парадигми: перехід від традиційної біомедичної моделі, сфокусованої на хворобі, до біопсихосоціальної моделі, що базується на МКФ та управлінні функціональним станом людини.*

Мета. *Теоретично обґрунтувати трансформацію освітньої парадигми підготовки фізичних терапевтів шляхом моделювання та порівняльного аналізу вітчизняної та міжнародних систем освіти.*

Методи і матеріали. *У роботі використано аналіз та синтез наукової літератури, нормативно-правових документів та освітніх стандартів; порівняльно-педагогічний метод; метод моделювання; системний підхід.*

Результати. *Застосовуючи метод моделювання, автори виокремили та порівняли два типи освітніх систем: «Міжнародну автономну модель» (цільовий орієнтир) та «Вітчизняну транзитну модель» (поточний стан). Визначено фундаментальні розбіжності між ними, які полягають у рівні професійної автономії випускника, методології прийняття клінічних рішень (Clinical Reasoning) та архітектоніці практичної підготовки. Встановлено, що ключовими бар'єрами модернізації вітчизняної освіти є «техноцентризм» у викладанні, фрагментарність клінічної практики та домінування протокольного мислення над аналітичним. Зроблено висновок про необхідність системного впровадження компетентнісного підходу та інструментів об'єктивного оцінювання (OSCE) для формування фахівця, здатного до автономної професійної діяльності.*

Ключові слова: *фізична терапія, освітня парадигма, професійна підготовка, біопсихосоціальна модель, клінічне мислення, міжнародні стандарти, спеціальність «Терапія та реабілітація», автономія фахівця.*

Andrii Fedosov, Igor Martseniuk, Taras Gusev, Yaroslav Sibiryakin. STRATEGIC ANALYSIS OF PHYSICAL THERAPIST TRAINING MODELS: FORMATION OF PROFESSIONAL IDENTITY AND ETHICAL AND COMMUNICATIVE COMPETENCE

Problem Statement. *The current stage of rehabilitation development in Ukraine is characterized by a shift in educational vectors against the backdrop of European integration processes and wartime challenges. The article presents a comprehensive theoretical and analytical study of the transformation of the physical therapist training system, driven by the need to transition to new professional standards.*

© А. Федосов, І. Марценюк, Т. Гусєв, Я. Сибірякін, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

Analysis of Research. *Based on a comparative analysis of domestic and international experience (USA, Canada, EU countries), the essence of the educational paradigm shift is substantiated: the transition from the traditional biomedical model focused on disease to the biopsychosocial model based on the ICF and the management of human functional status.*

Purpose. *To theoretically substantiate the transformation of the educational paradigm of physical therapist training through modeling and comparative analysis of domestic and international education systems.*

Methods and Materials. *The study employs analysis and synthesis of scientific literature, legal documents, and educational standards; the comparative pedagogical method; the modeling method; and the systems approach.*

Results. *Using the modeling method, the authors identified and compared two types of educational systems: the "International Autonomous Model" (target benchmark) and the "Domestic Transitional Model" (current state). Fundamental discrepancies between them were determined, lying in the level of graduate professional autonomy, the methodology of clinical decision-making (Clinical Reasoning), and the architecture of clinical training. It was established that the key barriers to the modernization of domestic education are "technocentrism" in teaching, fragmentation of clinical practice, and the dominance of protocol-based thinking over analytical thinking. A conclusion is drawn regarding the necessity of systemic implementation of the competency-based approach and objective assessment tools (OSCE) to form a specialist capable of autonomous professional activity.*

Key words: *physical therapy, educational paradigm, professional training, biopsychosocial model, clinical reasoning, international standards, specialty "Therapy and Rehabilitation", professional autonomy.*

Вступ. Сучасний етап реформування системи охорони здоров'я та вищої освіти в Україні характеризується фундаментальними змінами, зумовленими євроінтеграційними процесами та безпрецедентними викликами воєнного часу. Зростання попиту на висококваліфіковані реабілітаційні послуги актуалізує потребу у фахівцях нової генерації, здатних працювати автономно та ефективно в мультидисциплінарних командах. У цьому контексті затвердження Стандарту вищої освіти за спеціальністю 227 «Фізична терапія, ерготерапія» стало нормативним підґрунтям для переходу від застарілої біомедичної моделі до сучасної біопсихосоціальної парадигми, що базується на Міжнародній класифікації функціонування (МКФ) [11; 24]. Однак, як зазначають дослідники, формальна зміна освітніх стандартів не завжди призводить до миттєвої трансформації педагогічної практики та професійної культури, створюючи ситуацію транзитного періоду з притаманними йому системними суперечностями [1; 5].

Ключова проблема полягає у розриві між декларованими цілями підготовки («Міжнародна автономна модель») та реальними умовами освітнього процесу («Вітчизняна транзитна модель»). Якщо міжнародні стандарти, окреслені World Physiotherapy та Європейським регіоном WCPT, вимагають від фізичного терапевта сформованої професійної ідентичності, високої етичної відповідальності та розвинених навичок клінічного мислення, то вітчизняна практика часто продовжує інерційно відтворювати патерналістські підходи [8; 15]. Андрійчук О. Я. (2021) та Фастівець А. В. (2023) наголошують, що цей дисонанс гальмує становлення професійної автономії фахівця, зводячи його роль до технічного виконання процедур без глибокого розуміння етико-комунікативних аспектів взаємодії з пацієнтом [1; 5].

Особливої гостроти набуває питання формування «м'яких навичок» (soft skills) та професійної ідентичності, які є ядром компетентності сучасного реабілітолога. Слухенська Р. В. (2024) та Сігова А. Г. (2025) вказують на те, що в умовах глобалізації та інклюзивної освіти критично важливим стає не лише обсяг знань з біомеханіки чи фізіології, а й здатність фахівця до емпатії, етичної рефлексії та побудови партнерських відносин з пацієнтом [4; 7]. Проте наявні навчальні плани часто не приділяють належної уваги цим компонентам, або ж вони нівелюються так званим «прихованим навчальним планом» – неформальними нормами поведінки та ієрархії, що панують на клінічних базах і суперечать принципам пацієнт-центрованого підходу [2; 27].

Відтак, виникає нагальна потреба у проведенні глибокого стратегічного аналізу наявних моделей підготовки із застосуванням сучасних інструментів менеджменту (PESTLE, SWOT, Gap Analysis). Це дозволить не лише констатувати наявні розбіжності між вітчизняною та міжнародною практикою, що частково висвітлено у працях Кормільцева В. В. (2022) та Бєлкової Т. О. (2024), а й виявити приховані бар'єри формування професійної ідентичності та розробити стратегію їх подолання [2; 3]. Наукове обґрунтування переходу від транзитної до автономної моделі через призму формування етико-комунікативної компетентності становить актуальну наукову проблему, вирішення якої сприятиме підвищенню якості реабілітаційної допомоги в Україні.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Проблематика професійної підготовки фахівців з фізичної терапії та ерготерапії в умовах зміни освітніх парадигм перебуває у фокусі уваги широкого кола вітчизняних та зарубіжних науковців, що зумовлено глобалізацією реабілітаційної галузі та необхідністю уніфікації компетентностей. Фундаментальні засади трансформації української системи вищої медичної освіти висвітлено у дисертаційному дослідженні Андрійчук О. Я. (2021), де авторка обґрунтовує організаційно-змістові основи підготовки та наголошує на невідворотності переходу від нозологічного до функціонального підходу в навчанні [1]. Цю тезу розвивають у

своїх працях Голяка С. К. та Лазарєва О. М. (2019), які аналізують сучасні тенденції розвитку галузі та вказують на необхідність гармонізації навчальних планів із запитами практичної охорони здоров'я, де все більшої ваги набуває пацієнт-центрований підхід [20]. Вагомий внесок у розуміння теоретико-методологічних засад фізичної терапії зробила Герцик А. М. (2019), чиї праці закладають науковий базис для відходу від емпіризму ЛФК до доказової реабілітації [11].

Значний пласт наукових розвідок присвячено компаративному аналізу освітніх систем, що дозволяє виявити кращі світові практики для їх імплементації в український контекст. Зокрема, Кормільцев В. В. та співавт. (2022) здійснили ґрунтовний аналіз освітніх програм країн Європи, акцентуючи на модульному принципі побудови навчання та ранньому залученні студентів до клінічної практики [2]. Специфіку підготовки фахівців у країнах з високим рівнем автономії професії досліджували Бєлкова Т. О. (2024), яка детально розглянула канадську модель освіти з її жорсткими вимогами до клінічних годин [3], та Сігова А. Г. (2025), яка провела порівняльний аналіз міжнародних практик, виокремивши ключові відмінності у методах оцінювання компетентностей [4]. Доповнюють цю картину праці Копочинської Ю. В. (2019, 2020) та Єфімової В. і Жарової І. (2019), присвячені досвіду Норвегії, Австрії та Великої Британії, де фізична терапія вже давно функціонує як незалежна професія з правом першого контакту [9; 21; 22].

Окремим, вкрай актуальним вектором досліджень є вивчення психолого-педагогічних аспектів формування професійної майстерності, зокрема етико-комунікативної компетентності та клінічного мислення. Слухенська Р. В. та співавт. (2024) наголошують на міждисциплінарному характері сучасної реабілітації, де здатність до ефективної комунікації в команді є не менш важливою, ніж мануальні навички [7]. Питання формування клінічного мислення як когнітивної основи фаху глибоко розкрито у фундаментальних зарубіжних працях Higgs J. (2019) та Edwards I. (2004), які розглядають його як складний процес інтеграції знань, етики та досвіду [13; 17]. Водночас, вітчизняні дослідники Кравченко О. В. (2020) та Сущенко Л. П. (2013) звертають увагу на методичні проблеми формування цих компетентностей в українських ЗВО, вказуючи на домінування репродуктивних методів навчання [12; 16].

Попри значну кількість публікацій, у науковому дискурсі все ще недостатньо висвітлено питання стратегічного моделювання переходу від однієї освітньої парадигми до іншої. Більшість робіт концентрується або на описі закордонного досвіду, або на аналізі окремих аспектів підготовки (Фастівець А. В., 2021, 2023) [5; 6], залишаючи поза увагою комплексний аналіз бар'єрів формування професійної ідентичності. Практично відсутні дослідження, що застосовують інструменти стратегічного менеджменту (SWOT, GAP-аналіз) для системного порівняння «транзитної» та «автономної» моделей освіти, що й зумовлює необхідність даного дослідження.

Метою дослідження є здійснення комплексного стратегічного аналізу моделей підготовки фізичних терапевтів для визначення специфіки та методів формування професійної ідентичності, етичної зрілості та комунікативної компетентності в умовах переходу від «Вітчизняної транзитної моделі» до «Міжнародної автономної моделі».

Для досягнення поставленої мети передбачено вирішення таких завдань дослідження:

1. Ідентифікувати та систематизувати зовнішні фактори впливу (політичні, економічні, соціальні, технологічні), що детермінують процес становлення професійної ідентичності українського фізичного терапевта.

2. Діагностувати внутрішній стан поточної системи підготовки («транзитної моделі») шляхом виявлення її сильних і слабких сторін, а також потенційних можливостей та загроз.

3. Визначити якісні та змістові розриви (gaps) між наявною вітчизняною практикою та цільовими міжнародними орієнтирами у площині етики, деонтології та клінічної комунікації.

4. Обґрунтувати стратегічні напрями подолання виявлених невідповідностей через впровадження інноваційних методів навчання.

Для розв'язання окреслених завдань та забезпечення об'єктивності результатів у роботі застосовано комплекс загальнонаукових та спеціальних методів стратегічного аналізу, адаптованих до специфіки педагогічних досліджень. Теоретико-методологічну основу склав метод системного аналізу наукової літератури, нормативно-правових актів та міжнародних стандартів (World Physiotherapy, Європейського регіону WCPT), що дозволило концептуалізувати сутність професійної ідентичності та вимог до компетентностей сучасного фахівця [8; 14; 15]. Порівняльно-педагогічний метод використано для зіставлення вітчизняного та зарубіжного досвіду підготовки (на прикладі Канади, Великої Британії, країн ЄС), що стало підґрунтям для моделювання двох типів освітніх систем [2; 3; 9].

Центральне місце у методології дослідження посідають методи стратегічного планування, використання яких дозволило розглянути освітній процес у широкому соціокультурному контексті. Зокрема, PESTLE-аналіз (Political, Economic, Social, Technological, Legal, Environmental) застосовано для всебічної оцінки макросередовища, в якому відбувається формування фахівця. Це дозволило

виявити зовнішні драйвери та бар'єри трансформації, такі як державна політика у сфері реабілітації, соціальні стереотипи сприйняття професії та правові колізії щодо автономії діяльності [5; 20].

Для глибокої діагностики внутрішнього потенціалу вітчизняної системи освіти використано SWOT-аналіз, спрямований на ідентифікацію сильних (Strengths) та слабких (Weaknesses) сторін «транзитної моделі» у взаємозв'язку з можливостями (Opportunities) та загрозами (Threats) зовнішнього оточення. Це дало змогу оцінити ресурсну базу закладів вищої освіти, кадрові ризики та перспективи міжнародної співпраці [6; 25].

Завершальним етапом аналітичної роботи стало застосування Gap Analysis (аналізу розривів). Цей метод дозволив формалізувати різницю між поточним станом компетентностей випускників українських ЗВО (Model «As-Is») та вимогами професійного стандарту і міжнародного ринку праці (Model «To-Be»). Завдяки цьому інструменту було деталізовано конкретні прогалини у формуванні навичок клінічного мислення, етичної поведінки та комунікації, на подолання яких мають бути спрямовані подальші методичні зусилля [13; 18; 26].

Виклад основного матеріалу дослідження. Першим етапом стратегічного моделювання стало проведення PESTLE-аналізу, результати якого дозволили декомпозувати макросередовище функціонування системи підготовки фізичних терапевтів та виявити ключові детермінанти, що впливають на перехід від «Вітчизняної транзитної моделі» (Модель Б) до «Міжнародної автономної моделі» (Модель А) (табл. 1).

Аналіз політико-правового кластеру факторів (Political & Legal) засвідчив наявність глибинного системного протиріччя. З одного боку, державний курс на євроінтеграцію та імплементація Стандарту вищої освіти [11] створюють нормативний тиск на користь автономізації професії, що узгоджується з глобальними трендами Vision 2020 [26]. З іншого боку, як зазначають Фастівець А. В. (2023) та Кормільцев В. В. (2022), відсутність законодавчого

Таблиця 1

Порівняльний PESTLE-аналіз середовища функціонування моделей підготовки

Фактор (PESTLE)	Модель А: Міжнародна автономна	Модель Б: Вітчизняна транзитна	Опис впливу факторів на перехід
P – Political (Політичні)	Підтримка професійної автономії на державному рівні. Лобіювання інтересів через сильні асоціації (APTA, CPA).	Декларативний курс на євроінтеграцію, але збереження впливу традиційного медичного лобі, що бачить терапевта як підлеглого.	Політична невизначеність у Моделі Б створює у студента відчуття меншовартості професії, що блокує розвиток лідерських якостей.
E – Economic (Економічні)	Висока вартість навчання та високі доходи фахівців. Фінансування дозволяє утримувати симуляційні центри (SimLabs).	Хронічне недофінансування ЗВО. Відсутність коштів на залучення професійних акторів («стандартизованих пацієнтів») для навчання.	Економічні обмеження Моделі Б унеможливлюють якісне відпрацювання навичок комунікації, зводячи навчання до теоретичних лекцій.
S – Social (Соціальні)	Суспільний запит на активну реабілітацію та партнерство («health coaching»). Високий престиж професії.	Стереотипне сприйняття реабілітолога як «масажиста» або «інструктора ЛФК». Пацієнти очікують пасивного лікування.	Критичний фактор. Соціальний тиск змушує випускника підлаштовуватися під очікування пацієнтів, відмовляючись від етичних принципів доказової практики.
T –Technological (Технологічні)	Інтеграція eHealth, телереабілітації та VR. Використання цифрових інструментів для клінічного мислення (physio-apps).	Базова цифровізація. Технології часто сприймаються як «апаратна фізіотерапія», а не як інструмент менеджменту пацієнта.	Технологічний розрив впливає на комунікацію: студенти Моделі Б не готові до телемедичної етики та цифрового супроводу пацієнта.
L – Legal (Правові)	Законодавче закріплення «прямого доступу» (Direct Access) та персональної відповідальності за діагноз.	Правова колізія: стандарти освіти вимагають автономії, а посадові інструкції лікарень вимагають підпорядкування лікарю ФРМ [5].	Юридична беззахисність у Моделі Б формує «вивчену безпорадність» та небажання брати на себе етичну відповідальність за результат.
E – Environmental (Екологічні)	Акцент на створенні безбар'єрного середовища та універсального дизайну як філософії професії.	Ситуативне врахування вимог інклюзивності, часто формальне виконання нормативів доступності.	Формує різне розуміння пацієнта: у Моделі А – як особистості у середовищі, у Моделі Б – як об'єкта у лікарняній палаті.

закріплення «прямого доступу» до пацієнта та збереження застарілих кваліфікаційних характеристик у закладах охорони здоров'я консервують залежне становище фізичного терапевта [2; 5]. Ця правова колізія формує у майбутніх фахівців «вивчену безпорадність», коли академічні знання про автономну діагностику розбиваються об реалії бюрократичного підпорядкування лікарю ФРМ, що є фундаментальним бар'єром для становлення професійної ідентичності.

Економічні та технологічні чинники (Economic & Technological) виступають каталізаторами розриву між моделями. Порівняння з канадським досвідом, описаним Бєлковою Т. О. (2024), демонструє, що Модель А базується на значних фінансових інвестиціях у симуляційні центри та технології eHealth, які дозволяють студентам відпрацьовувати складні клінічні сценарії у безпечному середовищі [3]. Натомість хронічне недофінансування вітчизняних ЗВО (Модель Б) обмежує доступ до сучасних цифрових інструментів реабілітації та професійних «стандартизованих пацієнтів», змушуючи викладачів заміщувати практичний тренінг теоретичними лекціями. Це, у свою чергу, призводить до технологічного відставання випускників, які, за даними Сігової А. Г. (2025), часто сприймають реабілітацію через призму апаратної фізіотерапії, а не як високотехнологічний процес управління функціональним станом [4].

Найбільш критичний вплив на формування професійної ідентичності чинить блок соціокультурних та екологічних факторів (Social & Environmental). Аналіз показав, що у суспільстві досі домінує патерналістський стереотип сприйняття реабілітолога як виконавця пасивних процедур (масаж, магнітотерапія), що суперечить філософії активного партнерства, притаманній Моделі А. Голяка С. К. (2019) та Слухенська Р. В. (2024) наголошують, що соціальний запит пацієнта на «швидке вилікування» без власних зусиль тисне на молодого фахівця, змушуючи його відмовлятися від принципів доказової практики на користь комерційно привабливих, але менш ефективних методів [7; 21]. Водночас, екологічний тренд на створення безбар'єрного середовища та інклюзію [27] стає спільною точкою дотику для обох моделей, поступово трансформуючи етичні установки студентів у бік гуманізації та розуміння пацієнта не як носія хвороби, а як особистості з особливими потребами у функціонуванні, що відповідає філософії МКФ [24].

Наступним кроком стратегічної діагностики стало проведення SWOT-аналізу «Вітчизняної транзитної моделі» (Модель Б) (табл. 2).

Аналіз внутрішнього середовища дозволив ідентифікувати, що, попри системні проблеми, українська освіта володіє унікальними сильними сторонами (Strengths), які можуть стати

Таблиця 2

Порівняльний SWOT-аналіз моделей підготовки

Сторона аналізу	Модель А: Міжнародна автономна	Модель Б: Вітчизняна транзитна
Strengths (Сильні сторони)	1. Клінічне мислення: Навчання побудоване навколо вирішення проблем (PBL). 2. Комунікативна компетентність: Стандартизовані протоколи спілкування (Calgary-Cambridge guide). 3. Етична зрілість: Розвинена культура рефлексії та супервізії.	1. Академічна база: Глибокі знання фундаментальних наук (анатомія, фізіологія). 2. Адаптивність: Здатність працювати в умовах обмежених ресурсів. 3. Мотивація: Високий рівень патріотизму та бажання допомагати (особливо у контексті війни).
Weaknesses (Слабкі сторони)	1. Вузька спеціалізація: Ризик втрати цілісного погляду на пацієнта. 2. Висока вартість: Освіта недоступна широким верствам. 3. Бюрократизація: Складні процедури страхування та звітності.	1. Авторитарна педагогіка: Викладач як транслятор істини, а не ментор. 2. Дефіцит рольових моделей: Відсутність викладачів-клініцистів з автономною практикою. 3. Ігнорування психології: Комунікація вивчається теоретично, без практики.
Opportunities (Можливості)	1. Глобальна мобільність: Уніфікація стандартів дозволяє працювати по всьому світу. 2. Міждисциплінарність: Інтеграція з психологами та соціальними працівниками.	1. Міжнародні партнерства: Залучення іноземних фахівців для тренінгів (ERASMUS+, Momentum). 2. Симуляційні центри: Створення баз для відпрацювання етичних кейсів. 3. Кризовий ріст: Війна як каталізатор швидкого впровадження нових протоколів.
Threats (Загрози)	1. Вигорання (Burnout): Висока емоційна відповідальність за прийняття рішень. 2. Комерціалізація: Ризик конфлікту інтересів між бізнесом та етикою.	1. «Карго-культ»: Зовнішня імітація реформ без зміни суті стосунків «терапевт-пацієнт». 2. Відтік мізків: Еміграція найбільш прогресивних випускників. 3. Маргіналізація професії: Зведення ролі терапевта до помічника лікаря.

фундаментом для прискореної трансформації. Ключовим ресурсом, як зазначає Андрійчук О. Я. (2021), є безпрецедентно високий рівень вмотивованості студентів та молодих викладачів, зумовлений патріотичним прагненням забезпечити якісну реабілітацію постраждалих внаслідок бойових дій [1]. Цей «воєнний драйвер» формує запит на швидке опанування доказових методик, що робить систему більш гнучкою та адаптивною порівняно з бюрократизованими структурами мирного часу. Крім того, наявність затвердженого Стандарту вищої освіти [11], який нормативно закріплює компетентнісний підхід, створює легітимне поле для впровадження інновацій, навіть якщо фактична педагогічна практика за ними поки що не встигає.

Водночас, аналіз виявив критичні слабкі сторони (Weaknesses), які гальмують перехід до «Міжнародної автономної моделі». Фундаментальною проблемою залишається інституційна пам'ять та домінування авторитарної педагогіки. Сущенко Л. П. (2013) та Кравченко О. В. (2020) вказують на те, що у навчальному процесі часто превалює трансляція готових знань замість фасилітації критичного мислення, що блокує розвиток професійної суб'єктності студента [13; 17]. Іншою значущою слабкістю є методологічний вакуум у викладанні «м'яких навичок»: комунікація та етика часто викладаються як теоретичні абстракції, відірвані від клінічного контексту, що призводить до нездатності випускників ефективно взаємодіяти з пацієнтами у стані психоемоційної кризи, про що попереджають Слухенська Р. В. та співавт. (2024) [7].

Блок зовнішніх факторів демонструє значний спектр можливостей (Opportunities) для подолання внутрішніх слабкостей. Найбільш перспективним вектором є інтернаціоналізація освіти. Фастівець А. В. (2023) наголошує, що програми академічної мобільності (Erasmus+, спільні проєкти з університетами Канади та Великої Британії) дозволяють здійснювати трансфер не лише знань, а й рольових моделей поведінки автономного фахівця [5; 9]. Важливою можливістю є також розвиток симуляційного навчання, яке, згідно з даними Шаймарданової М. Р. (2020), здатне компенсувати дефіцит клінічного доступу та створити безпечний простір для формування етичної компетентності через розбір помилок без ризику для пацієнта [25].

Проте реалізація цих можливостей стримується серйозними загрозами (Threats). Найнебезпечнішою з них є феномен «імітації змін» або «карго-культу», коли зовнішні атрибути реформи (назви кафедр, силабуси) змінюються, а сутність відносин «лікар–терапевт–пацієнт» залишається ієрархічною. Це, на думку Кормільцева В. В. (2022), породжує когнітивний дисонанс у студентів та сприяє професійному вигоранню ще на етапі навчання [2]. Додатковою загрозою є ризик «відтоку мізків» (brain drain): найкращі випускники, чия сформована ідентичність відповідає Моделі А, стикаючись з реаліями вітчизняного ринку праці (Модель Б), обирають еміграцію до країн з розвиненою культурою реабілітації, що підтверджується порівняльним аналізом Сігової А. Г. (2025) [4].

Завершальним етапом стратегічної діагностики стало проведення Gap Analysis (аналізу розривів), результати якого, представлені у Таблиці 3, дозволили перейти від оцінки зовнішніх умов до ідентифікації конкретних компетентнісних дефіцитів, що відрізняють випускника «Вітчизняної транзитної моделі» від його колеги, підготовленого за «Міжнародною автономною моделлю» (табл. 3).

Таблиця 3

Gap Analysis формування професійної ідентичності та комунікації

Компонент компетентності	Поточний стан (Модель Б)	Бажаний стан (Модель А)	Характеристика розриву (The Gap)
1. Професійна ідентичність	«Виконавець»: Студент ідентифікує себе через техніку (я роблю масаж/ вправи).	«Експерт з руху»: Студент ідентифікує себе через результат для пацієнта (я відновлюю функцію).	Ментальний розрив. Відсутність розуміння своєї ролі як лідера реабілітаційного процесу.
2. Етика та Деонтологія	Нормативна етика: Знання правил «як не можна робити». Страх покарання.	Рефлексивна етика: Здатність аналізувати складні ситуації (напр., відмова пацієнта) через призму цінностей.	Ціннісний розрив. Перехід від слухняності до усвідомленої відповідальності.
3. Комунікація	Монолог: Інформування пацієнта. Директивний тон. Ігнорування емоцій.	Діалог: Мотиваційне інтерв'ювання, активне слухання, емпатія, Shared Decision Making.	Інструментальний розрив. Відсутність навичок ведення терапевтичної бесіди [4].
4. Клінічне обстеження	Збір фактів: Механічна фіксація симптомів для звіту лікарю.	Перевірка гіпотез: Інтерв'ю як інструмент діагностики. Побудова довірливих стосунків.	Когнітивний розрив. Роз'єднаність між тим, що студент почув від пацієнта, і тим, що він робить.

Найбільш фундаментальним розривом, який детермінує всі інші невідповідності, є ментальний розрив (Identity Gap) у професійній самоідентифікації. Як зазначають Фастівець А. В. (2021) та Кормільцев В. В. (2022), у вітчизняній освітній практиці студент часто формується як «кваліфікований виконавець» або «асистент лікаря», чия відповідальність обмежується технічно правильним виконанням процедури [2; 6]. Натомість міжнародний стандарт, описаний у документах World Physiotherapy [8], вимагає формування ідентичності «автономного експерта», який несе повну юридичну та моральну відповідальність за результати реабілітаційного втручання. Цей розрив є найбільш стійким, оскільки підтримується ієрархічною культурою медичних закладів, де ініціатива середнього медичного персоналу (до якого традиційно прирівнюють реабілітологів) часто не заохочується.

Похідним від ментального є аксіологічний або ціннісний розрив (Value Gap) у площині етики та деонтології. Аналіз показав, що у Моделі Б переважає «нормативна етика», яка зводиться до запам'ятовування кодексів та заборон («не нашкодь», «дотримуйся субординації»), що часто базується на страху покарання. У Моделі А, як підкреслюють Слухенська Р. В. та співавт. (2024), етика викладається як інструмент прийняття клінічних рішень у ситуаціях невизначеності (наприклад, конфлікт інтересів, відмова пацієнта від терапії, робота з різними культурними кодами) [7]. Відсутність навичок етичної рефлексії у вітчизняних випускників призводить до того, що у складних ситуаціях вони схильні до пасивної поведінки або уникнення відповідальності, що є неприпустимим для автономного фахівця.

Критичним для якості терапевтичного альянсу є комунікативний розрив (Communication Gap). Якщо Модель Б характеризується директивним стилем комунікації (монолог фахівця, інструктування), успадкованим від патерналістської медицини, то Модель А базується на партнерстві та спільному прийнятті рішень (Shared Decision Making). Сігова А. Г. (2025) та Бєлкова Т. О. (2024) у своїх дослідженнях вказують, що західні освітні програми інтегрують методики мотиваційного інтерв'ювання та активного слухання безпосередньо у клінічні дисципліни [3; 4]. В Україні ж ці навички часто залишаються на рівні теоретичного знання, не переходячи у практичну площину, через що випускники не вміють працювати з резистентністю пацієнтів, їхніми страхами та очікуваннями, що знижує комплаєнс (прихильність до лікування).

Нарешті, виявлені розриви закріплюються інструментальним розривом (Assessment Gap) у системі оцінювання. Існує пряма кореляція між методами контролю та результатами навчання: «те, що перевіряється, те й вивчається». У вітчизняній системі домінування тестового контролю (Крок, ЄДКІ) стимулює запам'ятовування фактів, тоді як мануальні та комунікативні навички оцінюються суб'єктивно або формально. Шаймарданова М. Р. (2020) наголошує, що відсутність стандартизованого іспиту типу OSCE (Об'єктивний структурований клінічний іспит) не дозволяє об'єктивно верифікувати готовність студента до самостійної практики [25]. Таким чином, інструментальний розрив замикає коло проблем, консервуючи транзитний стан освіти та блокуючи остаточний перехід до компетентнісної моделі.

Дискусія. Результати проведеного стратегічного аналізу моделей підготовки фізичних терапевтів дозволяють суттєво поглибити наукову дискусію щодо природи трансформаційних процесів у вищій медичній освіті України. Отримані дані підтверджують та розвивають концепцію Андрійчук О. Я. (2021) про те, що зміна освітньої парадигми не може обмежуватися лише формальною імплементацією нових навчальних планів [1]. Виявлений у ході Gap Analysis «ментальний розрив» (Identity Gap) свідчить, що головною перешкодою на шляху до «Міжнародної автономної моделі» є не дефіцит знань з анатомії чи фізіології, а криза професійної самоідентифікації. Якщо міжнародні документи World Physiotherapy [8] та Vision 2020 [25] визначають фізичного терапевта як автономного практикуючого фахівця, то вітчизняна реальність, як зазначають Фастівець А. В. (2023) та Кормільцев В. В. (2022), продовжує формувати фахівця з психологією «виконавця призначень» [2; 5]. Цей дисонанс, виявлений нами через PESTLE-аналіз (фактор Social), створює ситуацію, коли випускник володіє інструментарієм діагностики, але не наважується його застосувати через усталені ієрархічні традиції клінічних баз.

Особливої уваги в контексті дискусії заслуговує проблема формування «клінічного мислення» (Clinical Reasoning) як основи професійної етики. Наші висновки корелюють із фундаментальними працями Higgs J. (2019) та Edwards I. (2004), які стверджують, що клінічне мислення є не лише когнітивним, а й соціально-етичним процесом [13; 17]. У «Вітчизняній транзитній моделі» мислення часто підміняється алгоритмізацією, що Кравченко О. В. (2020) та Сущенко Л. П. (2013) характеризують як наслідок репродуктивних методів навчання [12; 16]. Водночас, Gap Analysis показав, що відсутність навичок етичної рефлексії призводить до інструментального ставлення до пацієнта. Це суперечить принципам біопсихосоціальної моделі, описаної Мазепою М. А. (2019), де розуміння контексту життя пацієнта є не менш важливим, ніж розуміння патогенезу хвороби [23]. Відтак, етика має викладатися не як абстрактна філософська дисципліна, а як прикладна методологія прийняття рішень у ситуаціях невизначеності.

Критичним полем для дискусії є роль комунікативної компетентності. Порівняння з міжнародним досвідом, представленим у роботах Бєлкової Т. О. (2024) та Сігової А. Г. (2025), демонструє, що в країнах з розвиненою реабілітаційною культурою (Канада, Велика Британія) комунікація є об'єктом суворого оцінювання та сертифікації [3; 4]. Натомість результати нашого SWOT-аналізу виявили, що у вітчизняній системі комунікативні навички часто розглядаються як факультативні. Це підтверджується дослідженнями Слухенської Р. В. та співавт. (2024), які наголошують на міждисциплінарному характері прогалин у підготовці: майбутні реабілітологи не володіють техніками мотиваційного інтерв'ювання та не вміють працювати в команді з психологами чи соціальними працівниками [7]. Такий стан речей створює бар'єри для інклюзивної освіти та практики, про важливість яких зазначають Wickford J. та Duttine A. (2023) [26].

Окремим вектором обговорення є вплив «прихованого навчального плану» (Hidden Curriculum) на становлення фахівця. Аналіз зовнішніх загроз (Threats) показав, що навіть найсучасніші університетські програми можуть бути нівельовані архаїчною культурою лікарень, де студенти проходять практику. Єфімова В. та Жарова І. (2019), а також Копочинська Ю. В. (2019) у своїх компаративних дослідженнях вказують, що в Європі ця проблема вирішується через інститут клінічних менторів, які є носіями цінностей автономії [9; 21]. В Україні ж, як констатують Голяка С. К. та Лазарєва О. М. (2019), дефіцит рольових моделей на клінічних базах призводить до професійної деформації студентів ще до отримання диплома [20].

Стратегічним рішенням для подолання виявлених розривів є зміна методології оцінювання. Шаймарданова М. Р. (2020) переконливо доводить, що традиційні іспити не здатні виміряти рівень емпатії чи етичної зрілості [24]. Впровадження симуляційного навчання та іспитів формату OSCE, що відповідає Європейським бенчмаркам [14], є безальтернативним шляхом. Це дозволить перейти від перевірки запам'ятовування фактів до оцінки здатності діяти у складних клінічних ситуаціях, що є вимогою Стандарту вищої освіти [10]. Таким чином, дискусія навколо моделей підготовки виходить за межі педагогіки і торкається питань якості життя пацієнтів та ефективності системи охорони здоров'я в цілому, що потребує консолідації зусиль освітян, практиків та законотворців, як це пропонується у роботах Фастівець А. В. (2021) та Герцик А. М. (2019) [6; 11].

Висновки. Проведений комплексний стратегічний аналіз дозволив діагностувати глибинні причини гальмування трансформаційних процесів у системі підготовки фізичних терапевтів та підтвердив гіпотезу про те, що зміна освітньої парадигми лежить не стільки в площині академічного знання, скільки в площині професійної культури. Результати PESTLE-аналізу засвідчили, що зовнішнє середовище функціонування вітчизняної освіти є амбівалентним: попри сприятливі політичні вектори євроінтеграції, соціальні стереотипи та правова невизначеність продовжують консервувати залежний статус фахівця. SWOT-аналіз виявив, що ключовим ресурсом «Вітчизняної транзитної моделі» є висока вмотивованість людського капіталу в умовах кризових викликів, проте цей потенціал нівелюється застарілими педагогічними підходами та дефіцитом рольових моделей автономної практики на клінічних базах.

Застосування Gap Analysis дозволило ідентифікувати критичні розриви між поточною практикою та цільовими міжнародними орієнтирами, серед яких найбільш фундаментальним є «ментальний розрив» у професійній самоідентифікації. Встановлено, що перехід від психології виконавця лікарських призначень до ідентичності автономного експерта з руху неможливий без подолання супутніх розривів: етичного (перехід від нормативної етики до рефлексивної) та комунікативного (перехід від директивного монологу до партнерського діалогу). Доведено, що традиційна лекційно-семінарська система не здатна сформувати ці компетентності, оскільки вони потребують занурення у квазіпрофесійне середовище через симуляційні технології.

Таким чином, стратегічним пріоритетом модернізації освіти має стати зміщення фокусу з простої трансляції інформації на цілеспрямоване формування професійної особистості. Це вимагає докорінної зміни «прихованого навчального плану» – неформальних норм і правил взаємодії в університетському та клінічному середовищі. Етико-комунікативна компетентність повинна перестати бути факультативним додатком до технічних навичок і стати інтегрованим стрижнем навчального процесу, що підлягає суворому об'єктивному оцінюванню на рівні державних іспитів.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати стратегічного аналізу створюють теоретико-методологічне підґрунтя для наступного етапу наукового пошуку, який полягатиме у перенесенні виявлених принципів автономії та клінічного мислення у площину викладання інструментальних дисциплін. Логічним продовженням роботи стане розробка методики викладання дисципліни «Терапевтичні вправи», де буде досліджено механізми інтеграції «м'яких навичок» (комунікації, етики дотику, мотивації пацієнта) у процес навчання руховим діям.

Подальші наукові розвідки доцільно зосередити на обґрунтуванні методичних особливостей переходу від емпіричних підходів лікувальної фізкультури до доказових принципів моторного навчання та фізіології фізичних навантажень.

Важливим завданням стане розробка алгоритмів педагогічної взаємодії, які дозволять майбутнім фахівцям не лише технічно правильно виконувати реабілітаційні втручання, а й навчати пацієнтів керувати власним здоров'ям, що є кінцевою метою автономної професійної діяльності.

Література:

1. Андрійчук О. Я. Організаційно-змістові основи підготовки фізичних терапевтів у закладах вищої освіти України : дис. ... д-ра пед. наук: 13.00.04. Луцьк, 2021. 560 с.
2. Кормільцев В. В., Лазарева О. Б., Бісмак О. В., Брушко В. В., Гаврелюк С. В. Аналіз освітніх програм та навчальних планів з фізичної терапії в країнах Європи. *Спортивна медицина, фізична терапія та ерготерапія*. 2022. № 2. С. 93–99. DOI: 10.32652/spmed.2022.2.93-99.
3. Бєлкова Т. О. Система професійної підготовки майбутніх фахівців з фізичної реабілітації (фізичної терапії та ерготерапії) в університетах Канади. *Наукові записки. Серія: Проблеми природничо-математичної, технологічної та професійної освіти*. 2024. Вип. 2(4). С. 9–14.
4. Сігова А. Г. Міжнародні практики підготовки фізичних терапевтів: порівняльний аналіз. *Педагогіка*. 2025. № 2. С. 21–28. DOI: 10.24195/2617-6688-2025-2-21.
5. Фастівець А. В. Аналіз перспектив міжнародної інтеграції у контексті підготовки фахівців у галузі фізичної терапії та ерготерапії. *Імідж сучасного педагога*. 2023. № 5 (212). С. 122–129. DOI: 10.33272/2522-9729-2023-5(212)-122-129.
6. Фастівець А. В. Світовий досвід підготовки фахівців фізіотерапії та ерготерапії. *Науковий часопис НПУ імені М. П. Драгоманова*. 2021. Вип. 51. С. 171–175.
7. Слухенська Р. В., Ковальчук П. Є., Куковська І. Л., Логуш Л. Г., Маланій В. І. Міждисциплінарні принципи підготовки фахівців-реабілітологів. *Академічні візії*. 2024. Вип. 28.
8. World Physiotherapy. Physiotherapist education framework. London: World Physiotherapy; 2021. URL: https://world.physio.
9. Єфімова В., Жарова І. Особливості підготовки фізичних терапевтів у Великій Британії. *Слобожанський науково-спортивний вісник*. 2019. № 2 (70). С. 17–22.
10. Стандарт вищої освіти України: перший (бакалаврський) рівень, галузь знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальність 227 «Фізична терапія, ерготерапія». Київ: МОН України, 2018. 26 с.
11. Герцик А. М. Теоретико-методологічні засади фізичної реабілітації/фізичної терапії при порушеннях діяльності опорно-рухового апарату. Львів: ЛДУФК, 2019. 340 с.
12. Кравченко О. В. Формування професійної компетентності майбутніх фізичних реабілітологів у процесі вивчення фахових дисциплін. *Педагогіка формування творчої особистості у вищій і загальноосвітній школах*. 2020. № 70, Т. 2. С. 150–154.
13. Higgs J., Jensen G. M., Loftus S., Christensen N. Clinical reasoning in the health professions. 4th ed. Elsevier, 2019. 560 p.
14. European Region of WCPT. European Physiotherapy Benchmark Statement. Brussels: ER-WCPT, 2018.
15. Lazarieva O. B. Theoretical and methodological principles of training physical therapy specialists in Ukraine. *Physical Education, Sports and Health Culture in Modern Society*. 2018. No 2 (42). P. 15–21.
16. Сущенко Л. П. Професійна підготовка майбутніх фахівців фізичної реабілітації у вищих навчальних закладах: теорія та методика: монографія. Запоріжжя: ЗНУ, 2013. 364 с.
17. Edwards I., Jones M., Carr J. Clinical reasoning strategies in physical therapy. *Physical Therapy*. 2004. Vol. 84, No 4. P. 312–330.
18. Sharma S. Global health and physiotherapy: what is the role of physiotherapy education? *Physiotherapy*. 2021. Vol. 113. P. 1–3.
19. Dean E. Physical therapy in the 21st century (Part I): Toward practice informed by epidemiology and the crisis of lifestyle conditions. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2009. Vol. 25, No 5-6. P. 330–353.
20. Голяка С. К., Лазарєва О. М. Сучасні тенденції розвитку фізичної терапії в Україні. *Вісник Кам'янець-Подільського національного університету імені Івана Огієнка*. 2019. Вип. 12. С. 45–51.
21. Копочинська Ю. В. Професійна підготовка майбутніх фахівців з фізичної терапії за освітнім ступенем бакалавра в Норвегії. *Науковий часопис НПУ імені М. П. Драгоманова*. 2019. Вип. 12 (120). С. 67–72.
22. Копочинська Ю. В. Професійна підготовка майбутніх фахівців з фізичної терапії за освітнім ступенем бакалавра в Австрії. *Вісник Національного університету «Чернігівський колегіум»*. 2020. Вип. 8 (164). С. 271–274.
23. Мазепа М. А. Міжнародна класифікація функціонування як ключ до розуміння філософії реабілітації. Львів, 2019.
24. Шаймарданова М. Р. Симуляційне навчання як метод формування професійних компетентностей фізичних терапевтів. *Медична освіта*. 2020. № 3. С. 55–60.
25. American Physical Therapy Association (APTA). Vision 2020: The Vision Statement for the Physical Therapy Profession. Alexandria, VA: APTA, 2000.
26. Wickford J., Duttine A. Answering the call: Inclusive education for physical therapists. *Disability and Rehabilitation*. 2023. Vol. 45. P. 120–128.

Дата першого надходження статті до видання: 15.11.2025
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 02.12.2025
Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

УДК 374.7:159.9:616.89]-051(477.85)
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-13

Юлія РЕПЧУК
доктор філософії, доцент закладу вищої освіти кафедри сімейної медицини, Буковинський державний медичний університет, repchuk@bsmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-5156-8814

Орест СУВАЛО
виконавчий директор інституту психічного здоров'я, Заклад вищої освіти «Український католицький університет», orestsuvalo@ucu.edu.ua
ORCID: 0000-0003-4454-1821

Оксана ПЕТРИНИЧ
кандидат медичних наук, доцент факультету охорони здоров'я, соціальної роботи та психології, Національний університет «Києво-Могилянська академія», o.petrynych@ukma.edu.ua
ORCID: 0000-0001-6858-4469

Маріанна СЕМ'ЯНІВ
доктор філософії, доцент закладу вищої освіти кафедри сімейної медицини, Буковинський державний медичний університет, m.semianiv@bsmu.edu.ua
ORCID: 0000-0003-4169-7142

Ірина ГЕРАСИМ'ЮК
лікар-психіатр, регіональний координатор україно-швейцарського проєкту «Психічне здоров'я для України» в Чернівецькій області, iryna.herasymiuk@mh4u.in.ua
ORCID: 0000-0001-6226-2899

ВПРОВАДЖЕННЯ УНІВЕРСАЛЬНОГО ТРЕНІНГУ З ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я В ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ: ДИНАМІКА ОХОПЛЕННЯ ТА ЗМІНИ В УСВІДОМЛЕННІ ПРОФЕСІЙНОЇ ВЗАЄМОДІЇ

В умовах війни поширеність розладів психічного здоров'я серед населення становить 22,1%, тобто в Україні кожен п'ятий громадянин матиме або вже має психічні розлади. Інтеграція знань з психічного здоров'я у професійну практику фахівців першої лінії створює додатковий рівень підтримки, що функціонує паралельно з традиційною системою охорони здоров'я. Це особливо важливо для груп населення, які з різних причин уникають звернення до психіатричних або психологічних служб через стигматизацію, культурні бар'єри або недостатню обізнаність.

Метою дослідження *було оцінити впровадження універсального тренінгу з психічного здоров'я (УТПЗ) у Чернівецькій області та його вплив на усвідомлення фахівцями першої лінії взаємодії з особами з психічними розладами.*

Методологія. *Проведено квазіекспериментальне дослідження за участю 430 учасників-фахівців першої лінії, котрі були учасниками 2-денних тренінгів УТПЗ (12 годин) у Чернівецькій області впродовж 2023–2025 років. Інструментом дослідження слугувала анонімна онлайн-анкета. З метою статистичного аналізу отриманих результатів використовували тест МакНемара, порівнюючи розподіли відповідей респондентів до та після тренінгу. Відмінність між вибірками вважали статистично вірогідною при p<0,05.*

Результати. *Після проведення 12-годинного тренінгу для фахівців першої лінії у Чернівецькій області спостерігалося вірогідне зростання частки респондентів з ствердною відповіддю на питання щодо їх взаємодії на роботі з людьми з психічними розладами або кризовими станами (з 75,6% до 84,9%, p<0,001), зменшення частки невизначених (з 12,1% до 5,6%, p<0,0001) та негативних відповідей (з 12,3% до 9,5%, p=0,0005).*

Висновки. *Отримані результати свідчать, що після проходження УТПЗ у фахівців першої лінії зріс рівень усвідомлення їхньої взаємодії з людьми з психічними розладами та кризовими станами.*

Ключові слова: *універсальний тренінг з психічного здоров'я, психоосвіта, психічні розлади, психічне здоров'я, війна.*

© Ю. Репчук, О. Сувало, О. Петринич, М. Сем'янів, І. Герасим'юк, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

Yuliia Repchuk, Orest Suvalo, Oksana Petrynych, Marianna Semianiv, Iryna Herasymiuk. IMPLEMENTATION OF UNIVERSAL MENTAL HEALTH TRAINING IN CHERNIVTSI OBLAST: COVERAGE DYNAMICS AND CHANGES IN AWARENESS OF PROFESSIONAL INTERACTION

In wartime conditions, the prevalence of mental health disorders among the population is 22,1%, meaning that in Ukraine, every fifth citizen will have or already has mental disorders. Integrating mental health knowledge into the professional practice of frontline specialists creates an additional level of support that functions parallel to the traditional healthcare system. This is particularly important for population groups who, for various reasons, avoid seeking psychiatric or psychological services due to stigmatization, cultural barriers, or lack of awareness.

The study aimed *to evaluate the implementation of universal mental health training (UMHT) in Chernivtsi Oblast and its impact on frontline specialists' awareness of interactions with people with mental disorders.*

Methodology. *A quasi-experimental study was conducted with 430 participants – frontline specialists who attended 2-day UMHT training sessions (12 hours) in Chernivtsi Oblast during 2023-2025. An anonymous online questionnaire served as the research instrument. McNemar's test was used for statistical analysis of the obtained results, comparing the distributions of respondents' answers before and after the training. The difference between samples was considered statistically significant at p<0,05.*

Results. *After conducting the 12-hour training for frontline specialists in Chernivtsi Oblast, there was a significant increase in the proportion of respondents with affirmative answers to questions about their workplace interactions with people with mental disorders or crisis conditions (from 75,6% to 84,9%, p<0,001), a decrease in the proportion of uncertain responses (from 12,1% to 5,6%, p<0,0001), and negative responses (from 12,3% to 9,5%, p=0,0005).*

Conclusions. *The obtained results indicate that after completing UMHT, frontline specialists showed an increased level of awareness of their interactions with people with mental disorders and crisis conditions.*

Key words: *universal mental health training, psychoeducation, mental disorders, mental health, war.*

Вступ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) станом на жовтень 2024 р. негативна динаміка психічного здоров'я зафіксована у 46% українців, що значною мірою пов'язано з погіршенням фізичного та психосоціального статусу у порівнянні з довоєнним періодом [7]. В районах, що постраждали від війни, вже зараз кожна п'ята людина живе з певною формою розладу психіки. Прогнозовано, що розв'язання проблем психічного здоров'я матиме довгостроковий характер – щонайменше 5-6 років після перемоги [11].

Враховуючи, що офіційні показники недооцінюють істинну поширеність розладів психіки через стигматизацію, брак фахівців та обмежений доступ до послуг у сфері психічного здоров'я та психосоціальної підтримки, реальні цифри є вищими [10].

У клінічній підготовці помітну роль відіграють програми на зразок глобальної програми ВООЗ mhGAP (Mental Health Gap Action Program), яка спрямована на підвищення спроможності фахівців первинної медичної допомоги виявляти й лікувати найбільш пріоритетні психічні, неврологічні та розлади, пов'язані зі вживанням психоактивних речовин. Результати оцінювання таких тренінгів демонструють покращення знань і впевненості медичних працівників, а також зменшення окремих форм стигматизуючих переконань. Однак більшість подібних програм орієнтовані на медичних працівників, тоді як представники інших секторів, а саме фахівці першої лінії часто залишаються поза систематичним навчанням і демонструють високий рівень стигми.

Задля підвищення доступності та розширення охоплення населення послугами у сфері психічного здоров'я в усьому світі діє принцип делегування функції первинної психосоціальної підтримки осіб із психічними розладами відповідно навченим фахівцям першої лінії. Фахівці першої лінії – працівники поліції, державної служби з надзвичайних ситуацій, соціальних служб, центрів зайнятості, закладів освіти та дозвілля для дітей та дорослих, а також фармацевти та представники духовенства – щоденно контактують зі значно більшою кількістю населення, ніж спеціалісти з психічного здоров'я, що створює умови для раннього виявлення симптомів. Доказова база переконливо демонструє, що ранні втручання для людей, які мають психічні розлади, зокрема психози, мають позитивні результати у запобіганні прогресування симптомів і поліпшенні довгострокових наслідків. Модель task-shifting, що передбачає делегування певних функцій підтримки психічного здоров'я навченим немедичним працівникам, демонструє позитивні результати у покращенні доступності послуг, особливо у регіонах з обмеженими ресурсами [2, 5].

Інтеграція навичок у сфері психічного здоров'я у практику фахівців першої лінії розширює охоплення тих груп населення, які традиційно недоступні для спеціалізованих служб. Контрольоване дослідження в Непалі (Markkula et al., 2019) виявило, що 81% осіб, які отримали непрофесійне психосоціальне консультування, показали мінімум 50% скорочення депресивних симптомів, порівняно з 41% у контрольній групі [6].

Мережевий підхід до надання послуг у сфері психічного здоров'я розширює спроможність громади справлятися з викликами сфери психічного здоров'я. Однак під час масштабних криз, таких як COVID-19, близько 28% країн не мали розроблених програм для такої підготовки, що обумовлює критичну потребу у розбудові мереж навчених фахівців першої лінії для забезпечення підтримки в умовах обмежених ресурсів.

Для України, яка переживає тривалий період війни з масовою травматизацією населення, розбудова спроможності фахівців першої лінії набуває особливого значення. Задля цього в межах україно-швейцарського проєкту міжнародної технічної допомоги «Психічне здоров'я для України» (MH4U) була розроблена програма Універсального тренінгу з психічного здоров'я для фахівців першої лінії (УТПЗ), що пропонує уніфіковану модель реагування на потреби психічного здоров'я конкретних груп населення, з якими вони взаємодіють [9].

УТПЗ навчає фахівців першої лінії розпізнавати психічні розлади, взаємодіяти, підтримувати та скеровувати за професійною допомогою осіб , що мають ті або інші психічні розлади, перебувають у гострих станах [4, 12].

УТПЗ охоплює 18 найпоширеніших розладів психічного здоров'я, які визначаються відповідно до DSM-5: депресивний розлад, інтелектуальні порушення, панічний розлад, посттравматичний / гострий стресові розлади, розлад дефіциту уваги / гіперактивності, розлад соціальної тривоги, розлади імпульс-контролю і поведінки, розлад спектру аутизму, делірій, розлад сепараційної тривоги, специфічні фобії та агорафобія, розлад тривоги за здоров'я, розлади харчової поведінки, елімінаційні розлади, розлади сну, розлади, пов'язані з речовинами, розлад азартної поведінки, нейрокогнітивні розлади [1, 3].

Загалом структура тренінгу включає два обов'язкові модулі (вступний та заключний) і низку вибіркових модулів, кожен з яких фокусується на специфічному психічному розладі. Тривалість кожного модуля становить 90 хвилин; його зміст охоплює стандартизований презентаційний матеріал, практичні приклади, рольові ігри та групові обговорення. По завершенні навчання учасникам надається супервізійна підтримка. В рамках супервізійних сесій відбувається аналіз конкретних випадків, потреб і труднощів, що виникають у професійній практиці учасників. Консультації організовуються як в індивідуальному форматі, так і в малих групах для забезпечення колегіальної підтримки та обміну практичним досвідом [9].

В основі УТПЗ лежить 5-крокова модель, яка пропонує стандартну структуру для взаємодії з людьми зі складнощами психічного здоров'я. Початковий крок полягає у виявленні ознак порушень психічного здоров'я через спостереження за поведінкою, емоційними реакціями та комунікативними патернами клієнта. Після формулювання гіпотези щодо стану та потреб особи фахівець готується до взаємодії: планує бесіду, налаштовується емоційно та створює сприятливе середовище. Наступний крок фокусується на валідизації стану через встановлення контакту, побудову довіри, перевірки готовності говорити та з'ясування рівня обізнаності людини про її стан. Третій етап включає надання підтримки: обговорення спостережень, дестигматизація, надання простих порад, реагування за допомогою спеціальних методик та підтримка позитивних очікувань. Четвертий крок присвячений скеруванню до профільних служб. На цьому етапі фахівець першої лінії описує можливості професійної допомоги, називає підходи, що не базуються на доказах, та допомагає зв'язатися з фахівцем. Завершальний етап забезпечує верифікацію отримання допомоги через планування подальшої зустрічі, уточнення деталей та повторне скерування у разі потреби [3, 9].

Пілотне дослідження УТПЗ, проведене за участі 307 фахівців першої лінії у 2021–2023 рр., продемонструвало помірний позитивний ефект щодо поліпшення обізнаності про психічні розлади та готовності учасників до взаємодії з людьми, які мають психічні розлади [3]. Також високу готовність використання набутих навичок після участі в навчальних заходах продемонстрував і нещодавній аналіз доцільності проведення УТПЗ за участі 714 навчених фахівців першої лінії [4]. Однак залишається невивченим стан впровадження УТПЗ у конкретних регіональних умовах Чернівецької області, враховуючи локальні соціокультурні особливості та масштаби соціально-психологічних викликів, пов'язаних з досвідом повномасштабної війни в Україні.

Метою дослідження було оцінити стан впровадження УТПЗ у Чернівецькій області та визначити, як тренінг вплинув на усвідомлення фахівцями першої лінії їхньої взаємодії з особами, що мають психічні розлади або перебувають у кризових станах.

Виклад основного матеріалу дослідження. Матеріали і методи. Дане дослідження є квазіекспериментальним з повторними вимірюваннями на одній групі учасників, з застосуванням кількісного підходу збору та аналізу даних. Інструментом дослідження слугувала анонімна онлайн-анкета з використанням програмного забезпечення Google Forms, лінк на яку надсилався учасникам тренінгу через чат у «Viber». Анкета включала кілька блоків запитань, які були розроблені ГО «Центр практичної психології For Life» на замовлення MH4U. Для з'ясування усвідомлення фахівцями першої лінії їхньої взаємодії з особами, що мають психічні розлади або перебувають у кризових станах у анкеті ставилося питання «Чи у своїй роботі ви стикаєтеся з людьми, що мають психічні розлади або перебувають у кризових станах?» Онлайн-анкета не містила ідентифікатора учасника та заповнювалася двічі: перед початком та після завершення тренінгу. До анонімного кількісного анкетування увійшло 430 учасників-фахівців першої лінії, котрі були учасниками 2-денних тренінгів УТПЗ (12 годин) у Чернівецькій

області впродовж 2023–2025 років. Критерії включення до дослідження: фахівці першої лінії, які брали участь у 2-денному тренінгу УТПЗ; повне заповнення анкети до і після УТПЗ; добровільна письмова згода на участь у дослідженні.

Структура тренінгу складалася з вступного модулю, 4 тематичних модулів та заключного модуля. Кожен тренінг включав приблизно 13–15 учасників, які були об'єднані для спільного статистичного аналізу, хоча проходили тренінг у різних хронологічних точках і потенційно у різних тренерів.

За нульову гіпотезу приймали твердження, що УТПЗ не вплинув на усвідомлення фахівцями першої лінії їхньої взаємодії з особами, що мають психічні розлади або перебувають у кризових станах. З метою статистичного аналізу отриманих результатів як основний метод використовували тест МакНемара [8], порівнюючи розподіли відповідей респондентів до та після тренінгу, припускаючи, що переходи були односторонні (від негативної до позитивної усвідомленості). Відмінність між вибірками вважали статистично вірогідною при $p<0,05$.

Результати роботи та їх обговорення. Імплементація програми навчання з питань психічного здоров'я для фахівців першої лінії у Чернівецькій області розпочалась у 2023 році. Впродовж цього періоду у навчанні взяли участь 430 фахівців, організованих у 33 навчальні групи.

Розподіл учасників за професійними категоріями (Табл. 1) демонструє охоплення різних секторів: освіта (58,4%), соціальні послуги (21,9%), культура (7,0%), релігійні установи (6,3%) та інші сектори (6,5%). Така різноманітність свідчить про міждисциплінарне охоплення програми. Найбільше представництво демонструє освітня сфера – 251 особа (58,4% від загальної кількості учасників у 2023–2025 рр.). Ця категорія учасників УТПЗ демонструє стабільну присутність протягом усього періоду реалізації програми: 91 особа у 2023 році (47,2% від загальної кількості учасників у даному році), 76 осіб у 2024 році (62,3%) та 84 особи у 2025 році (73,0%), що свідчить про сталий інтерес до тематики психічного здоров'я серед освітян.

Другою за чисельністю групою виявилися працівники закладів з надання соціальних послуг – 94 особи (21,9% від загальної кількості учасників у 2023–2025 рр.). Найактивніше залучення представників цієї сфери відбулося на початковому етапі програми (51 особа, що становило 26,4% учасників у 2023 році). Кількість працівників закладів культури за період проведення УТПЗ у 2023–2025 рр. становила 30 осіб (7,0%), з найбільшою активністю участі у 2023 році (24 особи). Представники релігійних закладів налічували 27 осіб (6,3%) за весь період впровадження УТПЗ у Чернівецькій області, демонструючи інтерес до програми у 2023 та 2025 роках. Працівники інших закладів становили 28 осіб (6,5% від загальної кількості учасників у 2023–2025 рр.).

Загалом, за три роки реалізації програми вдалося забезпечити участь представників усіх ключових категорій фахівців першої лінії, що свідчить про успішне впровадження міждисциплінарного підходу до підвищення їх компетентності у сфері психічного здоров'я та формування мережі підготовлених спеціалістів у регіоні.

Аналіз відповідей на питання «Чи у своїй роботі ви стикаєтеся з людьми, що мають психічні розлади або перебувають у кризових станах?» наведено у (табл. 2).

Для загальної вибірки (n=430) частка ствердних відповідей вірогідно зросла з 75,6% до 84,9% (χ^2=40,0 $p<0,001$), що може свідчити про підвищення здатності учасників ідентифікувати ознаки психічних розладів/кризових станів у своїй роботі після проведення УТПЗ. Абсолютний приріст становив 40 осіб (12,3%).

Аналіз динаміки за окремими роками продемонстрував аналогічні результати. У 2023 році (n=193) кількість ствердних відповідей вірогідно зросла з

Таблиця 1

Динаміка охоплення фахівців першої лінії програмою УТПЗ у Чернівецькій області у 2023–2025 роках

	2023 рік, n=193	**2024 рік, n=122**	**2025 рік, n=115**	**Всього, n=430**
Працівники закладів освіти	91 47,2%	76 62,3%	84 73,0%	251 58,4%
Працівники релігійних закладів	18 9,3%	0	9 7,8%	27 6,3%
Працівники закладів з надання соціальних послуг	51 26,4%	31 25,4%	12 10,4%	94 21,9%
Працівники закладів культури	24 12,4%	6 4,9%	0	30 7,0%
Працівники інших закладів	9 4,7%	9 7,4%	10 8,7%	28 6,5%

Таблиця 2

Відповіді учасників УТПЗ на питання «Чи у своїй роботі ви стикаєтеся з людьми, що мають психічні розлади або перебувають у кризових станах?» до та після його проведення

	2023 рік, n=193		2024 рік n=122		2025 рік, n=115		Всього, n=430	
Відповіді учасників	**До УТПЗ**	**Після УТПЗ**	**До УТПЗ**	**Після УТПЗ**	**До УТПЗ**	**Після УТПЗ**	**До УТПЗ**	**Після УТПЗ**
Так	154 79,8%	163 84,5%	89 73,0%	102 83,6%	82 71,3%	100 87,0%	325 75,6%	365 84,9%
Ні	18 9,3%	17 8,8%	21 17,2%	17 13,9%	14 12,2%	7 6,1%	53 12,3%	41 9,5%
Не знаю	21 10,9%	13 6,7%	12 9,8%	3 2,5%	19 16,5%	8 7,0%	52 12,1%	24 5,6%

154 до 163 осіб (χ^2=9,0 p=0,003), у 2024 році (n=122) – з 89 до 102 осіб (χ^2=13,0 p<0,001), у 2025 році (n=115) – з 82 до 100 осіб (χ^2=18,0 p<0,001). Найбільш виражена позитивна динаміка спостерігалася у 2025 році, де приріст ствердних відповідей становив 22,0%.

Вірогідне скорочення частки відповідей «не знаю» за період 2023–2025 рр. з 52 осіб (12,1%) до початку навчання до 24 осіб (5,6%) після його завершення поряд з вірогідним зниженням частки негативних відповідей з 53 осіб (12,3%) до 41 особи (9,5%) може вказувати на поліпшення професійної впевненості учасників, підвищення їх чутливості до виявлення проблем психічного здоров'я, так і на переосмислення попередніх професійних взаємодій через призму набутих знань. Разом з цим присутність негативних відповідей після проведення УТПЗ не виключає відсутності взаємодії деяких респондентів з людьми з проблемами психічного здоров'я.

Критерій МакНемара виявив найбільш значиму зміну щодо відповіді «не знаю» (χ^2=28,0; p<0,0001). Абсолютна кількість осіб, що залишалися невпевненими щодо взаємодії з особами, що мають психічні розлади, зменшилась з 52 до 24 учасника (-53,8%). Це найвищий відносний показник змін серед всіх відповідей. Найсильніший ефект спостерігався у 2024 році (χ^2=9,0; p=0,0027), коли 75% осіб залишили позицію невпевненості. Статистична значимість щодо даної відповіді була послідовною протягом усіх років (p≤0,005). Дані результати вказують на те, що УТПЗ найефективніше впливає на фахівців з невиразною позицією, підвищуючи їхню впевненість.

Отже, отримані дані демонструють успішне впровадження міждисциплінарного підходу до підвищення компетентності у сфері психічного здоров'я та формування мережі підготовлених фахівців першої лінії у Чернівецькій області впродовж 2023–2025 рр. Після проведення УТПЗ спостерігалося вірогідне зростання частки респондентів, які відповідають ствердно на питання щодо їхньої взаємодії на роботі з людьми, що мають психічні розлади або перебувають у кризових станах. Слід зазначити, що дане дослідження оцінює лише суб'єктивне усвідомлення такої взаємодії, а не рівень конкретних практичних навичок фахівців першої лінії. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого впровадження УТПЗ для фахівців першої лінії як у Чернівецькій області, так і в інших регіонах України.

Висновки. Дослідження продемонструвало, що після проведення УТПЗ для фахівців першої лінії у Чернівецькій області спостерігалося вірогідне зростання частки респондентів з ствердною відповіддю на питання щодо їх взаємодії на роботі з людьми з психічними розладами або кризовими станами (з 75,6% до 84,9%, p<0,001), зменшення частки невизначених (з 12,1% до 5,6%, p<0,0001) та негативних відповідей (з 12,3% до 9,5%, p=0,0005). Це свідчить про підвищення рівня усвідомлення фахівців після УТПЗ щодо їх взаємодії з людьми із проблемами психічного здоров'я.

Охоплення 430 фахівців з різних професійних сфер (освіта, соціальні послуги, культура, релігійні заклади) впродовж трьох років демонструє можливість впровадження УТПЗ в різних контекстах та потенціал його масштабування в Україні.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні подальші дослідження для оцінки ефективності програми щодо конкретних практичних навичок учасників тренінгу з включенням якісного підходу (глибинні інтерв'ю, фокус-групи) для глибшого розуміння змін. Варто зосередитися на комплексній оцінці довгострокових ефектів програми навчання, зокрема впливу на практичні навички фахівців першої лінії у реальних професійних ситуаціях через 6 та 12 місяців після тренінгу, а також на порівняльному аналізі якості скерувань осіб з психічними розладами до спеціалізованих служб у групах після проходження УТПЗ та контрольних групах. Окремої уваги потребує дослідження механізмів забезпечення сталості втручань, включаючи доступність, регулярність та ефективність

супервізійної підтримки, частоту необхідного оновлення знань та фактори, що впливають на збереження набутих компетентностей у довгостроковій перспективі. Перспективним є також вивчення економічної ефективності програми через оцінку співвідношення витрат на навчання та потенційної економії від раннього виявлення проблем психічного здоров'я та попередження ускладнень.

Література:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 [Internet]. 5th ed. Arlington, VA : American Psychiatric Publishing; 2013 [cited 2025 Dec 16]. URL: https://dsm.psychiatryonline.org/

2. Gong E., Long Y., Tong X., Min Htike W. Y., Wang J., Ni S., Wang Y., Wang Z., Yan L. L., Kane S., Shao R., Li Y. Global evidence on the effectiveness of task-shifting and task-sharing strategies for managing individuals with multimorbidity: systematic review and meta-analysis. *Fam Med Community Health*. 2025 Aug 12. 13(3), e003390. doi: 10.1136/fmch-2025-003390.

3. Gorbunova V., Klymchuk V., Portnytska N., Savychenko O., Tychyna I., Steffgen G. Universal mental health training for frontline professionals: evaluation of pilot trial in Ukraine. *Open Res Eur*. 2024 Jun 13. 4, 19. doi: 10.12688/openreseurope.16941.2. PMID: 39015528; PMCID: PMC11249520.

4. Gorbunova V., Klymchuk V., Santangelo P. Universal mental health training for frontline professionals (UMHT)'s feasibility analysis. *Open Res Eur*. 2025 Mar 21. 4, 96. doi: 10.12688/openreseurope.17358.3. PMID: 40051921; PMCID: PMC11883208.

5. Javadi D., Feldhaus I., Mancuso A., Ghaffar A. Applying systems thinking to task shifting for mental health using lay providers: a review of the evidence. *Glob Ment Health (Camb).* 2017. 4, e14.

6. Markkula N., Lehti V., Adhikari P., Peña S., Heliste J., Mikkonen E., Rautanen M., Salama E., Guragain B. Effectiveness of non-medical health worker-led counselling on psychological distress: a randomized controlled trial in rural Nepal. *Glob Ment Health (Camb).* 2019 Jul 16. 6, e15. doi: 10.1017/gmh.2019.15.

7. World Health Organization Regional Office for Europe. Three years of war: rising demand for mental health support, trauma care and rehabilitation. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe; 2025 Feb 24 [cited 2025 Dec 16]. URL: https://www.who.int/czechia/news/item/24-02-2025-three-years-of-war-rising-demand-for-mental-health-support-trauma-care-and-rehabilitation

8. Іванчук М. А., Малик І. В., Книгніцька Т. В., Лукашів Т. О. Статистичний аналіз відносних величин у медицині. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2019. 18(4), 70. DOI: 10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019.18.

9. Климчук В., Горбунова В., Портницька Н., Савиченко О., Тичина І. Універсальний тренінг із психічного здоров'я для фахівців першої лінії: методологія, структура, впровадження. *Журнал соціальної та практичної психології*. 2024. (4), 61–66. DOI: https://doi.org/10.32782/psy-2024-4-10

10. Координаційний центр з психічного здоров'я Кабінету Міністрів України. Система у сфері психічного здоров'я та психосоціальної підтримки в Україні: цільова модель 2.0. Київ : Кабінет Міністрів України; 2024 [цитовано 2025 Груд 15]. URL: https://mentalhealthua.org

11. Міністерство охорони здоров'я України. Чому важливо дбати про психічне здоров'я. Київ: МОЗ України; [цитовано 2025 Груд 15]. URL: https://moz.gov.ua/uk/chomu-vazhlivo-dbati-pro-psihichne-zdorovja

12. Універсальний тренінг із психічного здоров'я (УТПЗ) для фахівців першої лінії : посібник для тренерів / В.В. Горбунова та ін. 2021. 136 с.

Дата першого надходження статті до видання: 22.11.2025
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 08.12.2025
Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

UDC 547.732:543.242.3:543.42.062:543.257
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-14

Svitlana KARPOVA
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department General Chemistry, National University of Pharmacy, za9594506@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7274-7750

Olga ANTONENKO
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department General Chemistry, National University of Pharmacy, antonenko.olya@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0369-6520

QUANTITATIVE DETERMINATION OF AMOXICILLIN BY SPECTROPHOTOMETRIC METHOD USING POTASSIUM CAROATE

Despite the fact that many different physicochemical methods are used in the practice of analysis, the task of improving known and developing new methods for quantitative determination of penicillins remains relevant in the future. Existing pharmacopoeial methods for determining drugs of this series are quite complex, time-consuming, and require the use of sophisticated, expensive equipment. The disadvantage of the known, fairly simple methods for spectrophotometric determination of penicillins, which are reduced to determining the final products of their hydrolytic cleavage, is the need for prolonged heating.

Aim: *development of new improved unified method for the quantitative determination of Amoxicillin (Amox).*

Materials and methods. *The object of the study was Amox sodium powder in vials for the preparation of an injection solution («Amoxicillin Sodium Salt», 1000 mg). Peroxomonosulfate acid as triple potassium salt $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$ (Oxone®) of "extra pure" qualification was used as oxidant. Using the method of kinetic spectrophotometric, procedure for the quantitative determination of Amox in the substance and the drug product have been developed using potassium caroate as an analytical reagent ($KHSO_5$).*

Results and discussion. *A unified methodology was developed and the possibility of qualitative determination of Amox in pure substance and drug using potassium caroate was investigated by kinetic-spectrophotometry. The scheme of the chemical transformation of Amox with the reaction of potassium caroate has been proposed. The kinetic of the conjugated reactions of S-oxidation and perhydrolysis of Amox with potassium caroate in alkaline medium is studied by the increase of forming product light absorbance at 296 nm. The appearance of a new wave gives the possibility of developing a new procedure for the quantitative determination of Amox. The reaction rate was monitored spectrally and display in real time. A differential variation of the tangent method was used to process the kinetic data.*

Conclusions. *Using the kinetic-spectrophotometry method, a method for the quantitative determination of amoxicillin in the substance was developed and the drug product have been developed using potassium caroate as an analytical reagent ($KHSO_5$). The developed method of quantitative determination of Amox can be used to develop analytical regulatory documentation for medicinal products, as well as in the practice of state laboratories for quality control of medicinal products and central factory laboratories of pharmaceutical enterprises.*

Key words: *oxidation, kinetic-spectrophotometry, validation, potassium caroate, amoxicillin.*

Світлана Карпова, Ольга Антоненко. КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АМОКСИЦИЛІНУ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ ЗА ДОПОМОГОЮ КАЛІЙ КАРОАТУ

Незважаючи на те, що в практиці аналізу використовують багато різноманітних фізико-хімічних методів, завдання вдосконалення відомих та опрацювання нових методик кількісного визначення пеніцилінів залишається актуальним і надалі. Існуючі фармакопейні методики визначення препаратів цього ряду достатньо складні, довготривалі та вимагають використання складної висококоштовної апаратури. Недоліком відомих достатньо простих у виконанні методик спектрофотометричного визначення пеніцилінів, які зводяться до визначення кінцевих продуктів їх гідролітичного розщеплення, є необхідність тривалого нагрівання.

Мета роботи: *розробка нової вдосконаленої уніфікованої методики кількісного визначення амоксициліну.*

Матеріали та методи. *Об'єктом дослідження був порошок натрій амоксициліну у флаконах для приготування розчину для ін'єкцій («Амоксициліну натрієва сіль», 1000 мг). Як окисник використовували пероксомоносульфатну кислоту у вигляді потрійної калієвої солі $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$ кваліфікації "extra pure" (Oxone®). Використовували метод кінетико-спектрофотометрії для розроблення методики кількісного визначення амоксициліну в субстанції та лікарському засобі з використанням калій кароату як аналітичного реагенту ($KHSO_5$).*

© S. Karpova, O. Antonenko, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

Результати та їх обговорення. *Розроблено уніфіковану методику та досліджено можливість кількісного визначення методом кінетико-спектрофотометрії амоксициліну в чистій речовині субстанції та препараті з використанням калій кароату. Запропоновано схему хімічного перетворення амоксициліну з реакцією кароату калію. Кінетику спряжених реакцій S-окиснення та пергідролізу амоксициліну з калій кароатом у лужному середовищі досліджують за збільшенням поглинання світла продуктом, що утворюється, при 296 нм. Поява нової хвилі дає можливість розробити нову процедуру кількісного визначення амоксициліну. Швидкість реакції контролювали спектрально та відображали в режимі реального часу. Для обробки кінетичних даних використовували диференціальну варіацію тангенційного методу.*

Висновки. *Використовуючи метод кінетико-спектрофотометрії, була розроблена методика кількісного визначення амоксициліну в субстанції та лікарському засобі з використанням калій кароату як аналітичного реагенту ($KHSO_5$). Розроблена методика кількісного визначення амоксициліну може бути використана для розробки аналітичної нормативної документації на лікарські засоби, а також у практиці державних лабораторій з контролю якості лікарських засобів та центральних заводських лабораторій фармацевтичних підприємств.*

Ключові слова: *окиснення, кінетико-спектрофотометрія, валідація, калій кароат, амоксицилін.*

Introduction. Amoxicillin is a widely utilized beta-lactam antimicrobial drug approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for use in the primary care setting. Amox is an aminopenicillin created by adding an extra amino group to penicillin to battle antibiotic resistance. Amox is effective against a wide range of gram-positive bacteria, offering additional coverage against some gram-negative organisms compared to penicillin. This activity delves into the indications, mechanism of action, administration, contraindications, and adverse event profiles associated with Amox. This activity equips clinicians with a comprehensive understanding of amoxicillin to optimally enhance their ability to manage infectious diseases in patients [8].

Amox shown in Fig. 1 is chemically known as by IUPAC Name (2S,5R,6R)-6-[[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicycloheptane-2-carboxylate.

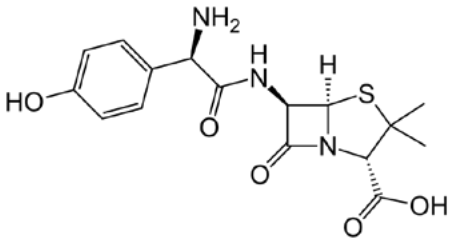

Fig. 1. Chemical structures of Amoxicillin

The quantitative determination of drugs penicillin series becomes more and more important. The control of the quality and quantity is one of the obligatory steps for manufacturing medicines. The number of medicines produced increases from year to year and the quality of the drugs have to be controlled. Therefore, the development of new procedures that are easy to perform and cost-effective is of great interest. The procedures proposed should be unified, selective, sensitive, and precise, and they should be validated by the monograph "Validation of analytical methods" of the State Pharmacopeia of Ukraine (SPhU). European Pharmacopoeia (EPh) penicillin quantitative determination is performed by high performance liquid chromatography (HPLC). International Pharmacopoeia recommends to determine penicillin summary in semi-synthetic penicillin by neutralization method after preparation hydrolysis by excess of sodium hydroxide titrated solution at heating [6].

The analysis of literary data shows that a promising direction of scientific research is to find out the possibility of carrying out the analysis of penicillins. The methods that are currently used to determine penicillins in pharmaceutical preparations have been reviewed. They include analytical measurement and appliance, equipment designed to perform a specific task in dependency of detection methods.

Well, described in scientific articles methods of potentiometry titration, amperometry, high-performance liquid chromatography (HPLC), voltammetry, polarographic analysis, micelle electrokinetic capillary, spectrophotometry, chemiluminescense, iodometry and others [1–5, 7, 9–11] for the quantitative determination of penicillin drugs.

The issue of quantitative determination of penicillins does not lose its relevance. Most of the known methods for the quantitative determination of penicillins are reduced to the determination of the final products of their hydrolytic cleavage, which are obtained at the previous stage of analysis. They are long-lasting and require heating.

The methods for determining Amox developed by us have a number of advantages over the already known ones: they allow determining Amox in much smaller quantities, do not require long-term heating of the reaction mixture simple and faster.

The developed spectrophotometric method is time saving, simple, accurate, economic, sensitive and reproducible, can be used in quality control laboratories. Also, the principal advantages of the present method are that it is rapid and enough precise comparing with other methods of assay.

Thus, this article is devoted to the search for an analytical reaction and finding out the optimal conditions for its course, which can be used as a basis for the quantitative determination of Amox using potassium caroate [12–15].

Materials and methods. All the materials were of analytical reagent grade, and the solutions were prepared with double-distilled water.

For the research, Amoxicillin sodium salt of pharmacopoeial purity, a dry sterile powder in vials (1000 mg) for inejction «Amoxicillin Sodium Salt», CAS Number 34642-77-8, Catalog Number A-551-1, Jiangxi Bolai Pharmacy Co., Ltd, China. Potassium caroate was obtained from commercial sources and used as an oxidant in the form of a triple potassium salt ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$, "Oxone") of "extra pure" grade with an active oxygen content of 4.5%. The choice of the reagent was due to its availability, fairly good solubility and stability in aqueous solutions, and a relatively high oxidizing ability. The reagent is used due to its availability, good solubility and stability in water, also its relatively high oxidation ability. Standard electrode potential for semireaction

$$HSO_{5^-} + 2H^+ + 2\bar{e} \rightarrow HSO_{4^-} + H_2O$$

is 1.81 V.

Working solution of potassium caroate, 2×10^{-2} mol·L^{-1}. A weighed portion of 0.6148 g of the salt was dissolved in 100.0 mL of double-distilled water at 20 °C. The solution concentration was controlled by iodometric titration.

As a standard sample of Amoxicillin sodium salt, we used the substance of Amox of pharmacopoeial purity with the content of the main substance of 98.5%.

Standard sample solution of Amox, 1×10^{-2} mol·L^{-1}. 0.3874 g of Amoxicillin sodium was diluted in double-distilled water in a 100 mL flask at 20 °C.

Working solutions of Amox. Seven aqueous solutions of the following concentrations (%): 60; 80; 100; 110; 120; 130; 150 were prepared in 100 mL volumetric flasks; the corresponding portions of 0.2324; 0.3099; 0.3874; 0.4261; 0.4649; 0.5036; 0.5811 of the Amox substance were weighed (g).

Sodium hydroxide solution, 5.5×10^{-2} mol·L^{-1}. The sodium hydroxide solution was prepared according to Hillebrant by diluting the saturated solution with freshly distilled water.

Spectrophotometry. The spectra of solutions of Amox and its oxidation products were recorded, and the light absorption of solutions in a quartz cuvette per 1 cm was measured on an Evolution 60S UV-Visible Spectrophotometer Thermo-Scientific (USA) against the solution without Tic or double-distilled water (compensation solution).

Kinetic Spectrophotometric Method. Close 50 mg (accurate weight) of the powder of the Amox sodium salt studied was transferred into a 100 mL volumetric flask, dissolved in 50 mL of distilled water, the solution was diluted to the volume, and the content was mixed. 5.00 mL of the solution obtained was transferred into a 50 mL volumetric flask, 4.0 mL of a 2×10^{-2} mol·L^{-1} $KHSO_5$ solution and 4.0 mL of NaOH with the concentration of 5.5×10^{-2} mol·L^{-1} was added. The resulting solution was exposed to photometric measurements for 10 min in a 1 cm quartz cuvette at 296 nm using distilled water as a compensation solution.

Results and Discussion. The effect of Caro's acid. 1 mL of 1×10^{-2} mol·L-1 solution of Amox was pipetted into 100 mL volumetric flasks containing 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL and 7 mL of 2×10^{-2} mol·L^{-1} $KHSO_5$ solution and 1 mL of 5.5×10^{-2} mol·L^{-1} NaOH solution. The content of the mixture of each flask was mixed well, and the increase in absorbance at 296 nm was recorded for 30 min against the reagent blank as a function of time. It showed the dependence of absorption at 296 nm of Amox alkaline solutions against time as a function of the acid concentration. A linear dependence was observed for the first 30 min. The maximum slope was obtained when 4.0 mL of 2×10^{-2} M Caro's acid was used. Thus, 4 mL of 2×10^{-2} M Caro's acid was chosen as the optimal value.

The effect of the Sodium Hydroxide concentration. 1 mL of 1×10^{-2} mol·L-1 solution of Amox was pipetted into 100 mL volumetric flasks containing 0,5 mL, 1mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL and 7 mL of 5.5×10^{-2} mol·L^{-1} NaOH solution of 2×10^{-2} mol·L^{-1} $KHSO_5$ solution. The content of the mixture of each flask was mixed well, and the increase in absorbance at 296 nm was recorded for 30 min against the reagent blank as a function of time. It showed the dependence of the absorption at 296 nm of Amox alkaline solutions against time as a function of the acid concentration. A linear dependence was observed for the first 10–15 min. The maximum slope was obtained when 4 mL of 5.5×10^{-2} mol·L^{-1} NaOH was used. Thus, 4 mL of 5.5×10^{-2} mol·L^{-1} NaOH was chosen as the optimal value.

The effect of the Mezlocillin concentration. Without $KHSO_5$ under the above conditions, no reaction product was formed for 30 min. The necessary excess of $KHSO_5$ can be explained by the influence of further hydrolytic decomposition of S-oxide Amox in the alkaline medium (nucleophilic catalysis of the hydrolysis of the β-lactam and thiazolidine cycles). Due to the alpha effect, $KHSO_5$ is a stronger nucleophile than hydroxide ion by many times (Fig. 2). PMS-induced oxidation of β-lactam antibiotics was proposed to proceed through a non-radical mechanism involving direct two-electron transfer along with the heterolytic cleavage of the PMS peroxide bond. The product analysis indicated oxidation of β-lactam antibiotics to two stereoisomeric sulfoxides.

Plotting a calibration graph. Using a microburette, 0.50; 2.50; 3.00; 4.00; 5.00; 6.00 mL samples of the standard Amox solution were added to 50 mL volumetric flasks followed by 4 mL of $2\cdot10^{-2}$ mol·L^{-1} $KHSO_5$ solution put to each flask, and the content was shaken

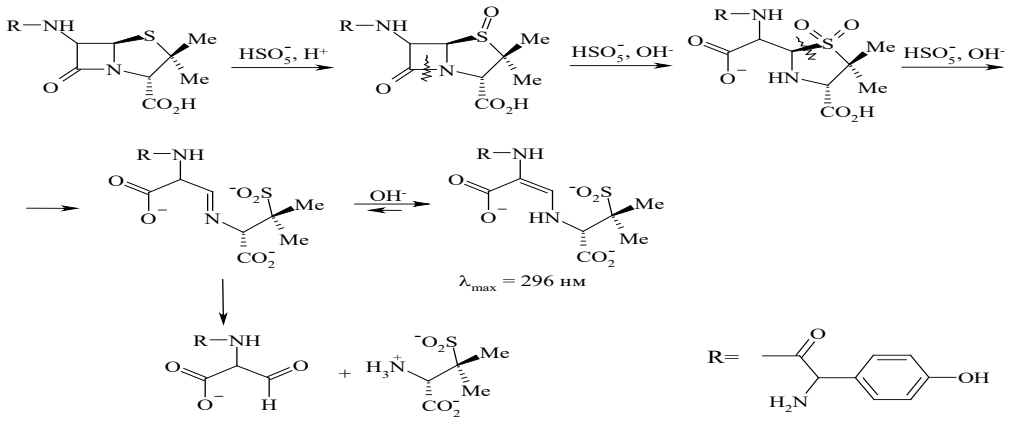

Fig. 2. The scheme of coupled reactions of peroxyacid oxidation and perhydrolysis of sulfon Amox with the formation of a substituted derivative of N-acryl-β-penicylamine sulfate

thoroughly. 4.0 mL of 5.5×10^{-2} mol·L^{-1} NaOH solution were sequentially poured into each flask; the solution was diluted to the volume with distilled water and thoroughly mixed. After adding alkali to the solution, the stopwatch was started. The resulting solutions were photometered in a quartz cuvette with a thickness of 1 cm at 296 nm against distilled water (compensation solution) for 10 minutes every minute at 20°C, and kinetic curves of the dependence of the optical density on time were plotted. According to the slope of the linear sections of the kinetic curves, a calibration dependence of tgα on the concentration of Amox (c, μg·mL^{-1}) was constructed.

Fig. 3 shows a calibration graph for determining Amox, according to which, the dependence of concentration on tgα is linear in the range of 5 to 50 μg·mL^{-1}. This makes it possible to determine the quantitative content of Amox in the given concentration range by the standard method.

The content of $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, in mg in one vial, (X_{Amox}) was calculated by the formula:

$$X_{\text{Amox}} = \frac{a_{st} \cdot \text{tg}\alpha \cdot \bar{a} \cdot w}{\text{a} \cdot \text{tg}\alpha_{st}},$$

where: a_{st} – is the mass of a standard sample of Amox sodium salt, mg;

tga_{st} – is the tangent of the angle of the slope of the kinetic curve in the study with the standard solution of Amox sodium salt, min^{-1};

w – is the content of $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ Amox sodium salt in the standard sample of Amox, in mass fractions;

a – is the weighed portion of the powder of Amox sodium salt studied, mg;

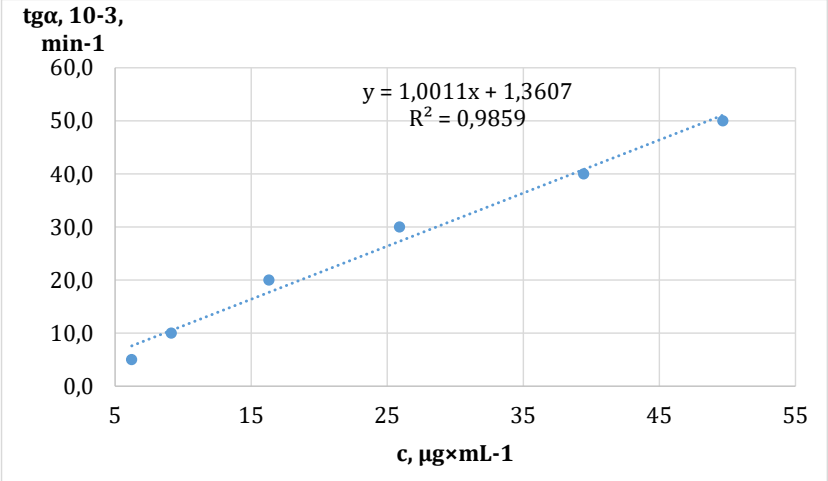

Fig. 3. The calibration graph for the quantitative determination of Amox, c(NaOH) = 5.5×10^{-2} mol·L^{-1}; c($KHSO_5$) = 2.0×10^{-2} mol·L^{-1}

Table 1

Results of the quantitative determination of Amoxicillin by the kinetic-spectrophotometric method in the Amox drug according to the reaction with potassium caroate (P = 0.95, n = 7)

Amoxicillin taken, mg	Found		Results of processing statistical data
	mg	%	
935.0[a]	945.2	94.5	$\bar{x}$ = 942.3 (94.2%) S = ± 7.93549 S_x = ± 2.99933 $\Delta\bar{x}$ = ± 7.34836 RSD = ± 0.84% ε = ± 0.78% δ[b] = + 0.78%
	952.4	95.2	
	949.3	94.9	
	937.7	93.8	
	928.3	92.8	
	941.2	94.1	
	942.1	94.2	

Note: [a] The Amox content indicated in the quality certificate (μ); [b] $\delta = (\bar{x} - \mu) \times 100\% \times \mu^{-1}$.

$\bar{a}$ – is the average weight of the drug in the vial, mg;

tg$a$ – is the tangent of the angle of the slope of the kinetic curve in the study with the test solution of A_{mox} sodium salt, min^{-1}.

The results of the analysis of the A_{mox} drug by kinetic spectrophotometric method are shown in Table 1. The relative standard deviation did not exceed 0.84% (δ = + 0.78%).

Conclusions. The possibility of analytical determination of Amoxicillin by the biologically active part of the molecule (alicyclic sulfur and β-lactam ring) is shown, the proposed methods give reproducible and accurate results. The developed methods have good specificity and allow determining the content of the main component of Amoxicillin, avoiding the influence of impurities. The results of accuracy and precision are in good agreement with the results obtained by the reference method. Using the kinetic-spectrophotometry method, a method for the quantitative determination of amoxicillin in the substance was developed and the drug product have been developed using potassium caroate as an analytical reagent ($KHSO_5$). The developed method of quantitative determination of Amoxicillin can be used to develop analytical regulatory documentation for medicinal products, as well as in the practice of state laboratories for quality control of medicinal products and central factory laboratories of pharmaceutical enterprises.

Bibliography:

1. Abdelrahman M., Naguib I., Elsayed M. Chromatographic methods for quantitative determination of ampicillin, dicloxacillin and their impurity 6-aminopenicillanic acid. *Journal of Chromatography Science.* 2018. Vol. 56(3). P. 209–215. https://doi.org/10.1093/chromsci/bmx101.

2. Asan A., Seddiq N. A Simple spectrophotometric determination of amoxicillin in drug samples. *Journal of the Turkish Chemical Society.* 2022. Vol. 9(2). P. 423–432. https://doi.org/10.18596/jotcsa.978686.

3. Dubenska L., Blazheyevskiy M., Plotycya S. Voltammetric methods for the determination of Prarmaceuticals. *Methods and Objects of Chemical Analysis.* 2017. Vol. 12(2). P. 61–75. https://doi.org/10.17721/moca.2017.61-75.

4. El-Desoky H., Ghoneim E., Ghoneim M. Voltammetric behavior and assay of the antibiotic drug cefazolin sodium in bulk form and pharmaceutical formulation at a mercury electrode. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2005. Vol. 39(5). P. 1051–1056. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.05.020.

5. Ismail F., Adeloju S. Galvanostatic entrapment of penicillinase into polytyramine films and its utilization for the potentiometric determination of penicillin. *Sensors.* 2010. Vol. 10(4). P. 2851–2868. https://doi.org/10.3390/s100402851.

6. Karpova S., Zhuravel I., Kolisnyk S., Kryskiv O., Krutskikh T., Maslov O. Analytical approach of kinetic-spectrophotometric and redox titration methods in the quantitative determination of ticarcillin. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. 2024. Vol. 6, P. 81–88. https://doi.org/10.32434/0321-4095-2024-157-6-81-88.

7. Li K., Mohammed M., Zhou Y. Recent progress in the development of immobilized penicillin G acylase for chemical and industrial applications: a mini-review. *Polymers for Advanced Technologies.* 2020. Vol. 31(3). P. 368–388. https://doi.org/10.1002/pat.4791.

8. Matsumoto H., Shiotani A., Graham D. Current and Future Treatment of Helicobacter pylori Infections. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2019. Vol. 1149. P. 211–225. https://doi.org/10.1007/5584-2019-367.

9. Rosa M., Verdino A., Soriente A. The odd couple(s): an overview of beta-lactam antibiotics bearing more than one pharmacophoric group. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021. Vol. 22(2). P. 617–638. DOI:10.3390/ijms22020617.

10. Simon B., Hancu G., Gyéresi A. Application of capillary electrophoresis to the simultaneous determination and stability study of four extensively used penicillin derivatives. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2014. Vol. 50(3). P. 521–527. https://doi.org/10.1590/S1984-82502014000300010.

11. Stredansky M, Pizzariello A, Stredanska S. Amperometric pH-sensing biosensors for urea, penicillin, and oxaloacetate. *Analytica Chimica* Acta. 2000. Vol. 415(1-2). P. 151–157. https://doi.org/10.1016/S0003-2670(00)00869-2.

12. United States Pharmacopeial Convention, Rockville, Maryland. 2015, 4. URL: https://search.worldcat.org/title/The-United-States-pharmacopeia-:-the-national-formulary/oclc/933365422.

13. Zhang S., Liao X., Ding T. Role of β-lactamase inhibitors as potentiators in antimicrobial chemotherapy targeting gram-negative bacteria. *Antibiotics*. 2024. Vol. 13(3). P. 260–280. https://doi.org/10.3390/antibiotics13030260.

14. Zhang Y., Cui G., Meng Y. Chemiluminescence assay for *Listeria monocytogenes* based on Cu/Co/Ni ternary nanocatalyst coupled with penicillin as generic capturing agent. *Luminescence.* 2021. Vol. 36(1). P. 11–19. https://doi.org/10.1002/bio.3908.

15. Zhou Y., Gao Y., Jiang J. Oxidation of fluoroquinolone antibiotics by peroxymonosulfate without activation: Kinetics, products, and antibacterial deactivation. *Water Research.* 2018. Vol. 145. P. 210–219. https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.08.026.

Дата першого надходження статті до видання: 23.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 08.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

УДК 615.11:615.27:616.7
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-15

Оксана КРИЩИК
кандидат хімічних наук, доцент кафедри фармації, хімії та технологій ННІ «Український державний хіміко-технологічний університет», Український державний університет науки і технологій, oxanakp15@ukr.net
ORCID: 0000-0002-9102-2699

ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ СТВОРЕННЯ ТОПІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ БІСФОСФОНАТІВ НА ПІДСТАВІ АНАЛІЗУ ЇХ АСОРТИМЕНТУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Постановка проблеми. *Понад 200 мільйонів людей у всьому світі страждають від остеопорозу. Для запобігання переломам у людей з остеопорозом вирішальне значення мають бісфосфонати. Створення топічних лікарських форм, які можуть забезпечити високу концентрацію діючої речовини безпосередньо у цільовій кістковій тканині є єдиним шляхом для мінімізації або повної елімінації небажаної системної експозиції та супутньої токсичності, що дає змогу в повному обсязі реалізувати високу локальну ефективність бісфосфонатів.*

Мета дослідження. *Здійснити аналіз та систематизувати дані щодо асортименту препаратів, які впливають на структуру і мінералізацію кісток вітчизняного і закордонного виробництва на фармацевтичному ринку України.*

Матеріали та методи дослідження. *Аналіз асортименту лікарських засобів групи бісфосфонатів виконано на основі даних Державного реєстру лікарських засобів України.*

Результати дослідження та їх обговорення. *Аналіз фармацевтичного ринку України, згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на грудень 2025 р., свідчить, що лікарські засоби підгрупи другого рівня АТС-класифікації М05 «Засоби, що застосовуються для лікування захворювань кісток» представлені препаратами двох підгруп третього рівня: М05ВА «Бісфосфонати» та М05ВХ «Інші засоби, що впливають на структуру і мінералізацію кісток». Структура асортименту характеризується вираженою нерівномірністю: домінуюче положення займають препарати третього покоління бісфосфонатів на основі ібандронової та золедронової кислот. Аналіз асортименту ринку бісфосфонатів засвідчив суттєву перевагу продукції іноземного походження. Ключовою особливістю є значне домінування форм для внутрішньовенного введення, які сумарно займають 76,47% ринку, тоді як таблетовані форми складають лише 23,53%. Повна відсутність топічних форм бісфосфонатів вказує на суттєву терапевтичну прогалину у сегменті локального лікування кісткових патологій.*

Висновки. *Досліджено структуру асортименту групи М05ВА «Бісфосфонати» та проведено його аналіз за підгрупами АТС-класифікації, країнами-виробниками та за лікарськими формами. На підставі одержаних результатів досліджень розроблено асортиментний макроконтур цільового сегмента ринку бісфосфонатів. Встановлено, що структура асортименту українського ринку бісфосфонатів відображає сучасні тенденції клінічної практики, орієнтовані на використання високоефективних азотовмісних сполук з доведеною антирезорбтивною активністю та зручними режимами застосування. Повна відсутність засобів для місцевого застосування на фоні домінування парентеральних форм бісфосфонатів вказує на існуючий розрив між науковими розробками у сфері локальної доставки ліків та їх практичною реалізацією.*

Ключові слова: *остеопороз, бісфосфонати, антирезорбтивні препарати, топічні лікарські форми, маркетинговий аналіз.*

Oksana Kryshchnyk. RATIONALE FOR THE CREATION OF TOPICAL DOSAGE FORMS BASED ON BISPHOSPHONATES BASED ON THE ANALYSIS OF THEIR ASSORTMENT IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

Formulation of the problem. *More than 200 million people worldwide suffer from osteoporosis. Bisphosphonates are crucial for preventing fractures in people with osteoporosis. The development of topical dosage forms capable of providing a high concentration of the active substance directly in the target bone tissue is the only way to minimize or completely eliminate unwanted systemic exposure and associated toxicity, thereby allowing the full realization of the high local efficacy of bisphosphonates.*

The purpose of the work *is to analyze and systematize data regarding the assortment of drugs affecting bone structure and mineralization of domestic and foreign production on the pharmaceutical market of Ukraine.*

Materials and methods of the study. *An analysis of the assortment of bisphosphonates was conducted based on data from the State Register of Medicines of Ukraine.*

Results and discussion. *Analysis of the pharmaceutical market of Ukraine, according to the data of the State Register of Medicines of Ukraine as of December 2025, shows that medicines of the second-level subgroup of the ATC classification M05 "Drugs for treatment of bone diseases" are represented by drugs of two third-level subgroups: M05BA "Bisphosphonates" and M05BX "Other drugs affecting bone structure and mineralization". The structure of the assortment is characterized by marked unevenness: a dominant position is occupied by third-generation bisphosphonate drugs based on ibandronic and zoledronic acids. Analysis of the bisphosphonates market assortment showed a significant advantage of products of foreign origin. A key feature*

© О. Крищик, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

is the significant dominance of forms for intravenous administration, which together occupy 76.47% of the market, while tablet forms account for only 23.53%. The complete absence of topical forms of bisphosphonates indicates a significant therapeutic gap in the segment of local treatment of bone pathologies.

Conclusions. *The structure of the assortment of M05BA "Bisphosphonates" was studied and its analysis was carried out by subgroups of the ATC classification, manufacturing countries, and dosage forms. Based on the obtained research results, an assortment macro-contour of the target segment of the bisphosphonate market was developed. It was established that the structure of the assortment of the Ukrainian bisphosphonate market reflects current trends in clinical practice focused on the use of highly effective nitrogen-containing compounds with proven antiresorptive activity and convenient administration regimens. The complete absence of products for local application against the background of the dominance of parenteral forms of bisphosphonates indicates an existing gap between scientific developments in the field of local drug delivery and their practical implementation.*

Key words: *osteoporosis, bisphosphonates, antiresorptive drugs, topical dosage forms, marketing analysis.*

Вступ. Понад 200 мільйонів людей у всьому світі страждають від остеопорозу, який виникає, коли структурно руйнуються кісткові тканини, а кісткова маса стає крихкою, що призводить до підвищеного ризику переломів. Остеопороз (ОП) є причиною приблизно 1,5 мільйона переломів щороку; серед них найпоширенішими є переломи стегна, хребта та зап'ястя. У світі економічний тягар остеопорозу збігається з витратами на лікування остеопоротичних переломів [12].

В останні роки досягнуто значних терапевтичних успіхів у лікуванні остеопорозу, оскільки вчені глибше розуміють морфологію кісток та основні механізми, що викликають остеопороз. Метою фармакологічної терапії остеопорозу є зниження ризику переломів, саме це визначає ефективність лікування остеопоротичного процесу. Для лікування остеопорозу застосовують антирезорбтивні (бісфосфонати, агоністи/антагоністи естрогенів, естрогени, кальцитонін та деносумаб) або анаболічні (терипаратид) препарати. Антирезорбтивні препарати переважно знижують швидкість резорбції кісткової тканини, тоді як анаболічні препарати збільшують кісткоутворення більше, ніж резорбцію кісткової тканини. Лікування першої лінії для більшості пацієнтів з високим ризиком переломів включає алендронат, ризедронат, золедронову кислоту та деносумаб [11].

Бісфосфонати використовуються як терапевтичні засоби для лікування остеопорозу, хвороби Педжета, болю в кістках, пов'язаного з метастатичним захворюванням, гіперкальціємії при злоякісних новоутвореннях, у діагностичній радіаційній медицині та цілеспрямованій променевій терапії. Тому потреба в антиостеопоротичних засобах, які можна використовувати протягом тривалого часу зі значною безпекою та ефективністю, є дуже важливою. Для запобігання переломам у людей з остеопорозом вирішальне значення мають бісфосфонати, які ефективно знижують ризик переломів та запобігають активності остеокластів, пригнічують генез остеокластів та сприяють апоптозу остеокластів [10].

З 1995 року препарати класу бісфосфонатів (БФ) почали активно застосовуватися у всьому світі, швидко ставши засобами першої лінії вибору для лікування остеопорозу завдяки їхній високій той же час альтернативний клас антирезорбтивних препаратів – кальцитонінвмісні засоби – втратив свої рекомендації від Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) для лікування остеопорозу у 2012 році. Це рішення було прийнято у зв'язку з достовірним підвищенням ризику онкологічних захворювань при їх довгостроковому застосуванні [1].

Незважаючи на наявність переконливих клінічних доказів ефективності сучасних антирезорбтивних препаратів у зниженні ризику остеопоротичних переломів, їхнє застосування обмежується низкою значних фармакокінетичних недоліків та незадовільним профілем безпеки, що знижує комплаєнс пацієнтів до лікування і збільшує ризик серйозних ускладнень.

Ключовим недоліком клінічно застосовуваних бісфосфонатів є їхня надзвичайно низька біодоступність при пероральному введенні, при якій всмоктування зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) зазвичай становить менше 1%. Це вимагає застосування високих доз, а найпомітнішими побічними реакціями, пов'язаними з локальною дією пероральних форм на слизову оболонку ШКТ, є печія, розлад травлення, а також ерозії та виразки стравоходу (езофагіт). Цей ризик значно зростає у пацієнтів, які одночасно приймають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

Усі бісфосфонати, незалежно від шляху введення, можуть спричиняти рідкісні, але тяжкі системні ускладнення такі як остеонекроз щелепи (ОНЩ) та атипові переломи стегнової кістки (АПС), які є прямим наслідком їхньої тривалої кумуляції та надмірного пригнічення кісткового ремоделювання [1, 5, 7].

Таким чином, суттєві обмеження системного застосування БФ вимагають розробки альтернативних стратегій доставки [6, 8, 9].

Однак успішна реалізація таких стратегій стикається з серйозним технологічним викликом – вираженою гідрофільністю молекул бісфосфонатів. Через свою полярність ці сполуки мають вкрай низьку здатність до пасивного проникнення крізь гідрофобний ліпідний бар'єр шкіри та слизових

оболонок. Це зумовлює гостру потребу у використанні спеціальних систем доставки, таких як ліпосоми, трансферсоми, мікросфери та наночастинки, які здатні інкапсулювати діючу речовину та транспортувати її у глибші шари тканин.

Створення топічних (місцевих) лікарських форм, які можуть забезпечити високу концентрацію діючої речовини безпосередньо у цільовій кістковій тканині (наприклад, при пародонтиті або локалізованих остеолітичних станах), є єдиним шляхом для мінімізації або повної елімінації небажаної системної експозиції та супутньої токсичності, що дає змогу в повному обсязі реалізувати високу локальну ефективність бісфосфонатів [1, 4].

Мета дослідження. Здійснити аналіз та систематизувати дані щодо асортименту препаратів, які впливають на структуру і мінералізацію кісток вітчизняного і закордонного виробництва на фармацевтичному ринку України.

Матеріали та методи дослідження. Аналіз асортименту лікарських засобів групи бісфосфонатів виконано на основі даних Державного реєстру лікарських засобів України [3].

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз фармацевтичного ринку України, згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України [3] станом на грудень 2025 р., свідчить, що лікарські засоби підгрупи другого рівня АТС-класифікації М05 «Засоби, що застосовуються для лікування захворювань кісток» представлені препаратами двох підгруп третього рівня: М05ВА «Бісфосфонати» та М05ВХ «Інші засоби, що впливають на структуру і мінералізацію кісток». Підгрупа М05ВА («Бісфосфонати») диференціюється за специфічними цифровими кодами для кожної діючої речовини (від М05ВА01 до М05ВА08):

М05ВА01 – Етидронова кислота (Etidronic acid);
М05ВА02 – Клодронова кислота (Clodronic acid);
М05ВА03 – Памідронова кислота (Pamidronic acid);
М05ВА04 – Алендронова кислота (Alendronic acid);
М05ВА05 – Тилудронова кислота (Tiludronic acid);
М05ВА06 – Ібандронова кислота (Ibandronic acid);
М05ВА07 – Ризедронова кислота (Risedronic acid);
М05ВА08 – Золедронова кислота (Zoledronic acid).

Такий підхід дозволяє систематизувати наявний асортимент та ідентифікувати домінуючі активні фармацевтичні субстанції на вітчизняному ринку.

Поряд із цифровою ідентифікацією за системою АТХ, у клінічній фармакології бісфосфонати розглядають у контексті еволюції їхньої хімічної структури та зростання антирезорбційної активності, що умовно дозволяє виокремити три послідовні групи препаратів. Такий поділ ґрунтується на наявності або відсутності атомів азоту в бічному ланцюгу молекули, що визначає їхній молекулярний механізм дії.

Перше покоління (неазотовмісні): етидронат (01), клодронат (02), тилудронат (05). Механізм дії зазначених сполук базується на їхній внутрішньоклітинній біотрансформації в остеокластах, що призводить до утворення нефункціональних цитотоксичних аналогів аденозинтрифосфату (АТФ). Бісфосфонати першого покоління мають вузький терапевтичний діапазон і часто спричиняють порушення мінералізації кісткової тканини.

Друге покоління (азотовмісні): памідронат (03), алендронат (04). Мають значно вищу антирезорбційну активність.

Третє покоління (азотовмісні): ібандронат (06), ризедронат (07), золедронат (08).

Якщо препарати першого покоління (неазотовмісні) діють шляхом вбудовування в молекули АТФ, що призводить до апоптозу остеокластів, то друге та третє покоління (азотовмісні бісфосфонати) демонструють у тисячі разів вищу потужність завдяки інгібуванню ферменту фарнезилпірофосфатсинтази. Бісфосфонати другого та третього покоління мають більш виразну антирезорбтивну активність за рахунок індукції апоптозу через гальмування біосинтезу холестерину і його попередника мевалонату остеокластами, що необхідно для підтримання цитоархітектоніки і життєдіяльності остеокластів [2].

Значна терапевтична перевага азотовмісних бісфосфонатів та їхній високий фармакологічний потенціал зумовили домінування цих сполук у сучасній клінічній практиці. Це безпосередньо відображається на структурі вітчизняного фармацевтичного ринку: з урахуванням усіх торговельних назв (ТН), лікарських форм і дозувань, а також також чинного терміну державної реєстрації, асортимент підгрупи третього рівня: М05ВА «Бісфосфонати» налічує 34 препарати: М05ВА03 – 1 ТН (2,94%) на основі кислоти памідронової; М05ВА04 – 1 ТН (2,94%) на основі кислоти алендронової; М05ВА06 – 15 ТН (44,12%) на основі кислоти ібандронової; М05ВА07 – 1 ТН (2,94%) на основі кислоти ризедронової, М05ВА08 – 15 ТН (44,12%) на основі кислоти золедронової. Окреме місце в асортименті посідає мебіфон 1 ТН (2,94%) (α-аміно-(4-фенілентіо)метиленбісфосфонова кислота) – оригінальний лікарський засіб, розроблений в Україні, який має подвійне АТХ-кодування: М05ВА (бісфосфонати) та L01XX (інші антинеопластичні засоби). (рис. 1, табл. 1).

Структура асортименту характеризується вираженою нерівномірністю: домінуюче положення займають препарати третього покоління бісфосфонатів на основі ібандронової та золедронової кислот, на які припадає по 15 торговельних назв кожної, що сукупно формує 88,24% загального асортименту підгрупи.

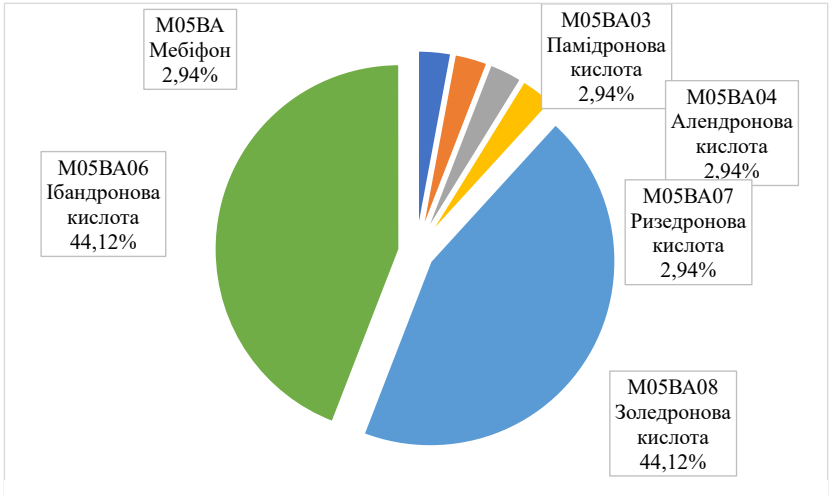

Рис. 1. Структура асортименту лікарських засобів підгрупи M05BA «Бісфосфонати» на фармацевтичному ринку України на грудень 2025 року

Наявність в асортименті мебіфону – оригінального лікарського засобу вітчизняної розробки з подвійним АТХ-кодуванням (M05BA та L01XX) – підкреслює науково-інноваційний потенціал національної фармацевтичної галузі та розширює терапевтичні можливості застосування бісфосфонатів поза межами класичних показань.

Аналіз асортименту ринку бісфосфонатів засвідчив суттєву перевагу продукції іноземного походження: частка імпортних лікарських засобів становить 85,3% (29 найменувань від виробників з 11 країн), тоді як вітчизняний сегмент представлений лише 5 препаратами (14,7%) (табл. 1, рис. 2) [3].

Аналіз географічної структури ринку бісфосфонатів свідчить про його нерівномірний розподіл між країнами-виробниками, з чіткою концентрацією торговельних назв у декількох державах. Лідируючу позицію займає Іспанія, на частку якої припадає найбільша кількість представлених лікарських засобів (7 позицій, 20,59%). Це зумовлено розвиненою фармацевтичною промисловістю країни та активною участю іспанських виробників у сегменті генеричних препаратів та їх орієнтацією на експорт (рис. 2, табл. 1).

Україна посідає друге місце (5 позицій, 14,71%), що свідчить про помітну роль вітчизняних виробників у формуванні асортименту бісфосфонатів.

Суттєву частку ринку формують також Швейцарія, Греція та Індія (по 4 позиції кожна, 11,76%). Для Швейцарії це відповідає її традиційно сильним позиціям у сфері інноваційної фармації, тоді як участь Індії відображає глобальну роль країни як одного з провідних виробників генеричних лікарських засобів.

Німеччина представлена помірною кількістю торговельних назв (3 позиції, 8,82%), що пов'язано з концентрацією німецьких компаній на обмеженій кількості високотехнологічних або брендових препаратів.

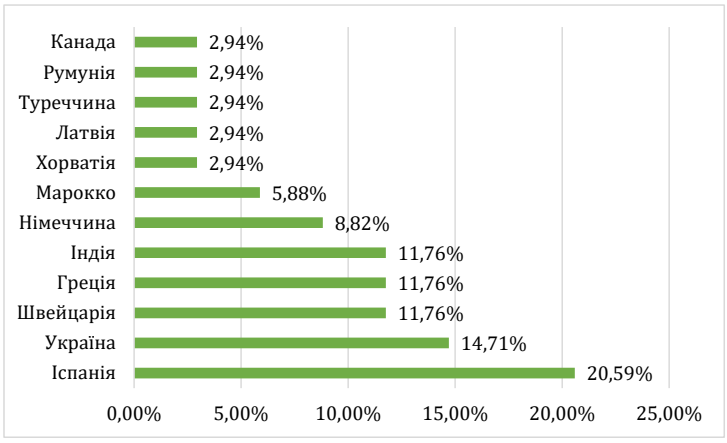

Рис. 2. Розподіл ринку бісфосфонатів за країнами

Низький рівень представленості (1–2 позиції) характерний для таких країн, як Марокко, Хорватія, Латвія, Туреччина, Румунія та Канада, що свідчить про їх обмежену участь у формуванні асортименту бісфосфонатів на аналізованому ринку або орієнтацію на внутрішні ринки (рис. 2, табл. 1).

Ринок бісфосфонатів чітко розділений на два основні сегменти: парентеральні (для ін'єкцій та інфузій) та пероральні (таблетовані) форми (рис. 3).

Ключовою особливістю є значне домінування форм для внутрішньовенного введення, які сумарно займають 76,47%

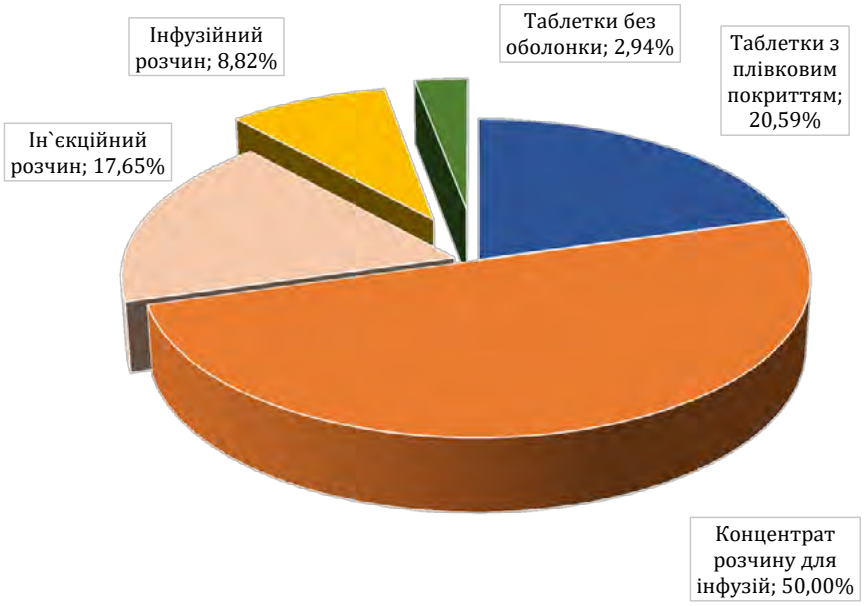

Рис. 3. Розподіл підгрупи M05BA «Бісфосфонати» на фармацевтичному ринку України

ринку, тоді як таблетовані форми складають лише 23,53%.

Домінування концентратів для інфузій, які займають 50,00% структури ринку, свідчить про пріоритетність госпітальних схем лікування з використанням золедронової та ібандронової кислот.

Таблетки (з плівковою оболонкою – 20,59% та без оболонки – 2,94%) залишаються вибором для пацієнтів, які надають перевагу домашньому лікуванню. Проте низька частка (23,53%) порівняно з інфузіями свідчить про те, що лікарі та пацієнти все частіше відмовляються від перорального шляху через складні правила прийому та подразнення ШКТ.

Аналіз номенклатури вітчизняних бісфосфонатів засвідчив їхню вузьку технологічну спрямованість: українські виробники зосереджені виключно на випуску парентеральних форм (ін'єкційних розчинів та концентратів для інфузій ібандронової кислоти, ібандронату натрію, золедронової кислоти та мебіфону). Слід зазначити, що в асортиментному портфелі вітчизняних підприємств повністю відсутні лікарські засоби для топічного застосування, що вказує на орієнтацію виробництва суто на системну терапію.

Це дозволяє забезпечити потреби пацієнтів у лікуванні системних метаболічних порушень кісткової тканини, проте залишає відкритою нішу для розробки та впровадження інноваційних топічних лікарських засобів, що могли б застосовуватися для локальної корекції регенеративних процесів у кістковій тканині (наприклад, у стоматологічній або ортопедичній практиці). Топічні форми (гелі, плівки) для ясен могли б забезпечити концентрацію речовини безпосередньо в зоні ризику, не насичуючи весь скелет [4, 12]. Перевагою таких форм у стоматологічній практиці є можливість використання значно нижчих концентрацій бісфосфонатів, які є достатніми для локальної стимуляції остеогенезу. Це дозволяє досягти терапевтичного ефекту без ризику виникнення системних ускладнень, зокрема остеонекрозу щелепи, який є серйозною загрозою при системному застосуванні цих препаратів.

Повна відсутність топічних форм бісфосфонатів вказує на суттєву терапевтичну прогалину у сегменті локального лікування кісткових патологій (табл. 1).

За результатами ситуаційного аналізу розроблено асортиментний контур сегмента українського фармацевтичного ринку бісфосфонатів (макроконтур), представлений на (рис. 4). Макроконтур має наступні характеристики:

• виражена монополізація за діючою речовиною: найбільші частки належать підгрупам M05BA08 (Золедронова кислота) та M05BA06 (Ібандронова кислота) – кожна по 44,12%;

• домінують парентеральні лікарські форми (76,47%), серед яких половину всього асортименту складають концентрати розчинів для інфузій (50,00%). Це підкреслює орієнтацію ринку на госпітальний сектор;

• представлені на ринку в основному закордонними виробниками – 85,30%;

• у загальному асортименті бісфосфонатів домінує продукція, вироблена в Іспанії, частка якої становить 20,59%;

Таблиця 1

Асортимент лікарських засобів групи бісфосфонатів на фармацевтичному ринку України (станом на грудень 2025 р.)

№	Виробник	Назва/ форма	Склад АФІ
1.	Сінтон С.Л., Іспанія	ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА таблетки з плівковим	1 таблетка – 50 мг ібандронової кислоти
2.		ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА таблетки з плівковим покриттям	1 таблетка – 150 мг ібандронової кислоти
3.		ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА – ВІСТА концентрат розчину для інфузій	1 мл – 1,125 мг моногідрату натрію ібандронату
4.		БОНЕВІСТА ін`єкційний розчин	3 мл (1 шприц) – 3,375 мг моногідрату натрію ібандронату
5.		ЗОЛЕНДРОВІСТА концентрат для інфузій у флаконі	5 мл – 4,264 мг моногідрату кислоти золедронової
6.		ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА – ВІСТА АС. концентрат розчину для інфузій	5 мл – 4,264 мг моногідрату кислоти золедронової
7.	Ф. Хоффманн–Ля Рош Лтд, Швейцарія	БОНВІВА® таблетки з плівковим покриттям	–
8.		БОНДРОНАТ® таблетки з плівковим покриттям	1 таблетка – 56,25 мг моногідрату натрію ібандронату
9.	Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина	БОНВІВА® ін`єкційний розчин	3мл (1 шприц) – 3,375 мг моногідрату натрію ібандронату
10.	Рош Діагностикс ГмбХ, Німеччина	БОНДРОНАТ®. Концентрат розчину для інфузій у флаконі	6 мл (1 флакон) – 6,750 мг моногідрату натрію ібандронату
11.	Євролайф Хелткеар Пвт. Лтд., Індія	ЗОЛЕУМ інфузійний розчин	100 мл розчину – 5 мг моногідрату золедронової кислоти
12.	ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна	ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА – ФАРМЕКС концентрат для інфузій у флаконі	6 мл у флаконі, 1 мл розчину – 1,125 мг моногідрату ібандронової кислоти
13.		ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА – ФАРМЕКС ін`єкційний розчин	3 мл в попередньо наповненому шприці, 1 мл розчину – 1 мг моногідрату ібандронату натрію
14.		ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА-ФАРМЕКС концентрат для інфузій у флаконі	5 мл у флаконі, 1 мл розчину – 0,8 мг золедронової кислоти
15.	ФАРМАТЕН СА, Греція	БОНАПУР таблетки з плівковим покриттям	1 таблетка – 168,79 мг моногідрату натрію ібандронату
16.		БОНАБЛАСТ концентрат для розчину для інфузій	6 мл у флаконі, 1 мл розчину – 1 мг ібандронової кислоти
17.		БОНАБЛАСТ таблетки, вкриті плівковою оболонкою	1 таблетка – 50 мг ібандронової кислоти
18.	Пліва Хорватія Лімітед, Хорватія	ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА концентрат розчину для інфузій у флаконі	5 мл розчину – 4,264 мг містять моногідрат кислоти золедронової (4 мг безводної)
19.	АЛТАН ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, С.А., Іспанія	ЗОЛЕВІСТА розчин для інфузій у флаконі	100 мл розчину містить 5 мг золедронової кислоти
20.	АТ «Фармак», Україна	МЕБІФОН® ін`єкційний розчин	1 мл розчину – 15 мг мебіфону
21.	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія	АЛЄНДРА® таблетки	1 таблетка – 70 мг натрію алендронату
22.	ТОВ «Фармідея», Латвія	ЗОЛАЦИД концентрат розчину для інфузій у флаконі	5 мл (1 флакон) – 4,264 мг моногідрату кислоти золедронової
23.	Мефар Ілач Сан. А.Ш., Туреччина	ЗОЛТОНАР інфузійний розчин	100 мл розчину – 5 мг моногідрату золедронової кислоти
24.	ПАТ «Лекхім-Харків», Україна	ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА концентрат розчину для інфузій у ампулах	5 мл (1 ампула) – 4,264 мг моногідрату кислоти золедронової

Продовження таблиці 1

25.	Гетеро Лабз Лімітед, Індія	ЗОЛТЕРО концентрат розчину для інфузій	5 мл розчину – 4,264 мг моногідрат кислоти золедронової (4 мг безводної)
26.	Новартіс Фарма АГ, Швейцарія	АКЛАСТА інфузійний розчин	100 мл розчину – 5,33 мг моногідрату золедронової кислоти
27.		ЗОМЕТА® концентрат розчину для інфузій у флаконі	5 мл розчину – 4,264 мг моногідрату кислоти золедронової містять
28.	Інтас Фармасьютикелс Лімітед, Індія	ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА АККОРД концентрат розчину для інфузій у флаконі	1 мл розчину – 1,125 мг моногідрату натрію ібандронату
29.	Медак Гезельшафт Шпеціальпрепарате мбХ, Німеччина	ПАМІФОС концентрат розчину для інфузій у флаконі	1 мл розчину – 2,527 мг динатрію памідронової кислоти
30.	К.Т. РОМФАРМ КОМПАНІ С.Р.Л., Румунія	ВІВАНАТ РОМФАРМ ін`єкційний розчин	3мл (1 шприц) – 3,375 мг моногідрату натрію ібандронату
31.	Фармасайнс Інк., Канада	РИЗОСТИН таблетки з плівковим покриттям	1 таблетка – 35 мг ризедронату натрію
32.	Марокканське терапевтичне товариство, Марокко	ЗОЛЕНДРОВІСТА концентрат для розчину для інфузій	5 мл концентрату – 4 мг кислоти золедронової безводної
33.		ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА – ВІСТА АС концентрат для розчину для інфузій	5 мл концентрату – 4 мг кислоти золедронової безводної
34.	РАФАРМ С.А., Греція	ВІСТАЗОЛ концентрат для розчину для інфузій	5 мл у флаконі, 1 мл розчину містить 0,8528 мг золедронової кислоти моногідрату

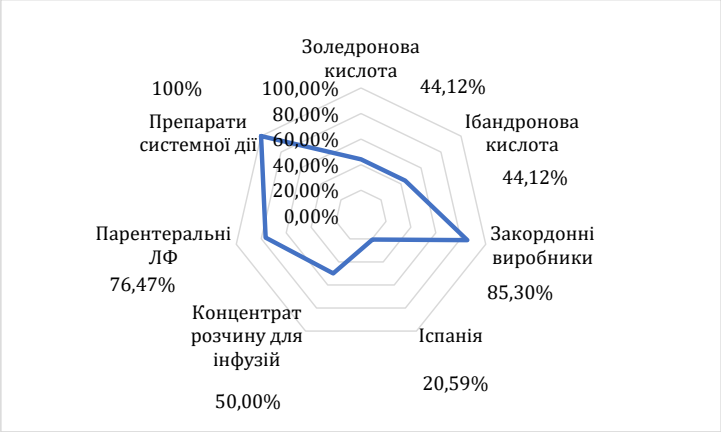

Рис. 4. Макроконтур асортименту українського ринку бісфосфонатів

• ринок представлений виключно засобами системної дії (100%), при цьому повністю відсутні топічні форми (гелі, плівки), що обмежує можливості місцевого лікування в стоматології та травматології.

Висновки. Досліджено структуру асортименту групи М05ВА «Бісфосфонати» та проведено його аналіз за підгрупами АТС-класифікації, країнами-виробниками та за лікарськими формами.

На підставі одержаних результатів досліджень розроблено асортиментний макроконтур цільового сегмента ринку бісфосфонатів.

Встановлено, що структура асортименту українського ринку бісфосфонатів відображає сучасні тенденції клінічної практики, орієнтовані на використання високоефективних азотовмісних сполук з доведеною антирезорбтивною активністю та зручними режимами застосування.

На сьогодні архітектура вітчизняного ринку бісфосфонатів сформована навколо традиційних підходів до фармакотерапії з використанням переважно препаратів системної дії. Проте повна відсутність засобів для місцевого застосування на фоні домінування парентеральних форм

бісфосфонатів (76,47% асортименту) вказує на існуючий розрив між науковими розробками у сфері локальної доставки ліків та їх практичною реалізацією.

Література:

1. Головач І. Ю. Нова мета таргетної терапії остеопорозу – інгібітор RANKL деносумаб. *Український ревматологічний журнал.* 2013. № 1 (51). С. 12–20.

2. Головач І. Ю. Чи всі бісфосфонати однакові? Подібність і відмінність у механізмах дії та потенційний вплив на клінічну ефективність. *Раціональна фармакотерапія.* 2010. №4 (17). С. 22–25.

3. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: http://www.drlz.com.ua.

4. Akram Z., Abduljabbar T., Kellesarian et al. Efficacy of bisphosphonate as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in the management of periodontal disease: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2016. № 83(3). P. 444–454. DOI: https://doi.org/10.1111/bcp.13147.

5. Ezra A., Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000. № 31;42(3). P.175–95. DOI: 10.1016/s0169-409x(00)00061-2.

6. Fazil M., Baboota S., Sahni J. K. et al. Bisphosphonates: Therapeutics potential and recent advances in drug delivery. *Drug Delivery.* 2015. №22(7). P.891–902. DOI: https://doi.org/10.3109/10717544.2013.8797499.

7. Ganesan K., Goyal A., Roane D. Bisphosphonate. (2023, July 3). *StatPearls Publishing*. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470248/.

8. Landon G., Phan G., Fay F. et al. Nanotechnologies and controlled release formulations for the administration of bisphosphonates and their potential in radiation protection. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2023. Vol. 90. P. 105154. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.105154.

9. Li Z., Wang, H., Zhang K. et al. Bisphosphonate-based hydrogel mediates biomimetic negative feedback regulation of osteoclastic activity to promote bone regeneration. *Bioactive Materials.* 2021. № 6(12), P. 4568–4581.

10. Mbese Z., Aderibigbe A. Bisphosphonate-Based Conjugates and Derivatives as Potential Therapeutic Agents in Osteoporosis, Bone Cancer and Metastatic Bone Cancer. Int. J. *Mol. Sci.* 2021. №22(13). P. 6869. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22136869.

11. Tu K. N., Lie J. D., Wan C. K. V. et al. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. P&T. 2018. Vol.43(2). P. 92–104.

12. Vijayakumar R., Bu¨sselberg D. Osteoporosis: An under-recognized public health problem. *Journal of Local and Global Health Science.* 2016. №2. DOI: http://dx.doi.org/10.5339/ jlghs.2016.2.

Дата першого надходження статті до видання: 14.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 02.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

УДК 615.282:615.451.3:636.09].074:543.573
DOI https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-4-16

Мирослава ОГЛОБЛІНА
кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії Навчально-наукового медичного інституту, Чорноморський національний університет імені Петра Могили, pharmacy@chmnu.edu.ua
ORCID: 0000-0001-5696-3621

Інна БУШУЄВА
доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, valery999@ukr.net
ORCID: 0000-0002-5336-3900

Олена МАЛЮГІНА
кандидат фармацевтичних наук, доцент ЗВО кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, maluginaea@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4909-4250

Володимир ПАРЧЕНКО
доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, parchenko@ukr.net
ORCID: 0000-0002-2283-1695

Олександр ШМАТЕНКО
полковник медичної служби, доктор фармацевтичних наук, професор, начальник кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія, ruslanvf@ukr.net
ORCID: 0000-0002-6145-460X

ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІНІМЕНТУ «ВЕТМІКОДЕРМ» ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ТОПІЧНІЙ ПРОТИГРИБКОВІЙ ТЕРАПІЇ

Лінімент «Ветмікодерм» на основі 4–((5–(децилтіо)–4–метил–4H–1,2,4–триазол–3–іл)–метил)морфоліну є актуальним завдяки вираженій антимікробній, протизапальній та регенеративній дії, підтвердженій доклінічними випробуваннями. Ця топічна лікарська форма забезпечує ефективне лікування дерматомікозів у тварин, сприяючи швидкому відновленню, зниженню витрат на терапію та підвищенню продуктивності тваринництва.

Метою дослідження *є обгрунтування температурного режиму виготовлення топічного лініменту з 4–((5–(децилтіо)–4–метил–4H–1,2,4–триазол–3–іл)–метил)морфоліном, який забезпечує отримання стабільної лікарської форми для зовнішнього застосування з високими фармакотехнологічними та споживчими характеристиками.*

Методологія. *Для термогравіметричного аналізу досліджено лінімент «Ветмікодерм» для терапії дерматомікозів, його емульсійну основу та складові: 4–((5–(децилтіо)–4–метил–4H–1,2,4–триазол–3–іл)–метил)морфолін, пропіленгліколь, оливкову олію, ізоемульгатор, віск Polawax, емульгатор Ercawax CE. Аналіз проведено на «Shimadzu DTG–60» з платиново-платинородієвою термопарою. Зразки (19,06–37,42 мг) нагрівали від 19 до 251°C (10°C/хв) з еталоном α–Al2O3. Дериватограми (T, DTA, TGA) відобразили температурні зміни, втрату маси та теплові ефекти, дозволяючи оцінити стабільність компонентів.*

Результати та їх обговорення. *Термогравіметричний аналіз лініменту «Ветмікодерм» та його компонентів показав, що активний фармацевтичний інгредієнт 4–((5–(децилтіо)–4–метил–4H–1,2,4–триазол–3–іл)–метил) морфолін є термічно стабільним до 154°C, втрачаючи лише 6% маси при 248°C. Допоміжні речовини (пропіленгліколь, оливкова олія, ізоемульгатор, віск Polawax, емульгатор Ercawax CE) також стабільні в діапазоні 70–90°C, що підтверджує можливість їх використання у технологічному процесі без деградації. Лінімент–плацебо втрачає 22% маси при 85°C через випаровування вологи, тоді як повна формуляція «Ветмікодерм» демонструє поступову втрату маси: 1,9% при 43,5°C (0,22 мг), 14% при 72,9°C (3,07 мг), 48,4% при 172,6°C (10,65 мг) і 63,2% при 249,7°C (13,92 мг). Це пов'язано з поступовим видалення летких компонентів (води та пропіленгліколю) та подальшою термічною деструкцією допоміжних речовин. Відсутність значних екзо- чи ендотермічних піків на кривих DTA свідчить про відсутність хімічних взаємодій між компонентами, що забезпечує стабільність рецептури. Дані засвідчують доцільність виготовлення лініменту при 70–90 °C у закритій системі (герметичні умови) для гарантування збереження його фармакотехнологічних властивостей.*

© М. Оглобліна, І. Бушуєва, О. Малюгіна, В. Парченко, О. Шматенко, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

Висновки. На основі термогравіметричного аналізу встановлено, що технологічний процес виготовлення лініменту «Ветмікодерм» доцільно проводити при температурі 70–90°С у герметичному обладнанні. Результати ТГА підтверджують, що компоненти рецептури не вступають у хімічні взаємодії між собою, що забезпечує стабільність лініменту як суміші складових. На основі отриманих результатів термогравіметричного аналізу та комплексної оцінки термічної стабільності компонентів лініменту «Ветмікодерм», подальші дослідження можуть бути спрямовані на розширення науково-практичних аспектів розробки та впровадження препарату у виробництво.

Ключові слова: *4–((5–(децилтіо)–4–метил–4Н–1,2,4–триазол–3–іл)–метил)морфолін, триазоли, «Ветмікодерм», лінімент, технологічний процес, термогравіметрія, теплова стабільність, дерматомікози тварин,*

Myroslava Ogloblina, Inna Bushuieva, Olena Maliuhina, Volodymyr Parchenko, Oleksandr Shmatenko.

THERMOGRAVIMETRIC ANALYSIS OF "VETMIKODERM" LINIMENT FOR APPLICATION IN TOPICAL ANTIFUNGAL THERAPY

The liniment «Vetmicoderm», based on 4–((5–(decylthio)–4–methyl–4H–1,2,4–triazol–3–yl)–methyl) morpholin, is highly relevant due to its pronounced antimicrobial, anti-inflammatory, and regenerative effects, as confirmed by preclinical studies. This topical dosage form ensures effective treatment of dermatomycosis in animals, promoting rapid recovery, reducing therapy costs, and enhancing livestock productivity.

The aim of this work *is to substantiate the temperature regime of producing a topical liniment containing 4–((5–(decylthio)–4–methyl–4H–1,2,4–triazol–3–yl)–methyl)morpholin, ensuring a stable dosage form for external use with optimal pharmacotechnological and consumer properties.*

Methodology. *Thermogravimetric analysis was performed on the liniment «Vetmicoderm» for the treatment of dermatomycosis, its emulsion base, and individual components: 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine, propylene glycol, olive oil, isoeumulsifier, Polawax wax, and Ercawax CE emulsifier. The analysis was conducted using a Shimadzu DTG-60 analyzer equipped with a platinum–platinorhodium thermocouple. Samples (19.06–37.42 mg) were heated from 19 to 251 °C at a rate of 10 °C/min, with α-Al_2O_3 as the reference standard. Derivatograms (T, DTA, TGA) recorded temperature changes, weight loss, and thermal effects, enabling evaluation of component thermal stability.*

Results and Discussion. *Thermogravimetric analysis of the Liniment «Vetmicoderm» and its components shows that the active pharmaceutical ingredient 4–((5–(decylthio)–4–methyl–4H–1,2,4–triazol–3–yl)–methyl)morpholin is thermally stable up to 154 °C. Excipients (propylene glycol, olive oil, isoeumulsifier, Polawax wax, Ercawax CE emulsifier) are also stable in the 70–90 °C range, which confirms the possibility of their use in the technological process without degradation. Liniment –placebo loses 22% of weight at 85 °C due to the evaporation of moisture, while the complete formulation of «Vetmicoderm» demonstrates the gradual loss of mass: 1.9% at 43.5 °C (0.22 mg), 14% at 72.9 °C (3.07 mg), 48% at 249.7 °C (13.92 mg). This is attributed to the gradual removal of volatile components (water and propylene glycol) and the subsequent thermal degradation of excipients. The absence of significant exo- or endothermic peaks on DTA curves indicates the absence of chemical interactions between components, which ensures the stability of the formulation. The data shows the feasibility of manufacturing the liniment at 70-90 °C in a closed system (sealed conditions) to guarantee the preservation of its pharmacotechnological properties.*

Conclusions. *Thermogravimetric analysis has established that the manufacturing process of the liniment «Vetmicoderm» should be conducted at 70–90 °C in sealed equipment. The TGA results confirm that the formulation components do not interact with each other, thereby ensuring the stability of the liniment as a mixture. Based on the thermogravimetric analysis and a comprehensive evaluation of the thermal stability of the «Vetmicoderm» liniment components, further studies may focus on expanding the scientific and practical aspects of drug development and its introduction into production.*

Key words: *4–((5–(decylthio)–4–methyl–4H–1,2,4–triazol–3–yl)–methyl) morpholine, triazole, Vetmicoderm, liniment, technological process, thermogravimetry, thermal stability, veterinary dermatomycosis*

Вступ. Для сучасної ветеринарії розробка топічних ефективних та безпечних топічних лікарських форм набуває особливої актуальності. Зростаюча потреба в оптимізації стабільності активних речовин, покращенні проникності через шкірний бар'єр та мінімізації побічних ефектів спонукає дослідників до створення інноваційних формул, що враховують специфіку ветеринарного застосування. У цьому контексті розробка таких лікарських форм, як лініменти, виглядає перспективною стратегією для покращення ефективності та безпечності терапії. Лініменти характеризуються рівномірним та поступовим вивільненням активних компонентів, прийнятні як для локальної, так і для трансдермальної доставки та можуть застосовуватися на великих ділянках, у тому числі вкритих волоссям, а також легко видаляються зі шкіри за необхідності [3, 8, 9].

Науковою групою фахівців Чорноморського національного університету імені Петра Могили (кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії) та Запорізького державного медико–фармацевтичного університету (кафедра управління і економіки фармації та фармацевтичної технології) проведено комплексне дослідження. Робота охоплювала фундаментальні та прикладні біофармацевтичні, реологічні, фармакоекономічні аспекти. У межах проведених досліджень здійснена експериментальна оцінка фізико–хімічних властивостей, стабільності, біодоступності та терапевтичної ефективності ряду активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). На основі отриманих результатів розроблено та науково обґрунтовано оптимальний склад топічного ветеринарного лініменту «Ветмікодерм» з діючою речовиною 4–((5–(децилтіо)–4–метил–4Н–1,2,4–триазол–3–іл)–метил)морфоліном для зовнішнього (нашкірного) застосування [1, 5, 6, 10, 11].

Лінімент «Ветмікодерм» демонструє виражену фармакологічну активність, зокрема антимікробну, протизапальну та регенеративну дію, що підтверджено результатами доклінічних досліджень. Застосування цього препарату у ветеринарній практиці сприятиме підвищенню ефективності лікувально-профілактичних заходів, забезпечуючи швидше відновлення фізіологічного стану тварин та зниження витрат на терапію. Це, у свою чергу, позитивно вплине на продуктивність тваринницької галузі, оптимізує економічні показники агропромислового комплексу та сприятиме сталому розвитку сільського господарства України. Подальші дослідження будуть зосереджені на оцінці довгострокової стабільності, безпеки та терапевтичної ефективності препарату, а також на вивченні потенціалу його адаптації для інших медичних застосувань [6, 11].

Оптимізація технологічного процесу для м'яких лікарських форм зовнішнього застосування є критично важливою для забезпечення їхньої ефективності, безпеки та економічної доцільності перед впровадженням у промислове виробництво. Ключовим аспектом є вивчення впливу температурних умов на якість препарату, зокрема на стабільність та терапевтичну ефективність [2, 4, 6].

Проведення комплексу досліджень для визначення та наукового обґрунтування оптимального температурного режиму виробництву лініменту «Ветмікодерм» з 4–((5–(децилтіо)–4–метил–4Н–1,2,4–триазол–3–іл)–метил)морфоліном дозволяє зберегти стабільність та терапевтичну ефективність активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і допоміжних речовин та досягти необхідних фармако-технологічних властивостей.

Особливу увагу слід приділити виключенню небажаних хімічних взаємодій між компонентами під час технологічного процесу. Для цього пропонується застосувати термогравіметричний аналіз (ТГА). Термогравіметричний аналіз є високоточним аналітичним методом, який використовується для вивчення термічної стабільності матеріалів шляхом вимірювання зміни маси зразка як функції температури або часу в контрольованому температурному режимі. Він дає змогу оцінити термічну стабільність активних і допоміжних речовин, а також виявити потенційні зміни в складі препарату за різних температурних умов. Результати ТГА забезпечують науково обґрунтовану основу для визначення поведінки компонентів у процесі виробництва, що підтверджується літературними джерелами [2, 4, 7, 12–14].

Такі дослідження сприятимуть розробці стандартизованого технологічного процесу, який гарантуватиме високу якість і стабільність лініменту.

Метою дослідження є обґрунтування температурного режиму виготовлення топічного лініменту з 4–((5–(децилтіо)–4–метил–4Н–1,2,4–триазол–3–іл)–метил)морфоліном, який забезпечує отримання стабільної лікарської форми для зовнішнього застосування з високими фармакотехнологічними та споживчими характеристиками.

Матеріали та методи. Для термогравіметричного аналізу були використані як експериментальний лінімент «Ветмікодерм», так і його емульсійна основа (лінімент-плацебо), а також складові інгредієнти рецептури: 4–((5–(децилтіо)–4–метил–4Н–1,2,4–триазол–3–іл)–метил)морфолін, пропіленгліколь, оливкова олія, ізоемульгатор, емульсійний віск Polawax і емульгатор Ercawax CE .

Дослідження проводили на термоаналізаторі «Shimadzu DTG–60» (Японія) із платиново-платинородієвою термопарою. Експериментальні зразки масою від 19,06 мг до 37,42 мг піддавали температурному впливу від 19 до 251ºС. Як субстанцію-еталон використовували α–Al2O3. Швидкість підйому температури складала 10ºС на хвилину. Дані дериватографу фіксувалися у вигляді диференційних кривих T, DTA, TGA. Крива T відображає температурні зміни зразків, а коливання їх маси фіксує крива TGA. Крива DTA надає інформацію щодо наявності екзотермічних та ендотермічних максимумів. Їх аналіз дозволяє дати оцінку дериватограми і диференціювати теплові ефекти.

Результати та їх обговорення. На рис. 1–6 наведені дериватограми 4–((5–(децилтіо)–4–метил–4Н–1,2,4–триазол–3–іл)–метил)морфоліну та допоміжних компонентів досліджуваного лініменту.

Результати термічного аналізу 4–((5–(децилтіо)–4–метил–4Н–1,2,4–триазол–3–іл)–метил)морфоліну (рис. 1) вказують на відсутність термічної деградації. Це дозволяє стверджувати, що АФІ досліджуваного лініменту виявляє ознаки термічно–стійкої сполуки до 154°С. Також навіть при досягненні зразком температури 248°С на 22 хвилині експерименту його маса зменшується всього лише на 6%, що, вірогідно, пов'язане із випаровуванням залишкової вологи або розчинників у препараті. Висока термічна стабільність активної субстанції (до 154,3°С) свідчить про її здатність виконувати роль структурного каркасу в емульсійній системі. Наявність у молекулі АФІ довгого ліпофільного радикалу в поєднанні з термостабільністю дозволяє йому додатково стабілізувати міжфазні плівки, що позитивно впливає на утримання летких компонентів у складі лініменту.

Отримані дані щодо термічної стабільності АФІ до 154°С узгоджуються з літературними даними про стійкість триазольних сполук у подібних умовах [2, 12, 14].

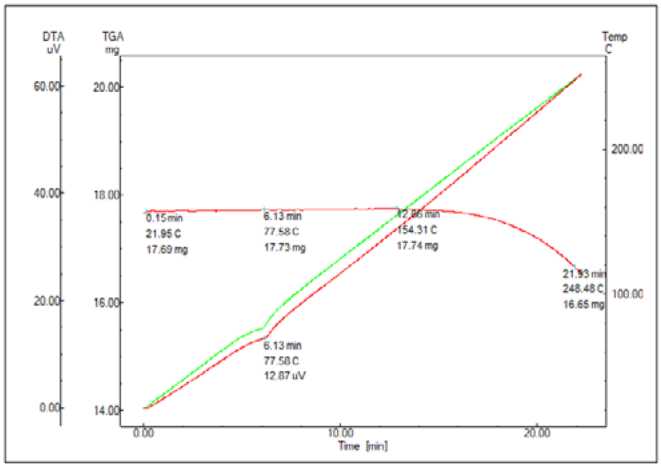

Рис. 1. Дериватограма 4–((5–(децилтіо)–4–метил–4Н–1,2,4–триазол–3–іл)–метил)морфоліну

Дериватограма пропіленгліколю (рис. 2) демонструє поступове зменшення маси зразка в процесі нагрівання без виражених піків. Характер кривої ТГА пропіленгліколю свідчить про його інтенсивне випаровування в широкому температурному діапазоні. Дериватограми ізоемульгатора та олії оливкової (рис. 3, 4) вказують на слабкі теплові ефекти та повільну втрату маси. Для ізоемульгатора втрата маси з початку експерименту до 17,28 хв становила 0,51 мг (1,52 %). Надалі спостерігалася зміна маси зразка, а в кінці експерименту маса зразка склала 31,84 мг, що відповідає 95,05 % від початкової маси. Це свідчить про його високу термічну стабільність.

Дериватограми емульсійного воску Ercawax CE та емульгатору Polawax 1 також свідчать про незначущі теплові ефекти. Зразок емульсійного віску демонструє втрату маси від початку експерименту до 12,56 хв 0,3 мг (0,8%). При температурі близько 150°С відбувається різка зміна маси і наприкінці експерименту зразок має вагу 30,85 мг (82,44%). Початкова вага зразку Polawax 1 становить 27,91 мг. Зразок демонструє незначну втрату маси до 12,56 хв (0,93%). Після того при температурі близько 150 °С вага зразка різко змінюється і наприкінці експерименту становить менше ніж 20% від початкової маси. Різка зміна маси свідчить про початок термічної деструкції компонентів.

Таким чином, дослідження термічної поведінки індивідуальних сполук-компоннентів основи лініменту (рис. 2–6) доводять, що досліджувані об'єкти є стабільними в інтервалі температур, що супроводжують виготовлення м'яких лікарських форм. У той же час, для більшості компонентів лініменту спостерігається зниження маси у досліджуваному діапазоні температур, що, вірогідно, зумовлене високим вмістом вологи у їх складі.

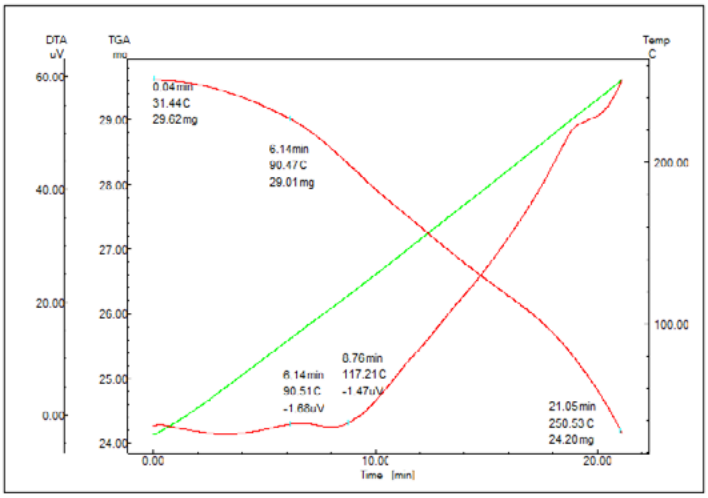

Рис. 2. Дериватограма пропіленгліколю

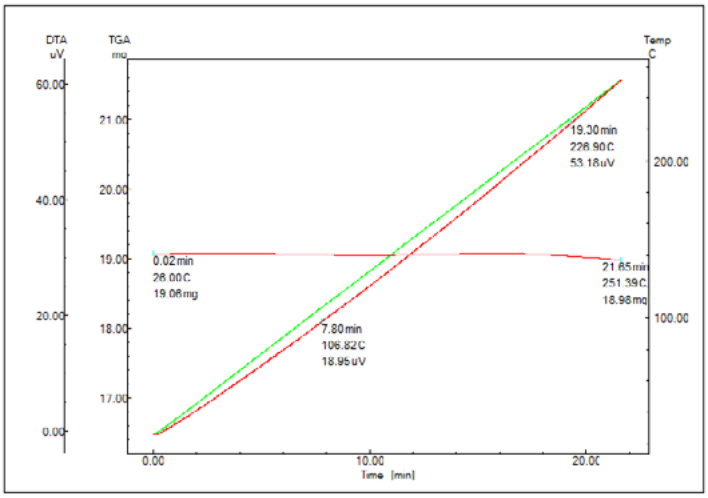

Рис. 3. Дериватограма олії оливкової

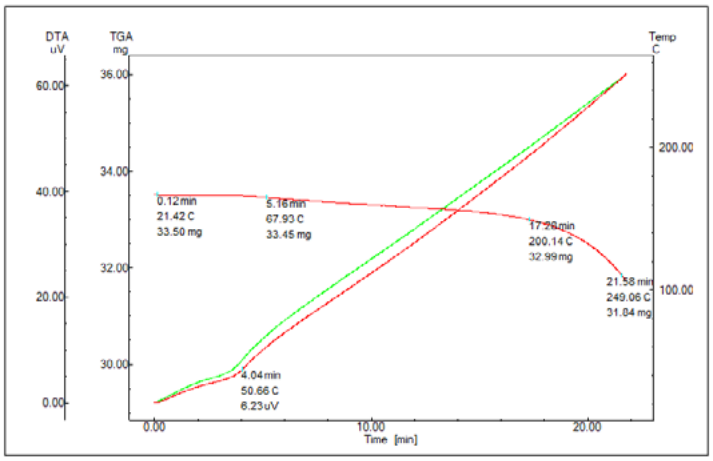

Рис. 4. Дериватограма ізоемульгатору

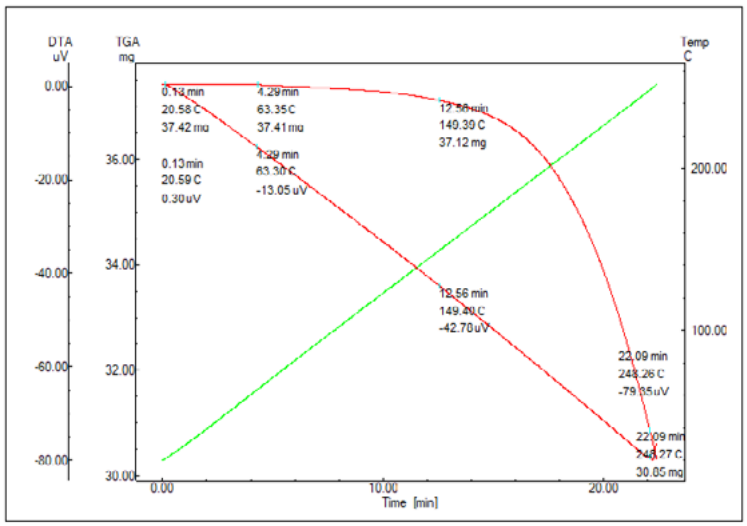

Рис. 5. Дериватограма емульсійного воску Ercawax CE V

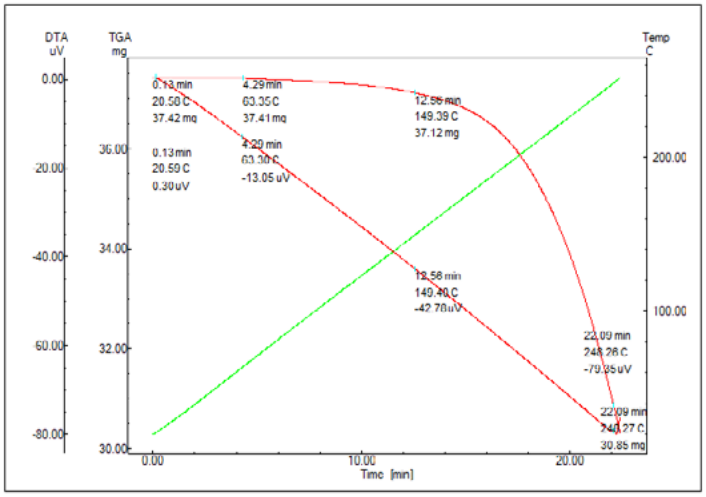

Рис. 6. Дериватограма емульгатору Polawax 1

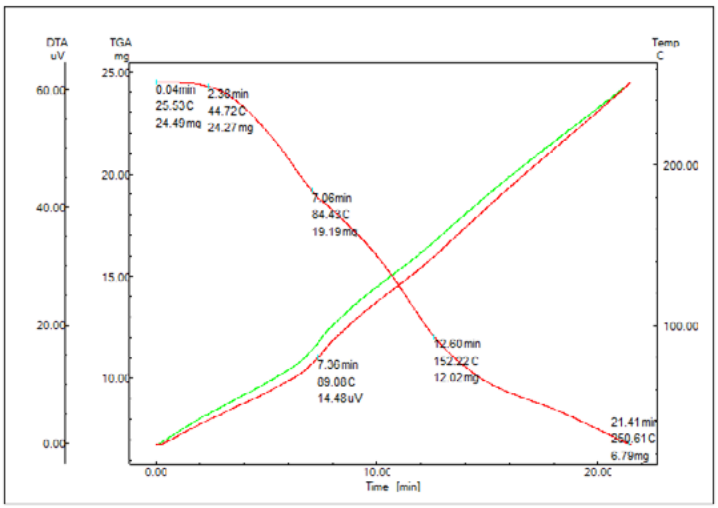

Рис. 7. Дериватограма лініменту–плацебо

Основа лініменту (лінімент-плацебо) в експерименті демонструє інтенсивне зниження маси при 85ºС (на 22%) (рис. 7), що пояснюється наявністю досить великої кількості вологи в лікарській формі та узгоджується із результатами, отриманими для індивідуальних компонентів лініменту. Зі збільшенням температури зниження маси продовжує поступово зростати.

Термічна картина запропонованої рецептури ветеринарного лініменту для зовнішнього застосування «Ветмікодерм» (рис. 8) доводить, що під час збільшення температури має місце поступовий процес втрати його маси. Нагрівання зразків до 43,5°С на третій хвилині експерименту призводить до втрати маси лише на 1,9% (0,22 мг), шоста хвилина дає її зниження вже на 14% (3,07 мг), при температурі 72,9°С. Ми припускаємо, що це пов'язано з інтенсивним випаровуванням вологи зі складу препарату. Водночас, відсутність різкого падіння маси при температурі близько 85°С (що спостерігалося для лініменту-плацебо на рівні 22%) свідчить про вищу стабільність зв'язування водної фази у повній рецептурі. Це зумовлено структуруючою дією АФІ та ізоемульгатора, які зміцнюють систему та запобігають стрибкоподібному вивільненню летких компонентів.

Продовження процесу при 172,6°С дає зниження маси вже на 48,4% (10,65 мг) на п'ятнадцятій хвилині дослідження, а нагрівання до 249,7°С – на 63,2% (13,92 мг) на двадцять другій хвилині відповідно. Враховуючи дані дериватографії окремих компонентів, ці ефекти можуть бути зумовлені випаровуванням пропіленгліколю (Рис. 2) та початком процесів деструкції емульсійних восків Polawax 1 та Ercawax CE V (Рис. 5, 6).

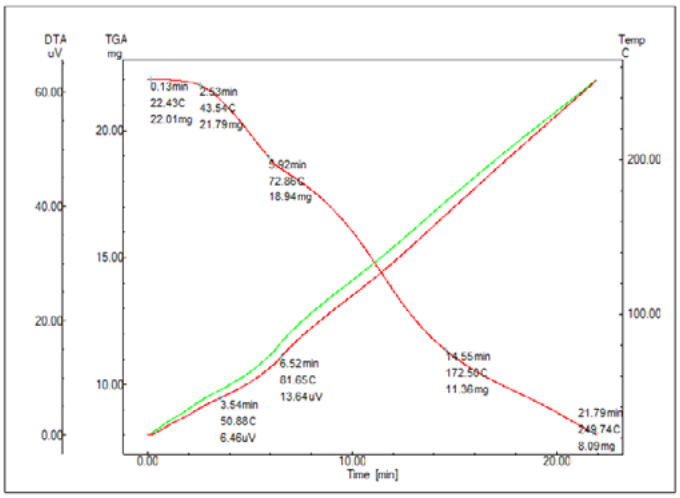

Рис. 8. Дериватограма лініменту для зовнішнього застосування «Ветмікодерм»

Характер теплових ефектів на дериватограмі експериментальної ветеринарної лікарської форми та їх тотожність і практична збіговість їх з результатами термоаналізу лініменту–плацебо, допоміжних складових його рецептури та активного фармацевтичного інгредієнту свідчать про відсутність взаємодії компонентів між собою та їх стабільність у діапазоні температур, використовуваних при виготовленні та зберіганні м'яких лікарських форм. .

Відсутність значних екзо- чи ендотермічних піків на кривих DTA як для лінімента-плацебо, так і для лінімента «Ветмікодерм», свідчить про поступовий характер фізико-хімічних перетворень без перебігу хімічних реакцій між компонентами.

Отримані дані дозволяють рекомендувати максимальну температуру нагрівання під час виробництва «Ветмікодерм» не вище 90°С, щоб уникнути значної втрати маси (22% для плацебо) та зберегти стабільність компонентів. Це узгоджується з типовими умовами емульгування м'яких форм. Висока втрата маси «Ветмікодерм» при температурах вище 172,6°С (48,4%) свідчить про необхідність зберігання препарату при температурах не вище 25°С для забезпечення стабільності протягом терміну придатності.

Висновки. 1. На основі термогравіметричного аналізу встановлено, що технологічний процес виготовлення лініменту «Ветмікодерм» доцільно проводити при температурі 70–90°С у герметичному обладнанні. Це забезпечує збереження стабільності активного фармацевтичного інгредієнта (4–((5–(децилтіо)–4–метил–4Н–1,2,4–триазол–3–іл)–метил)морфоліну та допоміжних речовин, мінімізуючи втрату маси (до 1,9% при 43,5°С) і виключаючи критичні зміни фармакотехнологічних характеристик, таких як однорідність і в'язкість.

2. Результати ТГА підтверджують, що компоненти рецептури лініменту «Ветмікодерм» не вступають у хімічні взаємодії між собою, що забезпечує стабільність лініменту як суміші складових. Це дозволяє гарантувати відтворюваність фармакологічних властивостей (протимікробних, протизапальних, регенеративних) у процесі виробництва та зберігання.

Перспективи подальших досліджень. На основі отриманих результатів термогравіметричного аналізу та комплексної оцінки термічної стабільності компонентів лініменту «Ветмікодерм», подальші дослідження можуть бути спрямовані на розширення науково–практичних аспектів розробки та впровадження цього препарату. Зокрема, перспективними напрямками є:

1. Вивчення довгострокових ефектів застосування препарату в клінічних умовах. Необхідно провести клінічні випробування на різних видах тварин (велика рогата худоба, свині, птиця тощо) для оцінки тривалої терапевтичної ефективності, можливих побічних ефектів та імуногенності.

2. Оптимізація технологічного процесу виробництва. Перспективним є розробка масштабованих технологій виробництва з використанням автоматизованих систем, що мінімізують термічні та інші втрати та забезпечують GMP (Good Manufacturing Practice, Належна виробнича практика)–сумісність.

3. Фармакоекономічні та екологічні аспекти. Для посилення економічної обґрунтованості впровадження, слід провести фармакоекономічні моделювання, оцінюючи вартість виробництва, логістики та ефективності в порівнянні з традиційними ветеринарними засобами. Екологічний напрямок може включати вивчення можливість

біорозкладання компонентів препарату та їхнього впливу на навколишнє середовище, з метою створення «зелених» рецептур та технологій.

4. Розробка комбінованих форм на основі (4–((5–(децилтіо)–4–метил–4Н–1,2,4–триазол–3–іл)–метил)морфоліну. Перспективним є створення комбінованих лікарських засобів на основі АФІ з додаванням інших активних інгредієнтів (наприклад, імуномодуляторів) для розширення спектру дії. Це вимагатиме додаткових реологічних та біофармацевтичних досліджень для забезпечення сумісності та синергізму ефектів.

Реалізація цих напрямків сприятиме не лише вдосконаленню фармацевтичного сектору ветеринарії, але й інтеграції розробки в ширший контекст наукових досліджень.

Література:

1. In SILICO дослідження 4–((5–(децилтіо)–4–метил–4Н–1,2,4–триазол–3–іл)метил) морфоліну та його антимікробна активність / М. В. Оглобліна та ін. *Український журнал військової медицини.* 2024. Т. 5, N 1. С. 94–102. https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.1(5)–094

2. Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себорейного дерматиту / Солодовник В. А., Гладишев В. В., Бурлака Б. С., Пухальська І. О. *Актуальні питання Фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2020. Т. 13, № 2(33). С. 249–253. DOI: 10.14739/2409–2932.2020.2.207184

3. До методики приготування лініменту на основі тіопохідної тріазолу та його оцінка за фізичними властивостями і дією на окремі мікроорганізми та грибки / Мартинишин В. П., Гунчак В. М., Гутий Б. В., Глух О. С. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького.* 2017. Т. 19, № 82. С. 36–40. DOI: 10.15421/nvlvet8208

4. Колпакова О. А., Кучеренко Н. В., Тюкін М. Б. Термогравіметричне дослідження мазі з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом гриба Плеврот черепичастий. *Вісник фармації.* 2021.Vol.101, № 1. P. 23–27. DOI: 10.24959/nphj.21.41

5. Моніторинг властивостей похідних 1,2,4–тріазолу щодо створення оригінальних антимікробних препаратів / Л. І. Кучеренко та ін. *Запорізький медичний журнал.* 2024. Т. 26, №6(147). С. 481–489. DOI: 10.14739/2310–1210.2024.6.309034

6. Оглобліна М. В., Бушуєва І. В., Парченко В. В. Експериментальні дослідження консистентних параметрів розробленого топічного лініменту «Ветмікодерм». *Фармацевтичний журнал.* 2025. Вип. 5. С. 68–76 DOI: https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.25.06

7. Assessing and predicting physical stability of emulsion–based topical semisolid products: a review / Badruddoza, A. Z. M., Yeoh, T., Shah, J. C., Walsh, T. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2023. V.112, N7. P. 1772–1793

8. Dubey A. Formulation of Rollon Liquid Balm for Anti-inflammatory Action. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences.* 2020. Vol. 4, Is. 9. URL: https://www.actascientific.com/ASPS/pdf/ASPS-04-0586.pdf

9. Formulation and evaluation of Anti-inflammatory activity of Lemon grass oil Liniments on wistar rats / S. Doppalapudi et al. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2018. Vol 4 (4). P. 434–439 URL: https://ajpp.in/uploaded/p159.pdf

10. Ogloblina M. V, Bushuieva I. V., Parchenko V. V. Scientific justification of the composition of the bases – carriers of «Vetmicoderm» liniment for topical application. *World Journal of Pharmacy and Medical Science.* 2025. Vol. 1, Iss. 3. P. 26–29. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.16738301

11. Some aspects of clinical trial of the drug "Vetmicoderm" / M. V. Ogloblina et al. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences.* 2024. Vol. 18 (02). P. 001–004. DOI: https://doi.org/10.30574/wjbphs.2024.18.2.0017

12. Thermal degradation kinetics of morpholine for carbon dioxide capture / S. A. Mazari et al. *Journal of Environmental Chemical Engineering*. 2020. Vol. 8, Is. 3. https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.103814

13. Viscoelastic and deformation characteristics of structurally different commercial topical systems / M. Dabbaghi et al. *Pharmaceutics*. 2021. V. 13, N 9. P. 1351–1364. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091351

14. Worzakowska M., Sztanke M., Sztanke K. Thermal properties and decomposition mechanism of disubstituted fused 1,2,4-triazoles considered as potential anticancer and antibacterial agents. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2022. Vol. 147. P. 14315–14327. DOI: https://doi.org/10.1007/s10973-022-11737-2

Дата першого надходження статті до видання: 20.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 08.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.12.2025

НОТАТКИ

НАУКОВЕ ВИДАННЯ

СУЧАСНА МЕДИЦИНА, ФАРМАЦІЯ ТА ПСИХОЛОГІЧНЕ ЗДОРОВ'Я

MODERN MEDICINE, PHARMACY AND PSYCHOLOGICAL HEALTH

ВИПУСК 4 (22)
ISSUE 4 (22)

2025

Коректура
Ірина Чудеснова

Комп'ютерна верстка
Світлана Калабухова

Підписано до друку: 30.12.2025. Формат 60x84/8. Гарнітура Cambria.
Папір офсет. Цифровий друк. Ум.-друк. арк. 12,78. Замов. № 0226/207. Наклад 300 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглезі, 6/1
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.