

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МИГАЛЬ ВІКТОРІЯ МИХАЙЛІВНА

УДК 616.12+616.71]-092./-097]:618.173-021.68

ДИСЕРТАЦІЯ

**«КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ
СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗІ ТА
ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ»**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело

_____ В.М. Мигаль
(підпис)

Науковий керівник:

Чекаліна Наталія Ігорівна, доктор медичних наук, професор

Полтава – 2026

АНОТАЦІЯ

Мигаль В.М. Клініко-патогенетичні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності в жінок у постменопаузі та шляхи корекції виявлених порушень. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2026.

Актуальність. Незважаючи на значні досягнення у сфері сучасної кардіології, зокрема удосконалення методів медикаментозної терапії, показники захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) продовжують неухильно зростати. Особливої актуальності ця проблема набуває у контексті серцевої недостатності (СН), яка асоціюється з високим ризиком повторних госпіталізацій і летальних наслідків.

Особливої уваги заслуговує постменопаузальний період, для якого характерні підвищення частоти артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемія та зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), що формує передумови для розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Відповідно до сучасних рекомендацій Американського коледжу кардіологів та Американської асоціації серця 2022 року, СН розглядається як континіум із виділенням чотирьох стадій, при цьому стадії А і В є клінічно безсимптомними.

Гормональні порушення сприяють маскуванню клінічних проявів початкових стадій ХСН, які тривалий час можуть перебігати у прихованій, безсимптомній формі, ускладнюючи своєчасну діагностику та призводячи до швидкого прогресування захворювання за відсутності лікування.

У зв'язку з цим актуальним є вивчення патофізіологічних та клініко-лабораторних особливостей перебігу ХСН на тлі АГ та остепенії у жінок постменопаузального віку з метою раннього виявлення субклінічних проявів та оптимізації терапевтичної тактики, що є актуальним завданням сучасної клінічної практики.

Мета дослідження. Підвищення ефективності ранньої діагностики ХСН у жінок в постменопаузі та оптимізація лікування на основі вивчення патогенетичних механізмів її формування.

Завдання дослідження. Оцінити клінічний стан, якість життя та когнітивні функції у жінок раннього періоду постменопаузи. Вивчити рівні біомаркерів міокардіального стресу (стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (ST2), інтерлейкіну 33 (IL-33)), гемодинамічного навантаження (N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду типу В (NT-proBNP)) та кісткового ремоделювання (остеопротегерину (OPG)), ліганду рецептор-активатора ядерного фактора κВ (RANKL)) у ранньому періоді постменопаузи з АГ та остеопенією. Вивчити параметри центральної гемодинаміки у досліджуваних жінок з АГ та остеопенією і з'ясувати їх особливості у постменопаузальному періоді. Вивчити взаємозв'язки між клінічними, імунологічними, біохімічними і функціональними показниками та розрахувати предиктори кардіоваскулярного ризику в жінок у постменопаузальному періоді з АГ та остеопенією. З'ясувати вплив ресвератролу на клініко-лабораторні показники, якість життя та когнітивну функцію в жінок у періоді постменопаузи. Оцінити вплив комплексного лікування із застосуванням ресвератролу на маркери міокардіального стресу та показники центральної гемодинаміки у жінок періоду постменопаузи з АГ та остеопенією. Вивчити вплив ресвератролу на стан МЦКТ та маркери її ремоделювання у досліджуваних жінок.

Методи дослідження. Клінічне обстеження включало збір скарг та анамнезу, фізикальне дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ) і вимірюванням артеріального тиску (АТ). Лабораторні дослідження охоплювали оцінку ліпідного профілю, фібриногену, показників кальцієво-фосфорного та пуринового обміну, гормонального статусу (фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), паратгормон, 25(ОН)D), маркерів гепатобіліарної функції, а також біомаркерів ремоделювання міокарда і

кісткової тканини (ST2, IL-33, NT-proBNP, RANKL, OPG). Інструментальні методи включали ехокардіографію (ЕхоКГ) та ультразвукову денситометрію. Серцево-судинний ризик оцінювали за шкалою SCORE2, ризик переломів — за моделлю FRAX. Психоемоційний і когнітивний статус визначали за опитувальниками MoCA, EQ-5D-3L та MENQOL.

Результати. Для досягнення поставленої мети було розроблено дизайн дослідження, згідно з яким обстежено 108 осіб жіночої статі, серед яких 88 жінок віком від 45 до 55 років у періоді ранньої постменопаузи (1–4 роки) з АГ I-II стадії I-II ступеню, мешканців Полтавського регіону України, та 20 практично здорових жінок репродуктивного віку (32–41 рік). Після підписання інформованої згоди був проведений рандомізований розподіл 88 пацієнтів на дві групи: група дослідження (55 осіб) та група порівняння (33 особи). 20 практично здорових осіб склали групу контролю. Жінки протягом трьох місяців приймали інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатор рецептора ангіотензину (іАПФ/БРА) (периндоприл 5-10 мг / валсартан 80-160 мг 1 раз на день) та бета-блокатор (бісопролол 2,5 – 5 мг 1 раз на день) з одночасним прийомом комбінованого препарату кальцій карбонату/холекальцеферолу 500/400 мг по 1 таблетці 2 рази на день в комплексі з холекальцеферолом 4000 МО по 1 таблетці 1 раз на день. Пацієнтам групи дослідження додатково до стандартного лікування призначено ресвератрол у дозі 2 капсули на прийом (250 мг x 2 = 500 мг) 1 раз на добу per os протягом трьох місяців. Пацієнти групи порівняння приймали стандартну терапію у попередньому обсязі. Перед призначенням та наприкінці тримісячного терміну лікування було проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне дослідження з оцінкою динаміки показників.

Встановлено, що в жінок у періоді ранньої постменопаузи наявність супутньої АГ асоціюється з дисліпідемією, що проявлялася підвищенням рівнів холестерину (ХС) загального, ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та коефіцієнту атерогенності, що сприяє підвищеному ризику

розвитку фатальних та нефатальних серцево-судинних подій (ССП) згідно SCORE2.

За результатами ультразвукової денситометрії верифікували зниження МЩКТ, що відповідає критеріям остеопенії I – III ступеню. У 26,1% обстежуваних встановлено остеопенію I ступеня, у 36,4% пацієнтів зареєстровано остеопенію II ступеня, у 37,5% – остеопенію III ступеня. Застосовуючи комп'ютеризовану модель FRAX встановлено, що 97,7% пацієнтів мають високий 10-річний ризик основних остеопоротичних переломів, у 2,4% пацієнтів зареєстровано помірний ризик. Оцінюючи 10-річний ризик переломів стегна, у 68,2% обстежуваних встановлено низький ризик за шкалою, а у 31,8% – помірний ризик переломів.

Аналіз рівня ключових регуляторів кісткового ремоделювання виявив в досліджуваних групах активацію резорбтивних процесів у кістковій тканині, що проявлялося підвищенням концентрації RANKL та зниженням рівня OPG у крові.

Згідно з результатами ЕхоКГ встановлено, що 68,2% досліджуваних мали відхилення за типом порушення релаксації, 6,8% – за типом псевдонормального наповнення та у 25% реєстрували збережену діастолічну функцію. Середні рівні NT-proBNP та ST2 попри верифіковану діастолічну дисфункцію, не перевищували значення здорових осіб, що вказує на переважання ранніх, субклінічних змін міокардіальної структури та функції міокарда.

В результаті кореляційного аналізу визначено статистично достовірні ($p < 0,05$) взаємозв'язки між маркерами кісткового метаболізму, фіброзу та міокардіального стресу при АГ та остеопенії, що доводить провідну патогенетичну роль запалення у розвитку зазначеної патології.

За результатами ROC-аналізу визначено оптимальне порогове значення IL-33 як предиктора діастолічної дисфункції ($>24,11$ пг/мл; AUC=0,63; чутливість — 21,21%; специфічність — 96,36%), а також встановлено його граничний рівень для прогнозування порушень

мінеральної щільності кісткової тканини (22,12 пг/мл). Крім того, визначено порогове значення OPG (200,4 пг/мл) як предиктора остеопенії.

У жінок з АГ на тлі остеопенії застосування ресвератролу сприяло зниженню у крові рівня ST2, IL-33 та NT-proBNP, а також рівня RANKL та зростання OPG, що доводить властивість ресвератролу блокувати прозапальну сигналізацію за участю NF-κB, чим можуть бути пояснені його протизапальні та антиоксидантні ефекти, забезпечуючи остео- та кардіопротекцію.

Застосування ресвератролу сприяло підвищенню якості життя пацієнтів усіх досліджуваних груп за доменами функціонування опитувальника MENOQL ($p < 0,05$) з переважанням над даними групи базової терапії.

Виявлено ефективність ресвератролу у пацієнтів з АГ та остеопенією щодо корекції стану центральної гемодинаміки за показниками діастолічної функції лівого шлуночку та зазначено, що протизапальний та ендотеліопротекторний ефекти, ймовірно, лежать в основі його кардіопротекторної дії. Позитивні зміни функціональних показників супроводжувалися покращенням клінічного перебігу, підвищенням якості життя за показниками опитувальника EQ-5D-3L, що переважало над результатом у групі порівняння.

Під впливом ресвератролу покращилась когнітивна функція за даними опитувальника MoCA, показник збільшився на 8,3% ($p < 0,001$), при цьому змін значень показника у групі порівняння не відбулося. Отримані результати, вірогідно, опосередковані антиоксидантною та протизапальною дією ресвератролу.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі даного дослідження поглиблено уявлення щодо особливостей клінічних та функціональних змін у пацієнтів жіночої статі у ранньому постменопаузальному періоді. Вперше визначено рівні маркерів ремоделювання кісткової тканини та міокардіального стресу у жінок

раннього періоду постменопаузи з АГ, що дозволило уточнити фенотип ХСН у досліджуваній когорті.

Уперше продемонстровано взаємозв'язки між показниками системного запалення, остеодисметаболическими порушеннями та змінами серцевої гемодинаміки, що розширює уявлення про патогенетичні механізми формування ХСН у постменопаузі.

Вперше в рамках наукового дослідження доведено вплив ресвератролу на показники ремоделювання кісткової тканини (RANKL, OPG), маркери міокардіального стресу, фіброзу та гемодинамічного навантаження (ST2, IL-33, NT-proBNP), а також клінічний стан і параметри серцевої гемодинаміки, що дозволило обґрунтувати доцільність включення ресвератролу до базисної терапії у жінок в постменопаузі з СН стадії А та В на тлі АГ й остеопенією.

Встановлено позитивний вплив ресвератролу на когнітивні функції та показники якості життя у жінок постменопаузального періоду.

Практична значимість отриманих результатів. Обґрунтовано для своєчасного виявлення та попередження розвитку ХСН у жінок раннього постменопаузального періоду визначення концентрації ІЛ-33 з проведенням ЕхоКГ для оцінки структурно-функціонального стану міокарда. Обґрунтовано доцільність визначення рівня OPG у жінок в постменопаузальному періоді не лише як методу скринінгу порушень МЦКТ, але й як маркера, асоційованого з механізмами розвитку ХСН. Рекомендовано проведення скринінгової оцінки когнітивного статусу, зокрема за шкалою MoCA, у жінок у постменопаузальному періоді з метою своєчасного виявлення та профілактики когнітивних порушень. У жінок постменопаузальному періоді з АГ та остеопенією включення ресвератролу до складу базисної терапії підвищує ефективність лікування, запобігає ремоделюванню міокарда з формуванням діастолічної дисфункції та покращує показники кісткового метаболізму.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальний процес терапевтичного та неврологічного відділень КНП «Гадяцька міська центральна лікарня Гадяцької міської ради», діагностичне відділення КП «3-я міська клінічна поліклініка Полтавської міської ради», в практичну діяльність КНП «Гадяцький центр первинної медико-санітарної допомоги Гадяцької міської ради», кардіологічне відділення №1 КНП «Сумський обласний клінічний кардіологічний центр» та ТзОВ «Нова Поліклініка Захід» м.Львів, а також в освітній процес на кафедрах пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету, внутрішньої та сімейної медицини Медичного інституту Сумського державного університету, терапії №1, медичної діагностики і трансфузіології ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

Висновки. За результатами дослідження було запропоноване нове вирішення нагальної проблеми сучасної кардіології — удосконалення прогнозування та діагностики ХСН у жінок раннього постменопаузального періоду з АГ та зниженням МЩКТ шляхом вивчення рівнів біомаркерів міокардіального стресу та кісткового ремоделювання ST2, IL-33, OPG, RANKL разом з показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки та щільністю кісткової тканини, а також оптимізація лікування пацієнтів із зазначеною патологією шляхом застосування комплексної терапії з включенням ресвератролу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, мінеральна щільність кісткової тканини, денситометрія, остеопенія, постменопауза, ST2, IL-33, OPG, RANKL, NT-proBNP, якість життя, когнітивна функція, поліфеноли, ресвератрол.

ABSTRACT

Myhal V.M. Clinical and pathogenetic aspects of the development of chronic heart failure in postmenopausal women and approaches to the correction of identified disorders. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in Specialty 222 – Medicine – Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2026.

Relevance. Despite significant advances in modern cardiology, particularly in the improvement of pharmacological therapies, the incidence and mortality rates of cardiovascular diseases (CVD) continue to rise steadily. The postmenopausal period warrants special attention, as it is characterized by an increased prevalence of arterial hypertension (AH), dyslipidemia, and decreased bone mineral density (BMD), all of which contribute to the development of chronic heart failure (CHF). According to the 2022 guidelines of the American College of Cardiology and the American Heart Association, HF is considered a continuum comprising four stages, with stages A and B being clinically asymptomatic. Hormonal alterations contribute to the masking of clinical manifestations of early-stage CHF, which may remain subclinical and asymptomatic for prolonged periods, thereby complicating timely diagnosis and leading to rapid disease progression in the absence of appropriate treatment. In this context, the investigation of pathophysiological and clinical–laboratory features of CHF in the setting of AH and osteopenia in postmenopausal women is of particular importance, with the aim of early detection of subclinical manifestations and optimization of therapeutic strategies, representing a relevant challenge in contemporary clinical practice.

Aim of the study. To improve the effectiveness of early diagnosis of chronic heart failure (CHF) in postmenopausal women and to optimize treatment based on the study of the pathogenetic mechanisms of its development.

Objectives of the study. To assess the clinical status, quality of life, and cognitive function in women in the early postmenopausal period. To evaluate the

levels of biomarkers of myocardial stress, including suppression of tumorigenicity 2 (ST2) and interleukin-33 (IL-33), hemodynamic load (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP), and bone remodeling markers, including osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL), in women in the early postmenopausal period with AH and osteopenia. To investigate the parameters of central hemodynamics in women with AH and osteopenia and to determine their specific features in the postmenopausal period. To analyze the relationships between clinical, immunological, biochemical, and functional parameters and to identify predictors of cardiovascular risk in postmenopausal women with AH and osteopenia. To evaluate the effects of resveratrol on clinical and laboratory parameters, quality of life, and cognitive function in postmenopausal women. To assess the impact of combination therapy including resveratrol on biomarkers of myocardial stress and central hemodynamic parameters in postmenopausal women with AH and osteopenia. To investigate the effect of resveratrol on BMD and markers of bone remodeling in the studied population.

Research methods. The clinical examination included the collection of complaints and medical history, physical examination with determination of body mass index (BMI), and measurement of blood pressure (BP). Laboratory investigations comprised assessment of the lipid profile, fibrinogen, parameters of calcium–phosphorus and purine metabolism, hormonal status (follicle-stimulating hormone (FSH), parathyroid hormone, 25(OH)D), markers of hepatobiliary function, as well as biomarkers of myocardial and bone tissue remodeling (ST2, IL-33, NT-proBNP, RANKL, OPG). Instrumental methods included echocardiography and ultrasound densitometry. Cardiovascular risk was assessed using the SCORE2 scale, and fracture risk was evaluated according to the FRAX model. Psychoemotional and cognitive status were determined using the MoCA, EQ-5D-3L, and MENQOL questionnaires.

Results. To achieve the stated aim, a study design was developed according to which 108 female participants were examined, including 88 women aged 45–

55 years in the early postmenopausal period (1–4 years) with stage I–II, grade I–II AH, residents of the Poltava region of Ukraine, and 20 apparently healthy women of reproductive age (32–41 years). After signing informed consent, 88 patients were randomized into two groups: the study group (55 individuals) and the comparison group (33 individuals). Twenty apparently healthy individuals constituted the control group. For three months, the women received an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin II receptor blocker (ACEI/ARB) (perindopril 5–10 mg or valsartan 80–160 mg once daily) and a beta-blocker (bisoprolol 2.5–5 mg once daily), along with a preparation of calcium carbonate 1000 mg plus cholecalciferol 4000 IU, one tablet once daily.

In addition to standard therapy, patients in the study group were prescribed resveratrol at a dose of 2 capsules per intake ($250 \text{ mg} \times 2 = 500 \text{ mg}$) once daily per os for three months. Patients in the comparison group received standard therapy in the previously described regimen. Before treatment initiation and at the end of the three-month treatment period, comprehensive clinical, laboratory, and instrumental examinations were performed with assessment of parameter dynamics.

It was established that in women during the early postmenopausal period, the presence of concomitant AH was associated with dyslipidemia, manifested by increased levels of total cholesterol, LDL cholesterol, and the atherogenic coefficient, contributing to an elevated risk of fatal and nonfatal cardiovascular events (CV events) according to SCORE2.

According to the results of ultrasound densitometry, decreased BMD corresponding to the criteria for grade I–III osteopenia was verified. Grade I osteopenia was detected in 26.1% of the examined individuals, grade II osteopenia was registered in 36.4% of patients, and grade III osteopenia was identified in 37.5%. Using the computerized FRAX model, it was established that 97.7% of patients had a high 10-year risk of major osteoporotic fractures, while 2.4% demonstrated a moderate risk. When assessing the 10-year risk of femur fractures,

68.2% of the examined individuals had a low risk according to the scale, whereas 31.8% had a moderate fracture risk.

Analysis of the levels of key regulators of bone remodeling revealed activation of resorptive processes in bone tissue in the studied groups, manifested by increased RANKL concentrations and decreased OPG levels in the blood.

According to echocardiographic findings, 68.2% of the examined women demonstrated impaired relaxation–type diastolic dysfunction, 6.8% had a pseudonormal filling pattern, and 25% had preserved diastolic function. Despite verified diastolic dysfunction, the mean levels of NT-proBNP, ST2, and IL-33 did not exceed those of healthy individuals, indicating the predominance of early, subclinical alterations in myocardial structure and function.

As a result of the correlation analysis, statistically significant ($p < 0.05$) associations were identified between markers of bone metabolism, fibrosis, and myocardial stress in AH and osteopenia, confirming the leading pathogenetic role of inflammation in the development of the indicated pathology.

Based on ROC analysis, the optimal cutoff value of IL-33 as a predictor of diastolic dysfunction was determined (>24.11 pg/mL; AUC=0.63; sensitivity 21.21%; specificity 96.36%), and its threshold level for predicting impaired bone mineral density (BMD) was established (22.12 pg/mL). In addition, a cutoff value of osteoprotegerin (OPG) (200.4 pg/mL) was identified as a predictor of osteopenia.

In women with AH in the presence of osteopenia, the administration of resveratrol contributed to a decrease in blood levels of ST2, IL-33, and NT-proBNP, as well as a reduction in RANKL levels and an increase in OPG concentrations. This demonstrates the ability of resveratrol to inhibit proinflammatory signaling involving NF- κ B, which may explain its anti-inflammatory and antioxidant effects, providing both osteoprotective and cardioprotective benefits.

The use of resveratrol was associated with improvement in quality of life in patients across all studied groups according to the functioning domains of the

MENQOL questionnaire ($p < 0.05$), with superiority over the baseline therapy group.

The effectiveness of resveratrol in patients with AH and osteopenia was demonstrated with respect to the correction of central hemodynamic parameters, particularly indicators of LV diastolic function. It was noted that its anti-inflammatory and endothelioprotective effects likely underlie its cardioprotective action. Positive changes in functional parameters were accompanied by improvement in clinical course and enhancement of quality of life according to EQ-5D-VAS scores, exceeding the results observed in the comparison group.

Under the influence of resveratrol, cognitive function improved according to the MoCA questionnaire, with the score increasing by 8.3% ($p < 0.001$), while no changes in this parameter were observed in the comparison group. The obtained results are likely mediated by the antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol.

Scientific novelty of the obtained results. Based on the results of this study, the understanding of clinical and functional changes in women in the early postmenopausal period has been expanded. For the first time, the levels of bone remodeling markers and myocardial stress biomarkers were determined in women in the early postmenopausal period with arterial hypertension (AH), which allowed for a more precise characterization of the chronic heart failure (CHF) phenotype in the studied cohort. For the first time, associations between markers of systemic inflammation, osteodysmetabolic disturbances, and alterations in cardiac hemodynamics were demonstrated, thereby expanding current knowledge of the pathogenetic mechanisms underlying the development of CHF in postmenopause. This study is the first to demonstrate the effects of resveratrol on bone remodeling markers (RANKL, OPG), biomarkers of myocardial stress, fibrosis, and hemodynamic load (ST2, IL-33, NT-proBNP), as well as on clinical status and cardiac hemodynamic parameters. These findings substantiate the rationale for incorporating resveratrol into standard therapy in postmenopausal women with stage A and B heart failure in the setting of AH and osteopenia. A

positive effect of resveratrol on cognitive function and quality of life in postmenopausal women was also established.

Practical significance of the obtained results. The determination of IL-33 concentration in combination with echocardiography for the assessment of myocardial structural and functional status has been substantiated as a tool for the timely detection and prevention of chronic heart failure (CHF) in women in the early postmenopausal period. The clinical relevance of osteoprotegerin (OPG) measurement in postmenopausal women has been justified not only as a screening method for bone mineral density (BMD) impairment but also as a biomarker associated with the mechanisms underlying CHF development. Screening assessment of cognitive status, particularly using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), is recommended in postmenopausal women for the early detection and prevention of cognitive impairment. In postmenopausal women with arterial hypertension (AH) and osteopenia, the inclusion of resveratrol in standard therapy improves treatment efficacy, prevents myocardial remodeling with the development of diastolic dysfunction, and enhances bone metabolism parameters.

The results of the dissertation research have been implemented in the clinical practice of the therapeutic and neurological departments of the Hadyach City Central Hospital, the Diagnostic Department of the 3rd City Clinical Polyclinic of Poltava, as well as in the practical activities of the Hadyach Primary Health Care Center and Cardiology Department No. 1 of the Sumy Regional Clinical Cardiology Center, and at Nova Poliklinika Zakhid LLC. The findings have also been introduced into the educational process at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine of Poltava State Medical University, the Department of Internal and Family Medicine of the Medical Institute of Sumy State University, and the Department of Therapy No. 1, Medical Diagnostics and Transfusiology of the Faculty of Postgraduate Education of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Conclusions. Based on the results of the study, a novel approach to addressing a pressing issue in contemporary cardiology has been proposed – namely, improving the prediction and diagnosis of chronic heart failure (CHF) in women in the early postmenopausal period with arterial hypertension (AH) and reduced bone mineral density (BMD) through the assessment of biomarkers of myocardial fibrosis and bone remodeling (ST2, IL-33, OPG, RANKL) in combination with parameters of intracardiac hemodynamics and bone mineral density, as well as optimizing treatment strategies in this patient population by implementing comprehensive therapy including resveratrol.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, bone mineral density, densitometry, osteopenia, postmenopause, ST2, IL-33, OPG, RANKL, NT-proBNP, quality of life, cognitive function, polyphenols, resveratrol.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Chekalina NI, Plaksa VM, Kazakov YM, Tribрат TA, Shut SV, Petrov YeYe, et al. Gender and age aspects in the pathogenesis of bone mineral density disorders. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(4):375-381. DOI:10.36740/Merkur202304112 (**Scopus, Q4**) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, літературний пошук, аналіз та синтез отриманих результатів, написання частини статті, візуалізація отриманих результатів).*
2. Мигаль ВМ. Інструментальні параметри мінеральної щільності кісткової тканини жінок постменопаузального віку: комплексне застосування ультразвукової денситометрії та моделі FRAX. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2024;1(144):38–43. DOI: 10.32345/USMYJ.1(144).2024.38-43 (**Фахове видання України**) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та методології дослідження, набір матеріалу, написання статті).*
3. Myhal VM, Kazakov YuM, Shut SV, Tribрат TA, Petrov YY, Ivanytska TA, Chekalina NI. Resveratrol improves cognitive function and quality of life in postmenopausal women. Pol Merkur Lek, 2026;54(1):17–23. DOI:10.36740/Merkur202601103 (**Scopus, Q4**) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті).*
4. Kazakov YuM, Myhal VM, Shut SV, Boriak VP, Sakevych VD, Chekalina NI. Interrelationship between lipid and bone metabolism in postmenopausal women. Wiad Lek, 2026;79(1):202-209. DOI:10.36740/WLek/217690 (**Scopus, Q4**) *(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз та інтерпретація результатів дослідження, написання статті).*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

1. Плакса ВМ. Сучасні маркери остеодисметаболического синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;23(2):67-73. DOI:10.31718/2077-1096.23.2.1.67 **(Фахове видання України)** *(Здобувачем проведено збір даних, проведено аналіз літературний пошук, аналіз та синтез отриманих результатів, написання частини статті, візуалізація отриманих результатів).*
2. Kazakov YM, Chekalina NI, Plaksa VM. Influence of postmenopause on the formation of chronic heart failure in women with arterial hypertension. Bulletin of problems in biology and medicine. 2022;3(166):45–50. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-45-50 **(Фахове видання України)** *(Здобувачем проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).*
3. Мигаль ВМ. Роль біомаркерів міокардіального стресу та фіброзу у розвитку хронічної серцевої недостатності у жінок раннього постменопаузального періоду з есенціальною гіпертензією. Перспективи та інновації науки. 2026;2(60):2382-2391. DOI: 10.52058/2786-4952-2026-2(60)-2382-2391 **(Фахове видання України)** *(Здобувачем проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).*
4. Казаков Ю.М. Особливості параметрів ультразвукової денситометрії та шкали FRAX у жінок різних вікових категорій / Ю.М. Казаков, Н.І Чекаліна, В.М. Плакса // Abstracts of the XXIII International Scientific and Practical Conference «Scientific trends, solutions, theories and methods of development», June 12 – 14, Bilbao, Spain.—2023.— Bilbao.— P.168-171.
5. Мигаль В.М. Гендерні та вікові особливості стану кісткової тканини за показниками мінеральної щільності / В.М. Мигаль, Н.І. Чекаліна, Ю.М. Казаков // Proceedings of the XXV International Scientific and Practical Conference, San Francisco, USA, June 27–30, 2023. – San Francisco, 2023. – P. 208–212.

6. Мигаль В.М. Комплексне застосування ультразвукової денситометрії з моделлю FRAX у жінок постменопаузального віку / В.М.Мигаль // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2023», (м. Полтава, 1 грудня 2023 р.). – Полтава, 2023. – С. 56–58.

7. Мигаль В.М. Особливості комплексного застосування моделі FRAX з ультразвуковою денситометрією / В.М. Мигаль, Ю.М. Казаков, Н.І. Чекаліна // Conference proceedings International Scientific and Practical Conference "Promising scientific researches of Eurasian scholars '2023", No 20 on September 21, 2023, Washington, USA. – Washington, 2023. – P. 29–32.

8. Мигаль В.М. Кардіопротективні властивості ресвератролу в жінок у період постменопаузи з артеріальною гіпертензією: матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 23–26 вересня 2025 р. / В.М. Мигаль, Н.І. Чекаліна, Ю.М. Казаков // Український кардіологічний журнал. – 2025. – Т. 32, дод. 1. – С. 83–84.

9. Мигаль В.М., Чекаліна Н. І. Остеопротекторні властивості транс-ресвератролу у жінок з остеопенією у постменопаузальний період // Український ревматологічний журнал: матеріали ІХ Нац. конгр. ревматологів України з міжнар. участю «Нові можливості в ревматології: від теорії до практики» (м. Київ, 12–14 листопада 2025 р.). – 2025. – № 3 (101). – С. 65–66.

10. Мигаль В.М. Вплив транс-ресвератролу на ST2/IL-33-залежну прозапальну сигналізацію у жінок постменопаузального періоду з артеріальною гіпертензією / В.М. Мигаль, Н.І. Чекаліна, Ю.М. Казаков // Матеріали Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2025», (м.Полтава, 4 грудня 2025 р.). – Полтава, 2025. - С. 38-40.

11. Метод визначення мінеральної щільності кісткової тканини променевих кісток шляхом використання ультразвукової денситометрії у жінок періоду постменопаузи: реєстр No 7/11/25/ Н.І. Чекаліна, Ю.М.,

Казаков, В.М. Мигаль // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. – 2025. – Вип. 11. – С. 11-12.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Казаков Ю.М., Чекаліна Н.І., Плакса В.М. Гендерний аналіз показників ультразвукової денситометрії: в фокусі жінки постменопаузального віку. Науково-практична конференції з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення», м. Полтава, 17-18 листопада 2023 (стендова доповідь).

2. Плакса В.М., Чекаліна Н.І., Боряк В.П. Особливості стану кісткової тканини за показниками ультразвукової денситометрії у гендерному та віковому аспекті. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Алгоритм діагностики та лікування внутрішніх хвороб в практиці лікаря-інтерніста», м. Полтава, 22-23 грудня 2022 (усна доповідь).

3. Плакса В.М., Чекаліна Н.І. Особливості ультразвукової денситометрії та моделі FRAX залежно від віку та гендерної приналежності. Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова, м. Полтава, 19 травня 2023 (усна доповідь).

4. Мигаль В.М. Комплексне застосування ультразвукової денситометрії з моделлю FRAX у жінок постменопаузального віку. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2023», м. Полтава, 1 грудня 2023 (усна доповідь).

5. Мигаль В.М. Менеджмент періоду менопаузи: акцент на кальцій-фосфорний обмін. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клініко-діагностичні аспекти персоніфікованої

терапії в світлі сучасних наукових досліджень», м. Полтава, 7 березня 2025 (усна доповідь).

6. Чекаліна Н.І., Мигаль В.М. Нові можливості кардіо- та остеопротекції у постменопаузі. Майстер-клас, присвячений 30-річчю ВГО «Асоціація лікарів-інтерністів» для лікарів усіх регіонів України «Новітні закордонні клінічні рекомендації в практиці лікаря внутрішньої медицини», м.Київ, 21-22 жовтня 2025 (усна доповідь).

7. Чекаліна Н.І., Мигаль В.М. Кардіо- та остеопротекція у гендерному аспекті: у фокусі – постменопауза. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання коморбідної патології у пацієнтів з порушеннями ментального здоров'я», м. Полтава, 29 жовтня 2025 (усна доповідь).

8. Мигаль В.М. Остеопротективні властивості транс-ресвератролу у жінок з остеопенією у постменопаузі. ІХ Національний конгрес ревматологів України з міжнародною участю "Нові можливості в ревматології: від теорії до практики", м. Київ, 12-14 листопада 2025 (усна доповідь).

9. Мигаль В.М., Чекаліна Н.І., Казаков Ю.М. Вплив транс-ресвератролу на ST2/IL-33-залежну прозапальну сигналізацію у жінок постменопаузального періоду з артеріальною гіпертензією. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2025», м. Полтава, 4 грудня 2025 (усна доповідь).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	23
ВСТУП	28
РОЗДІЛ 1. ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЖІНОК У ПЕРІОДІ ПОСТМЕНОПАУЗИ, НАПРЯМИ КОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	39
1.1. Сучасні погляди на механізми розвитку хронічної серцевої недостатності.	39
1.2. Патогенетичні механізми прогресування серцево-судинної патології в умовах постменопаузи.	43
1.3. Можливості корекції розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності крізь призму впливу на хронічне системне запалення.	52
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖУВАНИХ ОСІБ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	60
2.1. Клінічна характеристика обстежуваних осіб.	60
2.2. Дизайн дослідження.	67
2.3. Методи дослідження	70
2.4. Методи статистичної обробки результатів дослідження.	76
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ЖІНОК В ПЕРІОДІ ПОСТМЕНОПАУЗИ ЯК ПРЕДИКТОРА РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.	79
3.1. Клініко-метаболична характеристика жінок у періоді постменопаузи з артеріальною гіпертензією.	79
3.2. Маркери активації системного запалення як предиктори розвитку хронічної серцевої недостатності та зниження мінеральної щільності кісткової тканини.	85

3.3. Показники центральної гемодинаміки у жінок періоду постменопаузи на тлі зниження мінеральної щільності кісткової тканини.	87
3.4. Особливості взаємозв'язку біомаркерів кісткового ремоделювання та міокардіального стресу у жінок постменопаузального періоду з артеріальною гіпертензією на тлі зниження мінеральної щільності кісткової тканини	93
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ РЕСВЕРАТРОЛУ НА МОЛЕКУЛЯРНІ КАСКАДИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЖІНОК, З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	107
4.1. Вплив комплексного застосування ресвератролу на клініко-біохімічний перебіг артеріальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності.	107
4.2. Порівняльна оцінка впливу ресвератролу на показники мінеральної щільності кісткової тканини та біомаркери кісткового ремоделювання у жінок періоду постменопаузи	114
4.3. Вплив ресвератролу на показники центральної гемодинаміки та рівні біомаркерів міокардіального стресу та ремоделювання міокарда у жінок раннього постменопаузального періоду.	119
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	127
ВИСНОВКИ.....	143
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	147
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	148
ДОДАТКИ.....	188

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія

АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент

АТ – артеріальний тиск

АТ-II – ангіотензин II

АВП – аргінін-вазопресин

ВРО – вільнорадикальне окислення

ВТЕ – венозна тромбоемболія

ВТС – відносна товщина стінки

ГЗТ – гормональна замісна терапія

ГМК – гладком'язові клітини

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЗГТ – замісна гормональна терапія

ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка

ЗХ – загальний холестерин

іММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІМТ – індекс маси тіла

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КДР – кінцево-діастолічний розмір

КСО – кінцево-систолічний об'єм

КСР – кінцево-систолічний розмір

ЛШ – лівий шлуночок

МГТ – менопаузальна гормональна терапія

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини

МШП – міжшлуночкова перетинка

НДІ ГІОРПФ – Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики

ПДМУ – Полтавський державний медичний університет

САС – симпато-адреналова система
САТ – систолічний артеріальний тиск
СН – серцева недостатність
СНзбФВ – серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду
СНзнФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду
СНпзнФВ – серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду
СНпокрФВ – серцева недостатність з покращеною фракцією викиду
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ССП – серцево-судинні події
ССС – серцево-судинна система
ССР – серцево-судинний ризик
ФВ – фракція викиду
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХСК – хвороби системи кровообігу
ХСЗ – хронічне системне запалення
ХСН – хронічна серцева недостатність
ТГ – тригліцериди
TRAF6 – фактор 6, асоційований із рецептором фактора некрозу пухлин
ЦК – цитокіни
цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат
УКМПД – уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги
ААСЕ – American Association of Clinical Endocrinology
АСЕ – American College of Endocrinology
АНА/АСС/НФСА – American Heart Association / American College of Cardiology / Heart Failure Society of America
АМПК – AMP-activated protein kinase
АР-1 – Activating protein-1

ASE – American Society of Echocardiography
BMK – Big MAP kinase
BNP – B-type natriuretic peptide
CAPPP – Captopril Prevention Project
CW – Continuous-Wave Doppler
DT – Deceleration Time
ECS – European Society of Cardiology
ERA – European Renal Association
ERK – Extracellular signal-regulated kinase
ESC – European Society of Cardiology
ET-1 – Endothelin-1
eNOS – Endothelial nitric oxide synthase
EQ-5D-3L – EuroQol-5D-3L
FACET – Fosinopril vs Amlodipine Cardiovascular Events Trial
FDA – Food and Drug Administration
FHS – Framingham Heart Study
FRAX – Fracture Risk Assessment Tool
FOXO1 – Forkhead box O1
GBD – Global Burden of Disease
GDF-15 – Growth Differentiation Factor-15
GLS – Global Longitudinal Strain
GLUT9 – Glucose Transporter 9
HMG-CoA – 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase
IGFBP7 – Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7
IKK – Inhibitor κ B kinase
IL-33 – Interleukin-33
IL-1 – Interleukin-1
IMS – International Menopause Society
IOF – International Osteoporosis Foundation
ISH – International Society of Hypertension

IVRT – Isovolumetric Relaxation Time

JNK – Jun N-terminal kinase

LPL – Lipoprotein Lipase

LURIC – Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health

MAPK – Mitogen-Activated Protein Kinase

M-CSF – Macrophage Colony-Stimulating Factor

MENQOL – Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

MRS – Menopause Rating Scale

NADPH – Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

NF- κ B – Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NGAL – Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

NO – Nitric Oxide

NRF-1 – Nuclear Respiratory Factor 1

NRF-2 – Nuclear Respiratory Factor 2

NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

NYHA – New York Heart Association

NaPi-IIb – Sodium-Phosphate Cotransporter IIb

OAT1/OAT3 – Organic Anion Transporter 1/3

OPG – Osteoprotegerin

PAI-1 – Plasminogen Activator Inhibitor-1

PCSK9 – Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9

PGC-1 α – Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1 α

PPAR γ – Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma

PW – Pulsed-Wave Doppler

RAAS – Renin-Angiotensin-Aldosterone System

RANK – Receptor Activator of Nuclear Factor κ B

RANKL – Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand

ROS – Reactive Oxygen Species

RyR2 – Ryanodine Receptor 2

SCORE2 – Systematic Coronary Risk Evaluation 2

SERCA2a/PLN – Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase 2a /
Phospholamban

SERMs – Selective Estrogen Receptor Modulators

SIRT1 – Sirtuin-1

SIOMMMS – Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and
Skeletal Diseases

SR – Sarcoplasmic Reticulum

sST2 – Soluble Suppression of Tumorigenicity-2

ST2 – Growth Stimulation Expressed Gene-2

TDI – Tissue Doppler Imaging

TGF- β – Transforming Growth Factor- β

TNF – Tumor Necrosis Factor

TRAIL – TNF-related Apoptosis-Inducing Ligand

TRPM6/TRPM7 – Transient Receptor Potential Melastatin 6/7

UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією з провідних причин госпіталізації та смертності як в усьому світі, так і в Україні. Згідно з даними, опублікованими European Society of Cardiology (ESC) 2023 року, рівень смертності від ССЗ, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС) в Україні становив близько 963,8/100 000 тис. для чоловіків та 624,4/100 000 тис. для жінок, порівняно з 328/100 000 тис. та 311/100 000 тис. в європейських країнах з високим рівнем доходу та 449/100 000 тис. і 458/100 000 тис. в європейських країнах із середнім рівнем доходу [1]. Аналізуючи демографічні показники України за період 2015 – 2021 рр., простежується від’ємний природний приріст внаслідок хвороб системи кровообігу (ХСК), відсоток смертності від яких збільшився на 17,9%, і складає 1114,8 на 100 тис. населення [2]. Згідно з базою даних міжнародного епідеміологічного дослідження "Глобальний тягар хвороб - Global Burden of Disease (GBD)" в Україні у 2023 році ХСК посідали перше місце у структурі поширеності хвороб та смертності серед дорослого населення [3, 4].

Серцева недостатність (СН) – гетерогенний синдром з симптомами та проявами, які являються результатом функціонального або структурного порушення наповнення чи вивідку крові шлуночками [5]. СН активно привертає увагу з 1997 року, коли вперше стала визнаною, як глобальна медико-соціальна проблема [6].

Однією з поширених причин СН вважається гіпертонічна хвороба (ГХ), яка більш притаманна жінкам. ГХ охоплює широкий спектр серцевих захворювань: від клінічно безсимптомних (без ураження органів-мішеней) – до розвитку симптоматичних структурних змін серця (ремоделювання міокарда) [7]. Встановлено, що на ГХ хворіє понад 1,1 мільярда осіб у світі. Згідно прогнозів, кількість людей із гіпертонією з часом збільшиться, що зумовлено старінням населення, і досягне 1,56 мільярда осіб до 2025 року [8].

Для жінок більш поширеною є СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) лівого шлуночка (ЛШ), а співвідношення випадків у жінок до чоловіків досягає приблизно 3:1 [9, 10]. Припускають, що ця закономірність пов'язана з більшою частотою артеріальної гіпертензії (АГ) та діастолічної дисфункції, порівняно з чоловіками [7]. При вивченні статевих особливостей основною етіологією СН у жінок є АГ та клапанні захворювання міокарда, і рідше – ішемічна хвороба серця (ІХС). Наявність гемодинамічного стресу у жінок спричиняє ремоделювання за концентричним паттерном, натомість для чоловіків характерне ексцентричне ремоделювання міокарда [11].

У постменопаузі суттєво зростає частота АГ, ІХС, що створює умови для розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) [12,13]. Відомо, що з дефіцитом естрогенів у період менопаузи пов'язують численні патогенетичні механізми, які призводять до формування АГ та її наслідків. Зокрема, гіпоестрогенія обумовлює ендотеліальну дисфункцію з порушенням NO-залежної вазодилатації, підвищену активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та симпато-адреналової системи (САС), що зумовлює вазоконстрикцію й затримку хлористого натрію, підвищенню периферичного судинного опору та збільшенню артеріального тиску (АТ). Крім того, з дефіцитом естрогенів також пов'язана дисліпідемія, інсулінорезистентність, надлишкова маса тіла, ожиріння, зниження мінеральної щільності кісткової тканин (МЩКТ), що формує постменопаузальний метаболічний синдром. При цьому особливу увагу приділяють часу настання менопаузи, оскільки саме ранній початок асоціюється з вищим ризиком розвитку АГ та серцево-судинних подій (ССП).

Порушення в гормональному статусі створюють умови для маскування клінічних проявів початкових стадій ХСН, яка тривалий час перебігає у прихованій, безсимптомній формі, погано діагностується та за відсутності лікування, швидко прогресує. Тому актуальним є вивчення

особливостей ХСН на тлі АГ у жінок постменопаузального віку з метою своєчасної діагностики й лікування ХСН саме на початкових стадіях.

Нещодавно набула актуальності нова концепція розвитку й прогресування ХСН, що полягає у впливі імунної активації та системного запалення. На сьогодні, відомий цілий спектр прозапальних цитокінів (ЦК), які мають пошкоджуючий вплив на ендотелій судин, клітинні й матриксні міокардіальні структури, що опосередковує вазоконстрикцію, апоптоз, фіброз та ремоделювання міокарда. Так, окрім вже відомих маркерів, таких як фракталкін (fractalkine/CX3CL1), неоптерин, натрійуретичні пептиди, галектин-3 та growth differentiation factor 15 (GDF-15) [14], у сучасних дослідженнях виділяють декілька нових та перспективних біомаркерів розвитку й прогресування СН: soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) [15], fatty-acid-binding protein (4FABP4) [16], neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) [17], insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) [18], plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) [19].

Останнім часом у дослідженнях механізму розвитку ХСН привертає увагу біомаркер Growth Stimulation Expressed Gene 2 (ST2), також відомий як IL1RL1, який належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1). ST2 існує у двох основних формах: мембрано-зв'язана (ST2L) та розчинна ізоформа, що циркулює у крові (sST2). Функціональним лігандом ST2 є інтерлейкін-33 (IL-33), який секретується фібробластами та опосередковує кардіопротективний ефект у відповідь на механічне розтягнення міокарда. На противагу цьому, розчинна ізоформа sST2 блокує дію IL-33, що призводить до активації процесів міокардіального ремоделювання та фіброзу. Таким чином, сигнальна система ST2/IL-33 відіграє ключову роль у регуляції запальної відповіді міокарда. Доведено, що рівень sST2 у плазмі крові не залежить від етіології ХСН, статі, частоти серцевих скорочень (ЧСС), індексу маси тіла (ІМТ), наявності фібриляції передсердь, що відрізняє його від традиційних маркерів, таких як мозковий

натрійуретичний пептид В-типу (BNP) та його N-термінальний промозковий фрагмент (NT-proBNP).

Варто зазначити, що прозапальні ЦК стимулюють остеокластогенез і пригнічують функціональну активність остеобластів, що призводить до порушення кісткового ремоделювання та опосередковує розвиток остеопорозу. Зокрема, дефіцит естрогенів у жінок у постменопаузі викликає дисбаланс у функціонуванні сигнальної системи Receptor activator of nuclear factor κ B ligand/Receptor activator of nuclear factor κ B/Osteoprotegerin (RANKL/RANK/OPG), що відповідає за формування остеопорозу й реалізує свої механізми за рахунок активації системного запалення.

Сигнальний шлях RANKL/RANK, посередництвом tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) та сигналізації за участю nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), запускає процес дозрівання та диференціації остеокластів і, відповідно, активується кісткова резорбція. OPG продукується остеобластами, ендотелієм судин, стромою, В-лімфоцитами, конкурентно зв'язується з RANKL впливаючи на остеогенез, шляхом гальмування дозрівання остеокластів [20,21]. Згідно даних закордонних дослідників, OPG визнаний важливим маркером розвитку ХСН у жінок у постменопаузальному періоді [22–24].

Наведені вище дані свідчать про складні багатofакторні механізми формування ХСН, визначальну патогенетичну роль активації хронічного системного запалення (ХСЗ) при АГ та ХСН, а також підкреслюють необхідність диференційованого гендерного підходу і важливість ранньої діагностики, профілактики та своєчасного лікування ХСН.

На сьогодні залишається обмеженою доказова база щодо раннього виявлення та профілактики ХСН у жінок постменопаузального періоду з АГ. Також, не розроблені чіткі стратегії профілактики СН в умовах гормональних і метаболічних змін, асоційованих із менопаузою. Попри наявність численних досліджень, присвячених застосуванню гормональної замісної терапії (ГЗТ) у жінок у постменопаузі, отримані результати не

дозволяють зробити однозначний висновок щодо її ефективності у запобіганні серцево-судинним ускладненням та профілю безпеки, що зумовлює необхідність подальших досліджень у цьому напрямку [25, 26].

Останнім часом активно досліджуються засоби на основі поліфенолів рослинного походження, які володіють достовірною ефективністю щодо багатьох ланок патогенетичних процесів при кардіоваскулярних захворюваннях [27]. Однією з таких речовин є ресвератрол (3,5,4'-тригідрокси-транс-стильбен), фітоестроген, який міститься в багатьох продуктах, зокрема, у винограді, арахісі, чорниці, червоному вині. Ресвератрол продемонстрував широкий спектр біологічних властивостей, а саме: антиоксидантну, протизапальну, імуномодулюючу, гіпотензивну, гіполіпідемічну, а також, ефективність у профілактиці та лікуванні раку, серцево-судинних, нейродегенеративних захворювань та ожиріння [28–30]. Одним з провідних механізмів дії ресвератролу – протизапальний, в основі якого лежить блокада прозапальної сигналізації, за участю NF-κB [31–33].

Таким чином, пошук ефективних підходів до профілактики та корекції ХСН у жінок з АГ в період постменопаузи є вкрай актуальним і своєчасним, а додавання поліфенолів до стандартної терапії ХСН на тлі АГ може розглядатися перспективним напрямком як лікування, так і профілактики даної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота затверджена на засіданні вченої ради Навчально-наукового медичного інституту Полтавського державного медичного університету (ПДМУ) протокол № 3 від 26 жовтня 2022 року. Дисертація виконана згідно з планами наукових досліджень кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ПДМУ і є фрагментом науково-дослідних робіт «Особливості перебігу та прогнозу метаболічного синдрому з урахуванням генетичних, вікових, гендерних аспектів хворих, наявності у них різних компонентів метаболічного синдрому і конкретної супутньої патології та шляхи корекції виявлених порушень» (№ 0114U001909) та «Особливості

перебігу серцево судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики» (№ 0119U102864).

Мета дослідження – підвищення ефективності ранньої діагностики хронічної серцевої недостатності у жінок в постменопаузі та оптимізація лікування на основі вивчення патогенетичних механізмів її формування.

Завдання дослідження:

1. Оцінити клінічний стан, якість життя та когнітивні функції у жінок раннього періоду постменопаузи.
2. Вивчити рівні біомаркерів міокардіального стресу (ST2, IL-33), гемодинамічного навантаження (NT-proBNP) та кісткового ремоделювання (OPG, RANKL) у ранньому періоді постменопаузи з АГ та остеопенією.
3. Вивчити параметри центральної гемодинаміки у досліджуваних жінок з АГ та остеопенією і з'ясувати їх особливості у постменопаузальному періоді.
4. Вивчити взаємозв'язки між клінічними, імунологічними, біохімічними і функціональними показниками та розрахувати предиктори кардіоваскулярного ризику в жінок у постменопаузальному періоді з АГ та остеопенією.
5. З'ясувати вплив ресвератролу на клініко-лабораторні показники, якість життя та когнітивну функцію в жінок у періоді постменопаузи.
6. Оцінити вплив комплексного лікування із застосуванням ресвератролу на маркери міокардіального стресу та показники центральної гемодинаміки у жінок періоду постменопаузи з АГ та остеопенією.
7. Вивчити вплив ресвератролу на стан МЦКТ та маркери її ремоделювання у досліджуваних жінок.

Об'єкт дослідження: жінки в ранньому періоді постменопаузи з АГ та остеопенією.

Предмет дослідження: прозапальні маркери розвитку й прогресування ХСН, показники ліпідного, кальцій-фосфорного обміну, структурно-функціональний стан міокарда, МЩКТ, біомаркери міокардіального стресу, гемодинамічного навантаження та кісткового ремоделювання, ефекти ресвератролу в умовах виявлених порушень.

Методи дослідження: загально-клінічне обстеження пацієнтів з визначенням маси тіла, зросту, ІМТ, вимірювання АТ, оцінка якості життя пов'язаної зі здоров'ям за допомогою опитувальника EQ-5D-5L та якості життя, пов'язану з менопаузою за допомогою опитувальника MENQOL. Для скринінгу легких когнітивних порушень використовували Монреальський когнітивний тест (MoCA). Біохімічні дослідження – для вивчення показників ліпідного та кальцій-фосфорного обміну; рівень фібриногену крові, оцінка стану репродуктивної системи, ферментативні та пігментні маркери гепатобіліарної функції, а також метаболічний показник пуринового обміну; імуноферментні – для дослідження рівня ST2, IL-33, OPG, RANKL, NT-proBNP. Інструментальні: ехокардіографія – для з'ясування особливостей структурно-функціональних змін міокарда; ультразвукова денситометрія – для визначення стану МЩКТ; алгоритм Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) – для оцінки 10-річного ризику розвитку остеопоротичних переломів та шкала Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) – для оцінки 10-ти річних ризиків фатальних та нефатальних ССП. Математико-статистичний аналіз для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів.

На підставі даного дослідження поглиблено уявлення щодо особливостей клінічних та функціональних змін у пацієнтів жіночої статі раннього постменопаузального періоду. Вперше визначено рівні маркерів ремоделювання кісткової тканини та міокардіального стресу у жінок раннього періоду постменопаузи з АГ, що дозволило уточнити фенотип ХСН у досліджуваній когорті.

Уперше продемонстровано взаємозв'язки між показниками системного запалення, остеодисметаболічними порушеннями та змінами серцевої гемодинаміки, що розширює уявлення про патогенетичні механізми формування ХСН у постменопаузі.

Вперше в рамках наукового дослідження доведено вплив ресвератролу на показники ремоделювання кісткової тканини (RANKL, OPG), маркери міокардіального стресу та гемодинамічного навантаження (ST2, IL-33, NT-proBNP), а також клінічний стан і параметри серцевої гемодинаміки, що дозволило обґрунтувати доцільність включення ресвератролу до базисної терапії у жінок в постменопаузі з СН стадії А та В на тлі АГ й остеопенією.

Встановлено позитивний вплив ресвератролу на когнітивні функції та показники якості життя у жінок постменопаузального періоду.

Практична значимість отриманих результатів.

Обґрунтовано для своєчасного виявлення та попередження розвитку ХСН у жінок раннього постменопаузального періоду визначення концентрації IL-33 з проведенням ЕхоКГ для оцінки структурно-функціонального стану міокарда. Обґрунтовано доцільність визначення рівня OPG у жінок у постменопаузальному періоді не лише як методу скринінгу порушень МЩКТ, але й як маркера, асоційованого з механізмами розвитку ХСН. Рекомендовано проведення скринінгової оцінки когнітивного статусу, зокрема за шкалою MoCA, у жінок у постменопаузальному періоді з метою своєчасного виявлення та профілактики когнітивних порушень. У жінок у постменопаузальному періоді з АГ та остеопенією включення ресвератролу до складу базисної терапії підвищує ефективність лікування, запобігає ремоделюванню міокарда з формуванням діастолічної дисфункції та покращує показники кісткового метаболізму.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальний процес терапевтичного та неврологічного відділень КНП «Гадяцька міська

центральна лікарня Гадяцької міської ради», діагностичне відділення КП «3-я міська клінічна поліклініка Полтавської міської ради», в практичну діяльність КНП «Гадяцький центр первинної медико-санітарної допомоги Гадяцької міської ради», кардіологічне відділення №1 КНП «Сумський обласний клінічний кардіологічний центр» та ТзОВ «Нова Поліклініка Захід» м. Львів, також в освітній процес на кафедрах пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету, внутрішньої та сімейної медицини Медичного інституту Сумського державного університету, терапії №1, медичної діагностики і трансфузіології ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», що відображено у 11 актах впровадження (додаток А).

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Разом з науковим керівником визначено мету, завдання та дизайн дослідження, що висвітлені в дисертації. Здобувачем особисто проведений сучасний літературний пошук за темою, яка вивчається, виконано відбір пацієнтів відповідно критеріїв включення та виключення, їх опитування та обстеження після чого підписувалась інформована згода.

Дисертант особисто провела клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів (ЕхоКГ та ультразвукову денситометрію). Імуноферментний аналіз виконувався на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ) ПДМУ (директор – к.мед.н., с.н.с. Шликова О.А., с.н.с. Ізмайлова О.В.) при безпосередній участі автора. Автор самостійно проводила призначення терапії та контролювала її ефективність. Здобувачкою систематизовано та створено базу даних, статистично опрацьовано та проаналізовано результати досліджень.

Самостійно написано всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано основні положення та висновки. Автор особисто

підготувала до друку наукові матеріали, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів, а також у педагогічний процес закладів вищої медичної освіти України.

Науковий матеріал та результати дослідження є результатом безпосередньої творчої діяльності здобувача. Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на конгресах, науково-практичних конференціях, майстер-класах:

1. Науково-практичній конференції з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення», м. Полтава, 17-18 листопада 2023.

2. Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Алгоритм діагностики та лікування внутрішніх хвороб в практиці лікаря-інтерніста», м.Полтава, 22-23 грудня 2022.

3. Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова, м. Полтава, 19 травня 2023.

4. Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2023», (м. Полтава, 1 грудня 2023 р.).

5. Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клініко-діагностичні аспекти персоніфікованої терапії в світлі сучасних наукових досліджень», м.Полтава, 7 березня 2025.

6. Майстер-класі, присвячений 30-річчю ВГО «Асоціація лікарів-інтерністів» для лікарів усіх регіонів України «Новітні закордонні клінічні рекомендації в практиці лікаря внутрішньої медицини», м.Київ, 21-22 жовтня 2025.

7. Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання коморбідної патології у пацієнтів з порушеннями ментального здоров'я», м. Полтава, 29 жовтня 2025.

8. IX Національному конгресі ревматологів України з міжнародною участю "Нові можливості в ревматології: від теорії до практики", м.Київ, 12-14 листопада 2025.

9. Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2025», м.Полтава, 4 грудня 2025р.

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, серед яких: 4 статті у фахових періодичних виданнях із переліку, затвердженого Міністерством освіти і науки України, 3 статті у журналах, що індексуються наукометричною базою Scopus, 7 тез, що включені до збірників науково-практичних конференцій та 1 нововведення.

Структура та обсяг дисертації.

Матеріали дисертаційної роботи представлені у вигляді рукопису державною мовою та викладені на 145 сторінках друкованого тексту, що включає анотацію, вступ, перелік умовних скорочень, огляд літератури, характеристику матеріалів та використаних методів дослідження, розділи власних результатів досліджень, аналіз та обговорення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Список використаних літературних джерел налічує 321 наукову працю, серед яких 5 кирилицею та 316 латиницею. Робота проілюстрована 41 таблицею та 29 рисунками й містить 7 додатків.

РОЗДІЛ 1

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЖІНОК У ПЕРІОДІ ПОСТМЕНОПАУЗИ, НАПРЯМИ КОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).

1.1. Сучасні погляди на механізми розвитку хронічної серцевої недостатності.

ХСН залишається однією з провідних медико-соціальних проблем сучасної медицини, що характеризується високою поширеністю, прогресуючим перебігом та несприятливим прогнозом [34, 35]. Незважаючи на перспективні досягнення у діагностиці та лікуванні ССЗ, ХСН продовжує асоціюватися зі значною захворюваністю, смертністю та зниженням якості життя пацієнтів, яка вражає приблизно 64 мільйони людей у всьому світі. Поширеність ХСН у дорослій популяції становить 2-3% [36], а у віці ≥ 75 років показник значно зростає до 10% [3].

Згідно керівництва АНА/АСС/НFSA щодо лікування СН 2022 року виділяють 4 стадії серцевої недостатності: ризик СН (стадія А), доклінічна СН (стадія В), симптомна СН (стадія С) та СН на пізній стадії (стадія D) [5, 37]. Ця система стадіювання підкреслює, що існує тривалий безсимптомний період, протягом якого корекція факторів ризику або структурних захворювань серця може відтермінувати або запобігти формуванню ХСН [38].

Для встановлення фенотипу СН використовують функціональний стан ЛШ на основі фракції викиду (ФВ) ЛШ, яка відповідно класифікується: серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзнФВ, ФВЛШ $\leq 40\%$), серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ, ФВЛШ $\geq 50\%$), серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду (СНпзнФВ, ФВЛШ 41–49%) та серцева недостатність з покращеною фракцією викиду (СНпокрФВ, ФВ ЛШ

становила $\leq 40\%$, а при повторному вимірюванні підвищилася щонайменше на 10% і перевищила 40%) [5,39,40]. Класифікація СН за специфічними фенотипами є ключовим етапом для прийняття клінічних рішень щодо стратегії лікування.

На сьогодні активно досліджуються гендерні особливості ССЗ [41]. Так, за даними ЕхоКГ виявлено, що у жінок ФВ ЛШ, зазвичай, вища, ніж у чоловіків [42], що зумовлено статевими відмінностями у функції серця та/або реакції на АТ [43, 44].

Згідно з останніми офіційними даними МОЗ України за 2024 рік, АГ залишається однією з найпоширеніших патологій серцево-судинної системи (ССС) та становить близько 34–35% дорослого населення, що відповідає 13,2 млн. пацієнтів [45], порівняно з 2017–2019 роками, де показник становив 32,2% (12,5 млн.). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), що ґрунтуються на результатах масштабного епідеміологічного дослідження поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань (НІЗ) – STEPS (2019) [46], в Україні стандартизований за віком показник поширеності АГ серед дорослих віком 30 – 79 років становить 43%, з розподілом по статі 45% і 42%, відповідно, у чоловіків і жінок.

Постменопаузальний період характеризується значним підвищенням частоти АГ та ІХС, що створює несприятливі умови для виникнення та прогресування ХСН [47]. Варто зазначити, що особливе значення має час настання менопаузи, оскільки ранній її початок асоціюється з підвищеним ризиком ССП [48]. Зміни гормонального статусу, характерні для клімактеричного синдрому, створюють умови для маскування клінічних проявів ранніх стадій ХСН. Тривале перевантаження міокарда внаслідок «хронічної» гіпертензії призводить до формування діастолічної дисфункції, особливістю якої є порушення ізоволюметричної релаксації шлуночків і зниження піддатливості міокарда, що є основою фенотипу СНзбФВ ЛШ [49,50].

У постменопаузі перебіг ХСН тривалий час може залишатися латентним та малосимптомним, що значно ускладнює своєчасну діагностику і, за відсутності патогенетичного лікування, призводить до швидкого прогресування.

До одного з основних патофізіологічних механізмів розвитку СН слід віднести порушення обміну іонів кальцію (Ca^{2+}) в кардіоміоцитах [51]. Ca^{2+} -залежна сигналізація забезпечує вивільнення та зворотнє захоплення внутрішньоклітинного Ca^{2+} , який визначає силу скорочення та розслаблення серцевого м'яза [52]. Ключові порушення циклу Ca^{2+} відбуваються на рівні саркоплазматичного ретикулуму (SR) – органели, що зберігає Ca^{2+} у м'язах. Порушення регуляції білків Ca^{2+} -залежної сигналізації, таких як гуанодіне ресептор 2 (RyR2), зазнаючи окислення, нітрозилування та гіперфосфорилування через надлишок активних форм кисню (ROS), оксиду азоту (NO), призводить до утворення « Ca^{2+} leak» («діркових каналів»), що призводить до патологічного витікання Ca^{2+} зі SR у діастолу, тим самим знижуючи скоротливу здатність міокарда та підвищуючи ризики виникнення фатальних аритмій [53, 54]. Водночас, знижується активність sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase 2a/phospholamban (SERCA2a/PLN), обмежуючи реутилізацію Ca^{2+} в SR під час діастоли, у результаті чого підвищується діастолічний рівень Ca^{2+} , що призводить до погіршення розслаблення міокарда та формування діастолічної дисфункції [55, 56].

Ключовим механізмом у розвитку і прогресуванні ХСН являється процес нейро-гуморальної активації. До нього відноситься активація РААС, САС та системи аргінін-вазопресину (АВП) [57]. Дані системи на початку розвитку СН компенсують гемодинамічні порушення, натомість тривала активація призводить до перенавантаження об'ємом, розвитку фіброзу, що призводить до ремоделювання та зниження адаптаційних можливостей міокарда, формуючи «замкнений ланцюг» [58].

Важливе значення має зниження біодоступності NO ендотелієм судин, що пов'язане з активацією нейрогуморальних систем, які

підсилюють оксидативний стрес. Це призводить до порушення ендотелій-залежної вазодилатації [59] та обумовлює формування підвищеного тону периферичних артерій, збільшення постнавантаження та погіршення серцевого викиду [60, 61]. Водночас, тривала стимуляція РААС, САС призводить до того, що ангіотензин II та катехоламіни безпосередньо активують нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (NADPH) – оксидазу в кардіоміоцитах, ендотеліальних клітинах і фібробластах, що призводить до надмірного утворення супероксидного аніону (O_2^-), підвищується продукція ROS, які руйнують NO і спричиняють утворення пероксинітриду — потужного окиснювача [62–64]. Як наслідок, ще більше знижується доступність NO, формується хронічне системне запалення (ХСЗ) з адгезією лейкоцитів, проліферацією гладком'язових клітин (ГМК) та прогресуванням атеросклерозу [65].

Порушення ліпідного обміну за рахунок підвищення рівнів холестерину (ХС) загального, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) та зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) є одним з ключових метаболічних чинників серцево-судинного ризику (ССР), що відіграє суттєву роль у формуванні та прогресуванні ХСН, що підтверджено результатами когортних досліджень, зокрема Framingham Heart Study (FHS) [66]. Важливою патофізіологічною ланкою дисліпідемії є ендотеліальна дисфункція за рахунок індукції ЛПНЩ оксидативного стресу та активації прозапальних сигнальних шляхів, зокрема за участю NF- κ B. Дисліпідемія також асоціюється з ХСЗ за рахунок продукції прозапальних ЦК: туморнекротичного фактору α (TNF- α), інтерлейкіну 6 (IL-6), інтерлейкіну 1 β (IL-1 β), які беруть участь у активації фібробластів, накопиченні міжклітинного матриксу та розвитку міокардіального фіброзу з порушенням еластичності міокарда та формуванням діастолічної дисфункції [67–69].

Згідно з сучасними концепціями в основі розвитку й прогресування ХСН лежить уявлення про імунну активацію й системне запалення [70].

Прозапальні ЦК завдяки плейотропній дії, здатні індукувати апоптоз у кардіоміоцитах, активувати фіброblastи з розвитком інтерстиційного фіброзу, що визначає тип ремоделювання міокарда й, відповідно, прогресування ХСН. Серед нещодавно встановлених маркерів розвитку й прогресування ХСН, таких як фракталкін (fractalkine/CX3CL1), неоптерин, натрійуретичні пептиди, галектин-3 та GDF-15 [14], у сучасних дослідженнях зазначають декілька нових перспективних біомаркерів розвитку й прогресування СН: sST2 [15], 4FABP4 [16], NGAL [17], IGFBR7 [18], PAI-1 [19].

На сьогодні «золотим стандартом» для діагностики ХСН є BNP та NT-proBNP, рівні яких значно підвищуються у відповідь на гемодинамічне навантаження та широко використовується для підтвердження або виключення діагнозу СН в клінічній практиці [71–73]. BNP був вперше ідентифікований у 1988 році в тканинах мозку свиней, що й зумовило його початкову назву brain natriuretic peptide [71,74], а у 1998 р. McDonagh з колегами опублікували результати масштабного дослідження, встановивши, що рівень BNP $\geq 17,9$ пг/мл з чутливістю 77% й специфічністю 87% можливо використовувати як маркер дисфункції міокарда ЛШ [75].

Однак, дані маркери не можуть відображати шляхи розвитку та прогресування ХСН, оскільки підвищені рівні визначаються лише при клінічно вираженій СН, й також, відмічається висока варіабельність їх значень у залежності від статі, віку, маси тіла, гормонального дисбалансу, захворювань нирок, інсулінорезистентності [76, 77]. Ці дані обґрунтовують необхідність пошуку більш чутливих маркерів раннього розвитку СН.

Розділ 1.2. Патогенетичні механізми прогресування серцево-судинної патології в умовах постменопаузи.

На сьогодні відомо, що естрогени володіють кардіопротекторними властивостями, які реалізуються через естрогенові рецептори (ER α , ER β та G-protein-coupled estrogen receptor – GPER), що експресуються як у

кардіоміоцитах, так і в ГМК судин та ендотелію [78,79]. Активація цих рецепторів забезпечує широкий спектр плейотропних ефектів: вони задіяні у регуляції судинного тонуусу, підтримці ендотеліальної функції, зниженні апоптозу кардіоміоцитів, протизапальних механізмах, а також, у механізмах остеопротекції, запобігаючи зниженню МЩКТ, що разом сприяє підтримці кардіоваскулярного гомеостазу та процесів ремоделювання кісток [80–82]. Існують три основні естрогени: естрадіол (E2), естрон (E1) та естріол (E3). E2 є найбільш фізіологічно значущим, оскільки має найвищу спорідненість з внутрішньоклітинними рецепторами естрогену ER α та ER β [83].

Зниження рівня естрогенів у жінок у постменопаузальному періоді розглядається як незалежний патогенетичний фактор, що спричиняє активацію РААС та САС з наступним зростанням рівня ангіотензину II (АТ-II) й формуванням дисбалансу між вазоконстрикторною та вазодилатуючою осями системи [84, 85]. Поряд із загальновідомими пресорними ефектами, АТ-II є потужним прозапальним медіатором, стимулює вироблення прозапальних ЦК, зокрема TNF- α , IL-6, активуючи клітини імунної системи, ендотелію та макрофаги через АТ1-рецептор-залежні механізми, що включають сигналізацію за участю транскрипційних факторів NF- κ B та активуючого протеїну-1 (AP-1) [86–88]. Крім того, АТ-II виконує ключову роль як стимулятор секреції альдостерону та вазоактивних молекул, зокрема ендотеліну-1 (ЕТ-1), які задіяні у вазоконстрикції, судинній запальній відповіді та ремоделюванні (89,90). Відомо, що альдостерон, крім стимуляції синтезу фібробластами колагену, опосередковує запальні реакції в судинній стінці та спричиняє зміни кальцієвого гомеостазу за рахунок посиленого виведення кальцію з організму, особливо в умовах дефіциту вітаміну D, що спричиняє розвиток вторинного гіперпаратиреоїдизму [91, 92].

Згідно з сучасними дослідженнями, з віком збільшується активність паратгормону, що спостерігається навіть у осіб без порушення функції нирок. Паратгормон разом з АТ-II активує проліферацію остеокластів та

їхню метаболічну активність через підвищення експресії RANKL та Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF) у кісткових клітинах через AT1-рецепторну сигналізацію, що призводить до активації кісткової резорбції [93, 94]. Синергічна дія цих факторів особливо важлива у постменопаузальних жінок, де дефіцит естрогенів і підвищена активність РААС обумовлюють втрату кісткової маси, розвиток остеопорозу та підвищення жорсткості артерій міокарда, спричиняючи поглиблення морфо-функціональних порушень як при АГ, так і при ХСН, з негативними наслідки для організму в цілому.

Дефіцит естрогенів у постменопаузі створює підґрунтя для розвитку ХСЗ та змін сигнальних систем імунної відповіді, до яких належить шлях IL-33/ST2, що є одним з ключових у регуляції запальної відповіді в міокарді [95, 96]. ST2 ідентифікований у двох формах: мембрано-зв'язаний, ST2L, та розчинний, sST2. sST2 секретується кардіоміоцитами, фібробластами, ендотеліальними клітинами у відповідь на механічне розтягнення, ішемію, фіброз та зв'язується з IL-33 як рецептор-пастка, протидіючи утворенню рецепторного комплексу ST2L/IL-33. Взаємодія sST2/IL-33 унеможливорює блокуючий вплив IL-33 на прозапальну сигналізацію за участю NF-κB, яка відбувається за посередництва мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK), інгібітора κB кінази (IKK), позаклітинної сигнально-регульованої кінази (ERK), Jun N-кінцевої кінази (JNK) та p38, що призводить до продукції прозапальних ЦК (TNF-α, IL-1 та IL-6) з наступною активацією процесів ремоделювання та фіброзу серця [97–99] (рис.1.1).

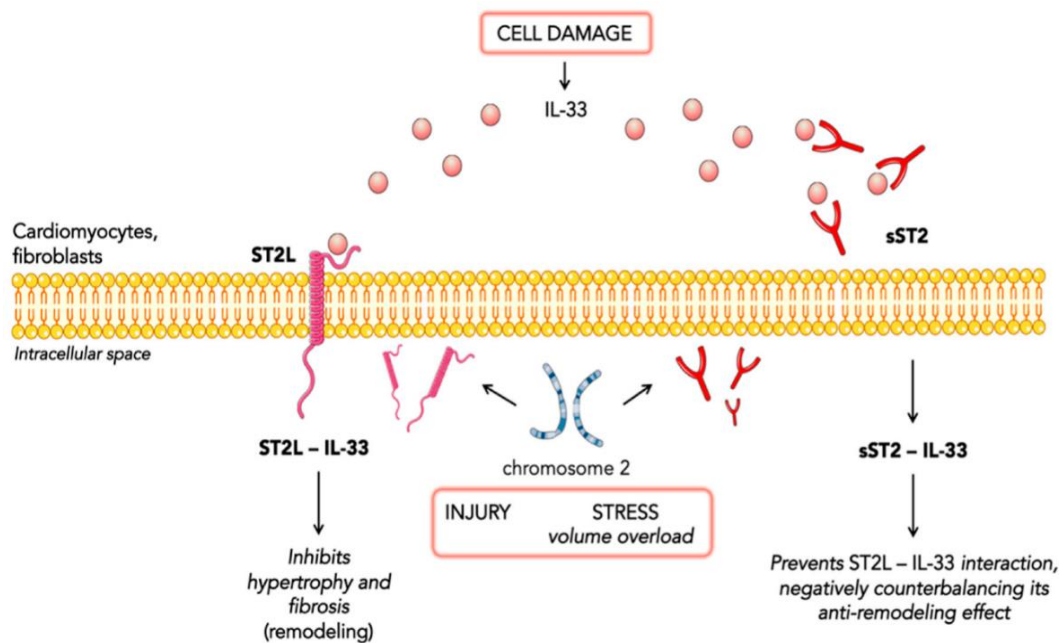


Рис.1.1. Сигналізація IL-33/ST2 (за E.Sciatti, 2018) [99]

При цьому встановлено, що ступінь підвищення sST2 у крові не залежить від етіології ХСН, статі, ЧСС, ожиріння, рівня гемоглобіну, наявності фібриляції передсердь, ниркової дисфункції, тощо, на відміну від BNP/NT-proBNP [100, 101]. Однією з важливих переваг визначення концентрації sST2 є можливість виявляти ранні стадії СН, включно з клінічно безсимптомними змінами серцевої функції, чого не завжди вдається досягти лише за показниками натрійуретичних пептидів [102].

За останні роки проведено ряд масштабних досліджень, таких як Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) та PROTECT, результати яких продемонстрували провідну роль сигнальної системи ST2/IL-33 у патогенезі ХСН [103, 104]. Завдяки своїм біологічним властивостям та здатності відображати процеси субклінічного ремоделювання і фіброзу міокарда, sST2 розглядається як перспективний біомаркер для ранньої діагностики СН, у тому числі на безсимптомних стадіях. Підвищені рівні sST2 асоціюються з прогресуванням ХСН та зростанням ризику несприятливих ССП та смертності, що дозволяє розглядати його як незалежний предиктор розвитку ХСН.

Варто зазначити, що прозапальні ЦК, такі як TNF- α , IL-1 β та IL-6, стимулюють остеокластогенез і пригнічують функціональну активність остеобластів, що призводить до порушення балансу кісткового ремоделювання та опосередковує розвиток остеопорозу [105, 106].

Остеопороз та ССЗ мають схожі фактори ризику, включаючи старіння, малорухливий спосіб життя, дисліпідемію, тютюнопаління, дефіцит естрогенів, цукровий діабет, зловживання алкоголем, тощо [107-109]. Дані фактори часткового пояснюють взаємозв'язок між зниженням МЩКТ і ССЗ. Крім того, як атеросклероз, що є основою розвитку більшості ССЗ, так і остеопороз характеризується ХСЗ низького ступеню [110]. Відомо, що процеси, які беруть участь в ремоделюванні кісткової тканини, аналогічні тим, що спостерігаються при кальцифікації атером [111, 112]. В обох процесах задіяні схожі регулятори, а саме – остеопротегерин і споріднені білки, такі як остеонектин, остеопонтин і колаген 1 типу, що виявляються в кістковому матриксі та атероматозних бляшках [113].

Згідно даним International Osteoporosis Foundation (IOF), кожна третя жінка віком старше 50 років страждає від остеопоротичних переломів [114]. Відповідно до епідеміологічних даних, щороку у осіб старше 55 років трапляється до 37 мільйонів переломів, спричинених ламкістю кісток, що приблизно дорівнює 70 переломам щохвилини [115]. З огляду на демографічні зміни та старіння населення, кількість випадків переломів стегна у світі може подвоїтися до 2050 року, порівняно з показниками 2018 року [116]. Найпоширенішими переломами в постменопаузі є переломи стегна, хребців та зап'ястя [117, 118]. Відомо, що втрата 10% кісткової маси у стегновій кістці асоціюється з 2,5-кратним збільшенням ризику перелому стегна [119].

Одним із ключових регуляторів кальцієво-фосфорного гомеостазу в періоді постменопаузи є вітамін D. Вітамін D представлений кількома формами, серед яких холекальциферол (D₃) та ергокальциферол (D₂) є

основними нутрітивними джерелами, з принциповою відмінністю D₃ у здатності синтезуватися в шкірі під дією УФ-випромінювання, тоді як 25-гідроксивітамін D (25(OH)D) та 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)₂D) є ключовими метаболітами, що забезпечують регуляцію кальцієво-фосфорного гомеостазу та підтримання МЦКТ [120, 121]. Будучи жиророзчинним прогормоном, 25(OH)D впливає на експресію понад 200 генів людини та використовується організмом для фізіологічного розвитку та підтримки кістково-м'язової системи, стимулюючи всмоктування кальцію з їжі, мінералізацію остеїду, обмін кісткової тканини та функції м'язів [122, 123]. Відповідно до рекомендацій Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Skeletal Diseases (SIOMMMS) та Товариства ендокринологів США, оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові для загальної популяції становить 20–50 нг/мл, тоді як у осіб з підвищеним ризиком переломів або тих, хто проходить антиостеопоротичну терапію, цільові значення мають бути в межах 30–50 нг/мл, рівень нижче 20 нг/мл інтерпретується як дефіцит, значення між 20-30 нг/мл – недостатність [124, 125].

У жінок постменопаузального періоду реєструються низькі рівні вітаміну D, що спричиняє збільшення секреції ПТГ, знижує всмоктування кальцію в кишечнику та рівень кальцію в сироватці крові, паралельно збільшуючи кісткову резорбцію, що підвищує ризики формування низькотравматичних переломів [126].

Процеси ремоделювання кісткової тканини, включно з остеобластогенезом і остеокластогенезом, перебувають під контролем системних гормональних впливів та місцевих регуляторних факторів, які продукуються клітинами кістки [127]. Зокрема, період постменопаузи призводить до порушення сигнальної системи RANKL/RANK/OPG, яка належить до суперсімейства TNF (Tumor Necrosis Factor) та його рецепторів, що відповідає за зниження МЦКТ й реалізує свої механізми за рахунок активації системного запалення [128–130]. RANK – трансмембранний білок

типу I, рецептор-активатор ядерного фактору каппа В (NF- κ B), що презентується на активованих остеобластах, RANKL – ліганд, гомотримерний білок типу II, що синтезується остеобластами та активованими Т-лімфоцитами, належить до суперсімейства туморнекротичного фактору (TNF- α). OPG – цитокін, який експресується остеобластами та остеоцитами, блокуючи взаємодію RANKL/RANK, запобігаючи диференціації та дозріванню остеокластів [131–133]. Ключову роль у функціонуванні даного прозапального каскаду відіграє NF- κ B, транскрипційний фактор, активація якого призводить до індукції експресії генів прозапальних ЦК, молекул адгезії, хемокінів та медіаторів оксидативного стресу, тим самим стимулюючи хронічне запалення, що активує остеокластогенез та сприяє прогресуванню структурно-функціонального ремоделювання ССС та кісткової тканини [134, 135].

Естрогени, взаємодіючи з внутрішньоклітинними рецепторами остеобластів, посилюють їхню проліферативну та функціональну активність, що супроводжується підвищенням синтезу OPG. Збільшення рівня OPG зумовлює інгібування сигнального шляху RANK/RANKL за рахунок пригнічення дії ліганду ядерного фактора- κ B (RANKL), унаслідок чого гальмується диференціація та функціональна активність остеокластів й резорбтивна активність кісткової тканини [136]. Проте, дефіцит естрогенів супроводжується зниженням експресії OPG в кістковій тканині, що призводить до неможливості нейтралізації RANKL, з наступною активацією остеокластогенезу та посиленням резорбції кістки. Проте, в системному кровотоці може спостерігатися компенсаторне підвищення рівня OPG, яке асоціюється з хронічним запаленням, ендотеліальною дисфункцією та кальцифікацією судин [137, 138] (рис.1.2).

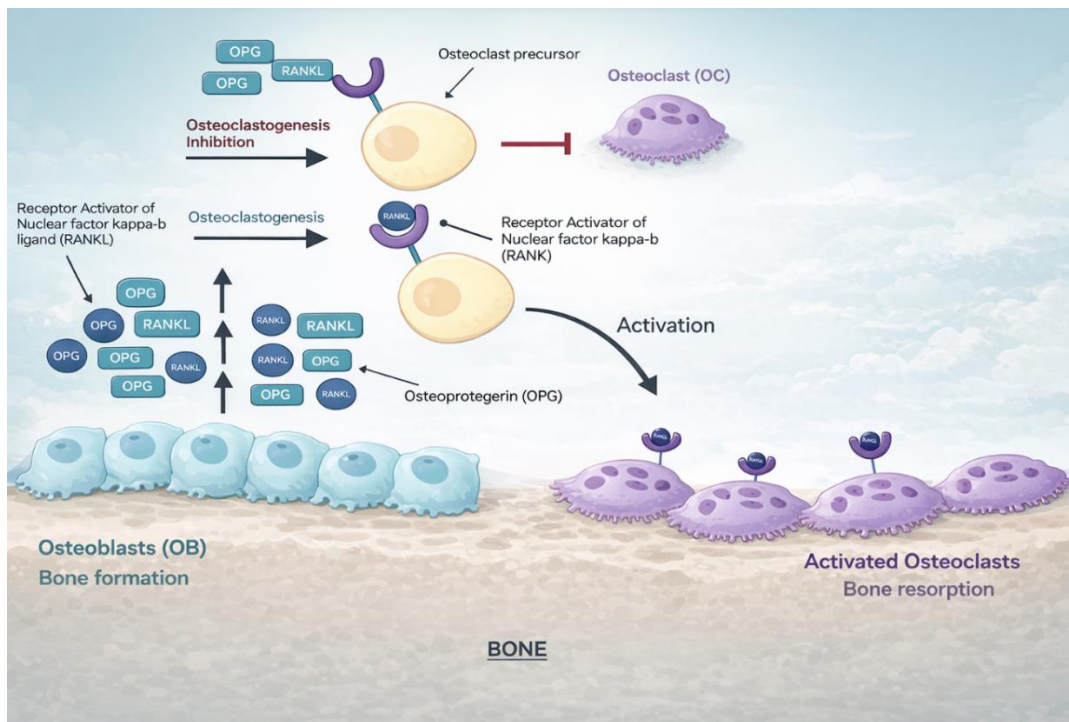


Рис.1.2. Вісь RANKL/RANK/OPG (згенеровано ШІ за авторським запитом)

Відомо, що OPG експресується не лише у клітинах кісткової тканини, але і у клітинах інших тканин, зокрема, серцево-судинної системи: кардіоміоцитах, ГМК артерій і вен, ендотеліальних клітинах судин [139]. За даними закордонних дослідників, OPG, визнаний важливим маркером розвитку ХСН у жінок у постменопаузальному періоді, рівні якого значно вищі у пацієнтів з ХСН порівняно з групою контролю та корелюють з тяжкістю захворювання, за даними New York Heart Association (NYHA), та з показниками центральної гемодинаміки [140, 141]. Крім того, у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ вищі рівні OPG були пов'язані зі збільшенням індексу маси міокарда (iMM) та жорсткістю ЛШ [142]. Крім того, рівні OPG корелювали з глобальною поздовжньою деформацією (GLS) та швидкістю деформації ЛШ (strain rate) при збереженій ФВ [143].

OPG як розчинний рецептор-приманка здатний взаємодіяти з TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) і модулювати його біологічну активність. TRAIL є цитокином, який індукує апоптоз через взаємодію з мембранними рецепторами DR4 (TRAIL-R1) і DR5 (TRAIL-R2), що

спричиняє каспазну активацію і загибель клітини. OPG зв'язує TRAIL у позаклітинному середовищі, перешкоджаючи його взаємодії з апоптотичними TRAIL-рецепторами, що призводить до зниження TRAIL-індукованої активації апоптозних шляхів у чутливих клітинних популяціях. Таким чином, OPG діє як антиапоптотичний агент, який інгібує TRAIL-опосередковану загибель клітин, що підтверджено як *in vitro*, так і в різних клітинних моделях. Цей механізм може мати значення і в серцево-судинному контексті, оскільки співвідношення OPG/TRAIL корелює з прогнозом при гострому інфаркті міокарда та ризиком подальшого ремоделювання ЛШ внаслідок пригнічення протекторних апоптотичних сигналів у судинній стінці чи ендотеліальних клітинах [137, 144].

Наведені дані свідчать про складний багатофакторний характер формування ХСН, у патогенезі якої провідну роль відіграє активація ХСЗ. Важливе значення в реалізації цих процесів мають сигнальні системи ST2/IL-33 та RANKL/RANK/OPG, які беруть участь у регуляції запальної відповіді, ремоделюванні міокарда та кісткової тканини [143]. Це обґрунтовує необхідність диференційованого гендерного підходу й ранньої діагностики, профілактики та лікування ХСН, з урахуванням патофізіологічних змін, асоційованих із менопаузою, які мають подібні механізми та потенціюють одне одного.

Розділ 1.3. Можливості корекції розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності крізь призму впливу на хронічне системне запалення.

Згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства менопаузи (International Menopause Society, IMS, 2025), для корекції постменопаузального метаболічного синдрому застосовується комплекс заходів, що включає як модифікацію способу життя, так і фармакологічні стратегії [145,146]. Естроген-замісна терапія залишається найефективнішим засобом лікування асоційованих з менопаузою симптомів і схвалений Управлінням з контролю за продуктами і ліками США (Food and Drug Administration, FDA) [147]. Доведено, що менопаузальна гормональна терапія (МГТ) – найефективніший метод усунення вазомоторних і урогенітальних симптомів менопаузи. Крім того, вона також сприяє запобіганню зниження МЩКТ та зменшує частоту остеопоротичних переломів кісток, покращує метаболічний профіль та якість життя за відповідного оцінювання співвідношення користі й ризику [148]. Згідно з чинною клінічною настановою «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» 2022 року, заснованою на міжнародних стандартах, відокремлено широкий спектр абсолютних і відносних протипоказань до замісної гормональної терапії (ЗГТ), що обмежує можливості екранування постменопаузи [149]. Також, згідно з результатами дослідження Ініціативи жіночого здоров'я (WHI, 2002), встановлено, що застосування ЗГТ у здорових жінок у постменопаузальному періоді асоціюється з підвищенням ризику розвитку раку молочної залози, інсульту та ІХС [150]. Саме тому, FDA рекомендує спочатку ретельно розглянути схвалені негормональні терапевтичні стратегії, перш ніж розпочати МГТ [151].

До негормональних засобів, що застосовуються для корекції менопаузальних порушень, належать селективні модулятори рецепторів естрогенів (selective estrogen receptor modulators, SERMs), зокрема,

ралоксифен. Останній проявляє естрогеноподібну дію на кісткову тканину та здатний знижувати ризик вертебральних переломів у жінок із постменопаузальним остеопорозом. Водночас, ралоксифен не має клінічно значущої ефективності щодо лікування вазомоторних симптомів і асоціюється з підвищеним ризиком венозної тромбоемболії (ВТЕ) [152, 153]. Іншим негормональним засобом корекції менопаузальних розладів є тиболон — синтетичний стероїд із комбінованою естрогенною, прогестагенною та андрогенною активністю, який демонструє ефективність у зменшенні вазомоторних симптомів та збереженні МЦКТ. Разом із тим, за даними клінічних досліджень, застосування тиболону пов'язане з підвищеним ризиком ішемічного інсульту, потенційним збільшенням ризику рецидиву естрогензалежних злоякісних новоутворень, а також відсутністю переконливих доказів кардіопротекторного ефекту, що суттєво обмежує його використання в окремих групах жінок [154, 155].

Крім того, перед ініціацією МГТ доцільним є проведення оцінки серцево-судинного ризику з використанням шкали SCORE2. У разі високого або дуже високого рівня ССР застосування МГТ вважається протипоказаним. Це зумовлено тим, що МГТ може виступати незалежним фактором підвищення ризику тромбоемболічних ускладнень, зокрема як і зазначені вище синтетичні естроген-модулюючі препарати [149, 156]. Також, нерозроблені шляхи профілактики СН в умовах гормональних та метаболічних зсувів, опосередкованих менопаузою. Наведені дані підкреслюють наявність невирішених аспектів у веденні жінок постменопаузального періоду та обґрунтовують необхідність розглядати цю категорію пацієнтів як групу підвищеного ризику розвитку коморбідних ускладнень.

У сучасних наукових дослідженнях зростає інтерес до біологічно активних сполук рослинного походження, які характеризуються структурною подібністю до естрадіолу (E2) та об'єднуються в групу фітоестрогенів [157, 158]. Фітоестрогени являються поліфенольними

сполуками, які у своїй структурі містять фенольні кільця й можуть взаємодіяти з естрогеновими рецепторами. Саме просторове розташування гідроксильних груп у молекулах поліфенолів зумовлює їх здатність зв'язуватися з естрогеновими рецепторами (ER α та ER β), причому більшість із них має вищу афінність до ER β [159]. Саме тому, залежно від кількості та розташування фенольних груп, типу вуглецевого скелета та ступеня гідроксилювання й метоксилювання, виділяють чотири основні класи поліфенолів: ізофлавоноїди, лігнани, куместани та стильбени [160, 161].

Основними представниками класу ізофлавононів є геністеїн, даїдзеїн, гліцитеїн, які містяться, переважно, в сої та соєвих продуктах, а також у деяких бобових (наприклад, червоній конюшині) [162, 163]. Лігнани є найпоширенішими сполуками, більшість з яких являються складовими раціону харчування людей, це й олійні культури, зокрема льон, кунжут та соя, цільні злаки (пшениця, жито, ячмінь та овес), бобові, фрукти та овочі [164]. Лігнани зберігаються в рослинах, переважно, у вигляді глікозидів у вакуолях та мають слабку естрогенну активність, але під дією кишкової мікрофлори перетворюються на активні метаболіти, такі як ентеродіол та ентеролактон з естрогеноподібними властивостями [165, 166]. Куместани та стильбени представлені в раціоні харчування у значно менших кількостях, у зв'язку з чим їх біологічні властивості вивчені менш ґрунтовно, порівняно з іншими класами фітоестрогенів. Зокрема, куместрол, який є представником куместанів, міститься в паростках конюшини, люцерни та гороху, а також у менших концентраціях – у соняшнику [162, 167]. Найбільш поширеним представником стильбенів є ресвератрол, який міститься в шкірці винограду, червоному вині, горці гострокінцевому, арахісі та ряді інших рослин. [168]. Вперше про ресвератрол згадується в статті японського вченого Michio Takaoка у 1939 році, який виділив його з рослини *Veratrum grandiflorum* (чемериця біла) [169]. Ресвератрол представлений у вигляді геометричних ізомерів (транс- і цис-форма), серед яких транс-ресвератрол характеризується найвищою біологічною активністю

[170] (рис.1.3). В організмі він метаболізується у кишечнику та печінці ферментами, такими як глюкуронідаза та сульфатаза, з утворенням кон'югатів, які домінують у плазмі крові та можуть слугувати резервуаром для відновлення активного аглікону у тканинах [171].

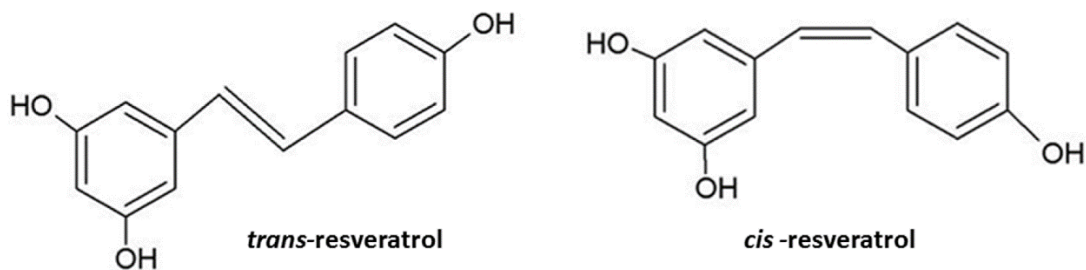


Рис. 1.3. Хімічна структура молекули ресвератролу, включаючи ізомерні форми транс- та цис- (за De La Lastra, 2005) [170]

Незважаючи на те, що ресвератрол був відкритий ще наприкінці 1930-х років, активний науковий інтерес до цієї сполуки сформувався значно пізніше. Лише на початку 1992 року, у контексті опису «французького парадоксу», ресвератрол привернув пильну увагу дослідників [172, 173]. Саме тоді було запропоновано гіпотезу, що біологічно активні поліфеноли, а не лише етанол, можуть відігравати суттєву роль у зниженні ССР. Подальші експериментальні та клінічні дослідження розширили уявлення про ресвератрол як плейотропну молекулу, здатну впливати на запальні, оксидативні та ендотеліальні механізми атерогенезу.

На теперішній час в реєстрі ClinicalTrials.gov задокументовано понад дві сотні клінічних досліджень, присвячених оцінці клінічної ефективності ресвератролу, з яких значна частина вже завершена. Серед них 24 дослідження спрямовані на вивчення його протизапального потенціалу. Така кількість завершених і триваючих досліджень свідчить про стійкий науковий інтерес до ресвератролу як біологічно активної сполуки, здатної впливати на ключові механізми, що лежать в основі, зокрема, постменопаузального метаболічного синдрому, включно із запаленням,

оксидативним стресом, ендотеліальною дисфункцією та остеодисметаболічними порушеннями.

Ресвератрол – 3,4,5-тригідрокси-транс-стильбен володіє безліччю терапевтичних переваг, включаючи протизапальний, антиоксидантний, кардіопротекторний, антитромбоцитарний, гіполіпідемічний, імуномодулюючий, антиканцерогенний, гепатопротекторний та нейропротекторний ефекти [174–177]. Поліфункціональність біологічної дії ресвератролу пов'язана з його впливом на широкий спектр сигнальних каскадів на різних етапах клітинної регуляції, при цьому провідна роль у реалізації його протизапальних та цитопротекторних ефектів належить пригніченню активації NF-κB, який виступає одним із головних транскрипційних регуляторів хронічного запалення [178, 179]. Крім того, у багатьох дослідженнях повідомляється, що ресвератрол регулює запальні реакції через такі сигнальні шляхи, як шлях метаболізму арахідонової кислоти [179], MAPK [180] та AP-1 [181].

Відомо, що у патогенезі ССЗ ключову роль відіграє ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) як один з основних компонентів РААС, активація якого призводить до підвищеного утворення ангіотензину II [182]. Останній, у свою чергу, стимулює судинну активність НАДФН-оксидази, що супроводжується надмірною продукцією активних форм кисню та розвитком оксидативного стресу [183, 184]. Здатність ресвератролу пригнічувати активність АПФ, впливати на сигнальні каскади, що контролюють біосинтез NO, а також гальмувати процеси вільнорадикального окислення (ВРО), обґрунтовує доцільність його розгляду як потенційного засобу кардіопротекторної дії [185–187].

Активація NAD⁺-залежної деацетилази сіртуїн-1 (SIRT1) є одним із провідних механізмів, через які ресвератрол реалізує свою ендотеліопротекторну дію. Зокрема, бере участь в деацетиляції ендотеліальної NO-синтази (eNOS), що підвищує вивільнення NO та сприяє вазодилатації та зниженню судинного опору, забезпечуючи непрямий

антигіпертензивний та антиатерогенний ефект [188]. Крім того, ресвератрол опосередковано підвищує експресію та активність 5'-аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (AMPK) через SIRT1-залежні механізми. Активованій AMPK фосфорилує коактиватор 1-альфа рецептора гамма, активованого проліфераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α), який взаємодіє з пероксисомним проліфератор-активованим рецептором гамма (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) і функціонує як транскрипційний коактиватор [189–191]. Це сприяє мітохондріальному біогенезу шляхом активації ядерних дихальних факторів Nrf-1 та Nrf-2, покращуючи енергетичний метаболізм кардіальних клітин, що, у свою чергу, сприяє вазодилатації та поліпшенню функції міокарда [192]. У дослідженні Haiyan Li та співавторів (2022) було показано, що ресвератрол здатний знижувати оксидативний стрес у кардіоміоцитах через активацію сигнального шляху AMPK/SIRT1-FOXO1, що сприяє індукції аутофагії та, відповідно, забезпечує виражений кардіопротекторний ефект при ішемії та реперфузійному пошкодженні міокарда [193].

Згідно з сучасними літературними даними, ресвератрол здатний індукувати механізми прозапальної сигналізації за участі NF- κ B. NF- κ B – ключовий транскрипційний фактор, який регулює експресію понад 150 генів, пов'язаних із запаленням, оксидативним стресом та апоптозом. Сімейство транскрипційних факторів NF- κ B включає: NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/p100), p65 (RelA), RelB та c-Rel (194). NF- κ B зазвичай існує в цитоплазмі в неактивній формі та взаємодіє з інгібіторами κ B (I κ B), включаючи I κ B α та I κ B β , а його активація спричиняє продукцію прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-6), молекул адгезії (VCAM-1, ICAM-1) та ферментів, що генерують активні форми кисню (iNOS, COX-2) [195–197]. Зокрема ресвератрол опосередковано деацетилює p65-субодиницю NF- κ B через SIRT1, що призводить до зменшення експресії TNF- α , IL-6, iNOS і VCAM-1 у ендотелії та кардіоміоцитах. Дані

механізми забезпечують зменшення активності хронічного низькоінтенсивного запалення, покращуючи ендотеліальну функцію, запобігаючи прогресуванню ремоделювання міокарда за рахунок антифібротичних властивостей.

Крім того, ресвератрол послаблює запальні реакції, впливаючи на MAPK-залежні шляхи передачі сигналу, які відіграють важливу роль у різних біологічних процесах, включаючи проліферацію та диференціацію клітин, апоптоз, запалення та клітинну стресову реакцію. MAPK – це сімейство стрес-індукованих кіназ: c-Jun N-кінцева кіназа (JNK), позаклітинно-сигнально-регульована кіназа (ERK), Big MAP-кіназа (BMK) та протеїнкіназа p38 [198]. Пряме зменшення ROS ресвератролом опосередковано знижує стимуляцію MAPK-залежних шляхів стресу, оскільки ROS є сильними індукторами JNK/p38. В результаті знижується AP-1-залежна експресія цитокінів (TNF- α , IL-6). Зокрема, ресвератрол, діючи через MAPK, продемонстрував захисний ефект на гангліозні клітини сітківки, запобігаючи апоптозу, індукованому *in vitro* перекисом водню [199]. Крім того, пригнічення NF- κ B корелювало з гальмуванням сигналізації за AP-1-шляхом, забезпечуючи антиканцерогенний та протизапальні ефекти [200]. За даними дослідження Donnelly L.E. та співавторів, проведеного *in vitro*, виявлено, що інгібуючий ефект цього фітоалексину є більшим, ніж у глюкокортикостероїду дексаметазону, через пригнічення транскрипції NF- κ B та AP-1, а також зв'язування білок-залежного циклічного аденозинмонофосфатного комплексу (цАМФ) [201].

Реалізація зазначених механізмів за рахунок пригнічення NF- κ B-залежної прозапальної сигналізації супроводжується зменшенням експресії розчинної форми ST2, що, у свою чергу, сприяє зниженню рівня ХСЗ. Додатково, активація ресвератролом SIRT1 та AMPK асоціюється зі зменшенням оксидативного стресу та пригніченням механічно індукованої експресії ST2, що дозволяє зберігати кардіопротекторний потенціал

IL-33/ST2L-опосередкованої сигналізації [202]. У сукупності це створює умови для відновлення балансу між захисними та патогенними компонентами осі IL-33/ST2, що має суттєве значення для обмеження ремоделювання міокарда та сповільнення прогресування СН [203,204].

Поряд із цим, ресвератрол пригнічує NF-κB-опосередковану транскрипційну активність RANKL, зменшуючи прозапальну стимуляцію остеокластогенезу, а також сприяє підвищенню експресії остеопротегерину, що зсуває баланс системи RANKL/RANK/OPG у бік антирезорбтивної дії [205, 206]. Завдяки здатності модулювати естроген-залежні сигнальні шляхи, ресвератрол частково відтворює протективний вплив естрогенів на кісткову тканину, що набуває особливої клінічної значущості у жінок в постменопаузальному періоді [207].

Таким чином, в умовах постменопаузи, артеріальної гіпертензії та підвищеного серцево-судинного ризику комплексний вплив ресвератролу може розглядатися як патогенетично обґрунтований механізм поєднаної кардіо- та остеопротекції, реалізований, зокрема, через блокування прозапальної сигналізації.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖУВАНИХ ОСІБ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежуваних осіб.

Дослідження проводилось на базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Навчально-наукового медичного інституту ПДМУ, яка розташована на базі КП "3-я міська клінічна поліклініка Полтавської міської ради". Протокол дослідження затверджений засіданням комісії з питань біомедичної етики (протокол засідання № 208 від 22.09.2022 року) та проблемною комісією з терапевтичних дисциплін (протокол засідання № 3 від 11.10.2022 року) за стандартною процедурою. Для вирішення сформульованих завдань був розроблений дизайн дослідження, згідно нормативно-правового регулювання проведення клінічних випробувань (Good Clinical Practice, GCP).

При виконанні роботи керувались принципами і засадами, згідно Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конвенції ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Токійської декларації Всесвітньої медичної асамблеї, вимогам Міжнародних рекомендацій з проведення медико-біологічних досліджень, наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики» та наказом №110 від 14.02.2012 р. та № 2837 від 09.12.2020 р. «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення і на присутність або участь учасників освітнього процесу».

Перед початком дослідження всі пацієнти були проінформовані та ознайомлені з етапами клінічного дослідження. Після отримання вичерпних відповідей на всі питання, що цікавлять пацієнта, та отримання згоди, було підписано «Форму інформованої згоди» (додаток Б). На будь-якому з етапів дослідження пацієнт мав змогу добровільно відмовитись від участі за власним бажанням.

З метою попереднього скринінгу з 2022 по 2024 роки проведено крос-секційне дослідження за участю 425 жінок постменопаузального періоду з оцінкою МЩКТ. Найбільш частою патологією у жінок періоду постменопаузи було зниження МЩКТ та АГ. Встановлено, що АГ була діагностована у 85% обстежених жінок періоду постменопаузи. Зниження МЩКТ виявлено у 74,7% жінок, з яких остеопенія I ступеня реєструвалася у 21,8%, II ступеня — у 16,9%, III ступеня — у 18,6%, тоді як остеопороз було встановлено у 17,4% випадків.

Для залучення пацієнтів до обстеження були розроблені відповідні критерії.

Критерії включення:

- наявність підписаної інформованої згоди пацієнта;
- вік 45-55 років;
- проживання на території м. Полтава та Полтавської області;
- жіноча стать;
- наявність менопаузи (1-4 роки);
- верифікований діагноз АГ (I-II ступеню, I-II стадії);
- зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що відповідають критеріям остеопенії I-III ступеню.

Критерії виключення:

- встановлені некоронарогенні захворювання міокарда (міокардит, кардіоміопатія);
- діагностовані вроджені або набуті вади серця;

- порушення ритму або провідності з супутніми гемодинамічними розладами (екстрасистолії, пароксизмальні тахікардії, фібриляція/тріпотіння передсердь, АВ блокада 2 та 3 ступенів);
- ендокринні захворювання, хвороби системи крові, системні захворювання сполучної тканини;
- діагностоване хронічне обструктивне захворювання легень;
- порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ менше 60 мл/хв), печінки.
- верифіковані онкологічні захворювання;
- аномальні маткові кровотечі, ендометріоз, запальні захворювання органів малого таза;
- поліпи ендометрія та значні міюми матки;
- запальні захворювання кишківника (ЗЗК): хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт;
- гормональна терапія;
- штучна рання менопауза;
- ВІЛ/СНІД;
- алкогольна або наркотична залежність;
- непереносимість або алергічна реакція на ресвератрол, мікрокристалічну целюлозу, виноград, червоне вино або чорницю;
- участь в інших клінічних дослідженнях.

Критеріями верифікації АГ були показники, затверджені Наказом МОЗ України №1581 від 12.09.2024 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» та «Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» [208], а також на основі рекомендацій Міжнародного товариства гіпертензії (ISH), Європейської ниркової асоціації (ERA) [209] та Європейського товариства кардіологів (ECS) [210].

Верифікація ступеню АГ проводилась із урахуванням даних добового моніторування, який здійснювався веденням щоденника моніторингу АТ, протягом 3-ох місяців, виданого на початку дослідження, з реєстрацією тиску кожні 3 дні, та офісного вимірювання АТ, згідно з рекомендаціями ECS, та результатами оцінки стадії ураження органів-мішеней [37, 210].

Діагноз СН встановлювали згідно з Рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування ХСН (2024) та керівництва АНА/ACC/HFSA з лікування СН 2022 [5, 37].

Під час скринінгу відібрано 88 досліджуваних осіб з АГ I - II стадії та I - II ступеню в період постменопаузи (1 – 4 роки) та наявністю остеопенії I – III ступеню. Усі учасники дослідження жіночої статі віком від 45 до 55 років були мешканцями м. Полтави та Полтавської області. Дослідження тривало протягом 3-ох місяців та супроводжувалось оцінкою стану відповідно до стандартів ведення пацієнтів із АГ та СН.

Клініко-демографічна характеристика пацієнтів представлена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Клініко-демографічна характеристика досліджуваних жінок у
постменопаузі

Показник	Абс. число або $M \pm SD$	%
Жінки	88	-
Вік	52,1±2,57	-
Тривалість постменопаузи	2,3±1,2	-
Наявність АГ I стадія	84	95,5%
Наявність АГ II стадія	4	4,5%
Нормальна маса тіла (ІМТ – 18,5 – 24,9 кг/м ²)	25	28,5%
Надлишкова маса тіла (ІМТ – 25 – 29,9 кг/м ²)	33	37,5%
Ожиріння I ступеня (ІМТ – 30 – 34,9 кг/м ²)	20	22,7%
Ожиріння II ступеня (ІМТ – 35 – 39,9 кг/м ²)	10	11,3%

Комплексне обстеження пацієнтів до етапу рандомізації включало в себе клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження. Клінічні методи включали збір скарг, даних анамнезу, систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), масу тіла, антропометрію з розрахунком ІМТ.

Лабораторні обстеження включали загальний аналіз крові, біохімічні показники крові (ліпідограма, печінкові ферменти, білірубін, сечова кислота), коагулограму (фібриноген), оцінку кальцієво-фосфорного обміну (кальцій іонізований, магній, фосфор, лужна фосфатаза, вітамін D (25(OH)D загальний) та оцінку стану репродуктивної системи (ФСГ). Дані лабораторних досліджень пацієнтів наведені у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Дані лабораторного обстеження досліджуваних жінок у
постменопаузі

Показник	Од.вим.	M \pm SD	Референсні значення
ФСГ	мМО/мл	65,93 \pm 32,79	Постменопауза: 25.8 - 134.8
Кальцій іонізований	ммоль/л	1,29 \pm 0,04	1,13 - 1,35
25(OH)D загальний	нг/мл	27,02 \pm 9,32	Достатній рівень: 30,0 — 54,1 Недостатність: 20,0 – 30,0 Дефіцит: < 10
ХС загальний	ммоль/л	6,37 \pm 1,10	< 5,77
ХС ЛПНЩ	ммоль/л	4,12 \pm 1,01	< 3,24
ХС ЛНДНЩ	ммоль/л	0,61 \pm 0,31	< 0,78
ХС ЛПВЩ	ммоль/л	1,60 \pm 0,38	1,0 - 2,1
ТГ	ммоль/л	1,41 \pm 0,85	< 2,3
Коефіцієнт атерогенності	ум.од	3,21 \pm 1,21	< 2,39
Фібриноген	г/л	3,10 \pm 0,48	2,0 - 4,0

Інструментальні дослідження включали ультразвукову денситометрію та еходопплеркардіографію (ЕхоКГ), електрокардіографію

(ЕКГ). Дані ультразвукового дослідження хворих представлені у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Дані ультразвукового обстеження досліджуваних жінок у
постменопаузі, $M \pm SD$

Показник/група	Од.вим.	Група дослідження (n=88)	Група здорових осіб (n=20)
T-score	ум. од.	-1,77±0,42	0,4±0,32*
Z-score	ум. од.	-1,27±0,52	0,2±0,23*
SOS	м/сек	3995,57±40,55	4235±43,55
ФВ	%	62,18±6,46	61,04±3,75*
V_E	м/с	45,33±10,72	64,0±0,07*
Е/А (співвідношення фаз трансмітрального кровотоку)	ум. од.	0,88±0,27	1,61±0,22*
e' мітрального кільця	ум. од.	7,39±1,90	12,45±1,25*
Е/ e'	ум. од.	6,39±1,71	5,3±1,65*
IVRT	мс.	107,75±27,21	81,31±8,15*

Примітка: * - достовірна різниця між даними групи дослідження та групи здорових осіб до лікування ($p < 0,05$)

За допомогою ЕхоКГ вивчали показники центральної гемодинаміки для виявлення систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ. Згідно з результатами ЕхоКГ, усі досліджувані особи мали збережену фракцію викиду (ФВ) ЛШ, більшу за 50%. Оцінюючи діастолічну дисфункцію встановлено, що 68,2% (60 осіб) мали відхилення за типом порушення релаксації (І тип), 6,8% (6 осіб) — за типом псевдонормального наповнення (ІІ тип), та у 25% (22 осіб) реєстрували збережену діастолічну функцію, яку верифікували згідно рекомендацій ASE (American Society of Echocardiography) [211].

За результатами ЕКГ, окрім порушень процесів реполяризації міокарда (у 38,5% обстежених) та електрокардіографічних ознак гіпертрофії міокарда ЛШ (у 27,3% випадків), інших патологічних змін не виявлено, у 34,2% пацієнтів показники ЕКГ відповідали віковій нормі.

Оцінка 10-річного ризику фатальних та нефатальних ССП здійснювали з використанням шкали SCORE2 для країн дуже високого ризику показників смертності від ССЗ [212]. Згідно з оцінкою за шкалою SCORE2, у 38,6% обстежених осіб було встановлено помірний серцево-судинний ризик, при якому 10-річний ризик смертності становив 2,5–7,5%. Високий ризик виявлено у 40,9% пацієнтів, тоді як дуже високий серцево-судинний ризик зафіксовано у 20,5% обстежених. Дані відображено графічно на рис. 2.1.

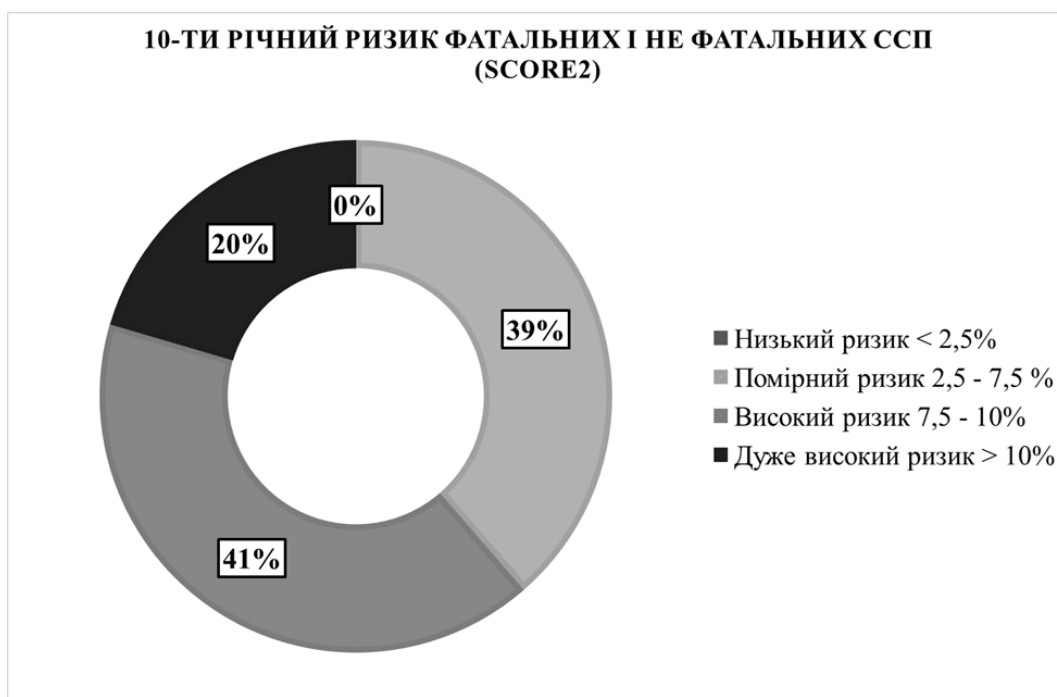


Рис. 2.1. Ризики фатальних та не фатальних серцево-судинних подій SCORE2.

За результатами ультразвукової денситометрії верифікували зниження МЦКТ, що відповідає критеріям остеопенії I – III ступеню [213, 214]. У 26,1% обстежуваних встановлено остеопенію I ступеня, у 36,4% пацієнтів зареєстровано остеопенію II ступеня, у 37,5% пацієнтів – остеопенію III ступеня. Дані відображено графічно на рис. 2.2.

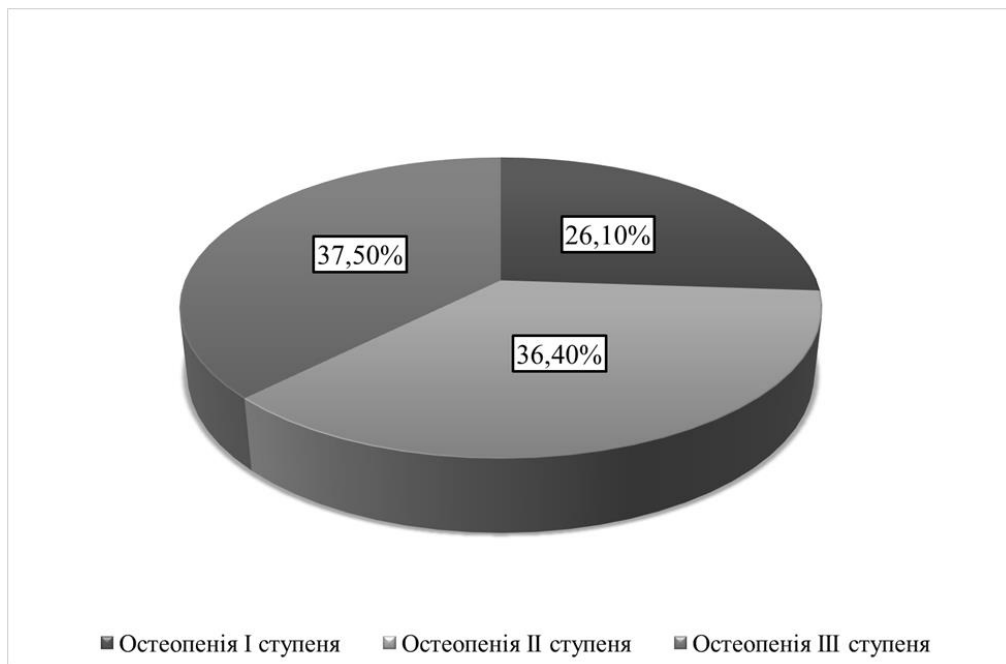


Рис. 2.2. Стан МЦКТ досліджуваної групи жінок.

Одночасно з проведенням ультразвукової денситометрії застосовано комп'ютеризовану модель FRAX для оцінки 10-річного ризику основних остеопоротичних переломів та переломів стегна [215–217]. Встановлено, що 97,7% пацієнтів мають високий 10-річний ризик основних остеопоротичних переломів, у 2,37% пацієнтів зареєстровано помірний ризик. Оцінюючи 10-річний ризик переломів стегна, у 68,2% обстежуваних встановлено низький ризик за шкалою, а у 31,8% пацієнтів – помірний ризик переломів.

2.2. Дизайн дослідження

Після проведення попереднього скринінгу 425 осіб, виконання базового обстеження, було відібрано 108 пацієнтів жіночої статі, серед яких 88 жінок віком від 45 до 55 років у періоді ранньої постменопаузи (1 – 4 роки) з АГ I-II стадії I-II ступеню, мешканців Полтавського регіону України, та 20 практично здорових жінок репродуктивного віку (32 - 41 рік). Після підписання інформованої згоди було проведено відкрите рандомізоване контрольоване дослідження у паралельних групах за участю 88 пацієнтів,

які розподілені на дві групи: група дослідження (55 осіб) та група порівняння (33 особи). 20 практично здорових осіб склали групу контролю.

Жінкам протягом трьох місяців було призначено стандартну антигіпертензивну терапію, згідно з УКПМД «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» 2024 року [208], а також на основі рекомендацій ISH та ERA [209], ECS [210]. Крім антигіпертензивних лікарських засобів, для нормалізації МЦКТ призначено супровідну терапію препаратами кальцію та вітаміну Д, згідно з рекомендацій Ендокринного товариства 2019 року [218], Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААСЕ) та Американського коледжу ендокринології (АСЕ) 2020 року [219].

Антигіпертензивна терапія включала: інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатор рецептора ангіотензину (іАПФ/БРА) (периндоприл 5-10 мг / валсартан 80-160 мг 1 раз на день) та бета-блокатор (бісопролол 2,5 – 5 мг 1 раз на день) з одночасним прийомом комбінованого препарату кальцій карбонату 500/400 мг по 1 таблетці 2 рази на день в комплексі з холекальцеферолом 4000 МО по 1 таблетці 1 раз на день.

Пацієнтам групи дослідження додатково до стандартного лікування призначено транс-ресвератрол у дозі 2 капсули на прийом (250 мг x 2=500 мг) 1 раз на добу per os, зранку з одночасним споживанням їжі, що містить жир, запиваючи питною водою. Пацієнти групи порівняння приймали стандартну терапію у попередньому обсязі.

Результати лікування оцінювали через 3 місяці шляхом проведення повторного лабораторно-інструментального обстеження у зазначеному обсязі. Протягом усього періоду обстеження та лікування ускладнень, побічної дії, алергічних реакцій та гіперчутливості до лікарських засобів у пацієнтів досліджуваних груп не виявлено. Дизайн дослідження наведений на рисунку 2.3.

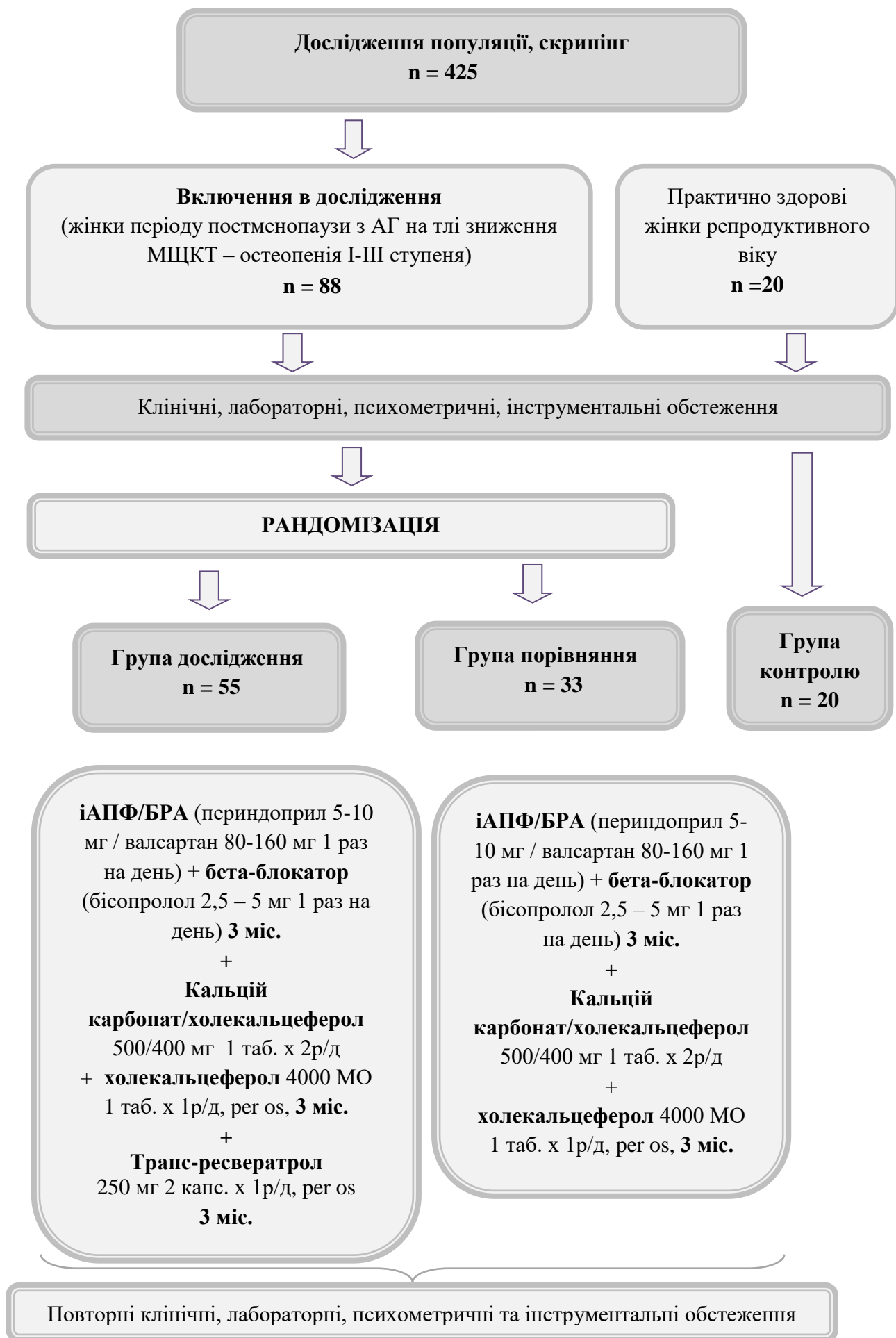


Рисунок 2.3. Дизайн дослідження

2.3. Методи дослідження

З метою виконання поставлених у роботі завдань, пацієнтам досліджуваних груп перед та по закінченню трьохмісячного періоду лікування було проведено клінічні, лабораторні та інструментальні обстеження. Клінічні методи включали збір скарг, даних анамнезу, фізикальне обстеження (реєстрація маси тіла та зросту з подальшим розрахунком ІМТ, вимірювання АТ).

Лабораторні обстеження включали оцінку ліпідного профілю (загальний ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, коефіцієнт атерогенності), рівень фібриногену крові (ФГ), оцінку кальцієво-фосфорного обміну (кальцій іонізований, магній, фосфор, лужна фосфатаза, вітамін D (25(OH)D загальний), паратгормон), оцінка стану репродуктивної системи (ФСГ), ферментативні та пігментні маркери гепатобіліарної функції (АЛТ, АСТ, ГГТ, загальний, прямий та непрямий білірубін), а також метаболічний показник пуринового обміну (сечова кислота). Також, визначали маркери резорбції та регуляції остеокластів (RANKL, OPG), біомаркери міокардіального стресу, фіброзу та гемодинамічного навантаження (ST2, IL-33, NT-proBNP).

Інструментальні дослідження включали ЕхоКГ та ультразвукову денситометрію. Оцінка ризиків серцево-судинних подій проводилася за допомогою шкали SCORE2. Для оцінки ризиків низькотравматичних переломів використовували комп'ютеризовану модель FRAX. Психометричні методи обстеження включали тест MoCA, опитувальники EQ-5D-3L та MENQOL.

Антропометричні обстеження з розрахунком ІМТ проводили за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (в кг)} / \text{зріст (в м}^2\text{)}$. Отримані дані інтерпретували згідно критеріїв (ВООЗ), показниками надлишкової маси тіла вважали ІМТ $>25 \text{ кг/м}^2$ та $<29,9 \text{ кг/м}^2$, критерієм ожиріння – ІМТ $>30 \text{ кг/м}^2$, відповідно ожиріння I ступеня: $30,0\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$, ожиріння II ступеня: $35,0\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$, ожиріння III ступеня (морбідне): $\geq 40,0 \text{ кг/м}^2$ [220].

Артеріальний тиск при щомісячних візитах вимірювали за допомогою механічного тонометра Microlife BP AG 1-30 (Швейцарія), після 5-хвилинного відпочинку, аускультативним методом. Методика вимірювання базувалася на рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском [221]. Кожному пацієнту було видано щоденник АТ для домашнього моніторингу показників вранці та ввечері (додаток В).

Лабораторні обстеження, які включали оцінку ліпідного профілю, стан кальцієво-фосфорного обміну, гепатобіліарної системи, пуринового обміну, рівень фібриногену, сечової кислоти, ФСГ, здійснювали у сертифікованій (ДСТУ ISO 10012:2005) клініко-діагностичній лабораторії Приватного підприємства Медична лабораторія «Аналітика» (<https://analitika-lab.com.ua/>). Для дослідження використовували гепаринізовану венозну кров пацієнтів. Отримані зразки піддавали центрифугуванню з подальшим виділенням плазми та клітинної фракції. Забір крові проводили з кубітальної вени у стерильних умовах згідно з уніфікованими клініко-лабораторними рекомендаціями, вранці, натще та до початку прийому лікарських засобів.

Автоматизований клінічний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули проводили на гематологічному аналізаторі SYSMEX XN-550 (Sysmex, Японія) методом електричної імпедансної цитометрії у поєднанні з флуоресцентною проточною цитометрією. Рівень фібриногену визначали коагуляційним методом за Клаусом на коагулометрі COAG L (Diagon Ltd, Угорщина) у цитратній плазмі з фотометричною реєстрацією часу формування фібринового згустку. Концентрацію ФСГ та 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові визначали методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (ECLIA) на аналізаторі Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Німеччина). Рівень паратгормону визначали методом твердофазного хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі IMMULITE 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics, США). Іонізований

кальцій визначали потенціометричним методом із застосуванням іонселективних електродів на аналізаторі 9180 Electrolyte Analyzer (Roche Diagnostics, Switzerland). Біохімічні показники (магній, фосфор, лужна фосфатаза, АЛТ, АСТ, ГГТ, фракції білірубину, ззагального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, сечова кислота) визначали фотометричними ензиматичними методами на автоматичному біохімічному аналізаторі ВА-400 (BioSystems S.A., Іспанія).

Кількісне визначення вмісту біомаркерів у сироватці крові виконувалося на базі сертифікованої лабораторії НДІ ГІОРПФ ПДМУ методом сендвіч-імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів Human NT-proBNP (N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide); Human ST2 (Syntenin 2); Human IL-33 (Interleukin-33); Human TNFSF11/RANKL (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11); Human OPG (Osteoprotegerin) (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. (FineTest), Ухань, Китай).

Забір крові проводився з ліктьової вени, натщесерце у вакуумні пробірки для сироватки крові з гелем BD Vacutainer® Plastic SST™ II Едванс (Becton Dickinson Int., США) об'ємом 8,5 мл, що містили активатор згортання діоксид кремнію (SiO₂). Після забору пробірки 4-5 разів плавними рухами перевертали вверх-вниз для перемішування з активатором згортання та витримували у вертикальному положенні при кімнатній температурі протягом 30 хвилин до повного згортання крові. Після цього пробірки центрифугували при кімнатній температурі на швидкості 3000 об./хв протягом 15-20 хвилин. Сироватку, що відділилась, аліквотували – розливали в 5 мікропробірок типу Епендорф (Votcraft, Україна) об'ємом 1,5 мл, відповідно до кількості наборів. Зразки сироватки зберігали при температурі –80 °С до моменту проведення аналізу. Повторні цикли заморожування-розморожування не допускалися. Отримані зразки сироватки характеризувалися прозорістю та відсутністю ознак гемолізу, хільозу й бактеріального контамінаційного процесу.

Перед початком проведення дослідження пробірки зі зразками сироватки піддавалися пасивному розморожуванню при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Концентрацію біомаркерів у сироватці крові визначали за стандартними методиками відповідно до інструкцій виробника. Інтерпретацію отриманих результатів проводили з використанням мікропланшетного фотометра для імуноферментного аналізу LabLine-026 (West Medica Produktions-und Handelss-GmbH, Австрія).

Принцип визначення NT-proBNP, ST2, IL-33, RANKL, OPG зазначені у листі-вкладенні до наборів реагентів виробництва фірми (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. (FineTest), Ухань, Китай) та представлені у додатку Г.

ЕхоКГ проводили за допомогою ультразвукового сканеру Chison SONOBOOK 8 (м. Усі, провінція Цзянсу, Китай). Дослідження проводилось застосуванням М-режиму, В-режиму, режиму імпульсного доплера (PW), постійно-хвильового доплера (CW) та тканинного доплерівського режиму (TDI) фазованим датчиком 2,5 МГц згідно з рекомендаціями Американського та Європейського товариства ехокардіографії [222, 223]. Оцінювали такі параметри: кінцево-систоличний розмір (КСР) лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ, кінцево-систоличний об'єм (КСО) ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ, індекс маси міокарда ЛШ (iММЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) і задньої стінки (ЗС) ЛШ у діастолу, відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ. Діастолічну функцію ЛШ вивчали за даними оцінки співвідношення швидкості раннього (Е) та пізнього (А) діастолічного наповнення ЛШ (Е/А) та співвідношення швидкості Е до швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапану (e') у дану фазу серцевого циклу (Е/e'), а також, за часом уповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) та часом ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT). На основі ехокардіографічних показників визначали типи

діастолічної дисфункції: тип з порушенням релаксації (I тип), псевдонормальний тип (II тип) та рестриктивний тип (III тип) [211].

Гіпертрофію міокарда ЛШ діагностували при значенні іММЛШ більше 115 г/м^2 у чоловіків та 95 г/м^2 – у жінок [224]. Для оцінки типу ремоделювання міокарда визначали ВТС ЛШ за стандартною формулою: $\text{ВТС ЛШ} = (\text{товщина МПШ} + \text{товщина ЗСЛШ}) / \text{КДР ЛШ}$. На підставі значень іММЛШ і ВТС за А. Ganau виділяли такі геометричні типи ремоделювання ЛШ: нормальна геометрія ЛШ – іММЛШ в межах норми і ВТС менше 0,42; концентричне ремоделювання ЛШ – іММЛШ в межах норми і ВТС більше 0,42; концентрична гіпертрофія ЛШ – іММЛШ більше норми і ВТС більше 0,42; ексцентрична гіпертрофія ЛШ – іММЛШ більше норми і ВТС менше 0,42 [224].

Для скринінгової оцінки стану МЦКТ використовували метод ультразвукової денситометрії на апараті Sunlight MiniOmni (BeamMed, Ізраїль), з використанням датчика для променевої кістки, яка має губчасту структуру. Результати вимірювання оцінювали за такими показниками:

- T-score – число стандартних відхилень (SD) від пікової кісткової маси здорових осіб;

- Z-score – число стандартних відхилень (SD) від середньої кісткової маси здорових осіб того ж віку, статі та раси

- SOS – швидкість проходження ультразвуку в кістковій тканині, виражена у метрах за секунду (м/с);

Отримані показники МЦКТ оцінювали згідно критеріям BOO3 (225):

- збережена МЦКТ (МЦКТ вище за $-1,0 \text{ SD}$);

- остеопенія I ступеню (зниження МЦКТ на $> 1,0 \text{ SD}$ і $< 1,5 \text{ SD}$ від референтного значення);

- остеопенія II ступеню (зниження МЦКТ на $> 1,5 \text{ SD}$ і $< 2,0 \text{ SD}$ від референтного значення);

- остеопенія III ступеню (зниження МЦКТ на $> 2,0 \text{ SD}$ і $< 2,5 \text{ SD}$ від референтного значення);

– остеопороз (зниження МЩКТ на $> 2,5$ SD від референтного значення).

За допомогою комп'ютеризованого інструменту FRAX для регіону Україна кожному пацієнту розраховували 10-річний ризик будь-якого остеопоротичного перелому та переломів стегна (<https://www.fraxplus.org/uk/calculation-tool>). Отримані значення інтерпретували з урахуванням таких градацій: показник $<1\%$ розцінювали як дуже низький ризик перелому, $1-3\%$ — як помірний ризик, понад 3% — як високий ризик, а значення $> 10\%$ — як дуже високий ризик розвитку перелому стегна протягом наступних 10 років [216, 217].

З метою оцінки 10-річних ризиків фатальних та нефатальних ССП застосовано валідовану шкалу SCORE2 для регіону Україна (<https://heartscore.escardio.org/Calculate/quickcalculator.aspx?model=veryhigh>). Модель включає такі фактори ризику, як вік, стать, систолічний артеріальний тиск, загальний холестерин та статус куріння. Дані пацієнтів були введені у калькулятор SCORE2 для розрахунку індивідуального ризику у відсотках, з подальшою стратифікацією на низький, помірний, високий та дуже високий ризик, згідно з рекомендаціями ESC.

Категорії ризику за SCORE2 інтерпретували таким чином:

- Низький ризик — $< 2,5\%$
- Помірний ризик — $2,5 - < 7,5\%$
- Високий ризик — $7,5 - 10\%$
- Дуже високий ризик — $\geq 10\%$ [212].

З метою виявлення легких когнітивних порушень використовували тест МоСА, який є стандартизованим скринінговим інструментом для оцінки основних доменів когнітивного функціонування (пам'ять, увага, мова, виконавчі функції, орієнтація, зорово-просторові навички). Максимальна кількість балів становить 30, при цьому показник 26 балів і вище розглядається як норма когнітивного функціонування, $18-25$ балів —

легке когнітивне порушення, 10–17 балів — помірна когнітивна дисфункція, <10 балів — важка когнітивна дисфункція (деменція) (додаток Д) [226, 227].

Оцінку якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, проводили за допомогою опитувальника EQ-5D-3L (додаток Е). Методика включала два компоненти: EQ-5D-індекс, що відображає стан здоров'я за п'ятьма доменами (рухливість, самообслуговування, повсякденна діяльність, біль/дискомфорт, тривога/депресія), та EQ-5D-VAS — візуально-аналогову шкалу самооцінки загального стану здоров'я, де 0 балів відповідає найгіршому, а 100 — найкращому можливому стану здоров'я. Оцінку здійснювали з урахуванням валідованого популяційного коефіцієнта. Інтерпретацію значень EQ-5D-індексу проводили за умовною градацією:

- < 0 — стан гірший за смерть;
- 0 — еквівалент смерті;
- 0,01–0,49 — низька якість життя;
- 0,50–0,74 — помірно знижена якість життя;
- 0,75–0,89 — задовільна якість життя;
- 0,90–1,00 — висока якість життя.

Зменшення значень EQ-5D-індексу розцінювали як показник прогресування функціональних порушень та погіршення якості життя пацієнтів і використовували для комплексної оцінки клінічного перебігу захворювання та ефективності лікування [228].

Якість життя, пов'язану з менопаузою, оцінювали за допомогою опитувальника MENQOL, який містить 29 пунктів, об'єднаних у чотири домени: вазомоторний, психосоціальний, фізичний та сексуальний. Кожен пункт оцінюється за 7-бальною шкалою, де вищі бали відображають більшу вираженість симптомів та нижчу якість життя (додаток Є) [229, 230].

2.4. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Для визначення необхідного об'єму вибірки використовували номограму Альтмана [231, 232] з урахуванням рівня статистичної

потужності 80%, критичного рівня значущості $p \leq 0,05$ та очікуваного середнього розміру ефекту Коена ($d=0,5$). За результатами розрахунку залежно від набору досліджуваних показників мінімально необхідний обсяг вибірки становив від 24 до 69 осіб у кожній групі, що є достатнім для виявлення клінічно значущих відмінностей між групами при середньому розмірі ефекту.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням ліцензійних програм KyPlot (KyensLab Inc., версія 6.0), MedCalc (MedCalc Software Ltd., Бельгія) та Microsoft Office Excel 2003 для Windows XP. Для всіх видів аналізу відмінності даних вважали достовірними, якщо рівень значимості складав $p < 0,05$.

Для визначення нормальності розподілу даних застосовували метод Shapiro-Wilk (W). Дані статистичного аналізу залежно від виду розподілу представляли у вигляді $M \pm SD$, де M – середнє значення, а SD – стандартне відхилення, або у вигляді медіана (Me) та міжквартильний інтервал ($Q1; Q3$), де $Q1$ та $Q3$ – перший та третій квартилі, відповідно. Для порівняння даних обстеження пацієнтів до і після лікування застосовували парний t -критерій Стьюдента при нормальному розподілі, або U -критерій Манна-Уїтні, при розподілі даних, який відрізнявся від нормального. Для порівняння даних між досліджуваними групами використовували парний t -критерій Стьюдента для пов'язаних груп (при нормальному розподілі даних) та тест Стіла-Двасса (непараметричний аналог діапазонного тесту Тьюкі). Взаємозв'язки між показниками оцінювались за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена – при розподілі, відмінному від нормального. Сила кореляційного зв'язку інтерпретувалась як слабка при $r = < 0,3$, помірна при $r = 0,3-0,7$ та сильна при $r = > 0,7$. Після відбору значущих маркерів застосовували покроковий регресійний аналіз для виявлення незалежних предикторів. Перевірка гіпотези про адекватність регресії проводилася за допомогою F -статистики Фішера. Для оцінки діагностичної значимості

кількісних ознак при прогнозуванні настанні певного явища використовувався метод аналізу кривої робочої характеристики приймача (ROC) з розрахунком площі під кривою з довірчим інтервалом 95%, чутливості та специфічності моделі. Оптимальне порогове значення кількісної ознаки визначали за найвищим показником індексу Юдена.

РОЗДІЛ 3.

ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ЖІНОК В ПЕРІОДІ ПОСТМЕНОПАУЗИ ЯК ПРЕДИКТОРА РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

3.1. Клініко-метаболічна характеристика жінок у періоді постменопаузи з артеріальною гіпертензією.

Досліджувані групи пацієнтів були репрезентативними та співставними за віком, тривалістю постменопаузи, рівнем АТ та ІМТ, що представлено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Характеристика досліджуваних груп, М±SD

Група / Показник	Група дослідження (n=55)	Група порівняння (n=33)	p-значення
Вік, роки	51,6±0,5	52,4±0,3	p=0,146
Тривалість постменопаузи, роки	2,2±0,2	2,3±0,1	p=0,575
ІМТ (кг/м ²)	29,9±1,2	27,8±0,6	p=0,118
Систолічний АТ, мм.рт.ст.	148,2±7,1	147,9±5,1	p=0,391
Діастолічний АТ, мм.рт.ст.	83,7±0,8	81,6±1,0	p=0,135

Оцінюючи рівні систолічного та діастолічного АТ, які представлено у табл. 3.1., нами не було виявлено статистично достовірних відмінностей між досліджуваними групами ($p > 0,05$).

Згідно з показниками, отриманими за допомогою опитувальника MENQOL, на початку дослідження у всій когорті відмічалися припливи, нічна пітливість, сухість шкіри, збільшення ваги, випадіння волосся, труднощі зі сном, зміна текстури/відтінку шкіри, що зумовило значно вищі бали фізичного та вазомоторного доменів. Деяко нижчими були середні бали з психосоціальної та сексуальної сфери.

Результати оцінки показників опитувальника MENQOL представлено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Показники доменів якості життя за опитувальником MENQOL досліджуваних груп, $M \pm SD$

Група / Показник	Група дослідження (n=55)	Група порівняння (n=33)
MENQL: вазомоторний домен	4,20±1,87	3,11±1,77
MENQL: психосоціальний домен	3,62±1,54	3,77±1,28
MENQL: фізичний домен	4,0±1,27	4,20±1,14
MENQL: сексуальний домен	3,62±1,78	2,89±2,0

За даними опитувальника EQ-5D-3L, перед початком терапії у пацієнтів групи дослідження значення EQ-5D-індексу складало 0,825 (0,755; 0,870), EQ-5D-VAS — 70 (60; 80), у групі порівняння — 0,825 (0,785; 0,845) та 70 (60; 70), відповідно. Статистично достовірних відмінностей між групами не встановлено ($p > 0,05$). Показники EQ-5D-індексу досліджуваних груп представлено на рис. 3.1.

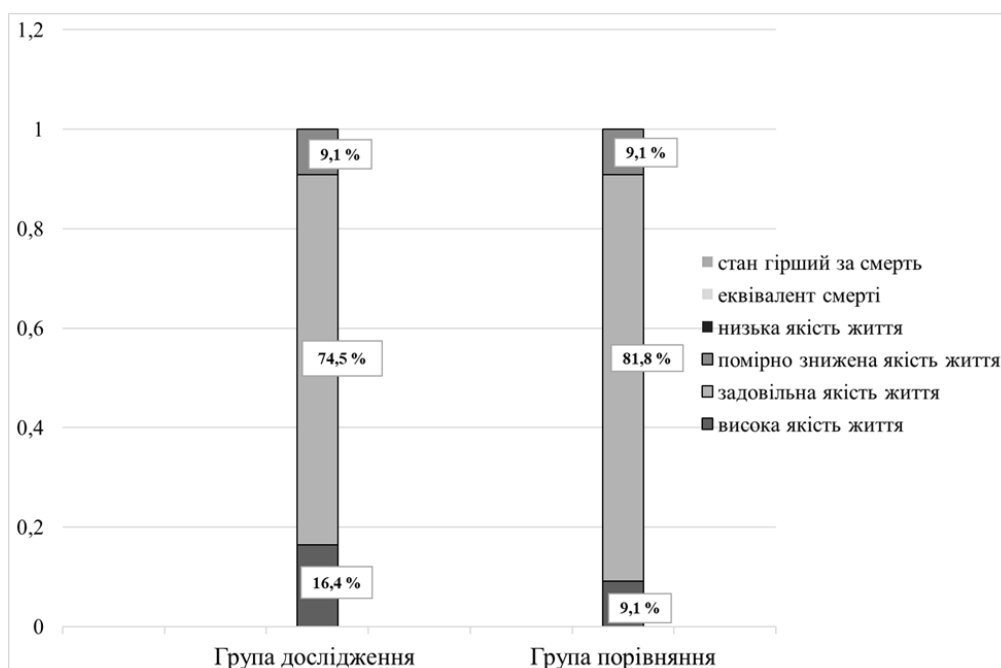


Рис. 3.1. Якість життя жінок досліджуваних груп за EQ-5D-індексом

За результатами скринінгу когнітивної функції за шкалою МоСА встановлено, що 20% учасників дослідження (18 осіб) мали збережений рівень когнітивної діяльності, тоді як у 80% (70 осіб) виявлено легку когнітивну дисфункцію. Помірної та вираженої когнітивної недостатності виявлено не було (рис.3.2). У пацієнтів контрольної групи показник був в межах референтних значень та становив 29 ± 1 бали.

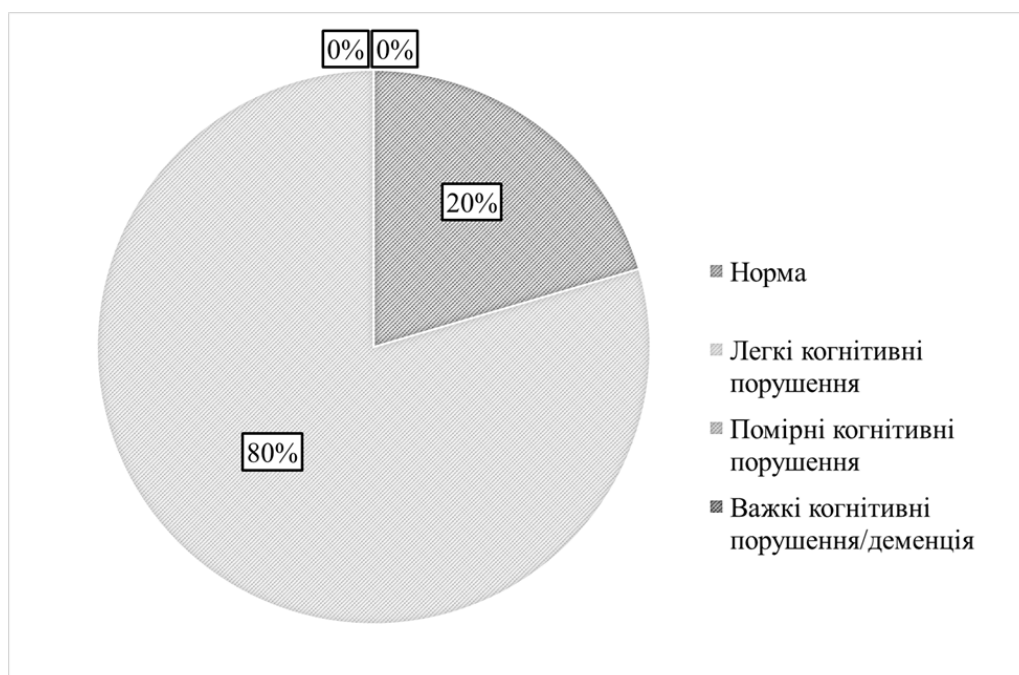


Рис. 3.2. Розподіл пацієнтів за результатами тесту МоСА

З метою дослідження метаболічних параметрів у жінок періоду постменопаузи були вивчені біохімічні показники ліпідного профілю. Дані представлені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Показники ліпідного профілю у жінок досліджуваних груп, Me (Q1;Q3)

Показник, одиниці виміру	Група дослідження (n=55)	Група порівняння (n=33)	p-значення
ХС загальний, ммоль/л	6,23 (5,79; 7,01)	6,14 (5,54; 7,23)	p=0,348
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,17 (3,75; 4,72)	3,9 (3,52; 4,8)	p=0,444
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,52 (0,38; 0,79)	0,58 (0,45; 0,69)	p=0,921

ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,54 (1,32; 1,72)	1,62 (1,33; 1,97)	p=0,836
Тригліцериди, ммоль/л	1,17 (0,89; 1,79)	1,28 (0,98; 1,51)	p=0,483
Коефіцієнт атерогенності, ум.од.	3,12 (2,55; 3,83)	2,94 (2,33; 3,89)	p=0,428

Встановлено, що у жінок досліджуваної когорти була виявлена дисліпідемія, що проявлялася підвищенням рівнів ХС загального, ХС ЛПНЩ та коефіцієнту атерогенності. Вірогідної різниці між досліджуваними групами за рівнями ліпопротеїнів не визначено ($p > 0,05$).

Аналізуючи кальцій-фосфорний обмін за усіма досліджуваними показниками, вірогідних відмінностей не визначалося, що підтверджує належність пацієнтів до однієї когорти (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Показники кальцій-фосфорного обміну у досліджуваних групах

Показник, одиниці виміру	Статистичний показник	Група дослідження (n=55)	Група порівняння (n=33)	p-значення
Кальцій іонізований, ммоль/л	M±SD	1,29±0,04	1,28±0,04	p=0,586
Магній, ммоль/л		0,76±0,05	0,77±0,05	p=0,377
Фосфор, ммоль/л		1,15±0,17	1,11±0,13	p=0,174
25(OH)D загальний, нг/мл		28,27±5,37	24,93±4,94	p=0,168
Лужна фосфатаза, Од/л	Me (Q1; Q3)	77,25 (68,13; 92,68)	80,79 (67,57; 94,61)	p=0,736
Паратгормон, пг/мл		32,5 (24,75; 44,95)	37,1 (28,6; 45,3)	p=0,091

Рівні кальцію іонізованого, магнію, фосфору, паратгормону та лужної фосфатази у сироватці крові були в межах референтних значень в усіх досліджуваних суб'єктів. В обох групах реєструвалися зниження рівнів 25(OH)D, які відповідали критеріям недостатності.

Результати функціонального стану печінки та пуринового обміну досліджуваних груп наведено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Показники функціонального стану печінки та пуринового обміну досліджуваних груп, Me (Q1; Q3)

Показник, одиниці виміру	Група дослідження (n=55)	Група порівняння (n=33)	p- значення
АЛТ, ОД/л	21,16 (16,30; 30,42)	21,25 (15,27; 26,79)	p=0,749
АСТ, ОД/л	21,98 (19,35; 26,80)	21,14 (18,51; 25,81)	p=0,398
Білірубін загальний, ммоль/л	10,49 (7,8; 13,31)	9,47 (7,25; 11,96)	p=0,566
Білірубін непрямий, ммоль/л	6,53 (5,37; 8,46)	6,45 (4,91; 7,95)	p=0,614
Білірубін прямий, ммоль/л	3,45 (2,48; 4,14)	3 (2,38; 4,10)	p=0,647
ГГТ, ОД/л	24,49 (16,94; 33,49)	19,73 (15,47; 25,30)	p=0,187
Сечова кислота, ммоль/л	256,14 (218,91; 319,74)	286,3 (206,62; 334,7)	p=0,575

Рівні АЛТ, АСТ, фракцій білірубіну та ГГТ відповідали межам фізіологічної норми. Водночас, у групах дослідження та порівняння відзначали підвищення рівня сечової кислоти у 10,9% (6 осіб) та 21,2% (7 осіб), відповідно.

Вміст фібриногену у плазмі крові до початку лікування, як в групі дослідження ($3,08 \pm 0,38$ г/л), так і в групі порівняння ($3,13 \pm 0,61$ г/л), не мав статистично значущих відмінностей ($p=0,601$), а середній рівень показника не перевищував референтні значення, прийняті для здорової популяції.

Результати оцінки стану МЩКТ за даними ультразвукової денситометрії у досліджуваних груп жінок представлено у табл. 3.6.

Показники стану МЩКТ у досліджуваних групах

Показник, одиниці виміру	Статистичний показник	Група дослідження (n=55)	Група порівняння (n=33)	р-значення
T-score radius, SD	M±SD	-1,80±0,42	-1,71±0,42	p=0,376
Z-score radius, SD		-1,29±0,54	-1,24±0,51	p=0,695
SOS, м/с	Me (Q1; Q3)	3984 (3957,5; 4031)	4000 (3970; 4028)	p=0,417

У обох досліджуваних групах підтверджувалась наявність остеопенії I-III ступеню достовірним зниженням значення T- та Z-score, а також зниженням SOS, які є узагальнюючими показниками ультразвукової денситометрії та свідчать про вираженість остеодистемаболічного синдрому, проте вірогідної різниці у значенні цього показника між групами не було виявлено ($p>0,05$). Отримані результати підтверджують зниження показників, які характеризують МЩКТ у жінок постменопаузального періоду. У пацієнтів контрольної групи показники T-score та Z-score були в межах референтних значень $0,4\pm 0,32$ SD та $0,2\pm 0,23$ SD відповідно.

У табл. 3.7 наведено результати розрахунку 10-річних ризиків розвитку основних остеопоротичних переломів та переломів стегна за результатами інструменту FRAX.

Таблиця 3.7

Ризик переломів FRAX у досліджуваних групах

Показник	Статистичний показник	Група дослідження (n=55)	Група порівняння (n=33)	р-значення
10-річний ризик основних остеопоротичних переломів	Me (Q1; Q3)	4,6 (3,7; 5,05)	4,2 (3,6; 4,8)	p=0,198
10-річний ризик переломів стегна		0,9 (0,55; 1,3)	0,7 (0,4; 1,1)	p=0,177

Згідно з результатами відображеними у табл. 3.5, зниження МЩКТ у досліджуваних групах пацієнтів відбувалось паралельно зі зростанням 10-річних ризиків розвитку основних остеопоротичних переломів та переломів стегна. Розраховані ризики між досліджуваними групами не мали статистично достовірної різниці ($p > 0,05$).

Таким чином, у жінок періоду постменопаузи, поряд з АГ, реєструються порушення МЩКТ (остеопенія I-III ступеня) та підвищення 10-річних ризиків розвитку переломів за моделлю FRAX. Також, виявлена дисліпідемія та порушення кальцій-фосфорного обміну на тлі зниження рівня 25(OH)D, що демонструє негативний вплив постменопаузи на мінералізацію кісткової тканини та клініко-метаболічні особливості перебігу АГ.

Розділ 3.2. Маркери активації системного запалення як предиктори розвитку хронічної серцевої недостатності та зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

З метою дослідження процесу ремоделювання кісткової тканини у жінок періоду постменопаузи зі зниженою МЩКТ на тлі АГ, визначали у сироватці крові рівні маркерів резорбції та регуляції остеокластів (RANKL, OPG).

За результатами перевірки розподілу за критерієм Шапіро–Вілка, статистично значущих відмінностей між групами за всіма досліджуваними показниками не виявлено ($p > 0,05$), що свідчить про їхню статистичну однорідність.

Рівні біомаркерів кісткового ремоделювання у жінок досліджуваних груп представлено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Рівні біомаркерів кісткового ремоделювання у жінок досліджуваних груп зі остеопенією I-III ступеню.

Показник, одиниці виміру	Статистичний показник	Група дослідження (n=55)	Група порівняння (n=33)	p-значення
OPG, пг/мл	Me (Q1; Q3)	230,58 (189,82; 305,27)	242,06 (198,06; 309,74)	p=0,330
RANKL, пг/мл		153,3 (130,88; 188,37)	158,79 (130,88; 176,89)	p=0,880
Співвідношення RANKL/OPG	M±SD	0,63±0,18	0,61±0,18	p=0,631

Аналіз рівня ключових регуляторів кісткового ремоделювання виявив в обох досліджуваних групах активацію резорбтивних процесів у кістковій тканині, що проявлялося підвищенням концентрації RANKL та зниженням рівня OPG у крові. Інтерпретацію рівнів біомаркерів проводили з урахуванням референтних значень, узагальнених за даними сучасних наукових публікацій, зокрема у дослідженні Kumar et al. (2019), присвяченому оцінці рівнів RANKL та OPG у жінок у постменопаузі. Отримані результати співвідношення цих показників підтверджують дану тенденцію. Такий метаболічний профіль жінок даної когорти є характерним для пацієнтів із ХСН, у яких порушення кісткового ремоделювання є складовою системного патологічного процесу, зумовленого низькоінтенсивним запаленням [137, 233].

Рівні біомаркерів міокардіального стресу, фіброзу та гемодинамічного навантаження (ST2, IL-33, NT-proBNP) досліджуваних груп пацієнтів представлено в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Рівні серцевих біомаркерів у жінок досліджуваних груп зі остеопенією I-III ступеню.

Показник, одиниці виміру	Статистичний показник	Група дослідження (n=55)	Група порівняння (n=33)	p-значення
NT-proBNP, пг/мл	Me (Q1; Q3)	11,63 (5,97; 16,94)	12,8 (8,2; 19,96)	p=0,241
ST2, нг/мл		6,44 (5,30; 14,05)	8,2 (5,34; 11,34)	p=0,562
IL-33, пг/мл		14,1 (9,73; 17,48)	14,33 (10,44; 22,7)	p=0,155
Співвідношення ST2/IL-33		0,59 (0,43; 1,02)	0,54 (0,43; 0,74)	p=0,214

Оцінюючи біомаркери серцевої недостатності перед початком терапії, суттєвої різниці між рівнями NT-proBNP у групах дослідження та порівняння не виявлено ($p > 0,05$), а значення показників не перевищували такі у здорових осіб. Середні рівні ST2, попри верифіковану діастолічну дисфункцію, також, були в рамках референтних значень, проте рівні IL-33 були підвищеними, що може вказувати на переважання ранніх, субклінічних змін міокардіальної структури та функції міокарда. Інтерпретацію рівнів IL-33 та ST2 здійснювали з урахуванням референтних значень, узагальнених за даними сучасних наукових досліджень, що відображають їх роль як маркерів прозапальної активації та міокардіального стресу у жінок у постменопаузі (Ginaldi et al., 2019; Coglianese et al., 2012).

Розділ 3.3. Показники центральної гемодинаміки у жінок періоду постменопаузи на тлі зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

З метою оцінки структурно-функціонального стану серця у жінок періоду постменопаузи зі зниженою МЩКТ проведено дослідження показників центральної гемодинаміки за допомогою ЕхоКГ, результати наведені у таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Структурно-функціональні показники серця жінок в постменопаузальному періоді зі зниженою МЦКТ, $M \pm SD$

Параметри	Група дослідження (n=55)	Група порівняння (n=33)	p-значення
КДР ЛШ, см	4,41±0,30	4,43±0,31	p=0,687
КСР ЛШ, см	2,88±0,32	2,99±0,36	p=0,134
КДО ЛШ, мл	88,76±14,74	89,90±14,74	p=0,725
КСО ЛШ, мл	33,00±8,75	35,93±10,07	p=0,153
МШП ЛШ, см	1,01±0,16	0,96±0,10	p=0,112
ЗС ЛШ, см	0,88±0,09	0,87±0,09	p=0,780
ВТС ЛШ, ум.од.	0,43±0,05	0,41±0,05	p=0,205
іММЛШ, г/м ²	78,01±21,78	72,57±10,99	p=0,186
ФВ, %	63,32±6,77	60,27±5,46	p=0,059

Показники структурно-функціонального стану серця у жінок з АГ та остеопенією, зокрема, середні значення КДР, КСР, КДО та КСО ЛШ обох досліджуваних груп перебували у межах фізіологічної норми та не мали статистично достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Середнє значення ФВ досліджуваних груп було вищим за 55%, що, також, відповідало межам фізіологічної норми.

Розподіл типів ремоделювання ЛШ у жінок з АГ та ХСН на тлі порушення МЦКТ представлено на рис. 3.3.

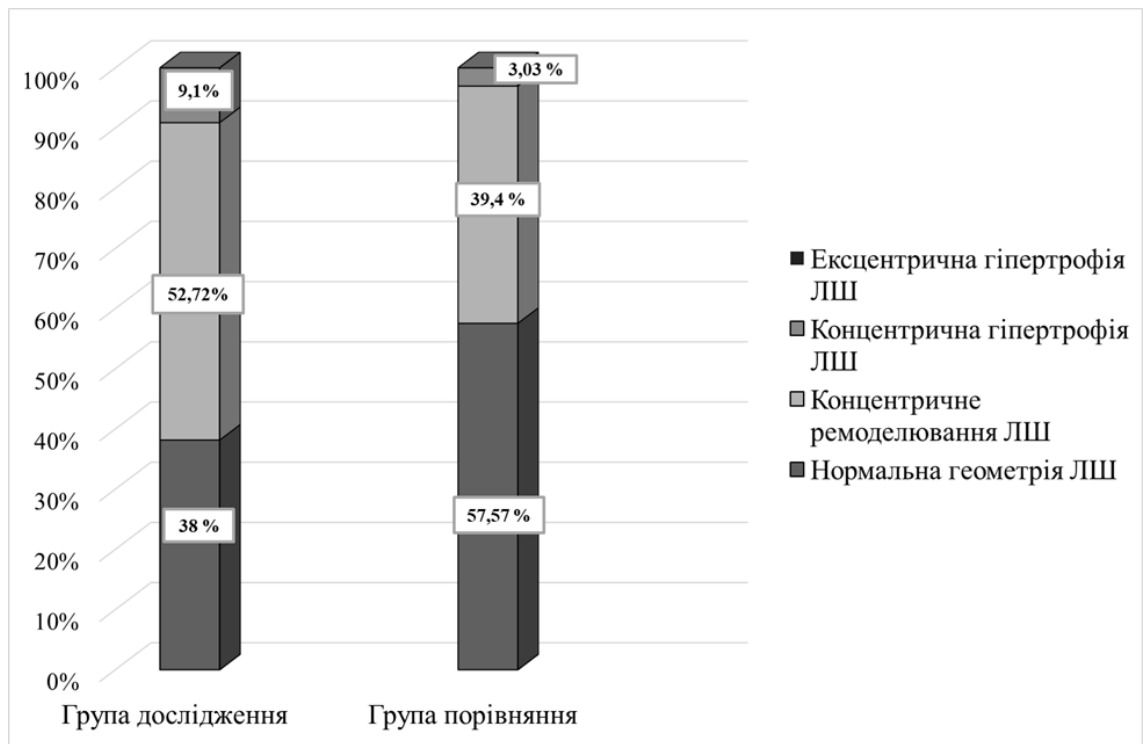


Рис. 3.3. Розподіл типів ремоделювання ЛШ у жінок досліджуваних груп

Найпоширенішим типом порушення геометрії ЛШ в обох групах було концентричне ремоделювання, що спостерігалось у 52,7% пацієнтів групи дослідження та у 39,4% — групи порівняння. В групі дослідження концентрична гіпертрофія ЛШ зустрічалася лише у 9,1% пацієнтів, нормальна геометрія ЛШ – у 38,0%. В групі порівняння концентрична гіпертрофія була виявлена у 3,03%, нормальна геометрія – у 57,57% пацієнтів. Ексцентричного типу ремоделювання ЛШ в обох досліджуваних групах виявлено не було.

Комплекс показників оцінки трансмітрального кровотоку ЛШ досліджуваних груп наведено у таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Показники трансмітрального кровотоку досліджуваних груп, $M \pm SD$

Параметри	Група дослідження (n=55)	Група порівняння (n=33)	p-значення

V_E , см/с	45,12±11,33	45,66±9,75	p=0,820
V_A , см/с	54,79±9,68	51,08±13,17	p=0,132
e' medial, см/с	7,34±2,01	7,45±1,72	p=0,803
E/A, ум. од.	0,84±0,24	0,94±0,30	p=0,084
E/e' ум. од.	6,39±1,71	6,39±1,72	p=0,996
DT, мс	164,87±28,63	152,03±35,10	p=0,065
IVRT, мс	111,72±30,21	101,12±20,02	p=0,076

Аналіз трансмітрального діастолічного кровотоку виявив, що у пацієнтів обох досліджуваних груп швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (V_E) була зниженою, тоді як швидкість пізнього діастолічного наповнення (V_A) – підвищеною. Також, відмічалось зниження співвідношення E/A та подовження періоду ізовольометричного розслаблення ЛШ (IVRT). Встановлено, що значення показнику часу уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (DT) у всіх досліджуваних групах відповідало референтним значенням та не виявляло статистично достовірних міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$). В обох групах виявлено зниження швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапану, його медіальної частини (e' medial) та співвідношення E/e', що свідчить про порушення активної релаксації міокарда ЛШ та зниження його діастолічної податливості. Подібні зміни є характерною ознакою діастолічної дисфункції та предиктором формування СНзбФВ ЛШ, що згідно з сучасними рекомендаціями трактується як СН, стадія В.

Клінічна оцінка результатів ЕхоКГ показала, що діастолічна дисфункція ЛШ у групі дослідження була виявлена у 78,2% досліджуваних пацієнтів: у 72,7% (40 осіб) пацієнтів за типом порушення релаксації (І тип) та 5,5% (3 особи) пацієнтів за типом псевдонормалізації (ІІ тип). У групі порівняння діастолічна дисфункція верифікована у 69,7% пацієнтів: у 60,6% (20 осіб) – за І типом, 9,1% (3 особи) – ІІ типом.

Клінічні приклади типів трансмітрального кровотоку у пацієнтів досліджуваних груп наведені на рисунках 3.4 – 3.5.

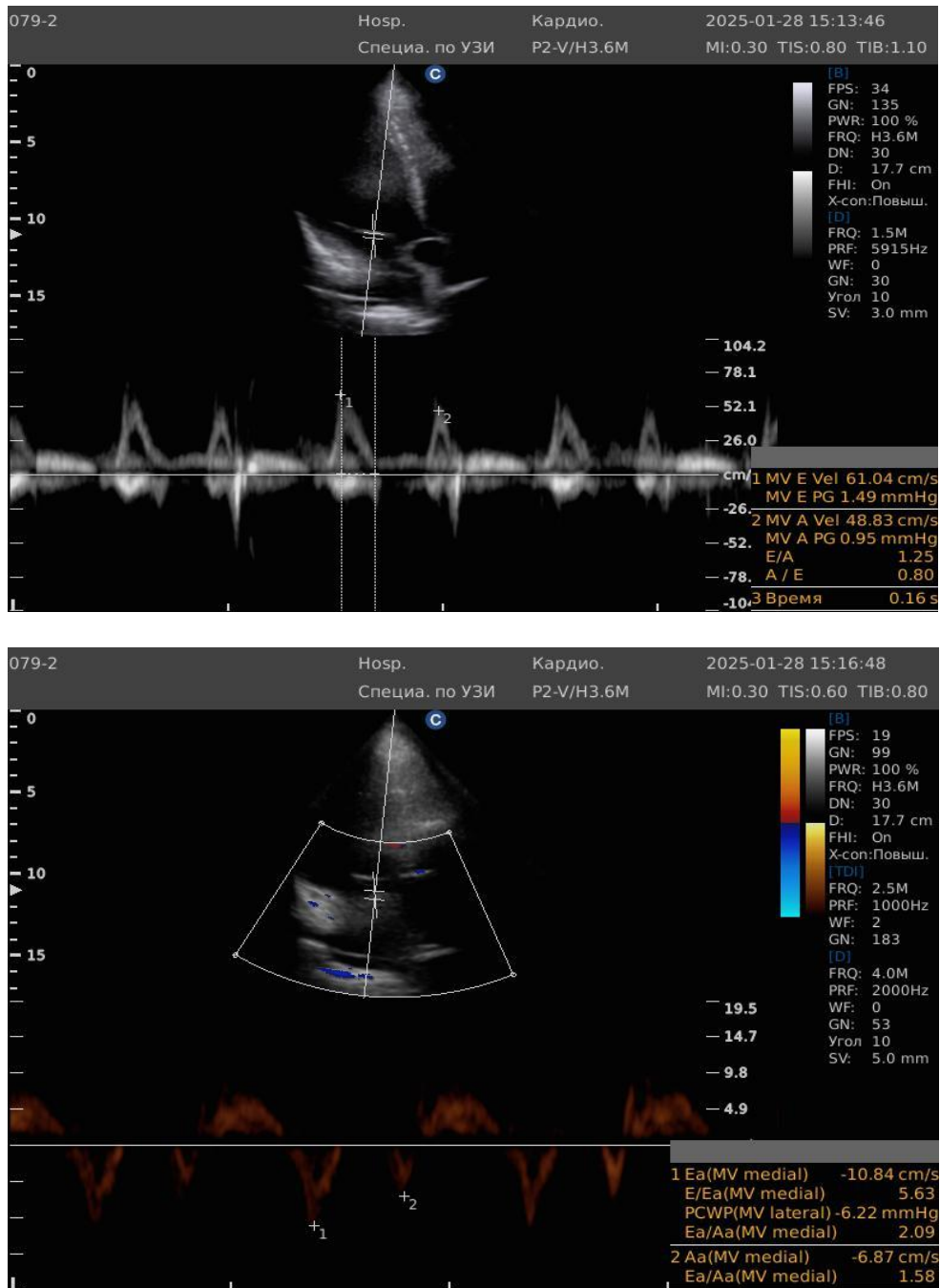


Рис. 3.4. Ехограма серця: оцінка трансмітрального кровотоку у В-режимі та режимі тканинної доплерографії (TDI) без ознак порушення діастолічної функції ЛШ

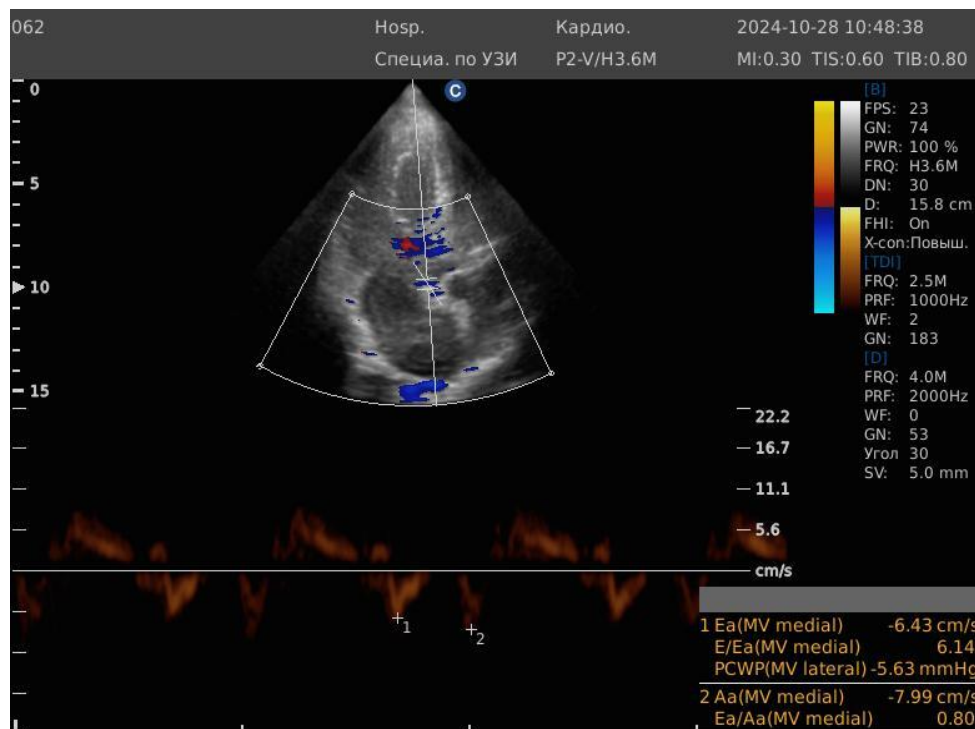
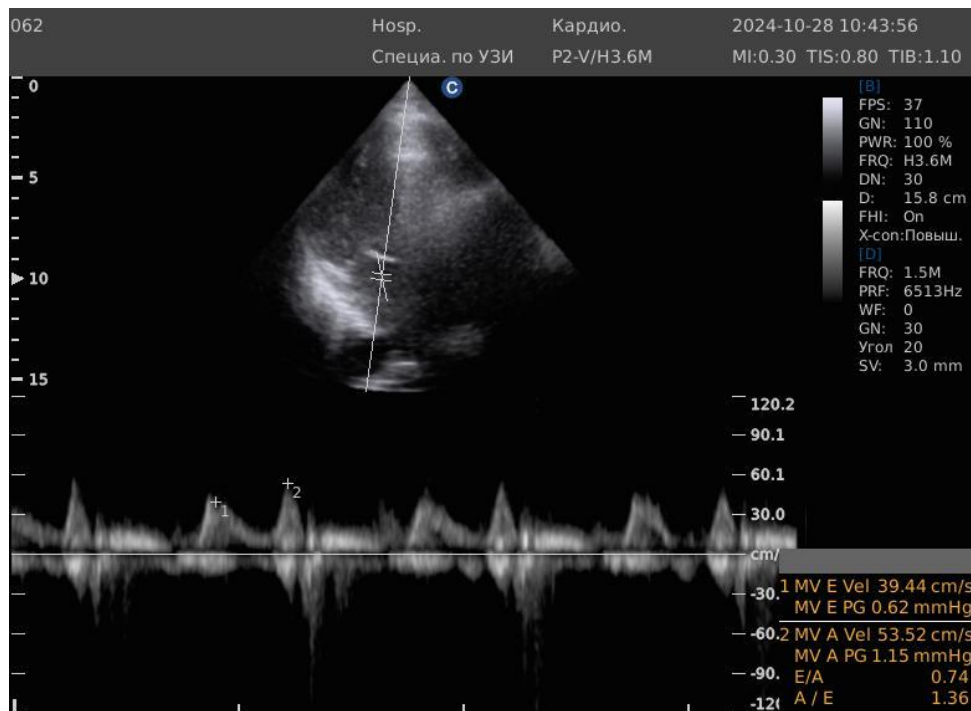


Рис. 3.5. Ехограма серця: оцінка трансмітрального кровотоку у В-режимі та TDI. Ознаки діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушення релаксації (I тип).

Узагальнюючи отримані дані, слід зазначити, що у переважній більшості жінок періоду постменопаузи з АГ виявлено діастолічну дисфункцію ЛШ, переважно, за типом порушення релаксації, яка згідно з

сучасною класифікацією ХСН (АНА/АСС/НFSA 2022 року) трактується як СН стадія В.

Розділ 3.4. Особливості взаємозв'язку біомаркерів кісткового ремоделювання та міокардіального стресу у жінок постменопаузального періоду з артеріальною гіпертензією на тлі зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Для виявлення взаємозв'язків біомаркерів кісткового ремоделювання та міокардіального стресу, показників, що відображають клінічний перебіг АГ та ХСН у досліджуваних жінок, індикаторів кардіоваскулярного ризику та ризику низькотравматичних переломів, асоційованих з порушеннями МЦКТ, проведено кореляційний аналіз. Дані про взаємозв'язки біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з показниками ліпідного та мінерального обміну наведені в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Взаємозв'язок біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з клініко-метаболічними параметрами у, г

Показник, одиниці виміру	ST2, нг/мл	ІL-33, пг/мл	NT- proBNP, пг/мл	OPG, пг/мл	RANKL, пг/мл
ХС загальний, ммоль/л	0,111	0,065	0,166	0,089	0,227*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,081	0,063	0,135	0,049	0,232*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,037	0,038	0,041	0,045	-0,021
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,134	-0,001	0,179	0,175	0,112
Тригліцериди, ммоль/л	-0,02	0,022	-0,039	-0,030	-0,057

Коефіцієнт атерогенності, ум.од.	-0,061	0,077	-0,066	-0,094	0,021
Кальцій іонізований, ммоль/л	0,004	-0,016	0,036	0,003	0,037
Магній, ммоль/л	-0,014	0,091	0,082	0,081	0,087
Фосфор, ммоль/л	-0,085	-0,115	0,018	-0,07	-0,048
25(ОН)D загальний, нг/мл	0,225*	0,128	0,192	0,185	0,162
Лужна фосфатаза, Од/л	0,029	0,084	0,076	0,007	0,015
Паратгормон, пг/мл	-0,102	0,035	-0,137	-0,050	-0,085
Сечова кислота, ммоль/л	0,013	0,068	-0,036	-0,109	0,051

Примітка: * – $p < 0,05$.

При проведенні кореляційного аналізу зв'язків між рівнем біомаркерів кісткового і судинного ремоделювання та показниками ліпідного та мінерального обміну виявлено статистично значущий, проте слабкий кореляційний зв'язок між рівнем ST2 та 25(ОН)D ($r=0,225$; $p < 0,05$), між рівнем RANKL та рівнем ХС загальним ($r=0,227$; $p < 0,05$), з рівнем ХС ЛПНЩ ($r=0,232$; $p < 0,05$).

Таким чином, у пацієнтів з АГ та ХСН, на тлі зниження МЩКТ, підвищені рівні кісткових і судинних біомаркерів поєднуються з проатерогенними порушеннями ліпідного профілю та дисбалансом кальцій-фосфорного обміну, пов'язаним з дефіцитом 25(ОН)D.

Дані про взаємозв'язок рівнів біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з показниками МЩКТ за даними ультразвукової денситометрії та 10-річним ризиком розвитку переломів за моделлю FRAX наведені в таблиці 3.13.

Взаємозв'язок біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з показниками МЦКТ та ризиками переломів за моделлю FRAX, r

Показник, одиниці виміру	ST2, нг/мл	IL-33, пг/мл	NT-proBNP, пг/мл	OPG, пг/мл	RANKL, пг/мл
T-score radius, SD	-0,147	-0,045	-0,153	0,097	0,003
Z-score radius, SD	-0,187	-0,210*	-0,179	-0,121	-0,062
SOS, м/с	-0,151	-0,056	-0,159	-0,098	-0,004
10-річний ризик основних остеопоротичних переломів	0,183	0,078	0,214*	0,166	0,020
10-річний ризик переломів стегна	0,220*	0,100	0,224*	0,183	0,026

Примітка: * – $p < 0,05$.

Встановлено наявність статистично значущих кореляційних зв'язків між рівнями біомаркерів судинного ремоделювання та показниками кісткової міцності й прогнозованого ризику переломів. Зокрема, рівень ST2 корелював з 10-річним ризиком перелому стегнової кістки ($r=0,220$; $p < 0,05$), що свідчить про асоціацію підвищеної нейрогуморальної активації з погіршенням кісткової міцності. Водночас, рівень IL-33 мав зворотний кореляційний зв'язок із Z-критерієм променевої кістки ($r=-0,210$; $p < 0,05$), що може відображати його потенційну роль у процесах кісткового ремоделювання.

Крім того, виявлено позитивні кореляційні зв'язки між концентрацією NT-proBNP та 10-річним ризиком розвитку основних остеопоротичних переломів ($r=0,214$; $p < 0,05$), а також, ризиком перелому стегнової кістки протягом 10 років ($r=0,224$; $p < 0,05$), що вказує на взаємозв'язок між вираженістю серцевої дисфункції та підвищеним ризиком остеопоротичних ускладнень.

Отримані кореляційні зв'язки мають слабку силу, однак, є статистично значущими, що підкреслює клінічну доцільність комплексної оцінки серцево-судинних і кісткових біомаркерів у пацієнтів з АГ та ХСН.

Дані про взаємозв'язок біомаркерів кісткового ремоделювання та міокардіального стресу з показниками структурно-функціонального стану міокарда, згідно з даними ЕхоКГ наведені в таблиці 3.14.

При вивченні показників міокардіального стресу та функціональних характеристик міокарда у жінок постменопаузального періоду з АГ поєднану з остеопенією, виявлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок рівня ST2 та МШП ($r=-0,212$; $p<0,05$), ВТС ($r=-0,283$; $p<0,01$) та IVRT ($r=-0,221$; $p<0,05$). Рівень ІЛ-33 позитивно корелював з e' medial ($r=0,268$, $p<0,05$), та мав зворотній кореляційний зв'язок з МШП ЛШ ($r=-0,213$, $p<0,05$), з ВТС ЛШ ($r=-0,265$, $p<0,05$), з IVRT ($r=-0,212$, $p<0,05$).

Таблиця 3.14

Взаємозв'язок біомаркерів міокардіального стресу та кісткового ремоделювання з показниками структурно-функціонального стану міокарда згідно даних ЕхоКГ, r

Показник, одиниці виміру	ST2, нг/мл	ІЛ-33, пг/мл	NT- proBNP, пг/мл	OPG, пг/мл	RANKL, пг/мл
КДР ЛШ, см	0,126	0,100	-0,072	-0,052	0,030
КСР ЛШ, см	0,113	0,045	-0,192	-0,032	0,099
КДО ЛШ, мл	0,151	0,099	-0,051	0,017	0,076
КСО ЛШ, мл	0,102	0,039	-0,178	-0,035	0,061
МШП ЛШ, см	-0,212*	-0,213*	-0,189	-0,246*	-0,178
ЗСЛШ ЛШ, см	-0,177	-0,181	-0,111	-0,171	-0,111
ВТС ЛШ, ум.од.	-0,283**	-0,265*	-0,128	-0,194	-0,177
іММЛШ, г/м ²	-0,098	-0,151	-0,114	-0,156	-0,093
ФВ, %	0,053	0,115	0,297*	0,114	0,034
V _E , см/с	0,019	0,094	-0,009	0,158	0,046

V _A , см/с	-0,132	-0,073	-0,055	-0,031	-0,131
e' medial, см/с	0,119	0,268*	0,090	0,081	0,078
E/A, ум. од.	0,141	0,157	0,045	0,137	0,100
E/e' ум. од.	-0,061	-0,118	-0,062	0,095	-0,025
DT, мс	0,0108	0,021	0,021	0,016	-0,001
IVRT, мс	-0,221*	-0,212*	-0,129	-0,079	-0,090

Примітка: * – p<0,05, ** – p<0,01.

Незважаючи на те, що рівні NT-proBNP у досліджуваних групах пацієнтів були у межах норми та не встановлено зниження систолічної функції, виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем NT-proBNP та ФВ ЛШ (r=0,297; p<0,05). Також, визначено слабкий зворотній кореляційний зв'язок між OPG та товщиною МШП ЛШ (r=-0,246; p<0,05).

Також було проведено кореляційний аналіз з метою вивчення взаємозв'язків маркерів прозапальної сигналізації, що відображають інтеграцію процесів кісткового ремоделювання та кардіального стресу у жінок у постменопаузальному періоді, результати якого наведені у таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Кореляційні зв'язки між маркерами резорбції та регуляції остеокластів та маркерами міокардіального стресу та гемодинамічного навантаження, r

ST2	-0,235*	0,608**	0,654**	0,548**	0,687**	
IL-33	-	0,606**	0,564**	0,525**		
NT-proBNP	-	0,433**	0,608**			
OPG	-	-				
RANKL	-0,217*		0,551**			
Тривалість менопаузи						
	Тривалість менопаузи	RANKL	OPG	NT-proBNP	IL-33	ST2

Примітка: * – p<0,05, ** – p<0,001.

Рівень ST2 мав слабкий, але достовірний обернений кореляційний зв'язок із тривалістю постменопаузи ($p < 0,05$). Водночас, ST2 демонстрував помірні та сильні прямі кореляційні зв'язки з RANKL ($p < 0,001$), OPG ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$) та IL-33 ($p < 0,001$), що свідчить про тісний зв'язок між процесами міокардіального стресу, остеокластогенної активності та гемодинамічного навантаження. Найбільш виражений прямий кореляційний зв'язок встановлено між IL-33 та ST2 ($r = 0,687$; $p < 0,001$), що підтверджує функціональну єдність осі IL-33/ST2 у патофізіологічних процесах ремоделювання та фіброзу.

Рівень IL-33 мав помірні статистично значущі зв'язки з рівнями RANKL ($p < 0,001$), OPG ($p < 0,001$) та NT-proBNP ($p < 0,001$), підтверджуючи участь цього цитокіну у системних запально-фібротичних процесах та процесах ремоделювання міокарда та кісткової тканини. Для NT-proBNP встановлено помірні прямі кореляційні зв'язки з RANKL ($p < 0,001$) та OPG ($p < 0,001$), що може відображати взаємозв'язок між маркерами міокардіального стресу та регуляторами кісткового метаболізму.

Рівень RANKL, також, мав слабкий обернений кореляційний зв'язок із тривалістю постменопаузи ($p < 0,05$) та помірний прямий зв'язок з OPG ($p < 0,001$), що свідчить про збереження регуляторного балансу системи RANKL/OPG на тлі постменопаузальних змін.

Проведений кореляційний аналіз дозволив провести подальший пошук найбільш суттєвих незалежних факторів, що впливають на діастолічну функцію ЛШ та розвиток ХСН, когнітивну функцію та якість життя у жінок раннього постменопаузального періоду. Для виявлення незалежних предикторів, було проведено покроковий однофакторний регресійний аналіз (табл. 3.16 – 3.27).

Таблиця 3.16

Результати однофакторного регресійного аналізу для ST2 жінок
постменопаузального періоду

Фактор, n=88	B	Standard error	β - coefficient	t	p
Constanta	2,731	0,227	-	12,018	p<0,001
Роки постменопаузи	-0,0419	0,0186	-0,235	-2,248	p=0,027

За даними аналізу, отримано рівняння регресії:

$$ST2 = 2,731 - 0,042 \times \text{роки постменопаузи}$$

Оцінку прогностичних факторів порушення діастолічної функції ЛШ та розвиток ХСН проводили з використанням лінійних моделей однофакторного регресійного аналізу для кожної з її складових (табл. 3.17 – 3.21).

Таблиця 3.17

Результати однофакторного регресійного аналізу для ST2 жінок
постменопаузального періоду

Фактор, n=88	B	Standard error	β - coefficient	t	p
Constanta	3,864	2,680	-	1,441	0,153
NT-proBNP	1,34	0,220	0,548	6,089	p<0,001

За даними аналізу, отримано лінійне рівняння регресії:

$$ST2 = 3,86 + 1,34 \times \text{NT-proBNP}$$

Таблиця 3.18

Результати однофакторного регресійного аналізу для ST2 жінок
постменопаузального періоду

Фактор, n=88	B	Standard error	β - coefficient	t	p
-----------------	---	-------------------	--------------------------	---	---

Constanta	19,908	4,925	-	4,042	p<0,001
ST2	9,824	4,881	-0,212	-2,012	p<0,05

За даними аналізу, отримано лінійне рівняння регресії:

$$\text{МШП} = 19,908 - 9,8244 \times \text{ST2}$$

Таблиця 3.19

Результати однофакторного регресійного аналізу для ІЛ-33 жінок
постменопаузального періоду

Фактор, n=88	B	Standard error	β - coefficient	t	p
Constanta	6,173	0,509	-	12,107	p<0,001
e' medial	0,082	0,031	0,268	2,601	p=0,011

Рівняння регресії мало вигляд:

$$\text{ІЛ-33} = 6,174 + 0,0823 \times \text{e' medial}$$

Таблиця 3.20

Результати однофакторного регресійного аналізу для ІЛ-33 жінок
постменопаузального періоду

Фактор, n=88	B	Standard error	β - coefficient	t	p
Constanta	121,448	7,418	-	16,370	p<0,001
IVRT	-0,924	0,4603	-0,212	-2,007	p=0,047

За даними аналізу, отримано лінійне рівняння регресії:

$$\text{ІЛ-33} = 121,448 - 0,924 \times \text{IVRT}$$

Таблиця 3.21

Результати однофакторного регресійного аналізу для ОРГ жінок
постменопаузального періоду

Фактор, n=88	B	Standard error	β- coefficient	t	p
Constanta	462,847	80,648	-	5,739	p<0,001
OPG	188,218	79,929	-0,246	-2,354	p<0,05

За даними аналізу, отримано лінійне рівняння регресії:

$$\text{МШП} = 462,8472 - 188,2180 \times \text{OPG}$$

Крім того, проведений аналіз дозволив виявити додаткові маркери формування підвищеного кардіоваскулярного ризику (табл.3.22).

Таблиця 3.22

Результати однофакторного регресійного аналізу для RANKL жінок
постменопаузального періоду

Фактор, n=88	B	Standard error	β- coefficient	t	p
Constanta	3,041	0,509	-	5,969	p<0,001
ХС ЛПНЦ	0,00688	0,0031	0,228	2,159	p=0,033

За даними аналізу, отримано лінійне рівняння регресії:

$$\text{RANKL} = 3,041 + 0,00688 \times \text{ХС ЛПНЦ}$$

Проведений однофакторний регресійний аналіз дозволив виявити додаткові діагностичні можливості маркера ремоделювання та фіброзу міокарда ST2 щодо оцінки процесів ремоделювання кісткової тканини, а також той факт, що його високий рівень є предиктором порушення когнітивної функції у жінок раннього постменопаузального періоду (табл. 3.23 – 3.24).

Таблиця 3.23

Результати однофакторного регресійного аналізу для ST2 жінок
постменопаузального періоду

Фактор, n=88	B	Standard error	β - coefficient	t	p
Constanta	0,737	0,082	-	8,957	p<0,001
10-річний ризик перелому стегна (FRAX)	0,0152	0,0067	0,235	2,230	p=0,028

Отримано наступне рівняння лінійної регресії:

$$ST2 = 0,737 + 0,0152 \times \text{10-річний ризик перелому стегна (FRAX)}$$

Таблиця 3.24

Результати однофакторного регресійного аналізу для МоСА жінок
постменопаузального періоду

Фактор, n=88	B	Standard error	β - coefficient	t	p
Constanta	33,800	9,696	-	3,485	p<0,001
ST2	-0,978	0,397	-0,257	-2,458	p=0,016

За даними аналізу, отримано лінійне рівняння регресії:

$$\text{МОСА} = 33,800 - 0,978 \times \text{ST2}$$

Проведений однофакторний регресійний аналіз дозволив виявити предиктори зниження когнітивної функції та якості життя жінок раннього постменопаузального періоду (табл. 3.25 – 3.27).

Таблиця 3.25

Результати однофакторного регресійного аналізу для МоСА жінок
постменопаузального періоду

Фактор, n=88	B	Standard error	β - coefficient	t	p
-----------------	---	-------------------	--------------------------	---	---

Constanta	1,174	0,0587	-	19,993	p<0,001
Ca ²⁺	0,00491	0,0024	0,2157	2,0365	p=0,044

$$\text{МОСА} = 1,174 + 0,00491 \times \text{Ca}^{2+}$$

Таблиця 3.26

Результати однофакторного регресійного аналізу для МоСА жінок
постменопаузального періоду

Фактор, n=88	B	Standard error	β- coefficient	t	p
Constanta	10,389	2,705	-	3,839	p<0,001
MENQOL: вазомоторний домен	-0,272	0,111	- 0,256	-2,450	p=0,016

Отримано рівняння лінійної регресії:

$$\text{МОСА} = 10,389 - 0,272 \times \text{MENQOL: вазомоторний домен}$$

Таблиця 3.27

Результати однофакторного регресійного аналізу для МоСА жінок
постменопаузального періоду

Фактор, n=88	B	Standard error	β- coefficient	t	p
Constanta	22,136	1,979	-	11,185	p<0,001
MENQOL: сексуальний домен	1,383	0,509	0,282	2,713	0,008

Отримано рівняння лінійної регресії:

$$\text{MENQOL: сексуальний домен} = 22,137 + 1,384 \times 25(\text{ОН})\text{D}$$

Загалом проведений кореляційний аналіз свідчить про наявність
тісних взаємозв'язків між маркерами кісткового метаболізму, фіброзу
міокардіального стресу, когнітивної функції та якості життя у жінок

постменопаузального періоду, що може вказувати на спільні патогенетичні механізми ремоделювання кісткової та серцево-судинної систем.

З метою визначення порогових значень незалежних предикторів виникнення діастолічної дисфункції та зниження МЦКТ у жінок нами був проведений ROC-аналіз (рис. 3.6 – 3.9).

Встановлено, що плазмова концентрація OPG 200,4 пг/мл дозволяє виділити пацієнтів з остеопенією у когорті гіпертензивних хворих (модель достовірна, площа під кривою $AUC=0,64$, 95% ДІ=0,53-0,74, $p=0,024$). Запропонований межовий рівень дозволяє виявляти остеопенію у жінок постменопаузального віку з чутливістю у 81,82%, специфічністю 41,82% (рис. 3.6).

Розраховали також межовий рівень ІЛ-33, який дозволяє ідентифікувати зниження МЦКТ у жінок періоду постменопаузи на тлі АГ. Плазмова концентрація ІЛ-33 22,12 пг/мл дозволяє виявляти пацієнтів з остеопенією серед гіпертензивних хворих (модель достовірна, площа під кривою $AUC=0,61$, 95% ДІ=0,50-0,80, $p=0,045$). Запропонований межовий рівень дозволяє виявляти осіб з остеопенією з чутливістю у 61,5%, специфічністю 66,4% (рис. 3.7).

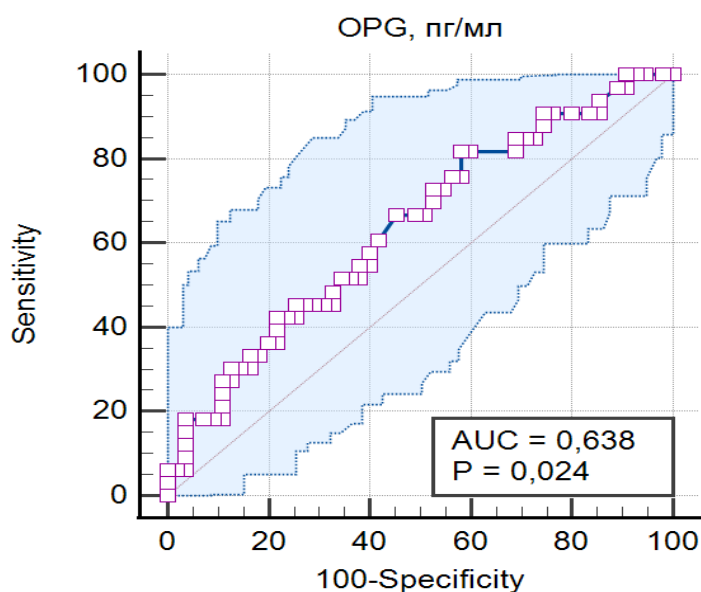


Рис. 3.6. ROC крива чутливості та специфічності межового рівня OPG для виявлення зниження МЦКТ у жінок з АГ.

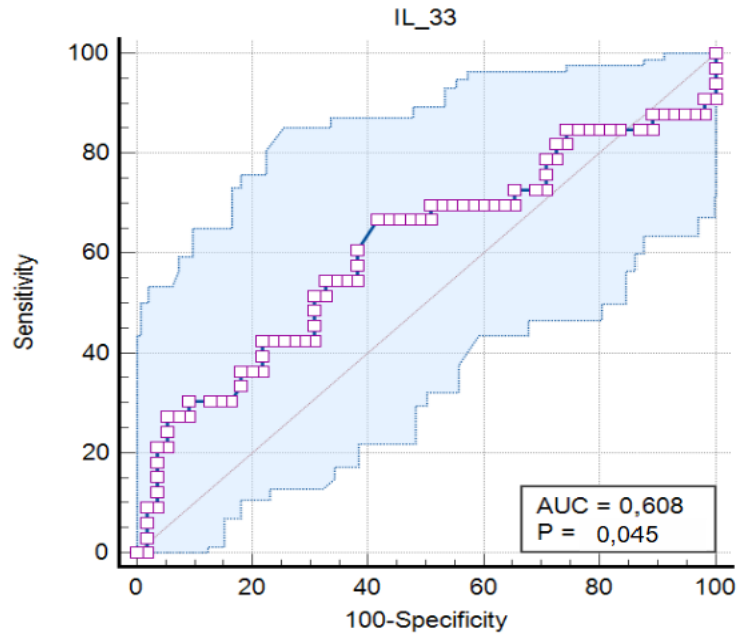


Рис. 3.7. ROC крива чутливості та специфічності межового рівня ІЛ-33 для виявлення зниження МЦКТ у жінок з АГ.

Встановлено, при пороговому значенні плазмового рівня ІЛ-33 >14,29 пг/мл показник демонструє помірну діагностичну ефективність ($J=0,2848$) із відносно збалансованими чутливістю (66,67%) та специфічністю (61,82%). Водночас, підвищення порогового рівня до >24,11 пг/мл супроводжується різким зростанням специфічності (96,36%) при суттєвому зниженні чутливості (21,21%), що дозволяє використовувати даний критерій для підтвердження діастолічної дисфункції (рис.3.8).

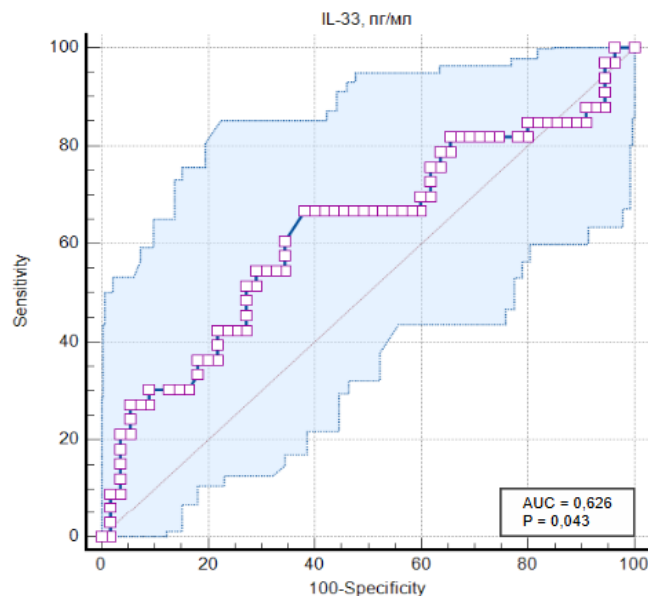


Рис. 3.8. ROC крива чутливості та специфічності межового рівня ІЛ-33 для виявлення діастолічної дисфункції у жінок з АГ на тлі остеопенії.

РОЗДІЛ 4.

ВПЛИВ РЕСВЕРАТРОЛУ НА МОЛЕКУЛЯРНІ КАСКАДИ СИСТЕМОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

4.1. Вплив комплексного застосування ресвератролу на клініко-біохімічний перебіг артеріальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності.

За даними опитувальника EQ-5D-3L, пацієнти, які приймали ресвератрол, наприкінці тримісячного курсу лікування частіше, ніж у групі порівняння, відзначали зменшення втомлюваності, появу бадьорості та підвищення працездатності. Це супроводжувалося достовірним покращенням показників якості життя: EQ-5D-індекс у групі дослідження склав 0,885 (0,825; 0,985) ($p < 0,001$), EQ-5D-VAS — 80 (70; 85) ($p < 0,001$).

Позитивні зміни зазначених показників відбулося і у групі порівняння: EQ-5D-індекс вірогідно підвищився та склав 0,825 (0,785; 0,93), $p < 0,05$, значення EQ-5D-VAS, також, зросло — 70 (60; 80), $p < 0,01$, проте, в меншій мірі, ніж під впливом ресвератролу ($p < 0,05$) (рис.4.1, 4.2).

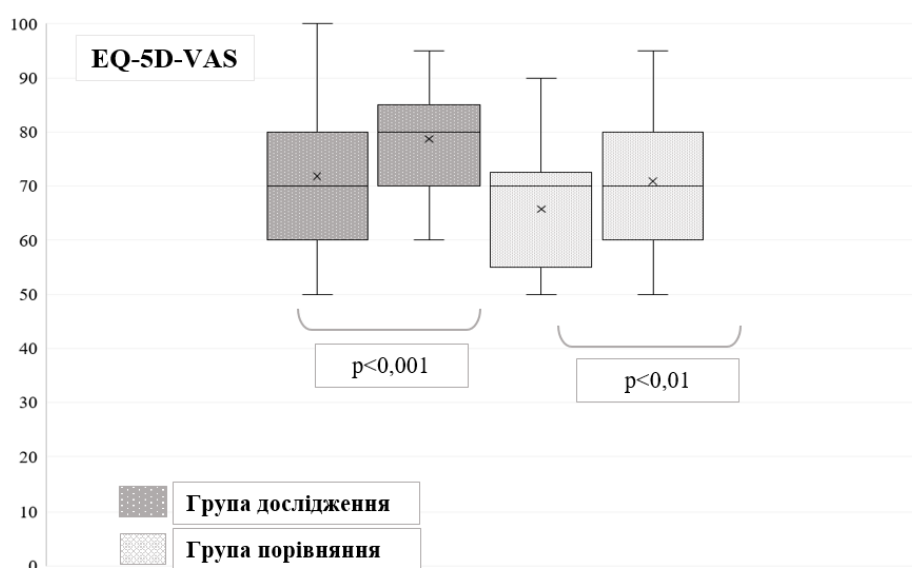


Рис. 4.1. Динаміка суб'єктивного статусу пацієнтів під впливом терапії за даними опитувальника EQ-5D-3L (за шкалою EQ-5D-VAS)

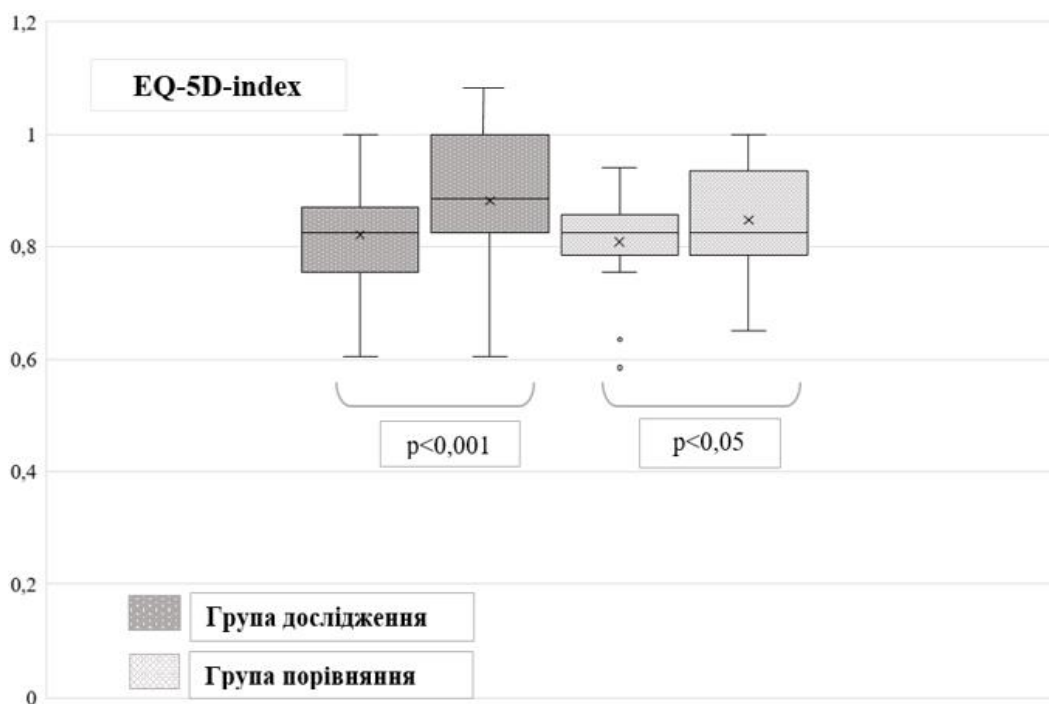


Рис. 4.2. Динаміка суб'єктивного статусу пацієнтів під впливом терапії за даними опитувальника EQ-5D-3L (за EQ-5D-індексом)

Таким чином, під впливом ресвератролу більш суттєво, ніж при застосуванні лише стандартної антигіпертензивної терапії, відбулося покращення загального стану пацієнтів.

Значення MENQOL за всіма доменами у пацієнтів групи дослідження після тримісячного курсу терапії ресвератролом вірогідно відрізнялося від значень показнику у групі порівняння на тлі стандартної терапії ($p < 0,001$).

У пацієнтів групи дослідження, які приймали ресвератрол, після завершення тримісячного курсу лікування отримано достовірне зниження середніх балів у всіх доменах опитувальника MENQOL ($p < 0,001$). Натомість у групі порівняння, істотних змін показників якості життя у динаміці спостереження не виявлено ($p > 0,05$). Значення показників до та після лікування залишалися статистично зіставними, що свідчить про відсутність покращення симптомів пов'язаних з менопаузою.

Результати оцінки показників опитувальника MENQOL у динаміці лікування представлено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Динаміка показників симптомів менопаузи та пов'язана з ними якість життя досліджуваних груп, $M \pm SD$

Група / Показник*	MENQOL: вазомоторний домен		MENQOL: психосоціальний домен		MENQOL: фізичний домен		MENQOL: сексуальний домен	
	перед лікув.	після лікув.	перед лікув.	після лікув.	перед лікув.	після лікув.	перед лікув.	після лікув.
Група дослідження, n=55	4,20 ± 1,87	3,09 ± 0,24	3,62 ± 1,54	2,60 ± 1,18	4,0 ± 1,27	2,94 ± 1,29	3,62 ± 1,78	2,69 ± 1,45
	0,001		0,001		0,001		0,001	
Група порівняння, n=33	3,11 ± 1,77	3,40 ± 1,94	3,77 ± 1,28	3,99 ± 1,44	4,20 ± 1,14	3,94 ± 1,14	2,89 ± 2,0	3,10 ± 2,02
	0,155		0,144		0,053		0,063	

Примітка: * - дані представлені у балах.

У групі дослідження після тримісячного прийому ресвератролу спостерігалася позитивна динаміка рівня когнітивної функції за опитувальником MoCA ($25,92 \pm 1,98$ проти $23,74 \pm 1,73$; $p < 0,001$), на відміну від групи порівняння ($25,24 \pm 1,69$ проти $25,25 \pm 1,47$; $p > 0,05$), де достовірних змін не зареєстровано.

Оцінюючи рівень систолічного та діастолічного АТ по закінченні тримісячного курсу терапії, зафіксовано позитивну динаміку, що проявлялася у зниженні значень систолічного тиску, як в групі дослідження (до – $148,23 \pm 7,06$ мм.рт.ст., після – $128,74 \pm 6,08$ мм.рт.ст., $p < 0,001$), так і в групі порівняння (до – $147,96 \pm 5,02$ мм.рт.ст., після – $129,12 \pm 4,66$ мм.рт.ст., $p < 0,001$) (рис.4.3).

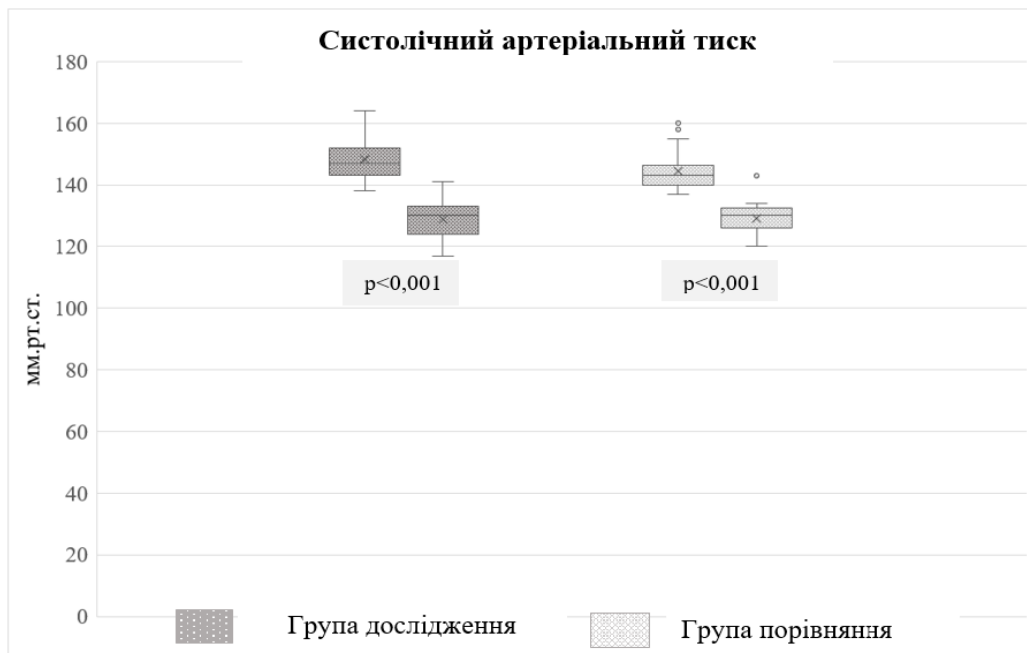


Рис. 4.3. Динаміка систолічного АТ досліджуваних груп пацієнтів під впливом терапії

Однак, зниження діастолічного тиску зафіксовано лише в групі дослідження, що приймала ресвератрол (з $83,69 \pm 6,19$ мм.рт.ст до $80,00 \pm 7,54$ мм.рт.ст., $p < 0,001$). У групі порівняння значення діастолічного тиску до та після лікування склали $81,06 \pm 1,0$ мм.рт.ст. та $79,63 \pm 6,31$ мм.рт.ст., відповідно ($p > 0,05$) (рис.4.4).

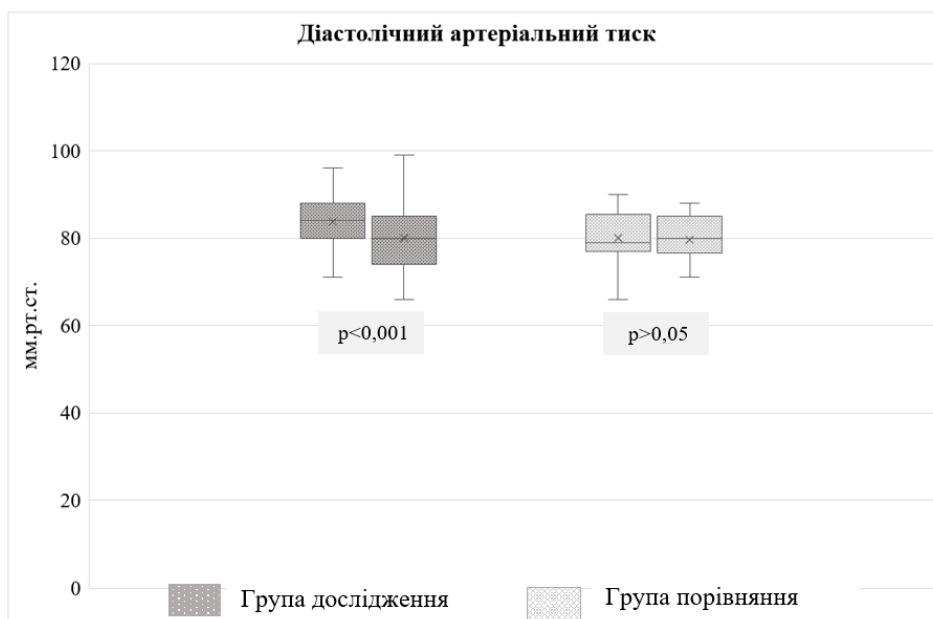


Рис. 4.4. Динаміка діастолічного АТ досліджуваних груп пацієнтів під впливом терапії

Одним із провідних патогенетичних чинників порушення ліпідного обміну в періоді постменопаузи є гіпоестрогенія, що зумовлює несприятливі зміни ліпідного профілю, зокрема, збільшення концентрації атерогенних фракцій ХС у крові. Проведено вивчення впливу ресвератролу у порівнянні зі стандартною терапією, на показники ліпідного спектру крові у жінок з АГ та остеопенією (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Показники ліпідного спектру крові під впливом терапії, Ме (Q1;Q2)

Група / Показник,	До лікування		Після лікування	
	Група дослідження (n=55)	Група порівняння (n=33)	Група дослідження (n=55)	Група порівняння (n=33)
ХС загальний, ммоль/л	6,23 (5,79; 7,01)	6,14 (5,54; 7,23)	6,18 (5,62; 6,70)	6,57 (5,7; 7,24)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,17 (3,75; 4,72)*	3,9 (3,52; 4,8)	3,87 (3,18; 4,42)*	4,11 (3,33; 4,78)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,52 (0,38; 0,79)	0,58 (0,45; 0,69)	0,5 (0,36; 0,81)	0,56 (0,38; 0,67)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,54 (1,32; 1,72)*	1,62 (1,33; 1,97)	1,67 (1,38; 2,07)*	1,66 (1,41; 2,0)
Тригліцериди, ммоль/л	1,17 (0,89; 1,79)	1,28 (0,98; 1,51)	1,1 (0,79; 1,78)	1,27 (0,92; 1,51)
Коефіцієнт атерогенності, ум.од.	3,12 (2,55; 3,83)**	2,94 (2,33; 3,89)	2,67 (2,03; 3,50)**	3,0 (2,37; 3,53)

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Значення лабораторних показників у групі порівняння до та після тримісячного курсу лікування статистично не відрізнялися (таблиця 4.3). Рівні ХС, ХС ЛПДНЩ, ТГ у групі під впливом ресвератролу, також, не зазнали суттєвих змін. Натомість в групі дослідження спостерігалася позитивна динаміка рівня ХС ЛПНЩ ($p=0,031$), ХС ЛПВЩ ($p=0,0003$) та коефіцієнта атерогенності ($p=0,0002$).

Оцінюючи 10-річний ризик смерті від фатальних та нефатальних ССП після тримісячного курсу терапії показник SCORE2 достовірно знизився як у групі дослідження (з $8,85 \pm 2,08\%$ до $6,25 \pm 1,88\%$; $p < 0,001$), так і у групі порівняння (з $8,00 \pm 2,26\%$ до $6,25 \pm 2,06\%$, $p < 0,001$) (рис.4.5).

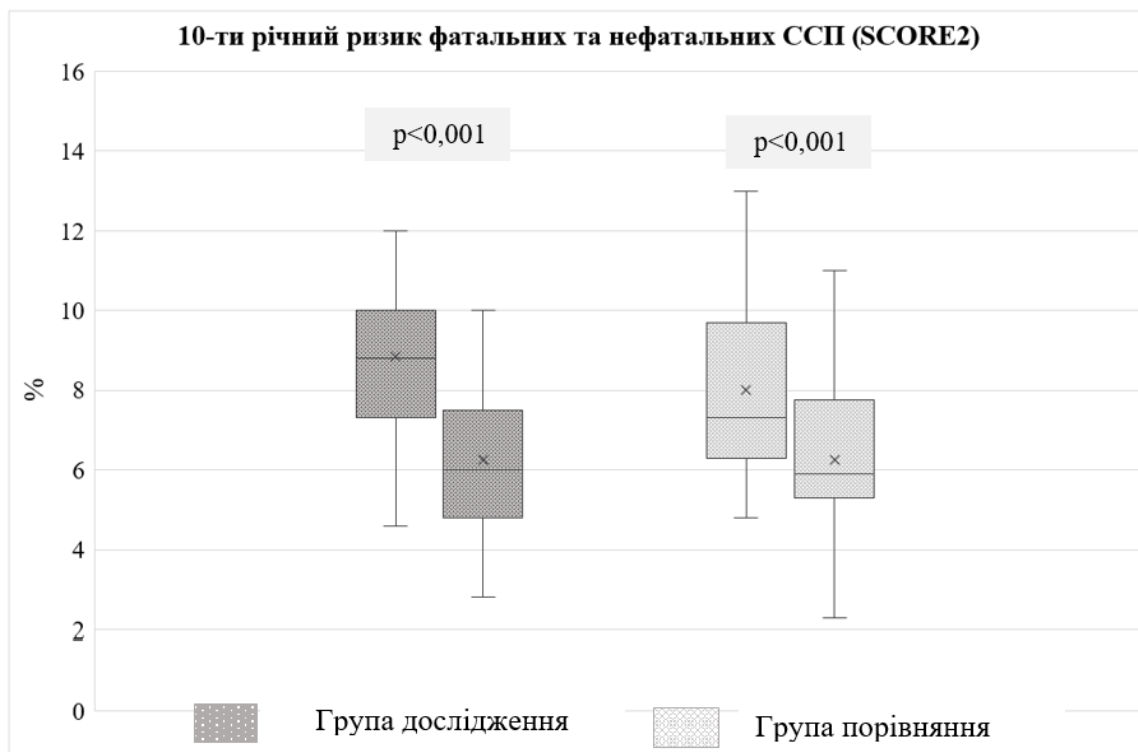


Рис. 4.5. Динаміка 10-річних ризиків ССП (SCORE2)

Також у обох дослідних групах достовірно знизився вік підвищеного формування ССП: у групі дослідження – на 3,8% ($p < 0,001$), у групі порівняння – на 2,5% ($p < 0,001$). Проте, достовірної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Результати функціонального стану печінки та пуринового обміну у динаміці спостереження через 3 місяці наведено в табл. 4.3.

У пацієнтів, які додатково отримували ресвератрол, в динаміці лікування спостерігалось достовірне зменшення рівня сечової кислоти на 5,3% ($p = 0,0001$), на противагу групі порівняння, де статистично вагомих змін значення цього показника не відбулося ($p = 0,3729$). При аналізі решти показників функціонального стану печінки достовірних змін по закінченню тримісячного курсу лікування не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 4.3

Динаміка показників функціонального стану печінки та пуринового обміну досліджуваних груп

Показник, одиниці вимірювання	Група дослідження (n=55)		Група порівняння (n=33)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
АЛТ, ОД/л	21,16 (16,30; 30,42)	26,35 (17,74; 30,12)	21,25 (15,27; 26,79)	23,8 (17,78; 31,1)
	p = 0,089		p = 0,138	
АСТ, ОД/л	21,98 (19,35; 26,80)	23,12 (19,89; 28,05)	21,14 (18,51; 25,81)	22,5 (20,39; 30,10)
	p = 0,158		p = 0,054	
Білірубін загальний, ммоль/л	10,49 (7,8; 13,31)	9,16 (7,41; 11,96)	9,47 (7,25; 11,96)	10,01 (7,16; 12,62)
	p = 0,154		p = 0,901	
Білірубін непрямий, ммоль/л	6,53 (5,37; 8,46)	6,36 (5,11; 7,96)	6,45 (4,91; 7,95)	6,59 (4,72; 8,35)
	p = 0,251		p = 0,721	
Білірубін прямий, ммоль/л	3,45 (2,48; 4,14)	3,0 (2,37; 4,11)	3 (2,38; 4,10)	3,31 (2,62; 4,04)
	p = 0,203		p = 0,748	
ГГТ, ОД/л	24,49 (16,94; 33,49)	24,32 (15,9; 39,40)	19,73 (15,47; 25,30)	24,15 (16,56; 32,55)*
	p = 0,291		p = 0,305	
Сечова кислота, ммоль/л	256,14 (218,91; 319,74)	242,5 (194,03; 301,79)*	286,3 (206,62; 334,7)	247,8 (208,38; 310,73)
	p = 0,0001		p = 0,373	
Фібриноген, г/л	3,07±0,37	3,0±0,43	3,13±0,6	3,2±0,59
	p = 0,171		p = 0,426	

4.2. Порівняльна оцінка впливу ресвератролу на показники мінеральної щільності кісткової тканини та біомаркери кісткового ремоделювання у жінок періоду постменопаузи.

При порівнянні показників структурно-функціонального стану кісткової тканини у двох групах через три місяці лікування було виявлено достовірно менше значення показника T-score radius на 5,75% (0,4 SD проти -1,9 SD; $p < 0,001$), Z-score radius – на 2,3 % (1 SD проти -1,3 SD; $p < 0,001$) та зростання швидкості поширення ультразвуку в кістковій тканині на 5,32% (4208 м/с проти 3984 м/с; $p < 0,001$) у групі, що отримувала базисну терапію із включенням ресвератролу, порівняно з хворими, що отримували лише базисну терапію ($p < 0,001$). Позитивна динаміка структурно-функціональних параметрів кісткової тканини, також, відзначалася в групі порівняння, однак статистичне переважання ефекту зафіксовано у пацієнтів, які отримували ресвератрол у складі базисної терапії ($p < 0,05$) (табл.4.4).

Таблиця 4.4

Показники МЦКТ під впливом терапії

Показник, одиниці вимірювання	Статистичний показник	Група дослідження (n=55)		Група порівняння (n=33)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
T-score radius, SD	Me (Q1; Q3)	-1,9 (-2,2; -1,45)	0,4 (-0,1; 1,1)*	-1,7 (-2,0; -1,4)	-0,1 (-0,4; 0,3)*
		p<0,001		p<0,001	
Z-score radius, SD		-1,3 (-1,6; -1,0)	1 (0,4; 1,5)*	-1,3 (-1,6; -0,9)	0,3 (0; 0,8)*
		p<0,001		p<0,001	
SOS, м/с		3984 (3957,5; 4031)	4208 (4158; 4274)#	4000 (3970; 4028)	4156 (4126; 4201)#
		p<0,001		p<0,001	

Примітка: * - достовірна різниця між даними групи дослідження та групи порівняння після лікування ($p < 0,01$)

- достовірна різниця між даними групи дослідження та групи порівняння після лікування ($p < 0,05$)

Оцінюючи ключові показники мінерало-вітамінного обміну, які залучені до регуляції процесів кісткового ремоделювання, після тримісячної терапії статистично значущої динаміки рівня 25(OH)D в обох дослідних групах не виявлено ($p > 0,05$): в групі дослідження та групі порівняння значення цього показнику склали $25,91 \pm 9,45$ нг/мл та $27,34 \pm 9,73$ нг/мл, відповідно. Також, не зазнав суттєвих змін рівень паратгормону крові: у групі дослідження ($p = 0,821$), у групі порівняння ($p = 0,0644$) (таб.4.5).

Таблиця 4.5

Показники кальцій-фосфорного обміну під впливом терапії

Показник, одиниці вимірювання	Статистичний показник	Група дослідження (n=55)		Група порівняння (n=33)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Кальцій іонізований, ммоль/л	M ± SD	$1,29 \pm 0,04$	$1,27 \pm 0,05$	$1,28 \pm 0,04$	$1,28 \pm 0,07$
		$p < 0,01$		$p > 0,05$	
Магній, ммоль/л		$0,76 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,06$	$0,77 \pm 0,05$	$0,79 \pm 0,05$
		$p < 0,01$		$p > 0,05$	
Фосфор, ммоль/л		$1,15 \pm 0,17$	$1,23 \pm 0,17$	$1,11 \pm 0,13$	$1,23 \pm 0,19$
	$p < 0,01$		$p < 0,01$		
25(OH)D загальний, нг/мл		$28,27 \pm 9,37$	$25,91 \pm 9,45$	$24,93 \pm 8,99$	$27,34 \pm 9,73$
	$p > 0,05$		$p > 0,05$		
Лужна фосфатаза, Од/л	Me (Q1; Q3)	77,25 (68,13; 92,68)	87,38 (73,81; 100,06)	80,79 (67,57; 94,61)	89,94 (73,59; 98,19)
		$p < 0,01$		$p < 0,05$	
Паратгормон, пг/мл		32,5 (24,75; 44,95)	32,6 (22,3; 39,9)	37,1 (28,6; 45,3)	31 (27,6; 41,4)
	$p > 0,05$		$p > 0,05$		

Проте, під впливом ресвератролу спостерігалася позитивна динаміка рівня магнію у сироватці крові, який склав $0,81 \pm 0,06$ ммоль/л; $p=0,0013$, на противагу групі порівняння, де статистично вагомих змін значення цього показника не відбулося ($0,79 \pm 0,05$ ммоль/л; $p=0,1941$).

Рівень кальцію іонізованого в групі дослідження знизився ($1,27 \pm 0,05$ ммоль/л; $p=0,009$), у той час як у групі порівняння значення цього показника статистично не змінилося ($1,28 \pm 0,04$ ммоль/л; $p=0,707$). В обох дослідних групах виявлено достовірне підвищення рівня фосфору ($p < 0,01$), в групі дослідження та групі порівняння значення цього показнику склали $1,23 \pm 0,17$ ммоль/л; $p=0,0022$ та $1,23 \pm 0,19$ ммоль/л; $p=0,0012$, відповідно.

У досліджуваних групах пацієнтів через 3 місяці лікування виявлено статистично достовірне зростання рівня лужної фосфатази, як у групі дослідження ($p=0,0011$), так і в групі порівняння ($p=0,0222$). Проте, достовірної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Враховуючи виявлені ознаки остеодисметаболізму за результатами ультразвукової денситометрії та показниками кальцій-фосфорного обміну (табл. 3.4), було проведено порівняння впливу ресвератролу та комплексу кальцій-вітамін D на показники резорбції та регуляції остеокластів.

Динаміка рівнів біомаркерів кісткового ремоделювання у досліджуваних групах наведена в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Показники кісткового ремоделювання під впливом терапії, Me (Q1;Q3)

Показник, одиниці вимірювання	Група дослідження (n=55)		Група порівняння (n=33)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
OPG, пг/мл	230,58 (189,82; 305,27)	333,28 (272,67; 447,28)	242,06 (198,06; 309,74)	524,32 (435,16; 649,67)
	p<0,001		p<0,001	
RANKL, пг/мл	153,3 (130,88; 188,37)	107,76 (79,39; 149,74)	158,79 (130,88; 176,89)	186,16 (153,39; 224,76)
	p<0,001		p<0,001	

У пацієнтів групи дослідження спостерігалось статистично значуще зростання рівня OPG на 40,6 % ($p < 0,001$) та зниження рівня RANKL на 27,5 % ($p < 0,001$), порівняно з вихідними значеннями.

У пацієнтів, які отримували лише базисну терапію, під впливом лікування встановлено більш виражене зростання рівня OPG, ніж у групі дослідження (на 105,8%, $p < 0,001$). Натомість рівень RANKL зріс на 21%, $p < 0,001$, порівняно з групою дослідження, що свідчить про дисбаланс процесів ремоделювання кісткової тканини.

Оцінюючи ризики низькотравматичних переломів за моделлю FRAX по закінченні тримісячного курсу терапії, зафіксовано позитивну динаміку, що проявлялася у зниженні 10-річних ризиків основних остеопоротичних переломів, як в групі дослідження (до $-4,6$ (3,7; 5,05), після $-2,7$ (2,5; 2,9), $p < 0,001$), так і в групі порівняння (до $-4,2$ (3,6; 4,8) після $-2,8$ (2,5; 3,0), $p < 0,001$). Однак, не було статистичних відмінностей після лікування між досліджуваними групами ($p > 0,05$), незважаючи на покращення значень показника. При порівнянні 10-річного ризику переломів стегна у двох групах через 3 місяці лікування спостерігалось зниження показника як в групі ресвератролу (до $-0,9$ (0,55; 1,3), після $-0,1$ (0; 0,1), $p < 0,001$), так і в групі базисної терапії (до $-0,7$ (0,4; 1,1), після $-0,1$ (0,1; 0,2), $p < 0,001$), з перевагою результату у групі дослідження ($p < 0,05$) (рис.4.6, 4.7).

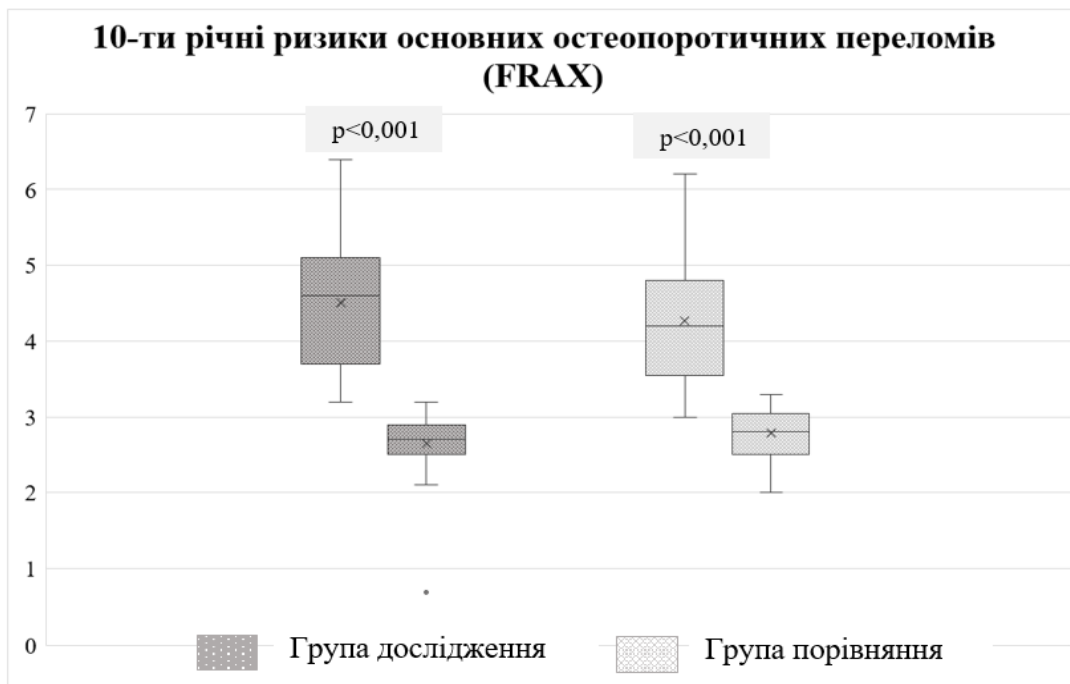


Рис. 4.6. Динаміка 10-річних ризиків основних остеопоротичних переломів досліджуваних груп

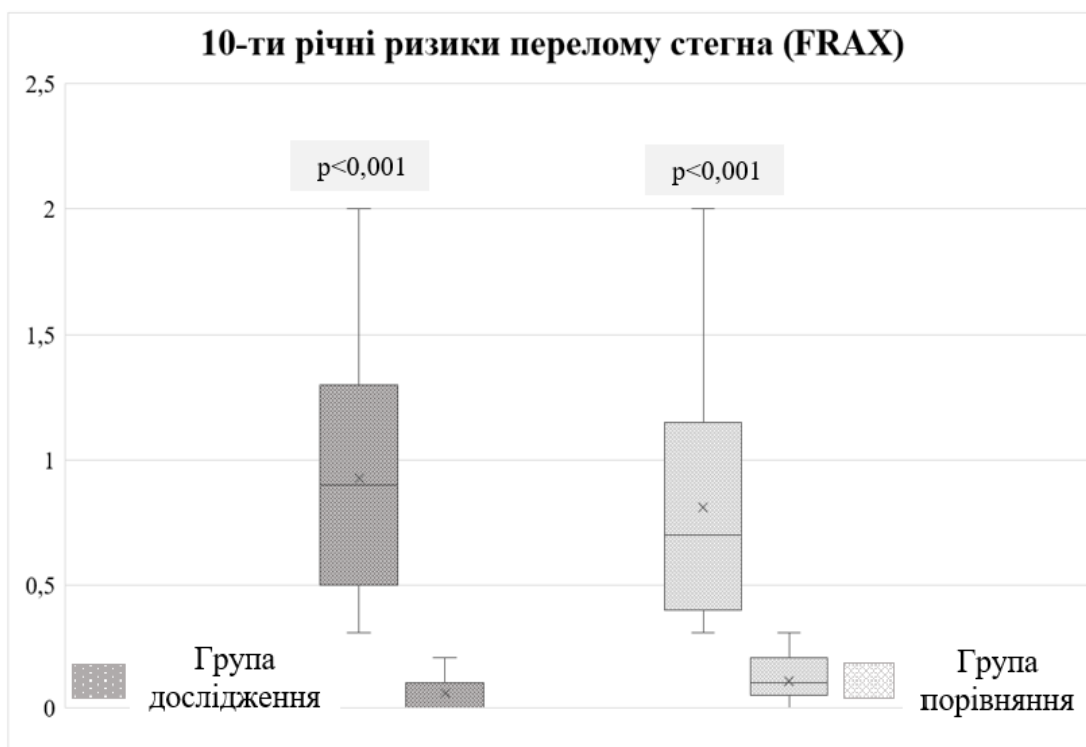


Рис. 4.7. Динаміка 10-річних ризиків переломів стегна досліджуваних груп

4.3. Вплив ресвератролу на показники центральної гемодинаміки та рівні біомаркерів ремоделювання та фіброзу міокарда у жінок раннього постменопаузального періоду.

З метою визначення впливу ресвератролу на процеси ремоделювання та фіброзу міокарда було проведено порівняльну оцінку значень ключових нейрогуморальних і запальних біомаркерів, асоційованих із структурно-функціональними змінами міокарда, а саме NT-proBNP, ST2 та ІЛ-33. Динаміка спостереження через 3 місяці наведена в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Рівні показників міокардіального стресу та гемодинамічного навантаження під впливом терапії, Me (Q1;Q3)

Показник, одиниці вимірювання	Група дослідження (n=55)		Група порівняння (n=33)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
NT-proBNP, пг/мл	11,63 (5,97; 16,94)	7,02 (4,01; 12,57)*	12,8 (8,2; 19,96)	14,18 (11,54; 20,74)*
	p<0,001		p<0,01	
ST2, нг/мл	6,44 (5,30; 14,05)	2,97 (2,50; 7,67)*	8,2 (5,34; 11,34)	12,44 (6,76; 15,32)*
	p<0,001		p<0,001	
ІЛ-33, пг/мл	14,1 (9,73; 17,48)	6,56 (5,38; 11,45)*	14,33 (10,44; 22,7)	20,36 (14,13; 25,04)*
	p<0,001		p<0,001	

Примітка: * - достовірна різниця між даними групи дослідження та порівняння після лікування (p<0,001)

За результатами тримісячного періоду лікування рівень NT-proBNP у групі дослідження значно знизився (на 39,6%) і достовірно відрізнявся від

такого у групі порівняння ($p < 0,001$), де він, навпаки, підвищився на 10,7% (рис. 4.8).

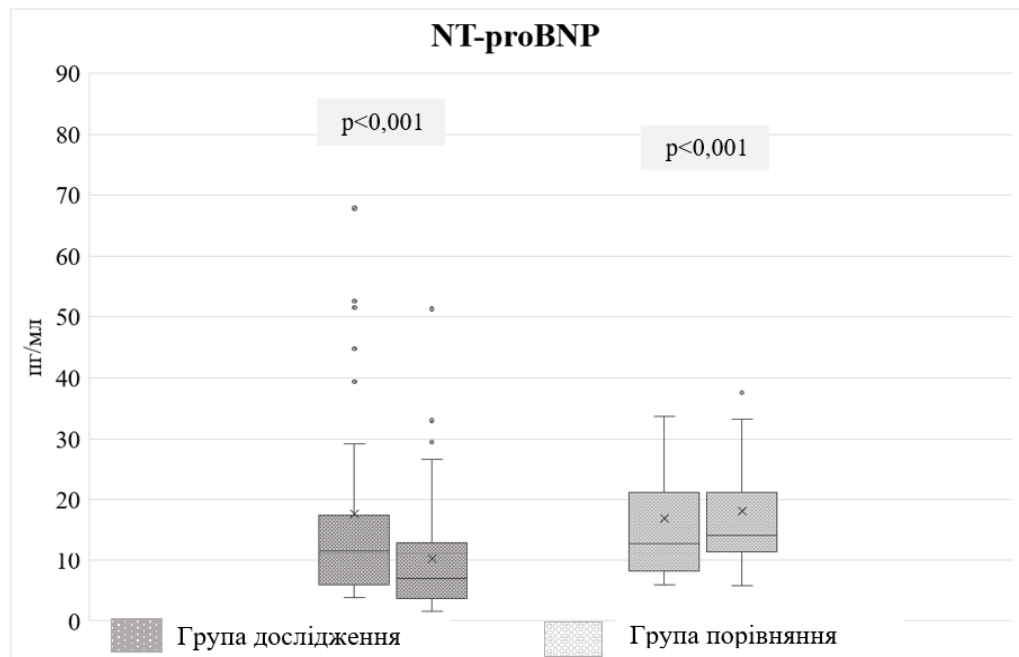


Рис. 4.8. Динаміка NT-proBNP у пацієнтів груп дослідження під впливом лікування

У пацієнтів, які додатково до базисної антигіпертензивної терапії отримували ресвератрол, у динаміці лікування спостерігалось достовірне зниження рівня ST2 на 53,8%, порівняно з початковими значеннями ($p < 0,001$), що достовірно відрізнялося від показників групи порівняння ($p < 0,001$), у якій, навпаки, відзначалося підвищення цього показника на 34,1% ($p < 0,001$) (рис.4.9).

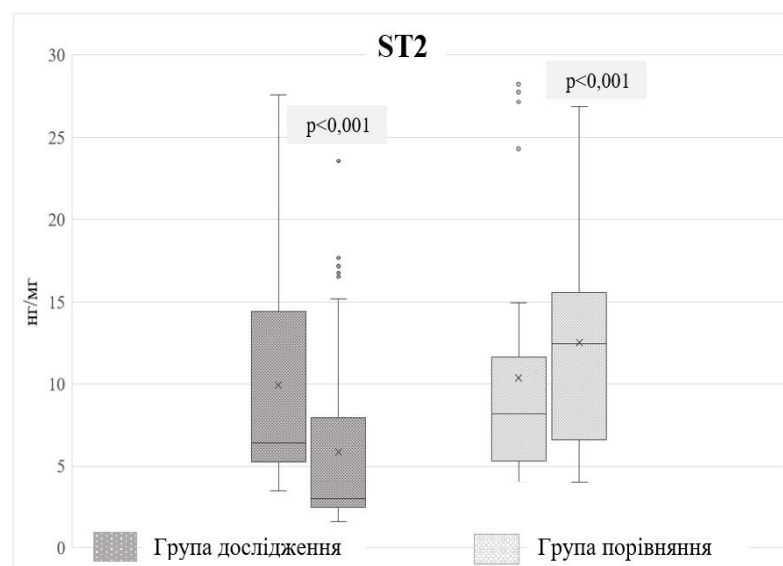


Рис. 4.9. Динаміка ST2 у пацієнтів груп дослідження під впливом лікування

У пацієнтів групи дослідження, у зіставленні із групою порівняння, після лікування відмічали значне зниження рівня ІЛ-33 (на 53,5 %), який достовірно відрізнявся від такого у групі порівняння ($p < 0,001$), та навпаки, підвищився на 42,1 % (рис.4.10).

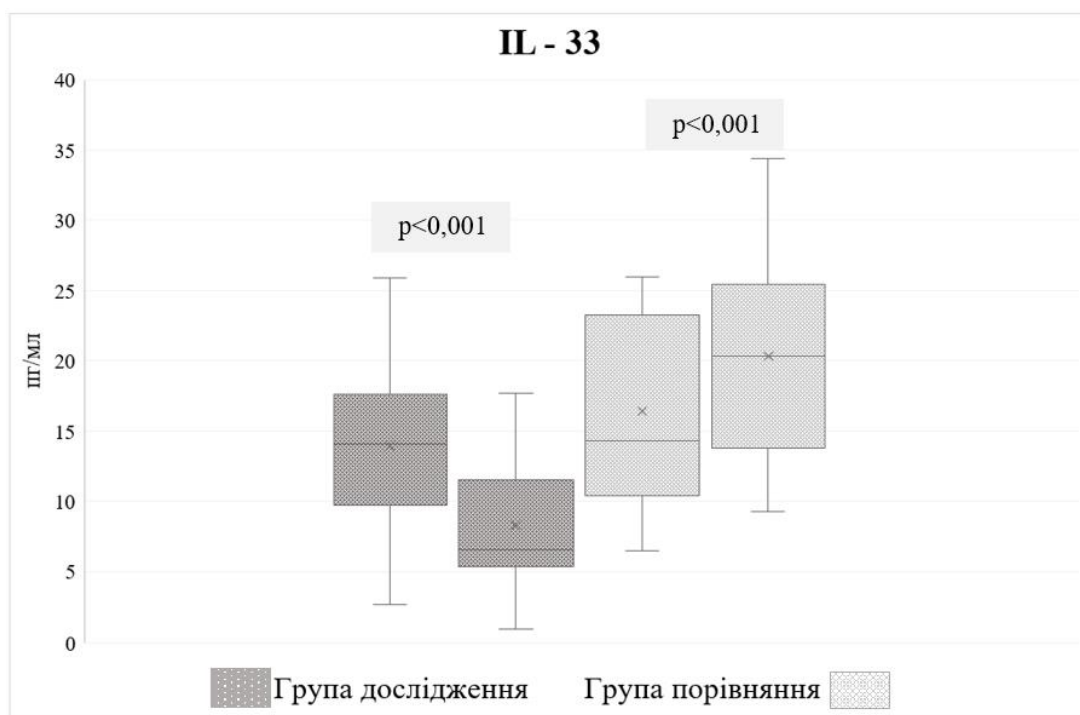


Рис. 4.10. Динаміка ІЛ-33 у пацієнтів груп дослідження під впливом лікування

Оскільки застосування ресвератролу у пацієнтів групи дослідження сприяло зниженню значень маркерів прозапальної сигналізації, було досліджено його вплив на структурно-функціональний стан міокарда за даними ЕхоКГ. Динаміка показників під впливом лікування представлена в табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Динаміка структурно-функціональних показників міокарда досліджуваних груп

Параметри /	Група дослідження (n=55)	Група порівняння (n=33)

M ± SD	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
КДР, см	4,41±0,30	4,42±0,30	4,43±0,31	4,43±0,27
	p=0,6137		p=0,9247	
КСР, см	2,88±0,32	2,89±0,37	2,99±0,36	3,01±0,31
	p=0,8198		p=0,5024	
КДО, мл	88,76±14,74	87,28±18,07	89,90±14,74	89,93±13,12
	p=0,5197		p=0,9829	
КСО, мл	33,00±8,75	32,57±10,27	35,93±10,07	36,03±8,11
	p=0,7473		p=0,9356	
МШП, см	1,01±0,16	0,98±0,14*	0,96±0,10	0,97±0,09
	p=0,0038		p=0,38	
ЗСЛШ, см	0,88±0,09	0,88±0,11	0,87±0,09	0,89±0,11
	p=0,7895		p=0,1331	
ВТС ЛШ, ум.од.	0,43±0,05	0,41±0,04 [#]	0,41±0,05	0,42±0,04
	p=0,0252		p=0,4207	
іММЛШ, г/м ²	78,01±21,78	76,43±16,51	72,57±10,99	74,58±11,89
	p=0,3128		p=0,2153	
ФВ, %	63,32±6,77	62,45±6,80	60,27±5,46	59,87±5,97
	p=0,4548		p=0,6433	

Примітка: * - достовірна різниця між даними перед та після лікування (p<0,01)

[#] - достовірна різниця між даними перед та після лікування (p<0,05).

За основними структурно-функціональними показниками серця у пацієнтів групи порівняння через три місяці лікування достовірних змін досліджуваних параметрів не виявлено (p>0,05). У динаміці спостереження на тлі прийому ресвератролу виявлено достовірне зменшення товщини МШП на 3,1% (0,98 см проти 1,01 см; p=0,0038) та ВТС ЛШ на 4,8% (0,41 проти 0,43; p=0,0252) (рис.4.11). Змін показників систолічної функції ЛШ після проведеної терапії у пацієнтів обох груп не виявлено.

Аналіз динаміки інших показників структурного ремоделювання серця у групі дослідження не виявив статистично значущих змін упродовж лікування.

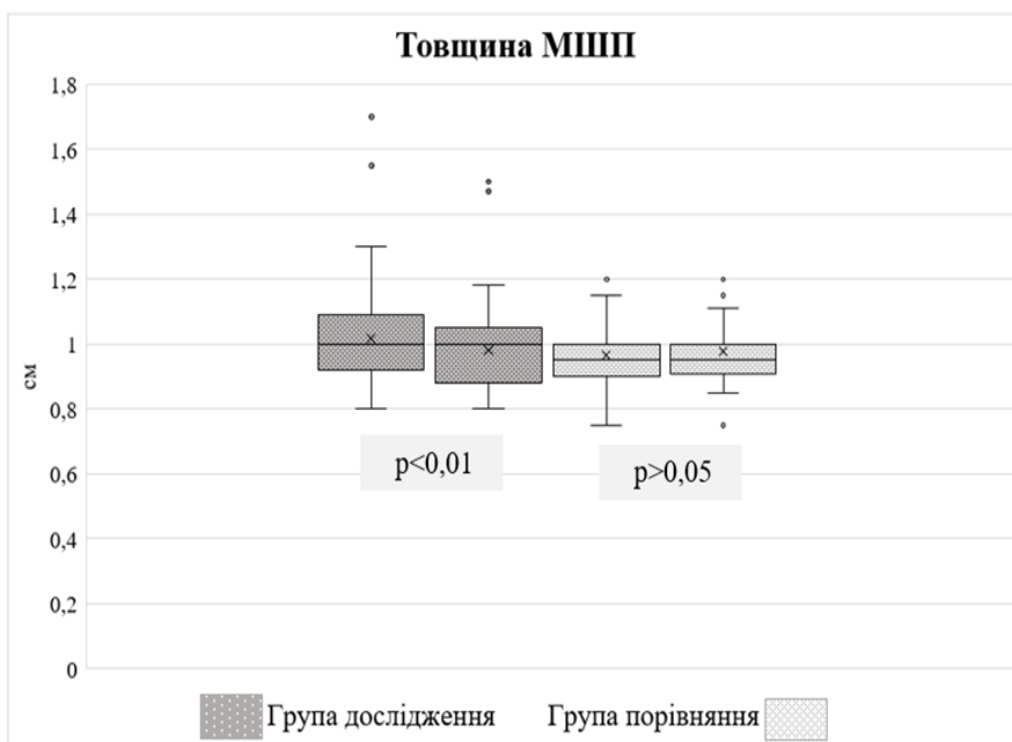


Рис. 4.11. Ехокардіографічні параметри лівого шлуночка обстежуваних груп пацієнтів (МШП)

Оцінюючи діастолічну функцію ЛШ після тримісячного періоду лікування, у групі дослідження виявлено достовірне підвищення швидкості раннього діастолічного потоку Е (V_E) на 7,3% (48,69 см/с проти 45,12 м/с; $p=0,048$), тоді як у групі порівняння статистично значущої динаміки показника не спостерігалось ($p=0,3258$) (табл. 4.9). Водночас, в обох групах виявлено зміни швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапану, його медіальної частини (e' medial): у групі дослідження відбулося збільшення e' medial на 6,1 % ($p=0,0426$), натомість у групі порівняння – зменшення на 7,5% ($p=0,0382$) (рис.4.12, 4.13).

Таблиця 4.9

Динаміка показників трансмітрального кровотоку досліджуваних груп

Параметри / M±SD	Група дослідження (n=55)		Група порівняння (n=33)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
V _E , м/с	45,12±11,33	48,69±11,09*	45,66±9,75	43,53±12,66
	p=0,048		p=0,326	
V _A , м/с	54,79±9,68	55,74±10,78	51,08±13,17	52,65±12,80
	p=0,556		p=0,563	
e' medial, м/с	7,34±2,01	7,82±2,10*	7,45±1,72	6,93±1,88*
	p=0,042		p=0,038	
E/A, ум. од.	0,84±0,24	0,89±0,24	0,94±0,30	0,86±0,26*
	p=0,134		p=0,046	
E/e' ум. од.	6,39±1,71	6,60±1,99	6,39±1,72	6,81±1,68
	p=0,541		p=0,085	
DT, мс	164,87±28,63	159,89±27,77	152,03±35,1 0	152,66±28,8 4
	p=0,344		p=0,912	
IVRT, мс	111,72±30,21	99,60±11,48*	101,12±20,0 2	113,24±22,61* #
	p=0,004		p=0,007	

Примітка: * - достовірна різниця між даними перед та після лікування (p<0,01);

- достовірна різниця між даними групи дослідження та порівняння після лікування (p<0,01).

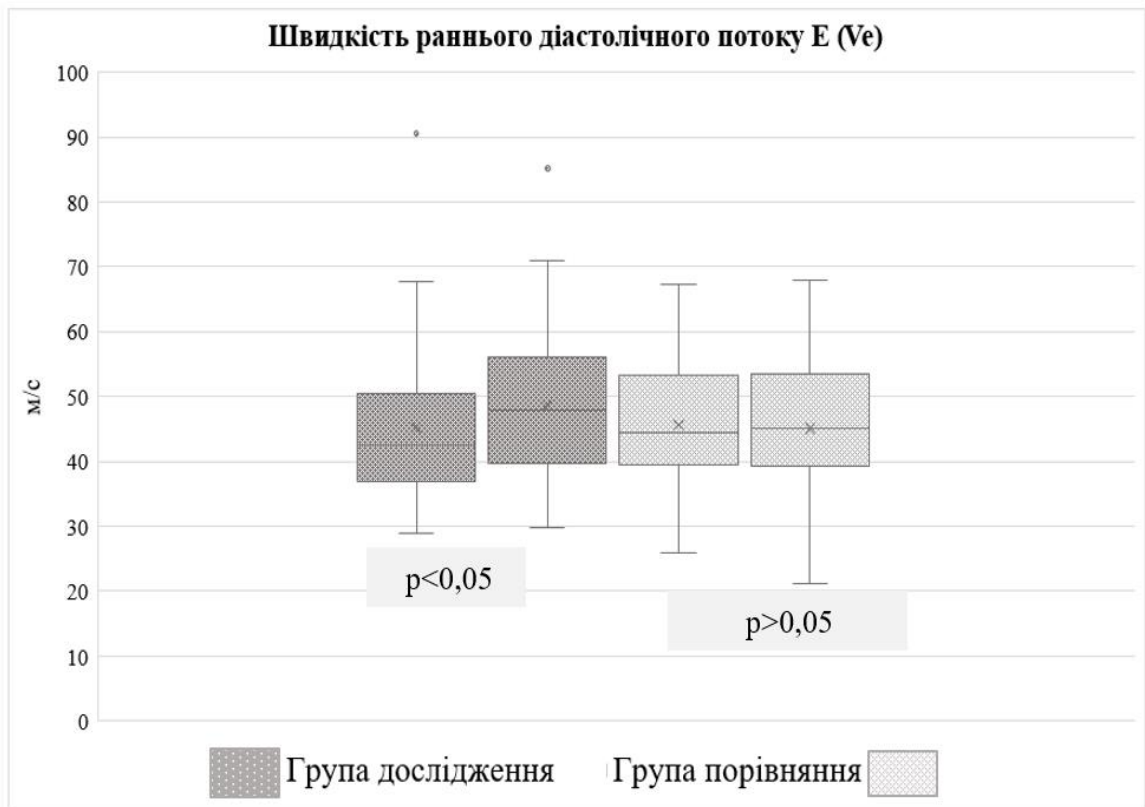


Рис. 4.12. Ехокардіографічні параметри лівого шлуночка обстежуваних груп пацієнтів (V_E)

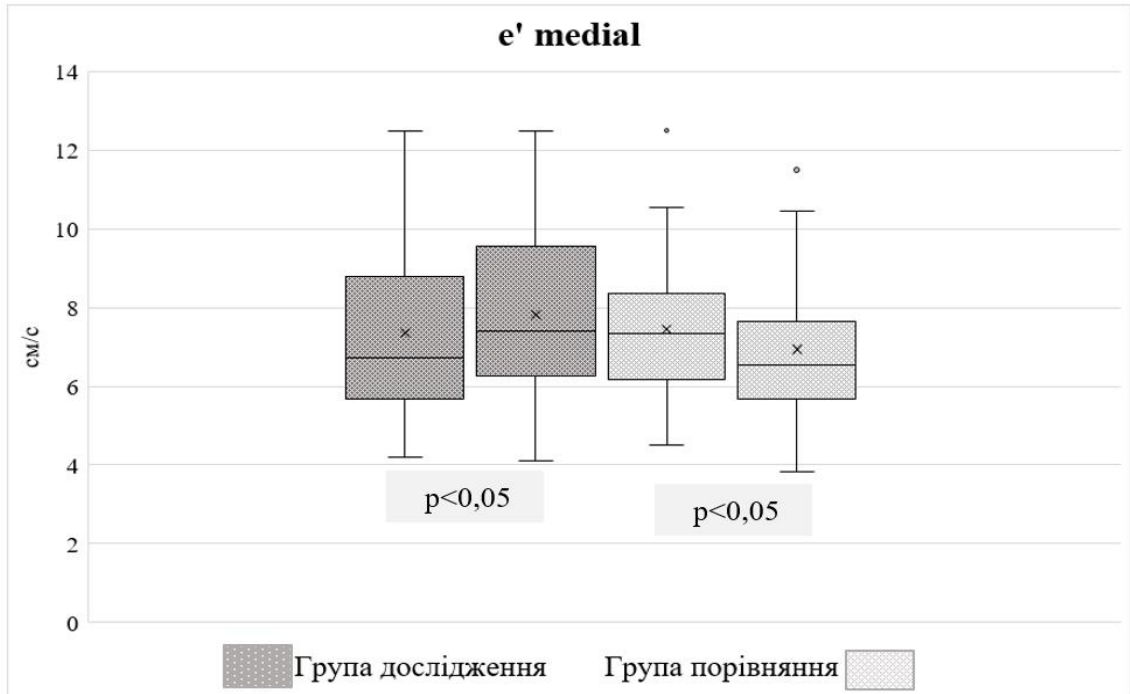


Рис. 4.13. Ехокардіографічні параметри лівого шлуночка обстежуваних груп пацієнтів ($e' \text{ medial}$)

В усіх досліджуваних групах визначено зміни значення IVRT. При цьому під впливом ресвератролу значення IVRT вірогідно зменшилося на 65,5% ($p=0,004$). Дані достовірно відрізнялися від таких у групі порівняння ($p<0,01$), де IVRT, навпаки, підвищився ($p=0,0073$) (рис.4.14). Діастолічна функція ЛШ, за показником співвідношення фаз трансмітрального потоку E/A, у групі порівняння суттєво знизилася ($p=0,0468$), порівняно з групою дослідження, де показник мав тенденцію до зростання порівняно з початковим рівнем.

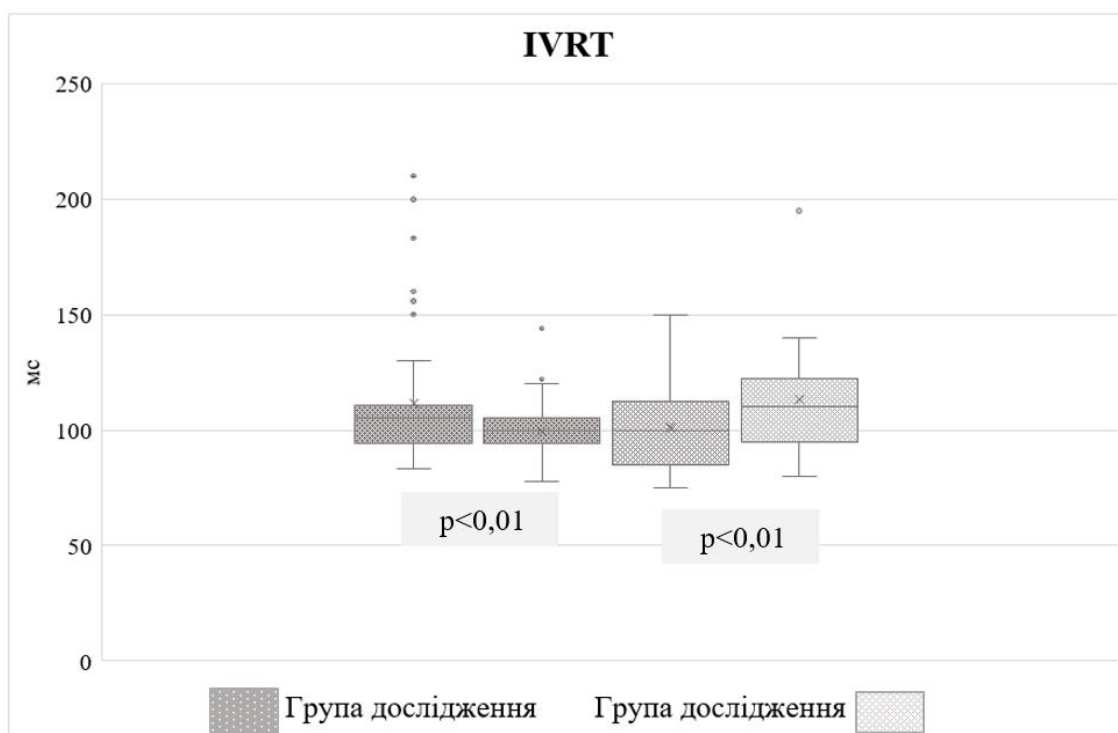


Рис. 4.14. Ехокардіографічні параметри лівого шлуночка обстежуваних груп пацієнтів (IVRT)

Враховуючи отримані дані, додавання ресвератролу до базисної терапії пацієнтам у постменопаузі мало позитивний вплив на загальний стан за критеріями якості життя, забезпечило покращення структурно-функціонального стану міокарда за показниками центральної гемодинаміки, МЦКТ та забезпечило зниження рівня ліпопротеїнів в сироватці крові, що було обумовлено його антиатерогенною дією, протизапальними, osteo- та ендотеліопротекторними властивостями.

РОЗДІЛ 5.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дефіцит естрогенів у постменопаузі на тлі АГ створює умови для активації прозапальної сигналізації, що супроводжується дисрегуляцією імунометаболічних механізмів. Це, у свою чергу, обумовлює прогресування структурно-функціональних порушень різних органів і систем, зокрема, розвиток СН та зниження МЩКТ [234–236]. Поряд із традиційними факторами ризику, на розвиток і перебіг СН суттєво впливає наявність супутніх патологічних станів, серед яких зниження МЩКТ займає одне з провідних місць [235, 237].

У сучасних клінічних настановах недостатньо висвітлені питання ведення пацієнтів з АГ та СН на тлі остеопенії, що зумовлено обмеженою доказовою базою. У зв'язку з цим актуальним є вивчення клінічних особливостей перебігу, детермінант розвитку та прогресування ХСН у пацієнтів з АГ та остеопенією, а також, розробка диференційованих підходів до лікування зазначеної коморбідної патології.

З метою вдосконалення діагностичних і терапевтичних підходів у пацієнтів з АГ та ХСН у поєднанні з остеопенією, у дисертаційній роботі проведено комплекс клінічних, лабораторних, інструментальних та психометричних методів для оцінки якості життя, структурно-функціональних змін міокарда, виявлення предикторів розвитку діастолічної дисфункції, кісткового ремоделювання та міокардіального стресу, проаналізовано їх взаємозв'язок зі станом МЩКТ й впливом проведеної терапії.

Для об'єктивної оцінки стану пацієнтів використовували опитувальник EQ-5D-3L, що дозволяє розрахувати EQ-5D-індекс та визначити дані за допомогою візуальної аналогової шкали EQ-5D-VAS. EuroQol Research Foundation рекомендує застосовувати цей інструмент у

клінічних та популяційних дослідженнях з метою оцінки якості медичної допомоги, використовуючи індекси, адаптовані для населення України [238].

Середні значення EQ-5D-індексу та EQ-5D-VAS у пацієнтів досліджуваних груп були знижені (0,825 (0,755; 0,870) та 70 (60; 80) відповідно). Отримані в дослідженні середні значення узгоджуються з результатами попередніх міжнародних досліджень у пацієнтів із ІХС та СН, де значення EQ-5D-індексу, зазвичай, коливаються в межах 0,70–0,85, тоді як EQ-5D-VAS — у діапазоні 60–80 балів [239].

Динаміка показників EQ-5D-3L під впливом ресвератролу, поряд зі зменшенням втомлюваності, появу бадьорості та підвищення працездатності, показала вірогідне збільшення EQ-5D-індексу на 7,27% та EQ-5D-VAS на 14,3%. У групі порівняння суб'єктивний стан пацієнтів, також, покращився, незважаючи на те що медіана EQ-5D-індексу після лікування не змінилася, залишившись на рівні 0,825, однак відзначалося розширення міжквартильного діапазону за рахунок збільшення верхнього квартиля з 0,845 до 0,93. Відповідні зміни відбулися із показником EQ-5D-VAS, збільшення верхнього квартиля з 70 до 80 відображає позитивну динаміку у частини пацієнтів. Це свідчить про те, що хоча середній рівень якості життя в групі не зазнав змін, частина пацієнтів демонструвала покращення суб'єктивного сприйняття свого стану здоров'я, що відображає позитивну динаміку у досліджуваній групі. Саме тому при міжгруповому порівнянні значення EQ-5D-VAS після лікуванні вірогідно відрізнялися від результатів групи порівняння ($p < 0,05$).

Після тримісячного прийому ресвератролу у групі дослідження відзначалося значне покращення якості життя жінок за основними доменами MENQOL. Так, спостерігалось зменшення інтенсивності вазомоторних симптомів на 26,4%, покращення психосоціальної сфери на 28,2%, фізичного самопочуття на 26,5% та сексуальної сфери на 25,7%. Всі зміни були статистично значущими ($p < 0,001$), що свідчить про високу

ефективність застосованого лікування. У групі порівняння відзначалося незначне покращення лише фізичного домену (зменшення на 6,2%), тоді як показники вазомоторного, психосоціального та сексуального доменів збільшилися на 9,5%, 5,8% та 7,1% відповідно, що свідчить про недостатню ефективність лише базисної терапії.

Отримане покращення в доменах MENQOL (вазомоторному, психосоціальному, фізичному й сексуальному) у групі дослідження може бути пояснене кількома взаємопов'язаними біологічними механізмами ресвератролу. По-перше, ресвератрол — це фітоестроген, який здатний діяти подібно до селективного модулятора естрогенових рецепторів, поліпшуючи ендотеліальну функцію та вазодилатацію, що особливо важливо в умовах постменопаузи [240]. По-друге, ресвератрол покращуючи ендотеліальну функцію та біодоступність оксиду азоту, опосередковує зменшення вазомоторних симптомів менопаузи (припливів) та покращення якості життя, і це, також, підтверджується отриманими результатами за шкалою EQ-5D-VAS та EQ-5D-індексом. По-третє, ресвератрол активує сигнальні шляхи, пов'язані з білком SIRT1 та PGC-1 α , які підтримують мітохондріальну функцію, знижують окислювальний стрес та рівень хронічного запалення, що може сприяти поліпшенню фізичного стану [241].

Згідно з даними бази PubMed, клінічні дослідження, у яких оцінювався вплив ресвератролу на якість життя, пов'язану з менопаузою, за шкалою MENQOL, відсутні. Проте у дослідженні Davinelli S. та співавт. (2017) застосування ресвератролу у дозі 25 мг 1 раз на день у складі комбінованої фітоестрогенної терапії протягом 12 тижнів було асоційоване зі зменшенням менопаузальних симптомів та покращенням показників якості життя, оцінених за шкалою Menopause Rating Scale (MRS) [242].

Переваги застосування ресвератролу у поєднанні з базисною терапією щодо покращення якості життя пацієнтів, слід оцінювати, спираючись на вивчення їх дії на ключові патогенетичні ланки розвитку СН та зниження МЩКТ, зокрема механізми прозапальної сигналізації за участі NF- κ B.

За результатами першого етапу дослідження у жінок досліджуваної когорти було виявлено дисліпідемію, що проявлялася підвищенням рівня ХС, ХС ЛПНЩ та коефіцієнту атерогенності. Одним з ключових механізмів, які лежать в основі порушення ліпідного обміну під час постменопаузи, є гіпоестрогенія. В умовах дефіциту естрогенів відбувається зниження транскрипційної активності ліпопротеїнліпази (LPL), що призводить до порушення катаболізму ТГ у складі хіломікронів та ЛПДНЩ. Водночас, змінюється розподіл ферментативної активності LPL між підшкірною та вісцеральною жировою тканиною, посилюючи ліпогенез у останній, підвищуючи системне запалення за участю прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α). Це призводить до формування типового для постменопаузального періоду атерогенного ліпідного профілю [243]. Одночасно з менопаузальним переходом підвищуються рівні Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9), яка регулює кількість LDL-рецепторів на поверхні гепатоцитів. Це призводить до блокування рециркуляції рецептора, що спричиняє гірший кліренс ЛПНЩ, і як наслідок, підвищення рівня ХС ЛПНЩ в крові [244]. Саме тому жінки до періоду менопаузи більш захищені від атеросклеротичних захворювань серця, порівняно з чоловіками, маючи приблизно вдвічі менший ризик ССЗ [245, 246].

Під впливом ресвератролу в групі дослідження достовірно знизився рівень ХС ЛПНЩ. Це може бути опосередковано наслідком активації ресвератролом SIRT1, який є регулятором сигнального каскаду PPAR γ /PGC-1 α . Сигналізація за цим шляхом посилює транскрипцію гена LPL у скелетних м'язах та підшкірній жировій тканині, що сприяє ефективному гідролізу ТГ у складі хіломікронів і ЛПДНЩ [247]. Іншим механізмом, за допомогою якого може реалізовуватися антиатерогенний ефект ресвератролу, є активація АМПК, яка, у свою чергу, фосфорилує та інгібує 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А (HMG-CoA) редуктазу [248]. Крім того, аналізуючи рандомізовані контрольні дослідження, зміни ліпідного профілю під впливом ресвератролу мають дозозалежний ефект

[249]. Проте, згідно з даними систематичного огляду та метааналізу Meng T. та співавторів (2025), застосування ресвератролу у постменопаузальних жінок не супроводжується статистично значущими змінами показників ліпідного профілю, що свідчить про обмеженість доказової бази щодо його метаболічних ефектів у даній популяції, водночас, не виключаючи потенційного впливу на інші клінічно значущі параметри [250]. У групі порівняння під впливом лише антигіпертензивної та остеопротективної терапії динаміки ліпідного спектру не виявлено [251]. Подібні результати отримано в рандомізованих клінічних дослідженнях United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), Captopril Prevention Project (CAPPP), Fosinopril vs Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET), підтверджуючи що іАПФ не чинять клінічно значущого впливу на ліпідний профіль, що демонструє їх метаболічну нейтральність [252–254].

Поряд з тим, у досліджуваній когорті 61,4% (54 особи) жінок мали знижений рівень 25(OH)D, що відповідає критеріям недостатності. Відомо, що близько 77,4% жінок в усьому світі в періоді постменопаузи мають рівень 25(OH)D у сироватці крові, нижчий за 30 нг/мл [255]. Зниження рівня 25(OH)D у постменопаузі обумовлено дефіцитом естрогенів, що призводить до порушення регуляції ферментів, задіяних у метаболізмі вітаміну D, зокрема 1 α -гідроксилази, зменшуючи утворення активної форми 1,25-дигідроксिवітаміну D (1,25(OH)₂D), яка бере участь у регуляції кальцій-фосфорного обміну та мінералізації кісток [256]. Також, у постменопаузі зростає частка жирової тканини, у якій вітамін D депонується, з огляду на його жиророзчинний характер. У проведеному дослідженні 71,5 % обстежуваних жінок мали надлишкову масу тіла та ожиріння I–II ступеню, що узгоджується з систематичними оглядами, згідно яких ожиріння та надлишкова маса тіла асоціюються з нижчими рівнями 25(OH)D у сироватці крові та пояснюється порушенням обміну вітаміну D у жировій тканині [257, 258].

Магній, який є важливим регулятором судинного тону, та впливає на ендотеліальну функцію при АГ, а також є ключовим компонентом кісткової тканини, що регулює синтез паратгормону та активної форми вітаміну D (1,25(OH)₂D) [259, 260], знаходився в межах референтних значень у досліджуваній когорті жінок. Проте, під впливом ресвератролу спостерігалася позитивна динаміка рівня магнію у сироватці крові, на протипагу групі порівняння, де статистично достовірних змін значення цього показника не відбулося. У наукових літературних джерелах даних, які б свідчили про прямий вплив ресвератролу на регуляцію рівня магнію в крові чи тканинах, не знайдено. Проте, підвищення даного показника у групі дослідження, ймовірно, зумовлено опосередкованою дією ресвератролу на експресію транспортних білків родини клаудинів (Claudin-16/19) та іонні канали Transient Receptor Potential Melastatin 6/7 (TRPM6 / TRPM7) магнію, що підтверджується даними ряду дослідників [261]. Володіючи протизапальною та антиоксидантною дією, ресвератрол здатний реалізувати відповідні ефекти у кишечнику шляхом модуляції кишкового мікробіому за рахунок підвищення кількості бактерій *Akkermansia* та *Lactobacillus*, потенційно покращуючи абсорбцію та транспорт Mg²⁺, особливо при початково зниженому всмоктуванні [262, 263]. Крім того, підвищення рівня магнію у сироватці крові під впливом ресвератролу може бути обумовлене його комплексною дією на судинну та метаболічну регуляцію. Зокрема, ресвератрол стимулює продукцію NO через активацію eNOS та покращує ендотеліальну вазодилатацію за участю SIRT1 та АМПК-опосередкованих шляхів, що сприяє оптимізації транспорту магнію до тканин і крові. Водночас активація даних механізмів покращує ниркову реабсорбцію Mg²⁺ і зменшує його втрати з сечею [264].

Під впливом ресвератролу знизився рівень кальцію іонізованого (p=0,009), на відміну від даних групи порівняння, де значення цього показника до та після лікування статистично не відрізнялося (p=0,707). Отриманий результат може бути обумовлений посиленням кісткового

ремоделювання з переважанням процесів остеобластогенезу та активним включенням кальцію до кісткового матриксу. Водночас, активація SIRT1-залежних сигнальних шляхів і зменшення запалення через RANKL/NF-κB-опосередковані механізми сприяють фізіологічному перерозподілу кальцію до кісткової тканини, тоді як при монотерапії кальцієм і вітаміном D₃ рівень кальцію іонізованого залишається в межах вихідних значень [265, 266].

Підвищення рівня фосфору в обох дослідних групах ймовірно, обумовлене стимулюючим впливом прийому вітаміну D₃ на абсорбцію фосфатів у тонкій кишці за рахунок натрій-фосфатних котранспортерів (NaPi-IIb) [267]. Відсутність міжгрупових відмінностей свідчить про провідну роль D₃-залежних механізмів у регуляції фосфорного обміну незалежно від прийому ресвератролу.

Через 3 місяці лікування в обох досліджуваних групах виявлено зростання рівня лужної фосфатази, яка відображає активацію остеобластів та посилення процесів кісткового ремоделювання на тлі терапії кальцієм і вітаміном D₃. Саме тому зростання рівня лужної фосфатази без ознак ураження печінки (підвищення рівня АСТ, АЛТ) має компенсаторний характер і свідчить про посилення процесів мінералізації кісткового матриксу, що є типовим для початкових етапів корекції остеопенічних порушень [268, 269].

У 14,8% жінок досліджуваної когорти рівень сечової кислоти був підвищений. Такі зміни в умовах гіпоестрогенії можуть бути обумовлені зниженням ниркового кліренсу уратів через підвищення активності транспортерів їх реабсорбції Urate Transporter 1 (URAT1)/ Glucose Transporter 9 (GLUT9) та зменшення секреції Organic Anion Transporter 1/3 (OAT1/OAT3) [270]. Крім того, дефіцит естрогенів супроводжується посиленням оксидативного стресу та активацією ксантинооксидази, що додатково збільшує продукцію сечової кислоти [271]. Під впливом ресвератролу рівень сечової кислоти достовірно знизився, що може бути

пов'язано з його властивістю опосередковано інгібувати ксантиноксидазу, яка бере участь в утворенні сечової кислоти [272]. Ряд наукових досліджень доводить здатність ресвератролу модифікувати мікробіоту кишечника, зокрема, через активацію бактерій *Lactobacillus*, які підвищують інтенсивність деградації сечової кислоти [262, 272].

У всіх пацієнтів досліджуваної когорти виявлено зниження МЦКТ, що відповідає критеріям остеопенії I-III ступеню та узгоджується з науковими уявленнями про вплив гіпоестрогенії на стан кісткової тканини (рис.2.2). Після тримісячного періоду лікування в обох групах відмічалось покращення структурно-функціональних характеристик кісткової тканини, що відображалось зростанням T-score, Z-score та SOS з переважанням у групі ресвератролу (табл.4.4). Виявлена позитивна динаміка показників у групі порівняння може бути пояснена впливом базисної комбінованої терапії кальцію і вітаміну D₃, що відповідає даним сучасних метааналізів. Зокрема, активна форма вітаміну D₃ стимулює кишкову абсорбцію кальцію, сприяє нормалізації кальцій-фосфорного гомеостазу та зменшує компенсаторну секрецію паратгормону, що створює умови для повільного збільшення кісткової маси та поліпшення денситометричних показників. Цей механізм підтверджено численними клінічними дослідженнями, де комбіноване застосування кальцію та D₃ асоціюється із зростанням значень МЦКТ [273, 274], проте не супроводжується достовірним зниженням частоти остеопоротичних переломів, що підкреслює обмежений клінічний ефект такої терапії [275].

Переважання змін у групі ресвератролу свідчать про його додатковий патогенетичний вплив на процеси кісткового ремоделювання, зокрема, через сигнальний шлях RANKL/RANK/OPG. У процесі ремоделювання кісткової тканини важливу роль відіграє співвідношення між остеобластами, які залучені у синтезі кісткової маси, та остеокластами, які забезпечують процеси резорбції кістки [276]. Після тримісячного прийому ресвератролу виявлено зниження рівня RANKL (на 27,5%) та підвищення

OPG (на 40,6%), що свідчить про зміщення балансу кісткового ремоделювання в бік зменшення остеокластичної активності і стимуляції остеобластів. Отримані дані відповідають сучасним уявленням про те, що ресвератрол здатний регулювати NF-κB-опосередковані механізми та інгібувати диференціювання остеокластів, одночасно стимулюючи експресію OPG остеобластами, ключового антагоніста RANKL [205, 277].

Зростання рівня OPG у сироватці крові групи порівняння, ймовірно, є захисною реакцією на підвищену резорбцію кісткової тканини та компенсаторною відповіддю на підвищення рівня RANKL, як механізм часткового пригнічення остеокластичної активності [278]. Отриманий результат узгоджується з проведеними метааналізами, які підтверджують, що підвищення OPG у сироватці часто спостерігається у відповідь на посилену резорбцію, підтверджуючи концепцію компенсаторного механізму організму, спрямованого на обмеження втрати кісткової маси [279].

Відсутність достовірної кореляції між маркерами резорбції кісткової тканини, показниками МЦКТ та ризиками формування переломів у досліджуваній популяції може бути обумовлено тим, що маркери відображають поточну активність остеокластів, тоді як МЦКТ є кумулятивним показником кісткової маси, що змінюється повільно. Отримані результати узгоджуються з даними попередніх клінічних досліджень, зокрема Osama E.A. та співавт. (2022 р.), які показали, що у жінок у постменопаузі рівні OPG у сироватці крові можуть бути як позитивно, так і обернено пов'язані з МЦКТ, або ж зовсім не корелювати з нею [278, 280].

Відповідно до сучасних клінічних досліджень, у жінок у постменопаузі спостерігаються зміни метаболізму кісткової тканини, пов'язані з активацією ремоделювання в умовах естрогенного дефіциту за рахунок активності остеобластів, переважно у відповідь на підвищену резорбцію, а рівень маркерів резорбції кісткової тканини корелює із рівнем

показників ліпідного профілю [281, 282]. У межах проведеного дослідження встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем RANKL та показниками загального холестерину ($r=0,227$; $p<0,05$) і ХС ЛПНЩ ($r=0,232$; $p<0,05$). Отримані результати можуть свідчити про участь дисліпідемії в активації хронічного низькоінтенсивного запалення з залученням RANKL-опосередкованих механізмів. Відомо, що RANKL експресується не лише в клітинах кісткової тканини, але й у структурних елементах судинної стінки, де бере участь у процесах судинної кальцифікації та асоціюється з розвитком ендотеліальної дисфункції й атеросклерозу [283, 284]. Таким чином, виявлені взаємозв'язки підтверджують наявність спільних патофізіологічних ланок між порушеннями ліпідного обміну та метаболізмом кісткової тканини.

У дослідженні Wang та співавт. (2016) зниження МЦКТ було визначено як незалежний предиктор розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Виявлений взаємозв'язок може бути зумовлений активацією ХСЗ, що супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів, ростових факторів з порушенням біодоступності оксиду азоту, розвитком оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції, які відіграють ключову роль у ремоделюванні міокарда та прогресуванні серцево-судинної патології [285]. Зокрема, виявлений слабкий зворотний кореляційний зв'язок між рівнем OPG та товщиною МШП ЛШ ($r=-0,246$; $p<0,05$) свідчить про потенційний захисний вплив OPG на процеси структурного ремоделювання міокарда. Отримані дані свідчать, що нижчі рівні OPG асоціюються з більш вираженим ремоделюванням міокарда, що узгоджується з даними про участь системи RANKL/RANK/OPG у регуляції гіпертрофії та фіброзу, тим самим підтверджуючи наявність взаємозв'язку між зниженням МЦКТ та формуванням СН.

У всіх жінок досліджуваної когорти рівень NT-proBNP не перевищував значення здорових осіб. Проте, у 75% жінок була верифікована діастолічна дисфункція за ехографічними даними, що

відповідало стадії В СН, згідно з класифікацією ACC/AHA (5). Отримані дані узгоджуються з думкою ряду дослідників, що діагностична та прогностична значущість NT-proBNP щодо СН є недостатньою [286, 287].

У групі пацієнтів, що приймали ресвератрол, рівень NT-proBNP достовірно знизився, тоді як у групі порівняння підвищився. Імовірно, редукція рівня NT-proBNP під впливом ресвератролу зумовлена опосередкованими механізмами, що відображають його багатофакторний кардіопротекторний ефект. Зокрема, ресвератрол активує eNOS, що забезпечує покращення ендотеліальної функції, а також підвищує продукцію NO, що зменшує післянавантаження на міокард [288, 289]. У дослідженні Roland Gal та співавт. (2020 р.) прийом ресвератролу у дозі 50 мг 2 рази на день протягом трьох місяців зумовив зниження рівня NT-proBNP, а в групі плацебо спостерігалася тенденція до підвищення рівня [290]. У дослідженні, проведеному із залученням пацієнтів зі стабільною ІХС, Militaru C. та співавт. (2013 р.) виявили, що ресвератрол знижує рівень NT-proBNP навіть без явної СН [291].

У пацієнтів досліджуваної когорти середній рівень ST2, попри верифіковану діастолічну дисфункцію, не перевищував значення здорових осіб (табл. 3.9). Проте, рівні ST2 та IL-33 після тримісячного прийому ресвератролу знизилися ($p < 0,01$), на противагу групі порівняння, що перебувала лише на стандартній терапії АГ, де рівні ST2 та IL-33 зросли ($p < 0,01$) (табл.4.7). Наприкінці терапії рівень IL-33 був достовірно вищим за таким у групі дослідження ($p < 0,01$). Підвищення рівнів ST2 та IL-33 у групі порівняння може свідчити про прогресування процесів, що лежать в основі розвитку СН [97]. Рівень IL-33, ймовірно, збільшився компенсаторно у відповідь на зростання рівня ST2 у крові [292, 293]. Отримані дані свідчать, що плеiotропні протизапальні ефекти іАПФ, ймовірно, не залучені до функціонування каскаду ST2/IL-33 та є недостатніми для забезпечення повноцінних кардіопротективних механізмів у досліджуваних умовах.

В умовах гіпоестрогенії виникає дисбаланс у функціонуванні сигнальних шляхів за участю SIRT1, TGF- β , що призводить до активації ХСЗ, розвитку судинного фіброзу й гіпертрофії гладеньких м'язів судин з надмірною продукцією sST2 [294, 295]. Ресвератрол блокує сигнальну трансдукцію за NF- κ B-шляхом [296, 297]. Також, ресвератрол стимулює NAD⁺-залежну деацетилазну активність SIRT1, що призводить до зниження сигналізації за участю TGF- β , що, також, знижує транскрипційну активність NF- κ B [298, 299]. Такі ефекти ресвератролу, підтверджені в нашому дослідженні, можуть лежати в основі його антифібротичного кардіопротекторного ефекту.

Експериментальні дослідження, проведені на моделях *in vitro* та *in vivo*, підтверджують, що ресвератрол здатний пригнічуючи IL-33-опосередковану активацію і продукцію прозапальних цитокінів у імунних клітинах, що є важливою передумовою для потенційного зниження системних рівнів IL-33 та ST2. У дослідженні Shotaro N. та співав. (2019) ресвератрол пригнічував активацію тучних клітин, за участі IL-33/ST2 сигнального шляху, опосередковану IgE, що підтверджує його потенційну користь для профілактики та лікування широкого спектру алергічних захворювань [300]. На сьогодні відсутні клінічні дослідження, у яких безпосередньо оцінювали б вплив ресвератролу на рівні циркулюючих ST2 та IL-33 у плазмі крові, що ускладнює остаточну інтерпретацію змін даних маркерів під впливом терапії. Саме аналіз динаміки ST2 та IL-33 на тлі прийому ресвератролу визначає наукову новизну проведеного дослідження.

Отримані результати кореляційного аналізу свідчать про наявність взаємозв'язків між маркерами міокардіального стресу та фіброзу системи IL-33/ST2 і показниками ремоделювання кісткової тканини системи RANKL/OPG, що відображає спільність патофізіологічних механізмів ураження серцево-судинної та кісткової систем.

Крім того, виявлено слабкий, але статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ST2 та концентрацією 25(OH)D у

сироватці крові ($r=0,225$; $p<0,05$). Ці дані узгоджуються з результатами сучасних досліджень, які демонструють, що вітамін D здатний модулювати експресію IL-33 та ST2 через рецептор вітаміну D (VDR)-залежні механізми [301, 302]. Відомо, що підвищений рівень ST2 у постменопаузі асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, міокардіальним фіброзом та підвищеним ризиком розвитку СН, тоді як достатній рівень вітаміну D завдяки своїм протизапальним властивостям здатний забезпечувати кардіопротекторний ефект [303, 304].

Для виявлення незалежних предикторів порушення діастолічної функції ЛШ та розвитку ХСН проведено кореляційно-регресійний аналіз (рис.5.1). Встановлено, що тривалість постменопаузи як незалежна змінна має прогностичне значення щодо рівня біомаркера ST2, що може свідчити про активацію низькоінтенсивного системного запалення у ранньому постменопаузальному періоді на тлі дефіциту естрогенів із подальшою нейрогуморальною адаптацією при збільшенні тривалості періоду менопаузи. Отримані результати узгоджуються з літературними даними про посилення системних запальних реакцій в умовах дефіциту естрогенів під час менопаузи. Водночас, сигнальний шлях ST2/IL-33 розглядається як одна з ключових ланок у механізмах міокардіального ремоделювання [305].

З огляду на те, що NT-proBNP є маркером підвищеного тиску наповнення ЛШ та порушення систолічної функції, отримані результати вказують на асоціацію підвищення ST2 з формуванням діастолічної дисфункції. Це може відображати одночасне залучення гемодинамічних і запально-фібротичних механізмів ремоделювання міокарда [102, 306]. Виявлений зв'язок підтверджує потенційну прогностичну цінність ST2 як біомаркера ранніх структурно-функціональних змін міокарда та його можливу роль у стратифікації ризику розвитку діастолічної дисфункції у жінок раннього постменопаузального періоду.

Встановлено, що зниження e' medial та збільшення IVRT є предиктором зростання рівня IL-33, що дозволяє розглядати його як

потенційний доказовий маркер діастолічної дисфункції для жінок у ранньому періоді постменопаузи.

Враховуючи, що предиктором рівня RANKL є ХС ЛПНЩ, поряд із його значущою роллю як маркера порушення МЦКТ, RANKL виступає, також, маркером дисліпідемії. В експериментальних та клінічних дослідженнях показано, що окиснені ЛПНЩ стимулюють продукцію RANKL у клітинах кісткового мозку та імунних клітинах, що підсилює остеокластогенез в умовах атерогенного ліпідного профілю [307, 308]. Отримані дані підтверджують інтеграцію механізмів дисліпідемії в RANKL-опосередковані процеси регуляції кісткової тканини.

Також встановлено, що зростання рівня ST2 асоціюється з підвищеним ризиком переломів кісток, що вказує на багатофакторну патофізіологічну та прогностичну роль даного біомаркера. Хоча у PubMed наразі відсутні проспективні дослідження, що прямо пов'язують рівень ST2 зі 10-річним ризиком перелому кісток (FRAX), наукові дані свідчать, що сигнальний шлях IL-33/ST2 бере участь у механізмах регуляції кісткового ремоделювання, які пов'язані з підтримкою структурної цілісності кісткової тканини і ризиком переломів [309].

В свою чергу, встановлено, що ST2 є предиктором порушення когнітивної функції у досліджуваних жінок, що вказує на участь IL-33/ST2-сигналіngu у розвитку судинних і нейродегенеративних порушень та впливають на когнітивну функцію. Отримані дані розширюють діагностичні можливості ST2, розглядаючи його не тільки як маркера кардіоваскулярного ризику та остеодисметаболізму, а й як потенційного предиктора когнітивного функціонування.

Згідно з отриманими даними, предиктором порушення когнітивної функції, також, є рівень Ca^{2+} , який забезпечує процеси синаптичної передачі, нейропластичності та нейропротекції. Його дефіцит може проявлятися зниженням пам'яті, уваги та здатності до навчання, про що

свідчать клінічні спостереження, підтверджуючи важливість мінерального гомеостазу для підтримки когнітивної функції [310, 311].

Також, предиктором когнітивної дисфункції за даними однофакторного регресійного аналізу є дисбаланс у вегетативній регуляції, що підкреслює важливість взаємодії між автономною та центральною нервовою системою у жінок раннього постменопаузального періоду. Отримані результати узгоджуються з даними науковців, які підтверджують важливість автономної дисфункції у погіршенні когнітивних функцій та зниження якості життя [312, 313].

Крім того, встановлено, що переважання недостатнього рівня 25(OH)D є предиктором зниження якості життя жінок раннього постменопаузального періоду за опитувальником MENQOL (сексуальний домен), що розширює його біологічну значимість та корисність в клінічній практиці.



Рис. 5.1. Незалежні предиктори та маркери діастолічної дисфункції, ХСН та когнітивної функції жінок раннього постменопаузального періоду.

У 75% пацієнтів досліджуваної когорти виявлені ознаки діастолічної дисфункції ЛШ при збереженій систолічній функції, що узгоджується з науковими уявленнями про вплив біомеханічного перенавантаження на тлі АГ на зниження податливості міокарда (таблиця 3.11) [314]. У формуванні

порушення релаксації та підвищення жорсткості міокарда ключову роль відіграє зниження естрогенного фону, що реалізується через низку механізмів, зокрема, розладів кальцієвого гомеостазу, ендотеліальної функції, підвищення оксидативного стресу [315, 316].

У пацієнтів, які приймали ресвератрол, визначено покращення діастолічної функції ЛШ, що проявилось підвищенням швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (V_E), e' medial кільця мітрального клапану та зменшенням IVRT. Подібні зміни могли відбутися за рахунок численних мультимодальних ефектів ресвератролу, зокрема, антифібротичної дії, яка може реалізовуватися через пригнічення TGF- β /Smad-сигналіngu (Transforming Growth Factor- β) та активності фіброз-індукуючих рецептор залежних білків Smad2/3, що призводить до зменшення синтезу колагену I та II типу, запобігаючи фіброзу та покращуючи еластичність тканин міокарда [317, 318]. Крім того, активація ресвератролом мітохондріального біогенезу за участю SIRT1 та PGC-1 α підвищує енергетичний резерв кардіоміоцитів та посилює захоплення Ca^{2+} саркоплазматичним ретикулумом, зменшуючи діастолічну ригідність [319]. Підвищення біодоступності NO під впливом ресвератролу забезпечує ендотеліопротекцію, що покращує коронарний кровоплин та здатність міокарда до релаксації [320]. Ці механізми можуть опосередковувати зниження рівня діастолічного АТ у групі дослідження.

Науково доведено наявність у ресвератрола естроген-модулюючої дії за рахунок тропності до рецепторів естрогену та схожості з його молекулою за хімічною структурою, що, також, може забезпечувати остео- та кардіопротекторні ефекти у жінок у періоді постменопаузи [250, 321].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та обґрунтовано новий підхід до вирішення актуальної проблеми сучасної медицини, що полягає у підвищенні ефективності ранньої діагностики ХСН у жінок в постменопаузі та оптимізації лікування на основі вивчення патогенетичних механізмів її формування.

1. Найпоширенішими патологічними станами у досліджуваних жінок в періоді постменопаузи виявилися АГ та зниження МЦКТ, що відповідало критеріям остеопенії I–III ступеня (T-score – $-1,77 \pm 0,42$; Z-score – $-1,27 \pm 0,52$) та супроводжувалося підвищенням 10-річного ризику низькотравматичних переломів та переломів стегна за шкалою FRAX. У досліджуваної когорти було виявлено дисліпідемію: підвищення рівня ХС загального, ХС ЛПНЩ та коефіцієнта атерогенності, зниження рівня 25(OH)D, а також у 14,7% пацієнтів – підвищення рівня сечової кислоти. У жінок в періоді постменопаузи визначено погіршення якості життя за результатами опитувальника EQ-5D-3L (EQ-5D-індекс – $0,825$ ($0,755$; $0,870$), EQ-5D-VAS – 70 (60 ; 80) балів), а також менопаузально-асоційованих симптомів з переважанням змін у фізичному та вазомоторному доменах за шкалою MENQOL. У 80% досліджуваних жінок за шкалою MoCA були виявлені легкі когнітивні порушення.

2. У жінок в постменопаузі з АГ та остеопенією у сироватці крові виявлено підвищення рівня маркера остеокластогенезу RANKL та зниження рівня показника активності остеобластів OPG. Рівні біомаркерів міокардіального стресу (ST2) та гемодинамічного навантаження (NT-proBNP) були в межах референтних значень, тоді як вміст IL-33 був підвищеним ($p < 0,05$).

3. У 75% жінок в постменопаузі за даними ЕхоКГ визначено порушення співвідношення потоків раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (ЛШ) (E/A) ($0,88 \pm 0,27$ ум.од., $p < 0,05$) та подовження періоду ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT)

(107,75±27,21 мс, $p<0,05$). Також виявлено зниження швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапану (e' medial) (7,39±1,90 см/с, $p<0,001$) та співвідношення потоку раннього діастолічного наповнення (V_E) (45,33±10,72 см/с, $p<0,05$) до даної швидкості (E/e'), що свідчить про порушення активної релаксації міокарда ЛШ, зниження його діастолічної податливості, які визначають діастолічну дисфункцію, що трактується як СН, стадія В.

4. У досліджуваних жінок виявлено прямі кореляційні зв'язки між ST2 та IL-33 ($r=0,687$; $p<0,001$), NT-proBNP ($r=0,548$; $p<0,001$), OPG ($r=0,654$; $p<0,001$) й RANKL ($r=0,608$; $p<0,001$); між IL-33 та NT-proBNP ($r=0,525$; $p<0,001$), OPG ($r=0,564$; $p<0,001$) і RANKL ($r=0,606$; $p<0,001$); між RANKL та OPG ($r=0,551$; $p<0,001$), а також між NT-proBNP та OPG ($r=0,608$; $p<0,001$) і RANKL ($r=0,433$; $p<0,001$), що свідчить про взаємозв'язок механізмів міокардіального стресу, гемодинамічного навантаження, кісткового ремоделювання та хронічного системного запалення у формуванні ХСН в постменопаузі. Предикторами порушення когнітивної функції у періоді постменопаузи визначено підвищення рівня ST2, зниження вмісту Ca^{2+} та високі середні значення вазомоторного домену MENQOL. Встановлено, що за умов зростання вмісту ST2 у крові низький рівень його функціонального ліганду IL-33 асоціюється з діастолічною дисфункцією. Визначено, що предиктором високого рівня RANKL у сироватці крові жінок в постменопаузі є збільшення вмісту ХС ЛПНЩ, що демонструє зв'язок дисліпідемії та порушення МЩКТ на тлі активації хронічного системного запалення.

5. Застосування ресвератролу зумовило зниження як систолічного, так і діастолічного АТ ($p<0,001$); значення діастолічного тиску у групі порівняння не змінилося ($p>0,05$). Під впливом ресвератролу відбулося достовірне зниження рівня ХС ЛПНЩ ($p=0,031$), коефіцієнта атерогенності ($p=0,0002$), підвищення рівня ХС ЛПВЩ ($p=0,0003$) та зменшення вмісту сечової кислоти (на 5,3%, $p=0,0001$). У групі, що приймала ресвератрол, у

сироватці крові підвищився вміст магнію ($p=0,0013$) та знизився рівень Ca^{2+} ($p=0,009$). У групі порівняння достовірних змін ліпідного спектру не відбулося ($p>0,05$). Додавання ресвератролу до базисної терапії обумовило достовірне покращення показників якості життя (EQ-5D-індексу та EQ-5D-VAS, $p<0,001$), зниження середніх балів у всіх доменах опитувальника MENQOL ($p<0,001$) та підвищення показника когнітивної функції за шкалою MoCA ($p<0,001$), на відміну від групи порівняння ($p>0,05$).

6. Застосування ресвератролу на тлі базисної терапії у постменопаузі зумовило достовірне зниження рівня ST2 на 53,8% ($p<0,001$) та IL-33 на 53,5% ($p<0,001$), на противагу групі порівняння, де рівні ST2 та IL-33 зросли на 34,1% ($p<0,001$) та 42,1% ($p<0,001$) відповідно й достовірно відрізнялися від значень у групі дослідження ($p<0,001$), що може бути одним з механізмів його кардіопротекторної дії. Під впливом ресвератролу відбулося скорочення часу ізоволюметричного розслаблення ЛШ до $99,60\pm 11,48$ мс проти $113,24\pm 22,61$ мс у групі порівняння ($p<0,05$), а також збільшилась швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапану (e' medial) на 6,1%, на противагу результату групи порівняння, де значення e' medial зменшилося на 7,5%.

7. У досліджуваних жінок як на тлі базисної терапії, так і при застосуванні ресвератролу, виявлено покращення МЦКТ без суттєвого міжгрупового переважання. У групі, що приймала ресвератрол, виявлено достовірне підвищення рівня OPG ($333,28$ ($272,67$; $447,28$) пг/мл проти $230,58$ ($189,82$; $305,27$) пг/мл, $p<0,001$) та зниження рівня RANKL ($107,76$ ($79,39$; $149,74$) пг/мл проти $153,3$ ($130,88$; $188,37$) пг/мл $p<0,001$), що свідчить про пригнічення остеокластогенезу та активацію остеобластів і відображає зниження прозапальної сигнальної трансдукції. У групі порівняння рівні обох маркерів підвищилися (OPG – $524,32$ ($435,16$; $649,67$) пг/мл проти $242,06$ ($198,06$; $309,74$) пг/мл, $p<0,001$; RANKL – $186,16$ ($153,39$;

224,76) пг/мл проти 158,79 (130,88; 176,89) пг/мл; $p < 0,001$), що може свідчити про дисбаланс у системі RANKL/RANK/OPG.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для скринінгу дисбалансу кісткового ремоделювання у жінок раннього постменопаузального періоду з АГ рекомендовано як найменше раз на рік дослідження МЦКТ із застосуванням ультразвукової денситометрії з подальшим розрахунком ризиків низькотравматичних переломів за шкалою FRAX та/або визначення концентрації OPG.

2. Рекомендовано рутинне використання у клінічній практиці стандартизованих опитувальників EQ-5D-3L, MENQOL і шкали MoCA, в рамках щорічних оглядів, з метою ранньої діагностики клімактеричних проявів та сприяє профілактиці когнітивного зниження, пов'язаного з репродуктивним старінням.

3. З метою раннього скринінгу СН у клінічній практиці рекомендується визначати рівень ІЛ-33 у сироватці крові, який асоційований з ремоделюванням міокарда, формуванням діастолічної дисфункції ЛШ та структурно-функціональних змін на клінічно безсимптомній стадії СН.

4. Рекомендовано визначення у клінічній практиці рівня ІЛ-33 не лише як маркера кардіометаболічного ризику, але й як потенційного індикатора зниження МЦКТ.

5. Рекомендовано застосовувати ресвератрол у періоді постменопаузи у пацієнтів з АГ та остеопенією на тлі антигіпертензивної терапії та корекції МЦКТ (комбінація кальцій карбонату з холекальцеферолом) у дозі 500 мг 1 раз на добу per os, зранку, протягом трьох місяців, що дозволяє нормалізувати баланс біомаркерів кісткового ремоделювання, міокардіального стресу та фіброзу, сприяє покращенню діастолічної функції ЛШ, попереджаючи розвиток та прогресування ХСН, а також зменшує вираженість симптомів пов'язаних з менопаузою та покращує якість життя.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Timmis A, Aboyans V, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Kavousi M, et al. European Society of Cardiology: the 2023 Atlas of Cardiovascular Disease Statistics. *Eur Heart J*. 2024;45(38):4019–62. DOI:10.1093/eurheartj/ehae466
2. Слабкий ГО, Кошеля П. Смертність населення України внаслідок хвороб системи кровообігу в передвоєнний період. *Україна. Здоров'я нації*. 2022;18(4):5–10.
3. Kovtun GI, Orlova NM. Cardiovascular diseases in Ukraine: results of a retrospective analysis of the morbidity and current problems of its monitoring. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2023;27(3):447–54. DOI:10.31393/reports-vnmedical-2023-27(3)-16
4. Naghavi M, Kyu HH, Bhoomadevi A, Aalipour MA, Aalruz H, Ababneh HS, et al. Global burden of 292 causes of death in 204 countries and territories and 660 subnational locations, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet*. 2025;406(10513):1811-1872. DOI:10.1016/S0140-6736(25)01917-8
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):E876–94. DOI:10.1161/CIR.0000000000001062
6. Braunwald E. Cardiovascular Medicine at the Turn of the Millennium: Triumphs, Concerns, and Opportunities. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(19):1360–9. DOI:10.1056/NEJM199711063371906
7. Ballard-Hernandez J, Itchhaporia D. Heart Failure in Women Due to Hypertensive Heart Disease. *Heart Fail Clin*. 2019;15(4):497–507. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.06.002

8. Kurniansyah N, Goodman MO, Kelly TN, Elfassy T, Wiggins KL, Bis JC, et al. A multi-ethnic polygenic risk score is associated with hypertension prevalence and progression throughout adulthood. *Nature Communications* 2022;13(1):1–13. DOI:10.1038/s41467-022-31080-2
9. Sotomi Y, Hikoso S, Nakatani D, Mizuno H, Okada K, Dohi T, et al. Sex Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2021;10(5):e018574. DOI:10.1161/JAHA.120.018574
10. Tadic M, Cuspidi C, Plein S, Belyavskiy E, Heinzl F, Galderisi M, et al. Sex and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Pathophysiology to Clinical Studies. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(6):792. DOI:10.3390/jcm8060792
11. Eaton CB, Pettinger M, Rossouw J, Martin LW, Foraker R, Quddus A, et al. Risk Factors for Incident Hospitalized Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction in a Multiracial Cohort of Postmenopausal Women. *Circ Heart Fail*.2016;9(10):e002883. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002883
12. Kamińska MS, Schneider-Matyka D, Rachubińska K, Panczyk M, Grochans E, Cybulska AM. Menopause Predisposes Women to Increased Risk of Cardiovascular Disease. *J Clin Med*. 2023;12(22):7058. DOI: 10.3390/jcm12227058
13. Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep*.2012;14(3):254–60. DOI:10.1007/s11906-012-0260-0
14. Morfino P, Aimo A, Castiglione V, Vergaro G, Emdin M, Clerico A. Biomarkers of HFpEF: Natriuretic Peptides, High-Sensitivity Troponins and Beyond. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(8):256. DOI: 10.3390/jcdd9080256
15. Ip C, Luk KS, Yuen VLC, Chiang L, Chan CK, Ho K, et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) for predicting disease severity or mortality

outcomes in cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;37:100887. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100887

16. Harada T, Sunaga H, Sorimachi H, Yoshida K, Kato T, Kurosawa K, et al. Pathophysiological role of fatty acid-binding protein 4 in Asian patients with heart failure and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):4256–66. DOI:10.1002/ehf2.13071

17. Mashhadian AA, Nayeri H, Sichani ZR. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels as a biomarker for the early diagnosis of heart failure patients without of kidney disease. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2025;17(2):91–6. DOI: 10.34172/jcvtr.025.33007

18. Ghasempour P, Khanmohammadi S, Rezaei N. Association between Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-7 and Heart Failure. *Curr Med Chem.* 2025;32(42):9636–52. DOI: 10.2174/0109298673346933241223063559

19. Winter MP, Kleber ME, Koller L, Sulzgruber P, Scharnagl H, Delgado G, et al. Prognostic significance of tPA/PAI-1 complex in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Thromb Haemost.* 2017;117(3):471–8. DOI: 10.1160/TH16-08-0600

20. Boyce BF, Li J, Yao Z, Xing L. Nuclear Factor-Kappa B Regulation of Osteoclastogenesis and Osteoblastogenesis. *Endocrinol Metab.* 2023;38(5):504–21. DOI: 10.3803/EnM.2023.501

21. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(1):19–26. DOI:10.1007/s00774-020-01162-6

22. Shinkov AD, Borissova AMI, Kovatcheva RD, Atanassova IB, Vlahov JD, Dakovska LN. Age and menopausal status affect osteoprotegerin and osteocalcin levels in women differently, irrespective of thyroid function. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2014;7:19–24. DOI: 10.4137/CMED.S15466

23. Gazi G, Gazi G, Cruciat RC, Leucuta DC, Popa SL, Ismaiel A. Exploring the Clinical Utility of Osteoprotegerin in Heart Failure-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(22). DOI: 10.3390/ijms262211053
24. Akhtar SMM, Ali A, Fareed A, Hasan J. Osteoprotegerin (OPG): A potential biomarker for adverse cardiovascular events in stable coronary artery disease. *Health Sci Rep.* 2024;7(7). DOI: 10.1002/hsr2.2253
25. Shufelt CL, Manson JAE. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):1245–54. DOI: 10.1210/clinem/dgab042
26. Risni HW, Khan A, Insani WN, Wei L, Brauer R. Cardiovascular risk of hormone replacement therapy in menopausal women with diabetes: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and observational studies. *Expert Opin Pharmacother.* 2024;25(15):2089–105. DOI: 10.1080/14656566.2024.2411442
27. Zhou DD, Luo M, Shang A, Mao QQ, Li BY, Gan RY, et al. Antioxidant Food Components for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases: Effects, Mechanisms, and Clinical Studies. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6627355. DOI:10.1155/2021/6627355
28. Harikumar KB, Aggarwal BB. Resveratrol: A multitargeted agent for age-associated chronic diseases. *Cell Cycle.* 2008;7(8):1020–35. DOI: 10.4161/cc.7.8.5740
29. Meng X, Zhou J, Zhao CN, Gan RY, Li H Bin. Health benefits and molecular mechanisms of resveratrol: A narrative review. *Foods.* 2020;9(3):340. DOI: 10.3390/foods9030340
30. Chang X, Zhang T, Zhang W, Zhao Z, Sun J. Natural Drugs as a Treatment Strategy for Cardiovascular Disease through the Regulation of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:5430407. DOI: 10.1155/2020/5430407

31. Ismail EN, Zakuan N, Othman Z, Vidyadaran S, Mohammad H, Ishak R. Polyphenols mitigating inflammatory mechanisms in inflammatory bowel disease (IBD): focus on the NF- κ B and JAK/STAT pathways. *Inflammopharmacology*. 2025;33(2):759–65. DOI: 10.1007/s10787-024-01607-8
32. Meng T, Xiao D, Muhammed A, Deng J, Chen L, He J. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. 2021; 26(1), 229. DOI: 10.3390/molecules26010229
33. He Q, Liu W, Chen Z, Wei G, Jiang J, Zhang L, et al. Resveratrol modulates the Nrf2/NF- κ B pathway and inhibits TSLP-mediated atopic march. *Allergol Immunopathol*. 2024;52(1):1–8. DOI: 10.15586/aei.v52i1.963
34. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Fiemotonghan BE, Okoye OK, Agu-Ben CM, et al. A comprehensive review of heart failure: Unraveling the etiology, decoding pathophysiological mechanisms, navigating diagnostic modalities, exploring pharmacological interventions, advocating lifestyle modifications, and charting the horizon of emerging therapies in the complex landscape of chronic cardiac dysfunction. *Medicine*, 103(3), e36895. DOI: 10.1097/MD.00000000000036895
35. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1306. DOI: 10.1002/ejhf.1594
36. Voronkov LG, Liashenko A V., Tkach NA, Paraschenjuk LP. Chronic heart failure as multimorbid state. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2019; 26(4):90-101. DOI:10.31928/1608-635X-2019.4.90101
37. Коваленко ВМ, Сичов ОС, Вавілова ЛЛ, Воронков ЛГ, Кожухов СМ, Лутай МІ, та ін. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, протоколи, стандарти діагностики та лікування. 8-ме вид. Київ: Четверта хвиля; 2025. 456 с.
38. Heidenreich P. Heart failure management guidelines: New recommendations and implementation. *J Cardiol*. 2024;83(2):67–73.

DOI: 10.1016/j.jjcc.2023.10.009

39. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1002/ejhf.2333

40. McElderry B, O’neill T, Griffin BP, Kalahasti V, Barzilai B, Brateanu A. Factors Associated With Maintenance of an Improved Ejection Fraction: An Echocardiogram-Based Registry Study. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(21):31093. DOI: 10.1161/JAHA.123.031093

41. Aimo A, Vergaro G, Barison A, Maffei S, Borrelli C, Morrone D, et al. Sex-related differences in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;255:145–51. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.068

42. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, et al. A population-based assessment of left ventricular systolic dysfunction in middle-aged and older adults: The Strong Heart Study. *Am Heart J*. 2001;141(3):439–46. DOI: 10.1067/mhj.2001.113223

43. Kararigas G, Dworatzek E, Petrov G, Summer H, Schulze TM, Baczko I, et al. Sex-dependent regulation of fibrosis and inflammation in human left ventricular remodelling under pressure overload. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(11):1160–7. DOI: 10.1002/ejhf.171

44. Defilippis EM, Beale A, Martin T, Agarwal A, Elkayam U, Lam CSP, et al. Heart Failure Subtypes and Cardiomyopathies in Women. *Circ Res*. 2022;130(4):436–54. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319900

45. Міністерство охорони здоров’я України. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)». Наказ МОЗ України № 1581 від 12 вересня 2024. Доступно на:

https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2024/09/ukpmd_1581_12092024_dod.pdf

46. World Health Organization Regional Office for Europe. STEPS prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019.

Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/336642>

47. Siusiuka VH, Vizir VA, Serhienko MYu, Demidenko O V., Deinichenko O V. Perimenopause period and menopause: cardiovascular and metabolic risks. *Zaporozhye Medical Journal*. 2024;26(5):424–9. DOI: 10.14739/2310-1210.2024.5.303438

48. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JSE, Fauser BCJM, Chowdhury R, et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):767–76. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.2415

49. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail*. 2017;5(8):543–51. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.012

50. Beale AL, Nanayakkara S, Segan L, Mariani JA, Maeder MT, van Empel V, et al. Sex Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Pathophysiology: A Detailed Invasive Hemodynamic and Echocardiographic Analysis. *JACC Heart Fail*. 2019;7(3):239–49. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.01.004

51. Marks AR. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J Clin Invest*. 2013;123(1):46–52. DOI: 10.1172/JCI62834

52. Roe A, Frisk M, Louch W. Targeting cardiomyocyte Ca²⁺ homeostasis in heart failure. *Curr Pharm Des*. 2015;21(4):431–48. DOI: 10.2174/138161282104141204124129

53. Shan J, Betzenhauser MJ, Kushnir A, Reiken S, Meli AC, Wronska A, et al. Role of chronic ryanodine receptor phosphorylation in heart failure and β -adrenergic receptor blockade in mice. *J Clin Invest*. 2010;120(12):4375–87. DOI: 10.1172/JCI37649

54. Andersson DC, Marks AR. Fixing ryanodine receptor Ca leak - a novel therapeutic strategy for contractile failure in heart and skeletal muscle. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2010;7(2). DOI: 10.1016/j.ddmec.2010.09.009
55. Zsebo KM, Jaski BE. SERCA2a Gene Transfer Therapy for Heart Failure. *US Cardiology Review.* 2009;6(1):46–9. DOI: 10.1038/mt.2008.89
56. Arai M, Alpert NR, MacLennan DH, Barton P, Periasamy M. Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure. A possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium. *Circ Res.* 1993;72(2):463–9. DOI: 10.1161/01.res.72.2.463
57. Manolis AA, Manolis TA, Manolis AS. Neurohumoral Activation in Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2023;24(20). DOI: 10.3390/ijms242015472
58. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):30–8. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.163
59. Sokolova AM, Pushkarev V V., Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Heart failure with preserved ejection fraction: main molecular and cellular mechanisms of development. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2024;31(1):90–102. DOI: 10.31928/2664-4479-2024.1.90102
60. Drera A, Rodella L, Brangi E, Riccardi M, Vizzardi E. Endothelial Dysfunction in Heart Failure: What Is Its Role? *J Clin Med.* 2024;13(9):2534. DOI: 10.3390/jcm13092534
61. Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, Mattei C, Cattadori G, Ambrosio G. Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020;25(1):21–30. DOI: 10.1007/s10741-019-09881-3
62. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(6):2181–90. DOI: 10.1152/ajpheart.00554.2011
63. Weissman D, Maack C. Redox signaling in heart failure and therapeutic implications. *Free Radic Biol Med.* 2021;171:345–64. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.013

64. van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):425–35. DOI: 10.1002/ejhf.1320
65. De Luca M, Crisci G, Armentaro G, Cicco S, Talerico G, Bobbio E, et al. Endothelial Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction- An Updated Review of the Literature. *Life (Basel).* 2023;14(1):30. DOI: 10.3390/life14010030
66. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013;113(6):646–59. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300268
67. Tousoulis Di, Oikonomou E, Economou EK, Crea F, Kaski JC. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J.* 2016;37(22):1723–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv759
68. Dri E, Lampas E, Lazaros G, Lazarou E, Theofilis P, Tsioufis C, et al. Inflammatory Mediators of Endothelial Dysfunction. *Life (Basel).* 2023;13(6):1420. DOI: 10.3390/life13061420.
69. Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(6):849–63. DOI: 10.1007/s10557-020-07071-0
70. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1324–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.014
71. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Oremus M, McKelvie R, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2014;19(4):439–51. DOI: 10.1007/s10741-014-9445-8
72. Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, Kristensen SL, Welsh P, Desai AS, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2020;13(2):E006541. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541

73. Ibrahim N, Januzzi JL. The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(9):1017–30. DOI: 10.1586/14779072.2015.1071664
74. Panneflekk J, Barbarawi M, Kakarlapudi Y, Barbarawi Z, Lauzea B, Meraz-Torres M. Natriuretic Peptides as Multisystem Regulators: From Clinical Biomarkers to Therapeutic Targets in Cardio-immunology. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2025. DOI: 10.1007/s10557-025-07821-y
75. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet.* 1998;351(9095):9–13. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)03034-1
76. Suthahar N, Meijers WC, Ho JE, Gansevoort RT, Voors AA, van der Meer P, et al. Sex-specific associations of obesity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the general population. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(8):1205–14. DOI: 10.1002/ejhf.1209
77. Khan AM, Cheng S, Magnusson M, Larson MG, Newton-Cheh C, McCabe EL, et al. Cardiac natriuretic peptides, obesity, and insulin resistance: Evidence from two community-based studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011;96(10):3242–9. DOI: 10.1210/jc.2011-1182
78. Aryan L, Younessi D, Zargari M, Banerjee S, Agopian J, Rahman S, et al. The Role of Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(12):1–26. DOI: 10.3390/ijms21124314
79. Silva JS da, Montagnoli TL, Rocha BS, Tacco MLCA, Marinho SCP, Zapata-Sudo G, et al. Estrogen Receptors: Therapeutic Perspectives for the Treatment of Cardiac Dysfunction after Myocardial Infarction. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(2):1–20. DOI: 10.3390/ijms22020525
80. Menazza S, Murphy E. The Expanding Complexity of Estrogen Receptor Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2016;118(6):994-1007. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305376

81. Rasul S, Mashayekhi Y, Javaid M, Merie S, Khalaf MA, Ahmed T, et al. Hormonal Changes During Menopause and Their Impact on Bone Health: Insights from Orthopedic and Reproductive Medicine. *Cureus*. 2025;17(9):e93224. DOI: 10.7759/cureus.93224
82. Platt O, Bateman J, Bakour S. Impact of menopause hormone therapy, exercise, and their combination on bone mineral density and mental wellbeing in menopausal women: a scoping review. *Frontiers in Reproductive Health*. 2025;7:1542746. DOI: 10.3389/frph.2025.1542746
83. Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the Ligand Binding Specificity and Transcript Tissue Distribution of Estrogen Receptors α and β . *Endocrinology*. 1997;138(3):863–70. DOI:10.1210/endo.138.3.4979
84. O'Donnell E, Floras JS, Harvey PJ. Estrogen status and the renin angiotensin aldosterone system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(5):498–500. DOI: 10.1152/ajpregu.00182.2014
85. Gersh FL, O'Keefe JH, Lavie CJ, Henry BM. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Postmenopausal Women: The Promise of Hormone Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(12):3130–41. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.08.009
86. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S, et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int Suppl*. 2002;62(82):S12–22. DOI: 10.1046/j.1523-1755.62.s82.4.x
87. Guo F, Chen XL, Wang F, Liang X, Sun YX, Wang YJ. Role of angiotensin II type 1 receptor in angiotensin II-induced cytokine production in macrophages. *J Interferon Cytokine Res*. 2011;31(4):351–61. DOI: 10.1089/jir.2010.0073
88. Jia L, Li Y, Xiao C, Du J. Angiotensin II induces inflammation leading to cardiac remodeling. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17(1):221–31. DOI: 10.2741/3923

89. Pearson LJ, Yandle TG, Nicholls MG, Evans JJ. Regulation of endothelin-1 release from human endothelial cells by sex steroids and angiotensin-II. *Peptides (NY)*. 2018;29(6):1057–61.
90. Woodcock EA, Tanner JK, Caroccia LM, Little PJ. Mechanisms involved in the stimulation of aldosterone production by angiotensin II, vasopressin and endothelin. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1990;17(4):263–7. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1990.tb01318.x
91. Ceccoli L, Ronconi V, Giovannini L, Marcheggiani M, Turchi F, Boscaro M, et al. Bone health and aldosterone excess. *Osteoporos Int*. 2013;24(11):2801–7. DOI: 10.1007/s00198-013-2399-1
92. Petramala L, Zinamosca L, Settevendemmie A, Marinelli C, Nardi M, Concistrè A, et al. Bone and Mineral Metabolism in Patients with Primary Aldosteronism. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:836529. DOI: 10.1155/2014/836529
93. Ren J, Marahleh A, Ma J, Ohori F, Noguchi T, Fan Z, et al. Angiotensin II Promotes Osteocyte RANKL Expression via AT1R Activation. *Biomedicines*. 2025;13(2):426. DOI: 10.3390/biomedicines13020426
94. Cavalcante LBCP, Brandão CMÁ, Chiamolera MI, Biscolla RPM, Junior JVL, de Sá Tavares Russo P, et al. Big data-based parathyroid hormone (PTH) values emphasize need for age correction. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(12):2525–33. DOI: 10.1007/s40618-023-02107-2
95. Cephus JY, Gandhi VD, Shah R, Brooke Davis J, Fuseini H, Yung JA, et al. Estrogen receptor- α signaling increases allergen-induced IL-33 release and airway inflammation. *Allergy*. 2021;76(1):255–68. DOI: 10.1111/all.14491
96. Tseng CCS, Huibers MMH, van Kuik J, de Weger RA, Vink A, de Jonge N. The Interleukin-33/ST2 Pathway Is Expressed in the Failing Human Heart and Associated with Pro-fibrotic Remodeling of the Myocardium. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018;11(1):15–21. DOI: 10.1007/s12265-017-9775-8
97. Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, Sawczak F, Krysztofiak H, Lesiak M, et al. sST2 and Heart Failure-Clinical Utility and Prognosis. *J Clin Med*. 2023;12(9):3136. DOI: 10.3390/jcm12093136

98. Ghali R, Altara R, Louch WE, Cataliotti A, Mallat Z, Kaplan A, et al. IL-33 (Interleukin 33)/sST2 Axis in Hypertension and Heart Failure. *Hypertension*. 2018;72(4):818–28.
DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11157
99. Sciatti E, Merlo A, Scangiuzzi C, Limonta R, Gori M, D’Elia E, et al. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure. *Journal of Clinical Medicine* 2023. 2023;12(12). DOI: 10.3390/jcm12123970
100. Ma H, Zhou J, Zhang M, Shen C, Jiang Z, Zhang T, et al. The Diagnostic Accuracy of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Soluble ST2 for Heart Failure in Chronic Kidney Disease Patients: A Comparative Analysis. *Med Sci Monit*. 2023;29:e940641. DOI: 10.12659/MSM.940641.
101. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A, Lupón J, Latini R, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(19):2309–20.
DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165
102. Suciu H, Călborean PA, Huțanu A, Oprica M, Opreș DR, Scurtu AC, et al. Natriuretic Peptides and Soluble ST2 Improve Echocardiographic and Invasive Long-Term Survival Prediction in Patients Evaluated for Diastolic Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(8).
DOI: 10.3390/ijms26083713
103. Kurt B, Rex K, Reugels M, Fordyce CB, Fudim M, Sharma A, et al. Inflammatory Biomarkers in Heart Failure: Clinical Perspectives on hsCRP, IL-6 and Emerging Candidates. *Curr Heart Fail Rep*. 2025;22(1):35.
DOI: 10.1007/s11897-025-00710-3
104. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks KA, Januzzi JL. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1209–13.
DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457
105. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immunity & Ageing* 2005. 2005;2(1):14.

DOI: 10.1186/1742-4933-2-14

106. Lacey DC, Simmons PJ, Graves SE, Hamilton JA. Proinflammatory cytokines inhibit osteogenic differentiation from stem cells: implications for bone repair during inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;17(6):735–42.

DOI: 10.1016/j.joca.2008.11.011

107. Sharafi MH, Nazari A, Cheraghi M, Souri F, Bakhshesh M. The link between osteoporosis and cardiovascular diseases: a review of shared mechanisms, risk factors, and therapeutic approaches. *Osteoporos Int*. 2025;36(7):1129–42. DOI: 10.1007/s00198-025-07553-7

108. Khatib R, Yusuf S, Barzilay JI, Papaioannou A, Thabane L, Gao P, et al. Impact of lifestyle factors on fracture risk in older patients with cardiovascular disease: a prospective cohort study of 26,335 individuals from 40 countries. *Age Ageing*. 2014;43(5):629–35. DOI: 10.1093/ageing/afu009

109. Chen Y, Miao Y, Zhang Q. Association of combined healthy lifestyle factors with incident osteoporosis in patients with and without type 2 diabetes. *Osteoporos Int*. 2024;35(8):1441–9. DOI: 10.1007/s00198-024-07126-0

110. Valero C, González Macías J. Atherosclerosis, vascular calcification and osteoporosis. *Med Clin (Barc)*. 2025;164(4):e13–20.

DOI: 10.1016/j.medcli.2024.07.004

111. Jiang W, Zhang Z, Li Y, Chen C, Yang H, Lin Q, et al. The Cell Origin and Role of Osteoclastogenesis and Osteoblastogenesis in Vascular Calcification. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:639740.

DOI: 10.3389/fcvm.2021.639740

112. Cannata-andía JB, Carrillo-lópez N, Messina OD, Hamdy NAT, Panizo S, Ferrari SL. Pathophysiology of Vascular Calcification and Bone Loss: Linked Disorders of Ageing? *Nutrients*. 2021;13(11):3835.

DOI: 10.3390/nu13113835

113. Azeez TA. Osteoporosis and cardiovascular disease: a review. *Mol Biol Rep*. 2023;50(2):1753–63. DOI: 10.1007/s11033-022-08088-4

114. Curtis EM, van der Velde R, Moon RJ, van den Bergh JPW, Geusens P, de Vries F, et al. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status. *Bone*. 2016;87:19–26. DOI: 10.1016/j.bone.2016.03.006
115. Wu AM, Bisignano C, James SL, Abady GG, Abedi A, Abu-Gharbieh E, et al. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev*. 2021;2(9):e580–92. DOI: 10.1016/S2666-7568(21)00172-0
116. Sing CW, Lin TC, Bartholomew S, Bell JS, Bennett C, Beyene K, et al. Global Epidemiology of Hip Fractures: Secular Trends in Incidence Rate, Post-Fracture Treatment, and All-Cause Mortality. *J Bone Miner Res*. 2023;38(8):1064–75. DOI: 10.1002/jbmr.4821
117. Toth E, Banefelt J, Åkesson K, Spångeus A, Ortsäter G, Libanati C. History of Previous Fracture and Imminent Fracture Risk in Swedish Women Aged 55 to 90 Years Presenting With a Fragility Fracture. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020;35(5):861–8. DOI: 10.1002/jbmr.3953
118. Bleibler F, Rapp K, Jaensch A, Becker C, König HH. Expected lifetime numbers and costs of fractures in postmenopausal women with and without osteoporosis in Germany: a discrete event simulation model. *BMC Health Services Research*. 2014;14(1):284. DOI: 10.1186/1472-6963-14-284
119. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000;15(4):721–39. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.4.721
120. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–29. DOI: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016

121. Uçar N, Holick MF, Uçar N, Holick MF. Illuminating the Connection: Cutaneous Vitamin D3 Synthesis and Its Role in Skin Cancer Prevention. *Nutrients*. 2025;17(3):386. DOI: 10.3390/nu17030386
122. CAPATINA C, CARSOTE M, CARAGHEORGHEOPOL A, POIANA C, BERTEANU M. Vitamin D Deficiency in Postmenopausal Women – Biological Correlates. *Maedica (Bucur)*. 2014;9(4):316-22.
123. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–81. DOI: 10.1056/NEJMra070553
124. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;96(7):1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
125. Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M, Falchetti A, Fassio A, Gatti D, et al. Definition, Assessment, and Management of Vitamin D Inadequacy: Suggestions, Recommendations, and Warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Nutrients*. 2022;14(19):4148. DOI: 10.3390/nu14194148
126. Ebeling PR. Vitamin D and bone health: Epidemiologic studies. *Bonekey Rep*. 2014;3. DOI: 10.1038/bonekey.2014.6
127. Lu L, Tian L. Postmenopausal osteoporosis coexisting with sarcopenia: the role and mechanisms of estrogen. *J Endocrinol*. 2023;259(1):e230116. DOI: 10.1530/JOE-23-0116
128. Tobeiha M, Moghadasian MH, Amin N, Jafarnejad S. RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling. *Biomed Res Int*. 2020;2020(1):6910312. DOI: 10.1155/2020/6910312
129. Boyce BF, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporos Rep*. 2007;5(3):98–104. DOI: 10.1007/s11914-007-0024-y

130. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473(2):139–46. DOI: 10.1016/j.abb.2008.03.018
131. Liu Y, Liu W, Yu Z, Zhang Y, Li Y, Xie D, et al. A novel BRD4 inhibitor suppresses osteoclastogenesis and ovariectomized osteoporosis by blocking RANKL-mediated MAPK and NF- κ B pathways. *Cell Death Dis*. 2021;12(7):654. DOI: 10.1038/s41419-021-03939-7
132. Kim JH, Kim K, Kim I, Seong S, Koh JT, Kim N. The ATF3-OPG Axis Contributes to Bone Formation by Regulating the Differentiation of Osteoclasts, Osteoblasts, and Adipocytes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3500. DOI: 10.3390/ijms23073500
133. Zhao Z, Du Y, Yan K, Zhang L, Guo Q. Exercise and osteoimmunology in bone remodeling. *FASEB Journal*. 2024;38(7):e23554. DOI: 10.1096/fj.202301508RRR
134. Liu D, Zhong Z, Karin M, Liu D, Zhong Z, Karin M. NF- κ B: A Double-Edged Sword Controlling Inflammation. *Biomedicines*. 2022;10(6):1250. DOI: 10.3390/biomedicines10061250
135. Amara M, Stoler O, Birati EY, Amara M, Stoler O, Birati EY. The Role of Inflammation in the Pathophysiology of Heart Failure. *Cells* 2025. 2025;14(14):1117. DOI: 10.3390/cells14141117
136. Cheng CH, Chen LR, Chen KH, Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1376. DOI: 10.3390/ijms23031376
137. Dutka M, Bobiński R, Wojakowski W, Francuz T, Pająk C, Zimmer K. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases. *Heart Failure Reviews*. 2021;27(4):1395–411. DOI: 10.1007/s10741-021-10153-2
138. Samadi S, Sadeghi M, Dashtbayaz RJ, Nezamdoost S, Mohammadpour AH, Jomehzadeh V. Prognostic role of osteoprotegerin and risk

of coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis. *Biomark Med.* 2022;17(3):171–80. DOI: 10.2217/bmm-2022-0621

139. Dutka M, Garczorz W, Kosowska A, Buczek E, Godek P, Wojakowski W, et al. Osteoprotegerin Is Essential for the Development of Endothelial Dysfunction Induced by Angiotensin II in Mice. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6434. DOI: 10.3390/ijms25126434

140. Gazi G, Gazi G, Cruciat RC, Leucuta DC, Popa SL, Ismaiel A. Exploring the Clinical Utility of Osteoprotegerin in Heart Failure—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(22):11053. DOI: 10.3390/ijms262211053

141. Makarović S, Makarović Z, Bilić-Ćurčić I, Milas-Ahić J, Mihaljević I, Franceschi M, et al. Serum Osteoprotegerin in Patients with Calcified Aortic Valve Stenosis in Relation to Heart Failure. *Acta Clin Croat.* 2017;56(4):733–41. DOI: 10.20471/acc.2017.56.04.22

142. Kamimura D, Suzuki T, Furniss AL, Griswold ME, Kullo IJ, Lindsey ML, et al. Elevated serum osteoprotegerin is associated with increased left ventricular mass index and myocardial stiffness. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017;18(12):954–61. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000549

143. Dahl JS, Videbæk L, Poulsen MK, Rudbæk TR, Christensen NL, Pellikka PA, et al. Relation of osteoprotegerin in severe aortic valve stenosis to postoperative outcome and left ventricular function. *American Journal of Cardiology.* 2013;112(9):1433–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.06.015

144. Cao R, Qi W, Huang X, Zheng Y, Zheng R, Ma Y, et al. The Dual Role of the TRAIL-DR5 Signaling Axis in Cardiovascular Disease: From Molecular Mechanisms to Targeted Therapies. *Biologics.* 2025;19:613–29. DOI: 10.2147/BTT.S538522

145. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166

146. Panay N, Fenton A, Hamoda H, Hillard T, Islam R, Pedder H, et al. International Menopause Society (IMS) recommendations and key messages on women's midlife health and menopause. *Climacteric*. 2025;28(6):634–56. DOI: 10.1080/13697137.2025.2585487
147. HILL DA, CRIDER M, HILL SR. Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. *Am Fam Physician*. 2016;94(11):884–9.
148. Chen LR, Ko NY, Chen KH. Medical Treatment for Osteoporosis: From Molecular to Clinical Opinions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2213. DOI: 10.3390/ijms20092213
149. Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді. Клінічна настанова 2022. Доступно на: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/2022_01_13_kn_menopauz_rozlady.pdf
150. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*. 2004;104(4):824–36. DOI: 10.1097/01.AOG.0000140688.71638.d3
151. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33(10):2049–102. DOI: 10.1007/s00198-021-05900-y
152. Kang F, Zou Q, Huang J. The effects of raloxifene on endothelial function and Inflammation in Postmenopausal women: A Meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Gerontol*. 2022;159:111682. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111682
153. Cranney A, Adachi JD. Benefit-risk assessment of raloxifene in postmenopausal osteoporosis. *Drug Saf*. 2005;28(8):721–30. DOI: 10.2165/00002018-200528080-00006
154. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;10(10):CD008536.

DOI: 10.1002/14651858.CD008536.pub3

155. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708. DOI: 10.1056/NEJMoa0800743

156. Lumsden MA, Davies M, Sarri G, Aspray T, Holloway D, Hope S, et al. Diagnosis and Management of Menopause: The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Guideline. *JAMA Intern Med*. 2016;176(8):1205–6.

157. Patra S, Gorai S, Pal S, Ghosh K, Pradhan S, Chakrabarti S. A review on phytoestrogens: Current status and future direction. *Phytotherapy Research*. 2023;37(7):3097–120. DOI: 10.1002/ptr.7861

158. Chavda VP, Chaudhari AZ, Balar PC, Gholap A, Vora LK. Phytoestrogens: Chemistry, potential health benefits, and their medicinal importance. *Phytotherapy Research*. 2024;38(6):3060–79. DOI: 10.1002/ptr.8196

159. Canivenc-Lavier MC, Bennetau-Pelissero C. Phytoestrogens and Health Effects. *Nutrients*. 2023;15(2):317. DOI: 10.3390/nu15020317

160. Singla RK, Dubey AK, Garg A, Sharma RK, Fiorino M, Ameen SM, et al. Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures. *J AOAC Int*. 2019;102(5):1397–400.

DOI: 10.5740/jaoacint.19-0133

161. Ciupei D, Colișar A, Leopold L, Stănilă A, Diaconeasa ZM. Polyphenols: From Classification to Therapeutic Potential and Bioavailability. *Foods*. 2024;13(24):4131. DOI: 10.3390/foods13244131

162. Sridevi V, Naveen P, Karnam VS, Reddy PR, Arifullah M. Beneficiary and Adverse Effects of Phytoestrogens: A Potential Constituent of Plant-based Diet. *Curr Pharm Des*. 2021;27(6):802–15.

DOI: 10.2174/1381612826999200917154747

163. Canivenc-Lavier MC, Bennetau-Pelissero C. Phytoestrogens and Health Effects. *Nutrients*. 2023;15(2):317. DOI: 10.3390/nu15020317

164. Durazzo A, Lucarini M, Souto EB, Cicala C, Caiazzo E, Izzo AA, et al. Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytother Res.* 2019;33(9):2221–43. DOI: 10.1002/ptr.6419
165. Seyed Hameed AS, Rawat PS, Meng X, Liu W. Biotransformation of dietary phytoestrogens by gut microbes: A review on bidirectional interaction between phytoestrogen metabolism and gut microbiota. *Biotechnol Adv.* 2020;43:107576. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2020.107576
166. Adlercreutz H. Lignans and human health. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007;44(5–6):483–525. DOI:10.1080/10408360701612942
167. Falsetti I, Palmi G, Iantomasi T, Brandi ML, Tonelli F, Falsetti I, et al. Mechanisms of Action of Phytoestrogens and Their Role in Familial Adenomatous Polyposis. *Pharmaceutics.* 2024;16(5):640. DOI: 10.3390/pharmaceutics16050640
168. Moreira AC, Silva AM, Santos MS, Sardão VA. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2014;143:61–71. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.01.016
169. Takaoka MJ. Of the phenolic substances of white hellebore (*Veratrum grandiflorum* Loes. fil.). *J Fac Sci Hokkaido Imp Univ.* 1940;3:1–16.
170. De La Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: mechanisms and clinical implications. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49(5):405–30. DOI: 10.1002/mnfr.200500022
171. Poór M, Kaci H, Bodnárová S, Mohos V, Fliszár-Nyúl E, Kunsági-Máté S, et al. Interactions of resveratrol and its metabolites (resveratrol-3-sulfate, resveratrol-3-glucuronide, and dihydroresveratrol) with serum albumin, cytochrome P450 enzymes, and OATP transporters. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022;151:113136. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113136
172. Vidavalur R, Otani H, Singal PK, Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol.* 2006;11(3):217-225.

173. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *The Lancet*. 1992;339(8808):1523–6. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91277-f
174. Pannu N, Bhatnagar A. Resveratrol: from enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2019;109:2237–51. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.075
175. Colica C, Milanović M, Milić N, Aiello V, De Lorenzo A, Abenavoli L. A systematic review on natural antioxidant properties of resveratrol. *Nat Prod Commun*. 2018;13(9):1195–203.
176. Andrade S, Ramalho MJ, Pereira MDC, Loureiro JA. Resveratrol Brain Delivery for Neurological Disorders Prevention and Treatment. *Front Pharmacol*. 2018;9:1261.
177. Ren Z qun, Zheng S yuan, Sun Z, Luo Y, Wang Y tong, Yi P, et al. Resveratrol: Molecular Mechanisms, Health Benefits, and Potential Adverse Effects. *MedComm (Beijing)*. 2025;6(6):70252. DOI: 10.1002/mco2.70252
178. Laurindo LF, Santos AR de O dos, Carvalho ACA de, Bechara MD, Guiguer EL, Goulart R de A, et al. Phytochemicals and Regulation of NF-kB in Inflammatory Bowel Diseases: An Overview of In Vitro and In Vivo Effects. *Metabolites*. 2023;13(1):96. DOI: 10.3390/metabo13010096
179. Li X, Li F, Wang F, Li J, Lin C, Du J. Resveratrol inhibits the proliferation of A549 cells by inhibiting the expression of COX-2. *Onco Targets Ther*. 2018;11:2981. DOI: 10.2147/OTT.S157613
180. Pirola L, Fröjdö S. Resveratrol: one molecule, many targets. *IUBMB Life*. 2008;60(5):323–32. DOI: 10.1002/iub.47
181. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-kappa B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J Immunol*. 2000;164(12):6509–19. DOI: 10.4049/jimmunol.164.12.6509

182. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *Journal of Human Hypertension*. 2007;21(1):20–7. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002101
183. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A. Angiotensin II and oxidative stress. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22(4):311–5. DOI: 10.1097/HCO.0b013e3281532b53
184. Ramalingam L, Menikdiwela K, LeMieux M, Dufour JM, Kaur G, Kalupahana N, et al. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(5):1106–14. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.07.019
185. Xia N, Förstermann U, Li H. Resveratrol and Endothelial Nitric Oxide. *Molecules*. 2014;19(10):16102. DOI: 10.3390/molecules191016102
186. Chu H, Li H, Guan X, Yan H, Zhang X, Cui X, et al. Resveratrol protects late endothelial progenitor cells from TNF- α -induced inflammatory damage by upregulating Krüppel-like factor-2. *Mol Med Rep*. 2018;17(4):5708–15. DOI: 10.3892/mmr.2018.8621
187. Li H, Xia N, Förstermann U. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide*. 2022;26(2):102–10. DOI: 10.1016/j.niox.2011.12.006
188. Hou X, Rooklin D, Fang H, Zhang Y. Resveratrol serves as a protein-substrate interaction stabilizer in human SIRT1 activation. *Sci Rep*. 2016;6(1):38186
189. Chen J, Liu B, Yao X, Yang X, Sun J, Yi J, et al. AMPK/SIRT1/PGC-1 α Signaling Pathway: Molecular Mechanisms and Targeted Strategies From Energy Homeostasis Regulation to Disease Therapy. *CNS Neurosci Ther*. 2025;31(11):e70657. DOI: 10.1111/cns.70657
190. Rahmani S, Roohbakhsh A, Pourbarkhordar V, Karimi G. The Cardiovascular Protective Function of Natural Compounds Through

AMPK/SIRT1/PGC-1 α Signaling Pathway. *Food Sci Nutr*. 2024;12(12):9998–10009. DOI: 10.1002/fsn3.4553

191. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol Improves Mitochondrial Function and Protects against Metabolic Disease by Activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell*. 2006;127(6):1109–22. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.013

192. Li H, Zheng F, Zhang Y, Sun J, Gao F, Shi G. Resveratrol, novel application by preconditioning to attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury in mice through regulate AMPK pathway and autophagy level. *J Cell Mol Med*. 2022;26(15):4216. DOI: 10.1111/jcmm.17431

193. Chen F, Castranova V, Shi X. New Insights into the Role of Nuclear Factor- κ B in Cell Growth Regulation. *Am J Pathol*. 2001;159(2):387. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)61708-7

194. Mao H, Zhao X, Sun SC. NF- κ B in inflammation and cancer. *Cellular & Molecular Immunology*. 2025;22(8):811–39. DOI: 10.1038/s41423-025-01310-w

195. Guo Q, Jin Y, Chen X, Ye X, Shen X, Lin M, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):53. DOI: 10.1038/s41392-024-01757-9

196. Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, et al. Cell Type-Specific Roles of NF- κ B Linking Inflammation and Thrombosis. *Front Immunol*. 2019;10:85. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00085

197. Kim TW, Michniewicz M, Bergmann DC, Wang ZY. Brassinosteroid regulates stomatal development by GSK3-mediated inhibition of a MAPK pathway. *Nature*. 2012;482(7385):419–22.

198. Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science*. 2022;298(5600):1911–2.

199. Ye M jing, Meng N. Resveratrol acts via the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway to protect retinal ganglion cells from apoptosis induced by hydrogen peroxide. *Bioengineered*. 2021;12(1):4878–86. DOI: 10.1080/21655979.2021.1954742
200. Wątroba M, Szukiewicz D, Wątroba M, Szukiewicz D. Anti-Inflammatory Properties of Resveratrol. *International Journal of Molecular Sciences*.2025;26(23). DOI: 10.3390/ijms262311710
201. Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, Fenwick PS, Leung RHF, Ito K, et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287(4):774–83. DOI: 10.1152/ajplung.00110.2004
202. Gu XS, Wang ZB, Ye Z, Lei JP, Li L, Su DF, et al. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates AMPK and improves cardiac function in heart failure. *Genet Mol Res*. 2024;13(1):323–35. DOI: 10.4238/2014.January.17.17
203. Wang LF, Li WJ, Zhang XY, Zhang YC, Chen GF, Zhou XY, et al. Resveratrol prevents age-related heart impairment through inhibiting the Notch/NF- κ B pathway. *Food Sci Nutr*. 2023;12(2):1035–45. DOI: 10.1002/fsn3.3817
204. Rahmani S, Roohbakhsh A, Pourbarkhordar V, Karimi G. The Cardiovascular Protective Function of Natural Compounds Through AMPK/SIRT1/PGC-1 α Signaling Pathway. *Food Sci Nutr*. 2024;12(12):9998-10009. DOI: 10.1002/fsn3.4553
205. Ahmad Hairi H, Jayusman PA, Shuid AN. Revisiting Resveratrol as an Osteoprotective Agent: Molecular Evidence from In Vivo and In Vitro Studies. *Biomedicines*. 2023;11(5):1453. DOI: 10.3390/biomedicines11051453
206. Jiang Y, Luo W, Wang B, Wang X, Gong P, Xiong Y. Resveratrol promotes osteogenesis via activating SIRT1/FoxO1 pathway in osteoporosis mice. *Life Sci*. 2020;246. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117422
207. Kaczmarek M, Trubalski M, Kamiński P, et al. Phytoestrogens in osteoporosis. *Wiad Lek*. 2025;78(3):602-608. DOI: 10.36740/WLek/202326

208. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» [Internet]. Наказ МОЗ України № 1581 від 12 вересня 2024. Доступно на: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ykpmid_1581_12092024_dod.pdf

209. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480

210. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912–4018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae178

211. Nagueh SF, Sanborn DY, Oh JK, Anderson B, Billick K, Derumeaux G, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography and for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Diagnosis: An Update From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2025 Jul 1;38(7):537–69.

212. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal.* Oxford University Press.2021;42:2439–54.

213. Minonzio JG, Bochud N, Vallet Q, Ramiandrisoa D, Etcheto A, Briot K, et al. Ultrasound-Based Estimates of Cortical Bone Thickness and Porosity Are Associated With Nontraumatic Fractures in Postmenopausal Women: A Pilot

Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34(9):1585–96. DOI: 10.1002/jbmr.3733

214. Zagórski P, Tabor E, Martela K, Adamczyk P, Glinkowski W, Pluskiewicz W. Does Quantitative Ultrasound at the Calcaneus Predict an Osteoporosis Diagnosis in Postmenopausal Women from the Silesia Osteo Active Study? *Ultrasound Med Biol*. 2021;47(3):527–34. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.11.025

215. Minaković I, Zvekić-Svorcan J, Janković T, Vuksanović M, Mikić D, Bošković K. Early Menopause and Risk of Fractures—A Preventable Gap. *Iran J Public Health*. 2023;52(3):534–41. DOI: 10.18502/ijph.v52i3.12136

216. Schini M, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey E V. An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(3):501–11. DOI: 10.1007/s40618-023-02219-9

217. Blumel B, Maluenda A, Bahamondes F, Veloso MP, Ortiz JA, Rojas I. Evaluation of the FRAX® Tool for Identifying Menopausal Women Under 65 Eligible for Bone Densitometry Screening. *Rev Med Chil*. 2025;153(7):485–91. DOI: 10.4067/s0034-98872025000700485

218. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595–1622. DOI: 10.1210/jc.2019-00221

219. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update. *Endocrine Practice*. 2020;26(s1):1–46. DOI: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL

220. Phelps NH, Singleton RK, Zhou B, Heap RA, Mishra A, Bennett JE, et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children,

adolescents, and adults. *The Lancet*. 2024;403(10431):1027–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2

221. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(18):1567-1678.

DOI: 10.1016/j.jacc.2025.05.007

222. Taub CC, Stainback RF, Abraham T, Forsha D, Garcia-Sayan E, Hill JC, et al. Guidelines for the Standardization of Adult Echocardiography Reporting: Recommendations From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2025;38(9):735–74.

DOI: 10.1016/j.echo.2025.06.001

223. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015;28(1):1-39.e14.

224. Sheng Y, Li M, Xu M, Zhang Y, Xu J, Huang Y, et al. Left ventricular and atrial remodelling in hypertensive patients using thresholds from international guidelines and EMINCA data. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(2):166–74. DOI: 10.1093/ehjci/jeab216

225. International Society for Clinical Densitometry. 2023 ISCD Official Positions: Adult. Доступно на: <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/>

226. Fasnacht JS, Wueest AS, Berres M, Thomann AE, Krumm S, Gutbrod K, et al. Conversion between the Montreal Cognitive Assessment and the Mini-Mental Status Examination. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(3):869–79.

DOI: 10.1111/jgs.18124

227. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
228. Feng YS, Kohlmann T, Janssen MF, Buchholz I. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. *Quality of Life Research.* 2020;30(3):647. DOI: 10.1007/s11136-020-02688-y
229. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, Van Maris B, Ross A, Franssen E, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: Development and psychometric properties. *Maturitas.* 1996;24(3):161–75. DOI: 10.1016/s0378-5122(96)82006-8
230. Sydora BC, Fast H, Campbell S, Yuksel N, Lewis JE, Ross S. Use of the Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL) questionnaire in research and clinical practice: A comprehensive scoping review. *Menopause.* 2016;23(9):1038–51. DOI: 10.1097/GME.0000000000000636
231. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: III How large a sample? *Br Med J.* 1980;281(6251):1336–8.
232. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Rev ed. New York: Academic Press; 1977.
233. Marcadet L, Bouredji Z, Argaw A, Frenette J. The Roles of RANK/RANKL/OPG in Cardiac, Skeletal, and Smooth Muscles in Health and Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:903657. DOI: 10.3389/fcell.2022.903657
234. Yao Y, Cai X, Chen Y, Zhang M, Zheng C. Estrogen deficiency-mediated osteoimmunity in postmenopausal osteoporosis. *Med Res Rev.* 2025;45(2):561–75. DOI: 10.1002/med.22081
235. Mou H, Zhang J, Guo Y, Xu L, Luo X. Effects of key physiological parameters on cardiovascular disease and osteoporosis risk in perimenopausal and postmenopausal women. *Sci Rep.* 2025;15(1):2814. DOI: 10.1038/s41598-025-86613-8

236. Martínez-García A, Pérez JA, Tapia-Castillo A, Hernández MP, Solórzano M, Carrión P, et al. Influence of estradiol deficiency on the mineralocorticoid receptor response in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Climacteric*. 2025;28(2):162–8. DOI: 10.1080/13697137.2025.2455181
237. Spoladore R, Ciampi CM, Ossola P, Sultana A, Spreafico LP, Farina A, et al. Heart Failure and Osteoporosis: Shared Challenges in the Aging Population. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2025;12(2):69. DOI: 10.3390/jcdd12020069
238. EuroQol Group. EQ-5D-5L User Guide. Rotterdam: EuroQol Research Foundation; 2025. Доступно на: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>
239. Zhou T, Guan H, Wang L, Zhang Y, Rui M, Ma A. Health-Related Quality of Life in Patients With Different Diseases Measured With the EQ-5D-5L: A Systematic Review. *Front Public Health*. 2021;9:675523. DOI: 10.3389/fpubh.2021.675523
240. Godos J, Romano GL, Gozzo L, Laudani S, Paladino N, Dominguez Azpíroz I, et al. Resveratrol and vascular health: evidence from clinical studies and mechanisms of actions related to its metabolites produced by gut microbiota. *Front Pharmacol*. 2024;15:1368949. DOI: 10.3389/fphar.2024.1368949
241. Zhou R, Barnes K, Gibson S, Fillmore N. Dual-edged role of SIRT1 in energy metabolism and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2024;327(5):H1162–73. DOI: 10.1152/ajpheart.00001.2024
242. Davinelli S, Scapagnini G, Marzatico F, Nobile V, Ferrara N, Corbi G. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2017;96:77–83. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.016
243. Homma H, Kurachi H, Nishio Y, Takeda T, Yamamoto T, Adachi K, et al. Estrogen Suppresses Transcription of Lipoprotein Lipase Gene. *Journal of Biological Chemistry* 2000;275(15):11404–11. DOI: 10.1074/jbc.275.15.11404
244. Jia F, Fei SF, Tong DB, Xue C, Li JJ. Sex difference in circulating PCSK9 and its clinical implications. *Front Pharmacol*. 2022;13:953845.

DOI: 10.3389/fphar.2022.953845

245. Ryczkowska K, Adach W, Janikowski K, Banach M, Bielecka-Dabrowa A. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? *Arch Med Sci.* 2022;19(2):458–66.

DOI: 10.5114/aoms/157308

246. Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S, Ford ES, Vaccarino V. Coronary Heart Disease Mortality Declines in the United States From 1979 Through 2011: Evidence for Stagnation in Young Adults, Especially Women. *Circulation.* 2015;132(11):997–1002.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293

247. Imamura H, Nagayama D, Ishihara N, Tanaka S, Watanabe R, Watanabe Y, et al. Resveratrol attenuates triglyceride accumulation associated with upregulation of Sirt1 and lipoprotein lipase in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;12:44–50. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.003

248. Cho IJ, Ahn JY, Kim S, Choi MS, Ha TY. Resveratrol attenuates the expression of HMG-CoA reductase mRNA in hamsters. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;367(1):190–4. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.12.140

249. Cao X, Liao W, Xia H, Wang S, Sun G. The Effect of Resveratrol on Blood Lipid Profile: A Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2022;14(18):3755. DOI: 10.3390/nu14183755

250. Wu W, Meng T, Jin F, Li J, Huang J, Guo Z, et al. Effects of resveratrol on postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2025;16:1588284. DOI: 10.3389/fphar.2025.1588284

251. Silva-Velasco DL, Cervantes-Pérez LG, Sánchez-Mendoza A. ACE inhibitors and their interaction with systems and molecules involved in metabolism. *Heliyon.* 2024;10(2):e24655. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24655

252. Holman R, Turner R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ: British Medical Journal.* 1998;317(7160):713.

253. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9153):611–6.
254. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(4):597–603.
255. Valladares T, Simões R, Bernardo W, Schmitt ACB, Cardoso MRA, Aldrighi JM. Prevalence of hypovitaminosis D in postmenopausal women: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019;65(5):691–8. DOI: 10.1590/1806-9282.65.5.691
256. Hassanein MM, Huri HZ, Abduelkarem AR, Baig K. Therapeutic Effects of Vitamin D on Vaginal, Sexual, and Urological Functions in Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2023;15(17). DOI: 10.3390/nu15173804
257. Lee MJ. Vitamin D Enhancement of Adipose Biology: Implications on Obesity-Associated Cardiometabolic Diseases. *Nutrients*. 2025;17(3):586. DOI: 10.3390/nu17030586
258. Vázquez-Lorente H, Molina-López J, Herrera-Quintana L, Gamarra-Morales Y, López-González B, Planells E. Association between Body Fatness and Vitamin D3 Status in a Postmenopausal Population. *Nutrients*. 2020;12(3):667. DOI: 10.3390/nu12030667
259. AlShanableh Z, Ray EC. Magnesium in hypertension: mechanisms and clinical implications. *Front Physiol*. 2024;15:1363975. DOI: 10.3389/fphys.2024.1363975
260. Liu L, Luo P, Wen P, Xu P. The role of magnesium in the pathogenesis of osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1406248. DOI: 10.3389/fendo.2024.1406248

261. Schlingmann KP, Waldegger S, Konrad M, Chubanov V, Gudermann T. TRPM6 and TRPM7--Gatekeepers of human magnesium metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1772(8):813–21.

DOI: 10.1016/j.bbadis.2007.03.009

262. Lu F, Li Y, Wang X, Hu X, Liao X, Zhang Y. Early-life polyphenol intake promotes *Akkermansia* growth and increase of host goblet cells in association with the potential synergistic effect of *Lactobacillus*. *Food Research International*. 2021;149: 110648. DOI: 10.1016/j.foodres.2021.110648

263. Van Buiten CB, Seitz VA, Metcalf JL, Raskin I. Dietary Polyphenols Support *Akkermansia muciniphila* Growth via Mediation of the Gastrointestinal Redox Environment. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(3):304.

DOI: 10.3390/antiox13030304

264. Li H, Xia N, Hasselwander S, Daiber A. Resveratrol and Vascular Function. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2155. DOI: 10.3390/ijms20092155

265. Zhong Q. Resveratrol enhances the protective effects of calcium supplements on spinal cord injury-induced osteoporosis by targeting the SIRT1/FOXO3a pathway. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2025;398(3):2823–32. DOI: 10.1007/s00210-024-03412-0

266. McCalley AE, Kaja S, Payne AJ, Koulen P. Resveratrol and calcium signaling: molecular mechanisms and clinical relevance. *Molecules* 2014;19(6):7327–40. DOI: 10.3390/molecules19067327

267. WANG B, YIN Y, WANG B, YIN Y. Regulation of the type IIb sodium-dependent phosphate cotransporter expression in the intestine. *Frontiers of Agriculture in China*. 2009;3(2):226–30. DOI: 10.18632/oncotarget.22609

268. Bhattoa HP, Vasikaran S, Trifonidi I, et al. Update on the role of bone turnover markers in the diagnosis and management of osteoporosis: a consensus paper from The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), International Osteoporosis Foundation (IOF), and International Federation of

Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). *Osteoporos Int.* 2025;36(4):579-608. DOI: 10.1007/s00198-025-07422-3

269. Khadka B, Tiwari ML, Gautam R, Timalina B, Pathak NP, Kharel K, et al. Correlates of Biochemical Markers of Bone turnover among Post-Menopausal Women. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2018;56(212):754. DOI: 10.31729/jnma.3604

270. Cecerska-Heryć E, Zoń M, Budkowska M, Serwin N, Michalczyk A, Goszka M, et al. Redox on the Clock: Sex-Dependent Dynamics of Xanthine Oxidoreductase Isoforms and Melatonin. *International Journal of Molecular Sciences.* 2025;26(23):11272. DOI: 10.3390/ijms262311272

271. Chen J, Chen J, Feng B, Ning M, Wu W, Zou S. Investigation of resveratrol as a xanthine oxidase inhibitor: Mechanistic insights and therapeutic implications for gout and hyperuricemia. *Biotechnol Appl Biochem.* 2025;72(3):695–708. DOI: 10.1002/bab.2690

272. Zhou Y, Zeng Y, Wang R, Pang J, Wang X, Pan Z, et al. Resveratrol Improves Hyperuricemia and Ameliorates Renal Injury by Modulating the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2024;16(7):1086. DOI: 10.3390/nu16071086

273. Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020;11(12):10817–27. DOI: 10.1039/d0fo00787k

274. Reis AR, Santos RKF, dos Santos CB, Santos B da C, de Carvalho GB, Brandão-Lima PN, et al. Supplementation of vitamin D isolated or calcium-associated with bone remodeling and fracture risk in postmenopausal women without osteoporosis: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrition.* 2023;116:112151. DOI: 10.1016/j.nut.2023.112151

275. Cong B, Zhang H. The effects of combined calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized

controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2025;26(1). DOI: 10.1186/s12891-025-09089-7

276. Kim JM, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells.* 2020;9(9):2073.

DOI: 10.3390/cells9092073

277. Wei ZJ, Wang J, Zhang F, Sun Y, Yu Y, Zhang Y, et al. Plant-derived food bioactives in bone health: from multi-targeted roles to molecular mechanisms in osteoporosis. *Front Nutr.* 2026;12:1730053. DOI:

10.3389/fnut.2025.1730053

278. Amer OE, Wani K, Ansari MGA, Alnaami AM, Aljohani N, Abdi S, et al. Associations of Bone Mineral Density with RANKL and Osteoprotegerin in Arab Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Lithuania).* 2022;58(8):976. DOI: 10.3390/medicina58080976

279. LaCroix AZ, Jackson RD, Aragaki A, Kooperberg C, Cauley JA, Chen Z, et al. OPG and sRANKL serum levels and incident hip fracture in postmenopausal Caucasian women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Bone.* 2013 Oct ;56(2):474-81. DOI: 10.1016/j.bone.2013.05.018.

280. Rogers A, Saleh G, Hannon RA, Greenfield D, Eastell R. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4470–5. DOI: 10.1210/jc.2002-020396

281. Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер ГВ, Лазарєв ПО, Руденко ЮВ. Маркери кісткового ремоделювання, рівень 25(OH)D3 та показники ліпідного обміну в жінок похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. *Серце і судини.* 2018;(3):60-65. DOI: 10.30978/HV2018-3-60

282. Jeong TD, Lee W, Choi SE, Kim JS, Kim HK, Bae SJ, et al. Relationship between serum total cholesterol level and serum biochemical bone

turnover markers in healthy pre- and postmenopausal women. *Biomed Res Int.* 2014;2014:398397. DOI: 10.1155/2014/398397

283. Osako MK, Nakagami H, Koibuchi N, Shimizu H, Nakagami F, Koriyama H, et al. Estrogen inhibits vascular calcification via vascular RANKL system: common mechanism of osteoporosis and vascular calcification. *Circ Res.* 2010;107(4):466–75. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.216846

284. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res.* 2024;95(11):1046–57. DOI: 10.1161/01.RES.0000149165.99974.12

285. Wang RT, Li XS, Zhang JR, Sun Y, Yu KJ, Liu T. Bone mineral density is associated with left ventricular diastolic function in women. *Clin Cardiol.* 2016;39(12):709-714. DOI: 10.1002/clc.22592

286. Berthelot E, Bailly MT, Lehova XC, Rahmani MEB, Bounab R, Mewton N, et al. Setting the optimal threshold of NT-proBNP and BNP for the diagnosis of heart failure in patients over 75 years. *ESC Heart Fail.* 2024;11(5):3232–41. DOI: 10.1002/ehf2.14894

287. O’Hanlon R, O’Shea P, Ledwidge M, O’Loughlin C, Lange S, Conlon C, et al. The Biologic Variability of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Stable Heart Failure Patients. *J Card Fail.* 2007;13(1):50–5. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.09.003

288. Parsamanesh N, Asghari A, Sardari S, Tasbandi A, Jamialahmadi T, Xu S, et al. Resveratrol and endothelial function: A literature review. *Pharmacol Res.* 2021;170:105725. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105725

289. Ozemek C, Hildreth KL, Blatchford PJ, Joseph Hurt K, Bok R, Seals DR, et al. Effects of resveratrol or estradiol on postexercise endothelial function in estrogen-deficient postmenopausal women. *J Appl Physiol.* 2020;128(4):739–47. DOI: 10.1152/jappphysiol.00488.2019

290. Gal R, Deres L, Horvath O, Eros K, Sandor B, Urban P, et al. Resveratrol Improves Heart Function by Moderating Inflammatory Processes in

Patients with Systolic Heart Failure. *Antioxidants*. 2020;9(11):1108. DOI: 10.3390/antiox9111108

291. Militaru C, Donoiu I, Craciun A, Scorei ID, Bulearca AM, Scorei RI. Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: Effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life. *Nutrition*. 2013;29(1):178–83. DOI: 10.1016/j.nut.2012.07.006

292. Zhou Y, Xu Z, Liu Z. Role of IL-33-ST2 pathway in regulating inflammation: current evidence and future perspectives. *J Transl Med*. 2023;21(1):902. DOI: 10.1186/s12967-023-04782-4

293. Sheng F, Li M, Yu JM, Yang SY, Zou L, Yang GJ, et al. IL-33/ST2 axis in diverse diseases: regulatory mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2025;16::1533335. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1533335

294. Yang Y, Liu Y, Wang Y, Chao Y, Zhang J, Jia Y, et al. Regulation of SIRT1 and Its Roles in Inflammation. *Front Immunol*. 2022;13:831168. DOI: 10.3389/fimmu.2022.831168

295. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(2):145. DOI: 10.5935/abc.20150151

296. Ren Z, Wang L, Cui J, Huoc Z, Xue J, Cui H, et al. Resveratrol inhibits NF-KB signaling through suppression of p65 and IKB kinase activities. *Pharmazie*. 2013;68(8):689–94.

297. Ma E, Wu C, Chen J, Wo D, Ren D ni, Yan H, et al. Resveratrol prevents Ang II-induced cardiac hypertrophy by inhibition of NF-κB signaling. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2023;165:115275. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115275

298. Rogina B, Tissenbaum HA. SIRT1, resveratrol and aging. *Front Genet*. 2024;9:15:1393181. DOI: 10.3389/fgene.2024.1393181.

299. Kaidashev IP. Sirtuins – universal regulators of cell function. *Biopolym Cell*. 2012;28(2):93–102.

300. Nakajima S, Ishimaru K, Kobayashi A, Yu G, Nakamura Y, Oh-oka K, et al. Resveratrol inhibits IL-33–mediated mast cell activation by targeting the MK2/3–PI3K/Akt axis. *Scientific Reports*. 2019;9(1):18423. DOI: 10.1038/s41598-019-54878-5
301. Rai V, Radwan MM, Agrawal DK. IL-33, IL-37, and Vitamin D Interaction Mediate Immunomodulation of Inflammation in Degenerating Cartilage. *Antibodies (Basel)*. 2021;10(4):41. DOI: 10.3390/antib10040041
302. Wierzbicka JM, Piotrowska A, Purzycka-Bohdan D, Olszewska A, Nowak JJ, Szczerkowska-Dobosz A, et al. The Effects of Vitamin D on the Expression of IL-33 and Its Receptor ST2 in Skin Cells; Potential Implication for Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12907. DOI: 10.3390/ijms222312907
303. Lai CC, Juang WC, Sun GC, Tseng YK, Jhong RC, Tseng CJ, et al. Vitamin D Attenuates Loss of Endothelial Biomarker Expression in Cardio-Endothelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2196. DOI: 10.3390/ijms21062196
304. Rai V, Agrawal DK. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):1039–59. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.009
305. Thanikachalam PV, Ramamurthy S, Mallapu P, Varma SR, Narayanan J, Abourehab MA, et al. Modulation of IL-33/ST2 signaling as a potential new therapeutic target for cardiovascular diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2023;71–72:94–104. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2023.06.003
306. Călburean PA, Lupu S, Huțanu A, Oprica M, Opriș DR, Stan A, et al. Natriuretic peptides and soluble ST2 improves echocardiographic diagnosis of elevated left ventricular filling pressures. *Scientific Reports*. 2024;14(1):22171. DOI: 10.1038/s41598-024-73349-0
307. Graham LS, Parhami F, Tintut Y, Kitchen CMR, Demer LL, Effros RB. Oxidized lipids enhance RANKL production by T lymphocytes: Implications for lipid-induced bone loss. *Clinical Immunology*. 2009;133(2):265–75. DOI: 10.1016/j.clim.2009.07.011

308. Mazière C, Salle V, Gomila C, Mazière JC. Oxidized low density lipoprotein enhanced RANKL expression in human osteoblast-like cells. Involvement of ERK, NFkappaB and NFAT. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2013;1832(10):1756–64. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.05.033
309. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. IL-33/IL-31 Axis in Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1239. DOI: 10.3390/ijms21041239
310. Pikor D, Hurła M, Słowikowski B, Szymanowicz O, Poszwa J, Banaszek N, et al. Calcium Ions in the Physiology and Pathology of the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(23):13133. DOI: 10.3390/ijms252313133
311. Kravchenko G, Stephenson SS, Gutowska A, Klimek K, Chrzastek Z, Piłowska M, et al. The Concurrent Association of Magnesium and Calcium Deficiencies with Cognitive Function in Older Hospitalized Adults. *Nutrients.* 2024;16(21):3756. DOI: 10.3390/nu16213756
312. Collins O, Dillon S, Finucane C, Lawlor B, Kenny RA. Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2012;33(10):2324–33. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.017
313. Jin J, Kim K, Lee KH, Seo JW, Kim JU. Association Between Cognitive Function and the Autonomic Nervous System by Photoplethysmography. *Bioengineering (Basel).* 2024;11(11):1099. DOI: 10.3390/bioengineering11111099
314. Paudel S, Gautam MP, Baral YN, Poudel R, Adhikari KR, Yadav RK, et al. Prevalence of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Essential Hypertension. *J Nepal Health Res Counc.* 2023;20(3):659–63. DOI: 10.33314/jnhrc.v20i3.4283
315. Jiao L, Ong'achwa Machuki J, Wu Q, Shi M, Fu L, Adekunle AO, et al. Estrogen and calcium handling proteins: new discoveries and mechanisms in cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(4):H820–9. DOI: 10.1152/ajpheart.00734.2019

316. Xiang D, Liu Y, Zhou S, Zhou E, Wang Y. Protective Effects of Estrogen on Cardiovascular Disease Mediated by Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:5523516. DOI: 10.1155/2021/5523516
317. Ashrafizadeh M, Najafi M, Orouei S, Zabolian A, Saleki H, Azami N, et al. Resveratrol Modulates Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) Signaling Pathway for Disease Therapy: A New Insight into Its Pharmacological Activities. *Biomedicines*. 2020;8(8):261. DOI: 10.3390/biomedicines8080261
318. Zerr P, Palumbo-Zerr K, Huang J, Tomcik M, Sumova B, Distler O, et al. Sirt1 regulates canonical TGF- β signalling to control fibroblast activation and tissue fibrosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):226–33. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205740
319. Palabiyik AA, Palabiyik E. Pharmacological approaches to enhance mitochondrial biogenesis: focus on PGC-1A, AMPK, and SIRT1 in cellular health. *Molecular Biology Reports*. 2025;52(1):270. DOI: 10.1007/s11033-025-10368-8
320. Zhang H, Morgan B, Potter BJ, Ma L, Dellsperger KC, Ungvari Z, et al. Resveratrol improves left ventricular diastolic relaxation in type 2 diabetes by inhibiting oxidative/nitrative stress: in vivo demonstration with magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(4):H985-94. DOI: 10.1152/ajpheart.00489.2010
321. Gehm BD, McAndrews JM, Chien PY, Jameson JL. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(25):14138–43. DOI: 10.1073/pnas.94.25.14138

ДОДАТКИ

Додаток А

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КП «3-я міська клінічна поліклініка Полтавської міської ради»
Володимир ГЛІБОВ
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції для впровадження: Визначення впливу періоду ранньої менопаузи на порушення мінеральної щільності кісткової тканин шляхом застосування ультразвукової денситометрії.

Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23

Автори розробки: аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини В.М. Мигаль, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини д-р.мед.н. Н.І. Чекаліна, професор, д-р.мед.н. Ю.М. Казаков.

Джерела інформації:

1. Плакса ВМ. Сучасні маркери остеодисметаболічного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2.1):67-73. DOI 10.31718/2077-1096.23.2.1.67
2. Kazakov YM, Chekalina NI, Plaksa VM. Influence of postmenopause on the formation of chronic heart failure in women with arterial hypertension. Bulletin of problems in biology and medicine. 2022;3(166):45-50. DOI 10.29254/2077-4214-2022-3-166-45-50


Базова установа, яка проводить впровадження: діагностичне відділення КП «3-я міська клінічна поліклініка Полтавської міської ради».

Форма впровадження: у лікувально-діагностичний процес жінок у період настання ранньої менопаузи.

Термін впровадження: 2023-2024 рр.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Відповідальний за впровадження
Завідувач діагностичним відділенням

 Оксана ХЛИСТУН



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КП «3-я міська клінічна поліклініка Полтавської міської ради»

Володимир ГЛЄБОВ

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції для впровадження: Комплексне застосування ультразвукової денситометрії променевих кісток з комп'ютеризованою моделлю FRAX жінок у період менопаузи з метою скринінгу стану мінеральної щільності кісткової тканини та наступною оцінкою 10-ти річних ризиків розвитку остеопоротичних переломів.

Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23

Автори розробки: аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини В.М. Мигаль, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини д-р.мед.н. Н.І. Чекаліна, професор, д-р.мед.н. Ю.М. Казаков.

Джерела інформації:

1. Chekalina NI, Plaksa VM., Kazakov YM, Trybrat TA, Shut SV, Petrov YeYe, Ivanytska TA. Gender and age aspects in the pathogenesis of bone mineral density disorders. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(4):375-381.

DOI: 10.36740/Merkur202304112

Базова установа, яка проводить впровадження: діагностичне відділення КП «3-я міська клінічна поліклініка Полтавської міської ради».

Форма впровадження: у лікувально-діагностичний процес жінок у період настання ранньої менопаузи.

Термін впровадження: 2023-2024 рр.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Відповідальний за впровадження
Завідувач жіночою консультацією

Юлія ПЛЯШЕШНИК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор КНП «Гадяцька
міська центральна лікарня» Гадяцької
міської ради»



Олексій Черненко
2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Вплив застосування ресвератролу в комбінованій терапії у жінок періоду ранньої постменопаузи з артеріальною гіпертензією.

Установа - розробник, автори: Полтавський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, автори: аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини В.М. Мигаль, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини д-р.мед.н. Н.І. Чекаліна, професор, д-р.мед.н. Ю.М. Казаков.

Джерела інформації:

1. Мигаль В.М. Кардіопротективні властивості ресвератролу в жінок у період постменопаузи з артеріальною гіпертензією: матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 23–26 вересня 2025 р. / В.М. Мигаль, Н.І. Чекаліна, Ю.М. Казаков // Український кардіологічний журнал. – 2025. – Т. 32, дод. 1. – С. 83–84.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету.

Результати впровадження: впроваджено в лікувальний процес терапевтичного відділення.

Термін впровадження: 2025-2026 рр.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження
Зав. терапевтичним відділенням

Світлана НЕСТЕРЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Медичний директор КНП «Гадяцька
міська центральна лікарня» Гадяцької
міської ради»

Олексій Черненко

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Оцінка ризику розвитку когнітивних порушень та зниження якості життя у жінок періоду ранньої постменопаузи.

Установа - розробник, автори: Полтавський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, автори: аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини В.М. Мигаль, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини д-р.мед.н. Н.І. Чекаліна, професор, д-р.мед.н. Ю.М. Казаков.

Джерела інформації:

1. Resveratrol improves cognitive function and quality of life in postmenopausal women / Viktoriia M. Myhal, Yurii M. Kazakov, Svitlana V. Shut, Tetiana A. Tribirat, Yevhen Ye. Petrov, Tetiana A. Ivanytska, Nataliia I. Chekalina//Pol Merkur Lek.,2026; 54(1):17-23 doi:10.36740/Merkur202601103

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету.

Результати впровадження: впроваджено в лікувальний процес неврологічного відділення.

Термін впровадження: лютий 2026 – квітень 2026 рр.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження
Зав. неврологічним відділенням

Сергій Дроб'язко



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. головного лікаря, заступник
головного лікаря з медичного
обслуговування населення
КНП «Гадяцький центр первинної
медико-санітарної допомоги» Гадяцької
міської ради»


Віта Гусаренко
« 05 » лютого 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Комплексна оцінка когнітивних порушень та якості життя у жінок періоду постменопаузи у практичній діяльності лікарів загальної практики-сімейної медицини.

Установа - розробник, автори: Полтавський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, автори: аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини В.М. Мигаль, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини д-р.мед.н. Н.І. Чекаліна, професор, д-р.мед.н. Ю.М. Казаков.

Джерела інформації:

1. Resveratrol improves cognitive function and quality of life in postmenopausal women / Viktoriia M. Myhal, Yurii M. Kazakov, Svitlana V. Shut, Tetiana A. Tribirat, Yevhen Ye. Petrov, Tetiana A. Ivanytska, Nataliia I. Chekalina//Pol Merkur Lek.,2026; 54(1):17-23 doi:10.36740/Merkur202601103

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету.

Результати впровадження: впроваджено в лікувальний процес КНП «Гадяцький центр первинної медико-санітарної допомоги» Гадяцької міської ради.

Термін впровадження: 2026 р.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження
Заступник головного лікаря з медичного
обслуговування населення

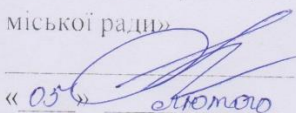


Віта ГУСАРЕНКО



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. головного лікаря, заступник
головного лікаря з медичного
обслуговування населення
КНП «Гадяцький центр первинної
медико-санітарної допомоги» Галяцької
міської ради»


Віта Гусаренко
« 05 » лютого 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Спосіб корекції легких когнітивних порушень та зниженої якості життя комбінованим застосуванням ресвератролу у жінок періоду постменопаузи у практичній діяльності лікарів загальної практики-сімейної медицини.

Установа - розробник, автори: Полтавський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, автори: аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини В.М. Мигаль, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини д-р.мед.н. Н.І. Чекаліна, професор, д-р.мед.н. Ю.М. Казаков.

Джерела інформації:

1. Resveratrol improves cognitive function and quality of life in postmenopausal women / Viktoriia M. Myhal, Yurii M. Kazakov, Svitlana V. Shut, Tetiana A. Tribirat, Yevhen Ye. Petrov, Tetiana A. Ivanytska, Nataliia I. Chekalina//Pol Merkur Lek.,2026; 54(1):17-23 doi:10.36740/Merkur202601103

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету.

Результати впровадження: впроваджено в лікувальний процес КНП «Галяцький центр первинної медико-санітарної допомоги» Галяцької міської ради.

Термін впровадження: 2026 р.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження
Заступник головного лікаря з медичного
обслуговування населення



Віта ГУСАРЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП СОР «Сумський
обласний клінічний кардіологічний
центр»

 Олександр РУСАНОВ

« _____ 20__ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Застосування ресвератролу в комбінованій терапії у жінок періоду ранньої постменопаузи з артеріальною гіпертензією, як засобу кардіопротекції.

Установа - розробник, автори: Полтавський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, автори: аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини В.М. Мигаль, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини д-р.мед.н. Н.І. Чекаліна, професор, д-р.мед.н. Ю.М. Казаков.

Джерела інформації:

1. Мигаль В.М. Кардіопротективні властивості ресвератролу в жінок у період постменопаузи з артеріальною гіпертензією: матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 23–26 вересня 2025 р. / В.М. Мигаль, Н.І. Чекаліна, Ю.М. Казаков // Український кардіологічний журнал. – 2025. – Т. 32, дод. 1. – С. 83–84.

Базова установа, яка проводить впровадження: КНП СОР «Сумський обласний клінічний кардіологічний центр».

Результати впровадження: впроваджено в лікувальний процес кардіологічно відділення №1.

Термін впровадження: 2025-2026 рр.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кардіологічним
відділенням №1



Інна КОЛІСНИЧЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора

ТзОВ «Нова Поліклініка Захід»



Оксана КРИВЕЙКО

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Застосування ресвератролу в комбінованій терапії у жінок періоду ранньої постменопаузи з артеріальною гіпертензією, як засобу osteo- та кардіопротекції.

Установа - розробник, автори: Полтавський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, автори: аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини В.М. Мигаль, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини д-р.мед.н. Н.І. Чекаліна, професор, д-р.мед.н. Ю.М. Казаков.

Джерела інформації:

1. Мигаль В.М. Кардіопротективні властивості ресвератролу в жінок у період постменопаузи з артеріальною гіпертензією: матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 23–26 вересня 2025 р. / В.М. Мигаль, Н.І. Чекаліна, Ю.М. Казаков // Український кардіологічний журнал. – 2025. – Т. 32, дод. 1. – С. 83–84.

2. Мигаль В. М., Чекаліна Н. І. Остеопротекторні властивості транс-ресвератролу у жінок з остеопенією у постменопаузальний період // Український ревматологічний журнал: матеріали IX Нац. конгр. ревматологів України з міжнар. участю «Нові можливості в ревматології: від теорії до практики» (м. Київ, 12–14 листопада 2025 р.). — 2025. — № 3 (101). — С. 65–66.

Базова установа, яка проводить впровадження: «Нова Поліклініка Захід».

Результати впровадження: впроваджено в лікувальний процес амбулаторії № 1 м. Львова.

Термін впровадження: 2025-2026 рр.

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження

В.о. директора ТзОВ

«Нова Поліклініка Захід»



Оксана КРИВЕЙКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного
університету, професор

Валентин Дворник

20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Роль біомаркерів прозапальної сигналізації ST2/IL-33 у розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок постменопаузального періоду з артеріальною гіпертензією та можливості застосування ресвератролу як засобу профілактики формування ХСН у постменопаузі.

Установа - розробник, автори: Полтавський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, автори: аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини В.М.Мигаль, д.мед.н., проф. Н.І.Чекаліна, д.мед.н., проф., Ю.М.Казаків.

Джерела інформації:

1. Kazakov YM, Chekalina NI, Plaksa VM. Influence of postmenopause on the formation of chronic heart failure in women with arterial hypertension. Bulletin of problems in biology and medicine. 2022;3(166):45–50. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-45-50
2. Вплив транс-ресвератролу на ST2/IL-33-залежну прозапальну сигналізацію у жінок постменопаузального періоду з артеріальною гіпертензією: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2025», (м.Полтава, 4 грудня 2025р.). – Полтава, 2025. - С. 38-40.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету.

Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі сприяє розширенню знань здобувачів вищої освіти щодо патогенетичних механізмів розвитку ХСН та сучасних підходів до її профілактики й корекції у жінок постменопаузального періоду.

Термін впровадження: протягом 2025-2026 н.р.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій не має.

Протокол № 11 засідання кафедри пропедевтики внутрішньої медицини від «22» січня 20226 року.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини Полтавського
державного медичного університету,
д.мед.н., професор

Юрій КАЗАКОВ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного
університету, професор

_____ Валентин Дворник
«___» _____ 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Спосіб діагностики ремоделивання кісткової тканини у жінок постменопаузального періоду та можливості застосування ресвератролу як засобу остеопroteкції у постменопаузі.

Установа - розробник, автори: Полтавський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, автори: аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини В.М.Мигаль, д.мед.н., проф. Н.І.Чекаліна.

Джерела інформації:

1. Плакса ВМ. Сучасні маркери остеодисметаболического синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;23(2):67-73. DOI:10.31718/2077-1096.23.2.1.67
2. Мигаль ВМ. Інструментальні параметри мінеральної щільності кісткової тканини жінок постменопаузального віку: комплексне застосування ультразвукової денситометрії та моделі FRAX. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2024;1(144):38-43. DOI: 10.32345/USMYJ.1(144).2024.38-43
3. Мигаль В. М., Чекаліна Н. І. Остеопroteкторні властивості трансресвератролу у жінок з остеопенією у постменопаузальний період // Український ревматологічний журнал: матеріали ІХ Нац. конгр. ревматологів України з міжнар. участю «Нові можливості в ревматології: від теорії до практики» (м. Київ, 12-14 листопада 2025 р.). — 2025. — № 3 (101). — С. 65-66.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету.

Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень в навчальному процесі дозволяє розширити знання здобувачів вищої школи щодо патогенетичних механізмів розвитку остеопенії та сучасних підходів до її профілактики й корекції у жінок постменопаузального періоду.


Термін впровадження: протягом 2025-2026 н.р.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій не має.

Протокол № 12 засідання кафедри пропедевтики внутрішньої медицини від «05» лютого 2026 року.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини Полтавського
державного медичного університету,
д.мед.н., професор


Юрій КАЗАКОВ



ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректорка

Інна ШКОЛЬНИК

_____ 20__ р.

АКТ

**впровадження (використання) результатів
дисертаційної роботи у навчальний процес**

**«Клініко-патогенетичні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності в жінок у
постменопаузі та шляхи корекції виявлених порушень»**
(номер держреєстрації НДР, назва теми, етапу; назва теми дисертації)

Період ранньої постменопаузи на тлі артеріальної гіпертензії (АГ) обумовлює погіршення діастолічної функції лівого шлуночка за типом порушення релаксації та псевдонормальним наповнення, що формує фенопит СНзбФВ ЛПШ.

Наявність супутнього зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що відповідає критеріям остеопенії I–III ступеня супроводжується підвищенням 10-річного ризику низькотравматичних переломів за шкалою FRAX. Поєднаний перебіг АГ та остеопенії супроводжується активацією прозапальних і ремоделювальних механізмів, що проявляється підвищенням у сироватці крові маркерів остеокластогенезу (RANKL, OPG) та показників міокардіального стресу і фіброзу (ST2, IL-33), обумовлюючи формування ХСН. Підвищення рівня ST2 та IL-33 є незалежним предиктором діастолічної дисфункції лівого шлуночку, а в умовах остеопенії – предиктором формування остеодисметаболического синдрому та збільшення ризиків низькотравматичних переломів.

Додавання ресвератролу до стандартної антигіпертензивної терапії реалізує протизапальні, osteo- та кардіопротекторні ефекти знижуючи рівні ST2, IL-33, RANKL ($p < 0.05$) та підвищуючи OPG ($p < 0.05$) за рахунок блокади механізмів прозапальної сигналізації за участю ядерного фактора κB (NF- κB).

Керівник теми/Здобувач наукового ступеня (доктора філософії/доктора наук): Мигаль В.М.

Комісія в складі:

Голова комісії: голова ради з якості ННМІ

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

Члени комісії: гарант освітньої програми

«Медицина» другого (магістерського)

рівня вищої освіти,

завідувач кафедри внутрішньої та сімейної медицини

Людмила ПРИСТУПА

Доцент кафедри внутрішньої

та сімейної медицини

Ірина ДУДЧЕНКО

Асистент кафедри внутрішньої

та сімейної медицини

Анна КОВЧУН

Встановила, що результати науково-дослідної роботи використовуються в навчальному процесі за освітньою програмою «Медицина» другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності І2 «Медицина», 222 «Медицина» шляхом реалізації наступного: включено до викладання дисципліни «Внутрішня медицина» для студентів 6-го курсу.

“ _____ ” _____ 20__ р.

Голова комісії: _____

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

Члени комісії: _____

Людмила ПРИСТУПА

Ірина ДУДЧЕНКО

Анна КОВЧУН

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
доцент Ірина СОЛЮНИНКО

« _____ 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Роль біомаркерів прозапальної сигналізації ST2/IL-33 у розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок постменопаузального періоду з артеріальною гіпертензією та можливості застосування ресвератролу як засобу профілактики формування ХСН у постменопаузі.

Установа - розробник, автори: Полтавський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, автори: аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини В.М.Мигаль, д.мед.н., проф. Н.І.Чекаліна, д.мед.н., проф., Ю.М.Казаков.

Джерела інформації:

1. Kazakov YM, Chekalina NI, Plaksa VM. Influence of postmenopause on the formation of chronic heart failure in women with arterial hypertension. Bulletin of problems in biology and medicine. 2022;3(166):45–50.
2. Вплив транс-ресвератролу на ST2/IL-33-залежну прозапальну сигналізацію у жінок постменопаузального періоду з артеріальною гіпертензією: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2025», (м.Полтава, 4 грудня 2025р.). – Полтава, 2025. - С. 38-40.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО.

Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі сприяє розширенню знань здобувачів вищої освіти щодо патогенетичних механізмів розвитку ХСН та сучасних підходів до її профілактики й корекції у жінок постменопаузального періоду.

Термін впровадження: протягом 2025-2026 н.р.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Завідувач кафедри терапії №1,
медичної діагностики та
гематології і трансфузіології ФПДО,
ДНП «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»
д.мед.н., професор



Євген СКЛЯРОВ

ФОРМА ІНФОРМОВАНОЇ ЗГОДИ

Назва дослідження:

Клініко-патогенетичні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності у жінок в постменопаузі та шляхи корекції виявлених порушень із застосуванням препарату ресвератролу – 250 mg (mg);

Прізвище, ім'я, ім'я по-батькові лікаря-дослідника

Адреса ЛПЗ: _____

Прізвище, ім'я, ім'я по-батькові пацієнта

Підписуючи цей документ, я підтверджую, що:

1. Я прочитала Форму інформованої згоди, написані зрозумілою мені мовою, отримавла відповіді на всі питання, що цікавлять мене щодо цього дослідження.
2. У мене було достатньо часу для прийняття рішення.
3. Я добровільно погоджуюсь брати участь у дослідженні, описаному у Формі інформованої згоди.
4. Мені надані імена членів групи дослідження, до яких я можу звертатися.
5. Я погоджуюсь з тим, лікар-дослідник та співдослідники матимуть доступ до моєї медичної інформації.
6. Я розумію, що маю здавати аналізи в мережі медичної лабораторії «Аналітика» (м.Полтава,) та лабораторії НДІ ГІОРПФ ПДМУ (м.Полтава, вул.Шевченка,23), де мені нададуть безоплатний сервіс в межах умов клінічного дослідження
7. Я отримала другий оригінал цієї підписаної Форми інформованої згоди для зберігання у себе.

Підпис пацієнта

дата (день/міс/рік)

код пацієнта

П.І.Б. пацієнта (друкованими літерами власноруч)



Підпис лікаря-
дослідника



дата (день/міс/рік)



П.І.Б. лікаря-дослідника (друкованими літерами власноруч)

Щоденник пацієнта з обліку рівня артеріального тиску

<h2>Щоденник пацієнта</h2> <h3>для обліку рівня</h3> <h3>артеріального тиску</h3>	Код
	Дата старта
	Дата фіналу

<i>Дата старта</i>	(1,2) Вимірювання здійснюється на променевій артерії автоматичним/механічним тонметром						<i>Код пацієнта</i>
Просимо заповнювати розбірливо кульковою ручкою							
Дата (впишіть у вільну колонку)							
Номер дня	1	5	10	15	20	25	30
Рівень артеріального тиску <i>вранці</i> 							
Рівень артеріального тиску <i>ввечері</i> 							
<p>Просимо Вас надати використані блістери ресвератролу та цей бланк з Вашими записами після того, коли будуть заповнені всі колонки цієї таблиці. Це дасть змогу отримати у лікаря-дослідника наступну упаковку препарату.</p>							

<i>Дата старта</i>	(1,2) Вимірювання здійснюється на променевій артерії автоматичним/механічним тонметром					<i>Код пацієнта</i>
Просимо заповнювати розбірливо кульковою ручкою						
Дата (впишіть у вільну колонку)						
Номер дня	35	40	45	50	55	60
Рівень артеріального тиску <i>вранці</i> 						
Рівень артеріального тиску <i>ввечері</i> 						
<p>Просимо Вас надати використані блістери ресвератролу та цей бланк з Вашими записами після того, коли будуть заповнені всі колонки цієї таблиці. Це дасть змогу отримати у лікаря-дослідника наступну упаковку препарату.</p>						

<i>Дата старта</i>	(1,2) Вимірювання здійснюється на променевій артерії автоматичним/механічним тонметром					<i>Код пацієнта</i>
Просимо заповнювати розбірливо кульковою ручкою						
Дата (впишіть у вільну колонку)						
Номер дня	65	70	75	80	85	90
Рівень артеріального тиску <i>вранці</i> 						
Рівень артеріального тиску <i>ввечері</i> 						
<p>Просимо Вас надати використані блістери ресвератролу та цей бланк з Вашими записами після того, коли будуть заповнені всі колонки цієї таблиці. Це дасть змогу отримати у лікаря-дослідника наступну упаковку препарату.</p>						

Принцип визначення концентрацій NT-proBNP, ST2, IL-33, RANKL і OPG згідно наборів реагентів виробництва фірми Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. (FineTest) (Ухань, Китай)

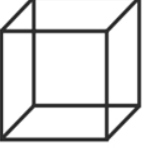
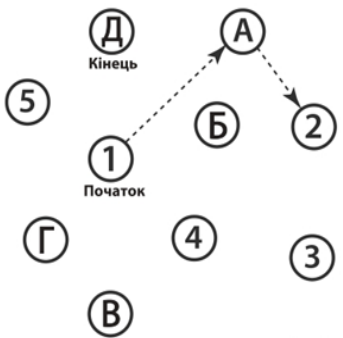
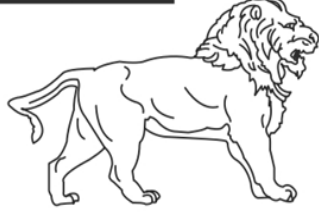
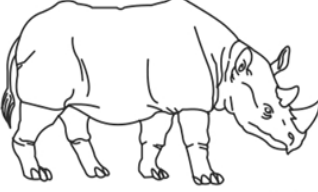
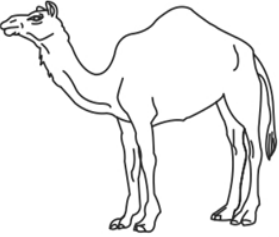
Принцип визначення концентрації людського N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), людського ST2 (синтенін 2), людського інтерлейкіну-33 (IL-33), людського TNFSF11/RANKL (фактора некрозу пухлин ліганда член надродина 11) та людського остеопротегерину (OPG) ґрунтувався на методі твердофазного імуноферментного аналізу за типом «сендвіч». Мікропланшет ELISA, що входить до складу набору, був попередньо покритий моноклональними антитілами, специфічними до відповідних біомаркерів. Під час інкубації при 37 °C аналізований пептид зі зразків сироватки крові зв'язувався з іммобілізованим антитілом. Усі незв'язані кон'югати видалялися після інкубації шляхом промивання планшету розчином буфера для промивання. Надалі до кожної лунки послідовно додавали біотинільовані детекційні антитіла та після інкубації при 37 °C й промивання планшету – HRP-стрептавідин кон'югат (SABC) з подальшою інкубацією при 37 °C. Невзаємозв'язані компоненти видаляли шляхом кількаразового промивання розчином буфера. Після цього вносили субстратний розчин тетраметилбензидину (TMB), який у присутності HRP утворював продукт синього кольору. Ферментативну реакцію зупиняли додаванням стоп-розчину, що спричиняло зміну забарвлення на жовте. Інтенсивність кольору була прямопропорційна концентрації аналіту у зразку. Оптичну щільність вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм та коригувальній довжині хвилі 630 нм для видалення значень оптичної щільності нехромогенних речовин і отримання більш точних результатів.

Кількісне визначення концентрації аналізованого антигену здійснювали методом інтерполяції за калібрувальною кривою, побудованою на основі стандартних зразків із відомими концентраціями.

Для апроксимації кривої залежності оптичної густини від концентрації застосовували чотирипараметричну логістичну криву. Усі розрахунки здійснювали з використанням програмного забезпечення Curve Expert 1.4 (Hyams Development, США).

МОНРЕАЛЬСЬКИЙ КОГНІТИВНИЙ ТЕСТ (МОСА)

Ім'я: _____
 Освіта: _____ Дата народження: _____
 Стать: _____ ДАТА: _____

ЗОРОВО-КОНСТРУКТИВНІ / ВИКОНАВЧИ НАВИЧКИ		 Скопіюйте куб []	Намалуйте ГОДИННИК (10 хвилин на дванадцяті) (3 бали) [] [] [] Контур Цифри Стрілки	БАЛИ: _____/5		
						
НАЗВИ						
 []		 []		 []		
___/3						
ПАМ'ЯТЬ		Прочитайте список слів. Обстежуваний повинен їх повторити. Зробіть дві спроби, навіть якщо обстежуваний повторив усі слова після першої спроби. Перепитайте слова через 5 хвилин.			Бали не додаються	
		ОБЛИЧЧЯ	ОКСАМИТ	ШКОЛА	РОМАШКА	ЧЕРВОНИЙ
1 спроба						
2 спроба						
___/2						
УВАГА		Прочитайте список цифр (1 цифра/сек) Обстежуваний повинен повторити їх у такому ж порядку [] 2 1 8 5 4			Бали не додаються	
		Обстежуваний повинен повторити їх у зворотному порядку [] 7 4 2			Бали не додаються	
___/2						
Прочитайте список букв. Обстежуваний повинен вдарити долонею по столу кожен раз при проголошенні букви А. [] Ф Б А С М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б						
___/1						
Серійне віднімання 7 починаючи зі 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65						
4 або 5 правильних віднімань: 3 бали , 2 або 3 прав, відн.: 2 бали , 1 прав, відн.: 1 бал , 0 прав, відн.: 0 балів						
___/3						
МОВА		Повторіть: Я упевнений в одному, тільки Євген - це той, хто може сьогодні допомогти []			Бали не додаються	
		Кіт завжди ховався під диваном, коли пес був у кімнаті []			Бали не додаються	
___/2						
Вербальна швидкість / Назвати за одну хвилину максимальну кількість слів, що починаються з букви Н [] _____ (N ≥ 11 слів)						
___/1						
АБСТРАКЦІЯ		Спільне між словами, наприклад, яблуко і апельсин = фрукти [] поїзд і велосипед [] лінійка й годинник			Бали не додаються	
___/2						
ВІДКЛАДЕНЕ ПОВТОРЕННЯ		Повторені слова БЕЗ ПІДКАЗКИ			Бали присуджуються тільки за названі слова без підказок	
		ОБЛИЧЧЯ	ОКСАМИТ	ШКОЛА	РОМАШКА	ЧЕРВОНИЙ
Категоріальна підказка						
ОПЦІЙНО		Список слів для вибору			Бали присуджуються тільки за названі слова без підказок	
___/5						
ОРІЕНТАЦІЯ		[] Дата [] Місяць [] Рік [] День тижня [] Місце [] Місто			Бали не додаються	
___/6						

© Z. Nasreddine MD Версія 7.1
 Переклад: Труфанов Є.О. MD PhD
 Тестування проводить:

www.mocatest.org

Норма ≥ 26 / 30

Сума балів:

Додайте 1 бал, якщо освіта ≤ 12

Код
пацієнта

Дата

Позначте галочкою ОДИН квадрат у кожному з розділів, наведених нижче.
Вкажіть такі відповіді, які найкраще відображають стан Вашого здоров'я на
СЬОГОДНІШНІЙ ДЕНЬ.

РУХЛИВІСТЬ

- Я не відчуваю труднощів при ходьбі
- Я відчуваю деякі труднощі при ходьбі
- Я прикутий (-а) до ліжка

ДОГЛЯД ЗА СОБОЮ

- Я не відчуваю труднощів при догляді за собою
- Я відчуваю деякі труднощі з миттям або одяганням
- Я не в змозі сам (-а) митися або одягатися

ПОВСЯКДЕННА ДІЯЛЬНІСТЬ

(наприклад: робота, навчання, робота по дому, участь у справах сім'ї, дозвілля)

- Я не відчуваю труднощів у моїй звичній повсякденній діяльності
- Я відчуваю деякі труднощі в моїй звичній повсякденній діяльності
- Я не в змозі займатися своєю звичною повсякденною діяльністю

БІЛЬ/ДИСКОМФОРТ

- Я не відчуваю болю або дискомфорту
- Я відчуваю помірний біль або дискомфорт
- Я відчуваю вкрай сильний біль або дискомфорт

ТРИВОГА/ДЕПРЕСІЯ

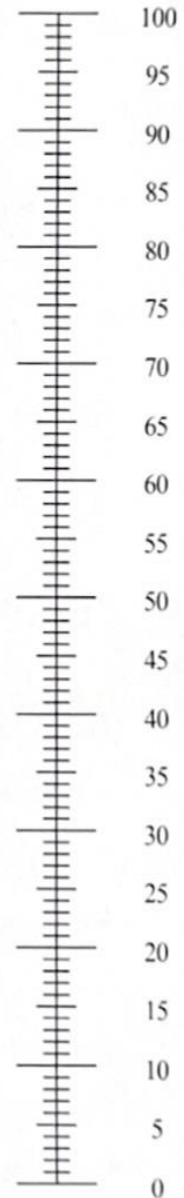
- Я не відчуваю тривоги або депресії
- Я відчуваю помірну тривогу або депресію
- Я відчуваю вкрай сильну тривогу або депресію

Ми хотіли б дізнатися, як Ви оцінюєте стан свого здоров'я на СЬОГОДНІШНІЙ ДЕНЬ.

- Перед Вами шкала від 0 до 100.
- 100 означає найкращий стан здоров'я, який ви можете уявити.
- 0 - найгірший стан здоров'я, який ви можете уявити.
- Поставте хрестик "X" на шкалі в тому місці, яке, на Вашу думку, відповідає стану Вашого здоров'я СЬОГОДНІ.
- Тепер впишіть зазначене Вами на шкалі число в наведений нижче квадрат.

СТАН ВАШОГО
ЗДОРОВ'Я СЬОГОДНІ =

Найкращий стан
здоров'я, який
можна собі уявити



Найгірший стан
здоров'я, який
можна собі уявити

Опитувальник якості життя в період менопаузи (MENQOL)

Для кожного з наступних пунктів вкажіть, чи стикалися ви з цією проблемою протягом останнього місяця. Якщо так, оцініть, наскільки сильно Вас турбувала ця проблема.

Код пацієнта _____ Зовсім не турбує $\xrightarrow{\hspace{2cm}}$ Надзвичайно турбує

0 1 2 3 4 5 6

1.	Припливи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
2.	Нічна пітливість	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
3.	Пітливість	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
4.	Незадоволеність особистим життям	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
5.	Відчуття тривоги / нервозність	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
6.	Зниження пам'яті	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
7.	Досягаю менше, ніж раніше	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
8.	Відчуття депресії, пригніченості або смутку	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
9.	Нетерплячість до інших людей	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
10.	Відчуття бажання побути на самоті	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
11.	Метеоризм	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
12.	Біль у м'язах та суглобах	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
13.	Почуття втоми / виснаження	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
14.	Труднощі зі сном	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
15.	Біль в потилиці / голові	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
16.	Зниження фізичної сили	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
17.	Зниження витривалості	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
18.	Відчуття нестачі енергії	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
19.	Сухість шкіри	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
20.	Збільшення ваги	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
21.	Випадіння волосся	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
22.	Зміна текстурки / відтінку шкіри	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
23.	Відчуття вздуття живота	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
24.	Біль у попереку	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
25.	Часте сечовипускання	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
26.	Мимовільне сечовипускання під час кашлю / сміху	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
27.	Зміни у вашому сексуальному бажанні	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
28.	Сухість піхви під час статевого акту	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6
29.	Уникнення близькості	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	$\xrightarrow{\hspace{2cm}}$	0	1	2	3	4	5	6