

АНОТОВАНИЙ ЗВІТ

за завершеним науковим дослідженням і розробкою
за 2018-2022 роки

Тема: Патогенетичні механізми взаємообтяження та клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок, обґрунтування диференційованого лікування.

Керівник роботи: завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології, професійних хвороб, д.мед.н., проф. Хухліна Оксана Святославівна.

Номер державної реєстрації: 0117U002351.

Номер облікової картки заключного звіту: 0220U100798.

Повне найменування організації-виконавця: Буковинський державний медичний університет.

Строки виконання: початок - 01.01.2018 р., закінчення - 31.12.2022 р.

Обсяг коштів, виділених на виконання НДР за весь період (згідно з запитом/фактичний) – 255 000 / 329 561 гривень, у тому числі за роками:

2018 рік 85 000/98 593 гривень,

2019 рік 85 000/145 968 гривень.

1. Інформація про групу авторів/виконавців проєкту:

- доктори наук: 1; кандидати наук: 2;
- молоді вчені до 35 років 2, з них кандидатів -, докторів -;
- наукові працівники без ступеня 2;
- інженерно-технічні кадри: -, допоміжний персонал 1;
- докторанти: -; аспіранти: -; студенти -.
- Разом: 6.

2. Контактні дані

Таблиця 1

№ з/п	Прізвище, ім'я, по батькові	Науковий ступінь	Вчене звання	Посада і місце основної роботи	Вік
1	Хухліна Оксана Святославівна	доктор медичних наук	професор	д.мед.н., проф., завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ	51

2	Антонів Альона Андріївна	кандидат медичних наук	доцент	к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ	35
3	Мандрик Ольга Євгенівна	кандидат медичних наук	-	к.мед.н., асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ	35
4	Ляхович Оксана Дмитрівна	-	-	асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ	29
5	Косар Людмила Юріївна	-	-	асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ	30
6	Соломатіна Надія Вікторівна	-	-	лаборант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ	35

3. Анотація.

НДР присвячена вивченню особливостей клінічного перебігу, морфологічних змін печінки і нирок, метаболічних розладів і їх регуляції адипокінами, інтенсивності бактеріальної ендотоксемії, оксидативного, нітрозитивного стресу, дисфункції ендотелію, інтенсивності апоптозу (цитокератин-18), фіброзування печінки і їх регуляції воднем сульфідом при неалкогольний жирової хвороби печінки за коморбідності з ожирінням і хронічною хворобою нирок, і з новим вирішенням науково-практичної проблеми – підвищити ефективність лікування і попередження прогресування неалкогольного стеатозу печінки та стеатогепатиту на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок, що полягає в обґрунтуванні нового напрямку диференційованого лікування в залежності від форми неалкогольної жирової хвороби печінки та стадії коморбідної хронічної хвороби нирок.

4. Мета, основні завдання та їх актуальність.

1) Наукова гіпотеза.

Проведеними дослідженнями встановлено, що при всьому різноманітті відомих етіологічних факторів НАЖХП, її патогенетичні механізми залишаються недостатньо вивченими. Накопичення триацилгліцеролів у печінці може бути наслідком надлишкового надходження вільних жирних кислот (ЖК) у печінку, посилення їх синтезу, зниженого бета-окиснення вільних ЖК, зменшення синтезу або розлади секреції холестеролу ліпопротеїнів високої густини

(Степанов Ю.М., 2021). Згідно із сучасним уявленням, стеатоз печінки (СП) слід розглядати як початковий стан, що сприяє наступному прогресуванню НАЖХП. Прийнято вважати, що СП є станом, що передує розвитку стеатогепатиту. Надлишкове накопичення ліпідів у гепатоцитах більше 5% її маси, може бути причиною вторинного запалення (Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., 2019, Brunt E., 2019). Водночас, існує гіпотеза, згідно з якою запальні зміни, індуковані невідомими стимулами, викликають дисфункцію гепатоцитів з розвитком жирової дистрофії (Скрипник І.М., 2019). У протилежність цьому, низка робіт демонструє кореляцію між ступенем вираженості стеатозу та ступенем фіброзу печінки (Харченко Н.В., 2019).

Більшість пацієнтів, що страждають на НАСГ (65-80%) - жінки, як правило, з надлишковою масою тіла, що на 10-40% переважає оптимальну. Інсулінонезалежний цукровий діабет виявляється у 25 % хворих (Хухліна О.С., 2019). Середній вік хворих на момент діагностики складає 40-50 років. Статеві гормони є одним із компонентів єдиної системи ендокринної регуляції гепатобіліарної діяльності. Розвиток дисбалансу естрогенів, гестагенів і андрогенів відіграє суттєву роль у патогенезі низки захворювань (Чукаєв С.А., Караченцев А.Н., 2019).

Накопичені клінічні дані, що свідчать про те, що захворювання гепатобіліарної системи супроводжуються інтенсифікацією вільнорадикальних процесів (Хухліна О.С., Мандрик О.Є., 2019). Відомо також, що сполуки L-карнітину здатні проявляти антиоксидантні властивості, що зумовлює їх антиатерогенну та антиішемічну дію; показана перспективність їх використання в якості засобів профілактики та корекції екстремальних станів (Звягінцева Т.Д., 2019). У той же час, роль адеметіоніну у регуляції реакцій вільнорадикального окислення в крові залишається багато в чому невідомою.

Відомо, що жовчні кислоти, вільні радикали є потужними активаторами синтезу компонентів сполучної тканини. Доведено, що мельдоній бере участь у регуляції обміну ліпідів, синтезу компонентів жовчі, в тому числі холестеролу (Мараховський Ю.Х., Мараховський К.Ю., 2012) і жовчних кислот, за допомогою регуляції активності відповідних ферментативних систем, у формуванні білкових компонентів ліпопротеїнів, а також жирнокислотного складу різних класів ліпідів (Богдарин Ю.А., Гончаров Н.П., 2012).

Дисбаланс у системі «оксидативний стрес та антиоксидантний захист» є однією з патологічних ланок багатьох хронічних захворювань, у т.ч таких, як ХХН та НАСГ (Дудар І.О., 2014, Хухліна О.С., 2016). Корекція цього стану необхідна для досягнення стабільності мембран гепатоцитів і відновлення процесів детоксикації, яку забезпечує система глутатіону.

Серед численних факторів, що сприяють активації системи сполучної тканини і прогресуванню фіброзу печінки є метаболічний ацидоз, порушення толерантності до глюкози, агресія активним формам кисню (внаслідок виходу лізосомальних гідролаз при пошкодженні гепатоцитів, накопичення продуктів пероксидного окиснення ліпідів та окислювальної модифікації білків,

анаеробного гліколізу), хронічні токсичні впливи (етанол), гіпоксія, зниження антиоксидантного потенціалу крові, переважання гуморальних впливів речовин з вазоконстрикторним механізмом дії (ангіотензин II, ендотелін – 1, норадреналін, тромбоксан) та недостатність чинників вазодилатуючої дії (монооксид нітрогену, простагліцилін) (М.Пинцани, 2012, S.L.Friedman, 2011).

Наукові розробки останніх років вказують на високу ефективність застосування препаратів з різноспрямованим механізмом дії: адеметіоніну (антиоксидантного цитопротектора) та блокатора синтезу карнітину, гальмівника «карнітинового човника» (мельдонію) у подоланні розладів ліпідного обміну, ендотоксикозу, здатності усувати жирову дистрофію печінки, міокарда, усувати прояви інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, зменшувати частоту та тривалість больової та безбольової ішемії міокарду при ІХС на тлі підвищення скоротливої здатності міокарду тощо (Звягінцева Т.Д., 2014, Хухліна О.С., Дрозд В.Ю., 2016). Однак, наразі не встановлений вплив даних препаратів на перебіг НАЖХП та ХХН, патогенетичні ланки їх взаємообтяження.

У результаті проведених патентних та літературних досліджень встановлено, що визначення чинників і патогенетичних механізмів перебігу НАЖХП та хронічної хвороби нирок, а саме інтенсивності оксидативного та нітрозитивного стресу, факторів антиоксидантного захисту, змін показників фібринолітичної та протеолітичної активності крові, ліпідного дистрес-синдрому, стану компонентів сполучної тканини та регуляції їх метаболізму за участі адіпоцитокінів недостатньо вивчено, що вказує на актуальність даної тематики, що дасть можливість удосконалити методи діагностики та методи лікування з метою зменшення вираженості клінічних симптомів, тривалості загострення, частоти рецидивів, підвищення якості життя пацієнтів.

2) Мета і завдання.

- мета науково-дослідної роботи:

Визначити клінічні та патогенетичні особливості розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок I-III стадії у хворих на ожиріння, удосконалити методи ранньої діагностики, прогнозування перебігу, оптимізувати програму лікування та профілактики прогресування. Очікувана медична ефективність полягає в підвищенні ефективності програм стандартного лікування, а саме удосконалення профілактики прогресування із врахуванням патогенетичних особливостей формування даних патологій, що дозволить скоротити терміни лікування (зменшити відсоток формування невдач лікування (3 %), зменшення частоти загострень неалкогольного стеатогепатиту та ХХН (3 %), зменшення ризику трансформації в цироз печінки з печінковоклітинною недостатністю (5%), зменшення ризику прогресування ХХН до IV та V стадій (3%), зменшення ризику декомпенсації ЦД типу 2 (5%), що в цілому призведе до економії коштів на лікування хворих та дозволить покращити якість життя пацієнтів.

Досягнення мети забезпечить позитивну динаміку показників результатів лікування(з покращенням).

- основні завдання, задачі чи проблеми, які необхідно було вирішити для досягнення мети:

Оцінити етіологічні, клінічні та морфологічні особливості перебігу НАЖХП у хворих на хронічну хворобу нирок I-III ст. на тлі ожиріння.

Дослідити особливості впливу ліпідного спектру крові, рівня глікемії, ступенів інсулінорезистентності та ендотоксикозу на розвиток та прогресування НАЖХП за коморбідності з ХНН залежно від її стадії.

Встановити особливості впливу оксидативного та нітрозитивного стресу, стану компонентів сполучної тканини та інтенсивності протеолізу на розвиток та прогресування НАЖХП у хворих на хронічну хворобу нирок залежно від її стадії.

Дослідити функціональний стан ендотелію, особливості печінкової, серцевої та ниркової гемодинаміки за коморбідності НАЖХП із ХНН I-III ст. Виявити особливості вмісту у крові цитокератину-18, гомоцистеїну, лептину, адипонектину, гідрогену сульфідів залежно від варіанту перебігу НАЖХП та хронічної хвороби нирок I-III ст.

Встановити ефективність гепаризину, мельдонію та адеметіоніну, а також п'яти-десяти сеансів фракційного плазмаферезу у хворих із поєднаним перебігом НАЖХП та ХНН II-III ст., у т. ч. вплив на клінічний перебіг, функціональний стан печінки, нирок та ендотелію, інтенсивність процесів окиснювальної модифікації білків та пероксидного окиснення ліпідів, стан компонентів антиоксидантного захисту, рівень глікемії, інсулінемії та ліпідний спектр крові, обмін компонентів сполучної тканини та прогресування фіброзу печінки, гемодинамічні розлади у хворих на НАЖХП за коморбідності з ХНН; на підставі чого розробити диференційовані програми їх застосування.

3) Дизайн дослідження (у вигляді блок-схеми, таблиці тощо)



4) Об'єкт дослідження.

Неалкогольний стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит у хворих на ожиріння I-II ступенів за коморбідності з хронічною хворобою нирок I-III стадій.;

5) Методи дослідження.

Бібліосемантичні (для з'ясування стану досліджуваної проблеми і шляхів її розв'язання через аналіз попередніх досліджень), загальноклінічні (для визначення загально-клінічних показників), антропометричні (для вимірювання зросту та маси тіла, обчислювання індексу маси тіла), біохімічні (для дослідження глікемічного профіля, вмісту загального білірубину, кон'югованого та некон'югованого білірубину, тимолової проби, протеїнограми, коагулограми, ліпідного спектру крові, електролітів, активності печінкових ферментів, вмісту сечовини, креатиніну, ШКФ, ФНР, обміну компонентів СТ, інтенсивності процесів ПОЛ, ОМБ, стану АОЗ, вмісту у крові монооксиду нітрогену, оцінки біохімічних показників інтенсивності ендотоксикозу), імуноферментні (для оцінки цитокінової індукції апоптозу та фіброзу за вмістом фактора росту фібробластів (ФРФ), цитокератину-18 (ЦК-18), для оцінки функціонального стану ендотелію за рівнем монооксиду нітрогену (NO) ендотеліальної та індукцйбельної NO-синтаз (eNOS, iNOS), ендотеліну-1 (ET-1), вмістом у крові гомоцистеїну), турбідиметричні (для визначення стану системи тромбоцитарного гемостазу), ультрасонографічні (для ультрасонографічного дослідження печінки та нирок з обчисленням гепато-ренального індекса), зсувнохвильова еластографія (еластографія за хвилею зсуву УСГ сигналу (для визначення стадії фіброзу печінки)), мікробіологічні (для дослідження мікробіоценозу порожнини товстої кишки з визначенням ступеня дисбіозу), гістопатологічні (для дослідження біоптатів), морфометричні (для визначення площі гепатоцитів та площі лобулярних, портальних некрозів), гістохімічні (для дослідження гістохімічних змін у тканині печінки та нирок), статистичні методи (для аналізу отриманих результатів досліджень за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики, визначення діагностичної значущості показників за допомогою ROC-аналіз з обчисленням площі, обмеженої ROC-кривою (AUC) та використовували методику розрахунку показника відношення шансів).

Засоби та обладнання, що застосовувалося: спектрофотометр «СФ-2000» (№ 080045), аналізатор імуноферментних реакцій (RT-2100С), центрифуга (ТУ-5375-4263ОС), термостат (TV-6411382-33) для гемокоагуляції з прозорими стінками, фотоелектроколориметр КФК-2 (№ 9206909), ваги торсійні, вага лабораторна (Т 5-3982), тонометр, апарат ультрасонографічної діагностики з приставкою для хвилезсувної еластографії печінки, аналізатор агрегації тромбоцитів, обмінні клітки 20 шт., персональний комп'ютер

6) Кінцеві точки дослідження (індикатори ефективності)

Медична ефективність: підвищити ефективність надання допомоги за коморбідного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння (з усуненням клінічних синдромів, зі зниженням ступеня гепатомегалії, ступеня

стеатозу печінки, усунення цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, проявів ПКН, гальмування фіброзування печінки) за умов підвищення ефективності лікування коморбідної хронічної хвороби нирок (сприяння підвищенню функціонального резерву нирок, ШКФ), тим самим покращити якість життя пацієнтів, що дозволить скоротити терміни лікування (зменшити відсоток формування невдач лікування, зменшення частоти загострень неалкогольного стеатогепатиту та хронічної хвороби нирок, зменшення ризику трансформації в цироз печінки з печінковоклітинною недостатністю, зменшення ризику прогресування хронічної хвороби нирок I-III до IV та V стадій, що в цілому призведе до економії коштів на лікування хворих. Досягнення мети забезпечить позитивну динаміку показників результатів лікування (з покращенням).

Соціальна ефективність: забезпечено шляхом підвищення ефективності надання допомоги при неалкогольній жировій хворобі печінки залежно від стадії коморбідної хронічної хвороби нирок, що спрямовано на профілактику розвитку цирозу печінки з печінковоклітинною недостатністю та гепатоцелюлярної карциноми, зменшення ризику прогресування хронічної хвороби нирок до IV та V стадій, для забезпечення у подальшому психофізичного здоров'я, повноцінної якості життя та соціального благополуччя пацієнтів, зниження показника інвалідизації та смертності від даних ускладнень.

Економічна ефективність: впровадження запропонованих методів діагностики, лікування та профілактики ускладнень за коморбідного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок дасть змогу знизити частоту загострень даних захворювань, частоту їх ускладнень та декомпенсації функцій печінки та нирок, і таким чином, знизити частоту госпіталізацій з приводу загострень або декомпенсації коморбідних захворювань, знизити економічні витрати на процедури гемодіалізу у термінальній стадії ХХН (уремії), витрати на інтенсивну терапію ускладнень портальної гіпертензії, печінковоклітинної недостатності, печінкової енцефалопатії II-III ст. та печінкової коми, витрат на відновлювальне лікування та реабілітацію даних хворих, на оплату листків тимчасової непрацездатності та соціального забезпечення при виході на інвалідність осіб працездатного віку.

5. Одержані наукові та науково-прикладні результати.

Таблиця 2

Номер етапу/ строки	Назва етапу	Заплановані результати	Отримані результати
1. 2020 р.	01.2020- 12.2020 - огляд літератури, проведення патентно-інформаційного пошуку, засвоєння методів дослідження.	Обстеження 150 хворих на НАСГ та ХХН I-III ст. у порівнянні з НАСГ без супровідної патології, оволодіння	Виконано всі обстеження, 6 статей у фахових

	- обстеження 50 хворих на НАСГ та ХХН I-III ст. у порівнянні з НАСГ без супровідної патології; - статистична обробка даних; - підготовка публікацій та патентів, виступів на конференціях.	методиками дослідження, написання 5 статей у фахових журналах, підготовка 4 патентів.	журналах, 3 - за кордоном, 12 тез, 4 патенти, 10 рац. пропозицій
2. 2021 р.	01.2021 - 12.2021 - оцінка функціонального стану ендотелію при НАЖХП залежно від стадії коморбідної ХХН у хворих на ожиріння. - визначити особливості печінкової гемодинаміки за коморбідності НАЖХП у хворих на ХХН; - встановити особливості стану компонентів сполучної тканини на розвиток та прогресування НАЖХП у хворих на ХХН - встановити особливості гомеостазу цитокератину-18, гомоцистеїну, лептину, адипонектину, залежно від варіанту перебігу НАЖХП та хронічної хвороби нирок II-III ст. - статистична обробка даних; - підготовка та оформлення патентів, публікація матеріалів НДР в наукових журналах	Обстеження 150 хворих на НАСГ та ХХН I-III ст. та НАСГ без супровідної патології, написання 10 статей, підготовка 2 патентів.	Виконано всі обстеження, опубліковано: 13 статей у фахових журналах, 5 - за кордоном, 14 тези, 1 монографія, 6 патентів, 10 рац. пропозицій, проведення конференції
3. 2022р.	01.2022 - 12.2022 - Створити математичну модель прогнозування розвитку НАЖХП у хворих на ожиріння та ХХН I-III ст., модель оцінки її прогресування на підставі отриманих нових даних про механізми взаємообтяження НАЖХП та ХХН на тлі ожиріння - Визначити особливості впливу ліпідного спектру крові, рівня глікемії, ступенів ІР на розвиток та прогресування НАЖХП у хворих на ХХН залежно від її стадії - Встановити особливості впливу оксидативного та нітрозитивного стресу, стану компонентів сполучної тканини на розвиток	Оформлення наукової роботи, формування та написання заключного звіту, видання 1 монографії, написання 10 статей, впровадження результатів у практичну діяльність.	Сформовано та захищено звіт на Вченій Раді БДМУ, 1 монографія 10 статей у фахових журналах, 5 - за кордоном, 17 тез, 3 патенти, 5 рац. пропозицій

	та прогресування НАЖХП у хворих на ХХН - Провести дослідження ефективності лікування хворих із коморбідним перебігом НАЖХП та ХХН I-III стадій та ожиріння за допомогою дискретного плазмаферезу (5 сеансів) із додаванням до базисної терапії Гепаризину (ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА») - препарату гепатотропної, мембранопротекторної, протизапальної, антифіброзної дії у комбінації з комплексним пробіотичним засобом - Йогурт (Фармасайнс Інк) для розробки ефективного комплексного способу лікування хворих на НАЖХП та ХХН I-III стадій та ожиріння та профілактики їх прогресування - введення отриманих результатів в базу даних, статистична обробка результатів; - підготовка та оформлення патентів, публікація матеріалів НДР в наукових журналах		
--	--	--	--

6. **Фінансове обґрунтування витрат.**

- 1) загальна вартість проекту 329,561 гривень
- 2) витрати на реалізацію проекту за роками (тис. гривень):

Таблиця 3

Статті витрат	Рік 1	Рік 2	Рік 3	За весь термін виконання проекту
немає			145,968	229,561
УСЬОГО	85,0	98,593	145,968	229,561

7. **Новизна отриманих результатів роботи.**

Вперше, на основі вивчення закономірностей та особливостей перебігу неалкогольного стеатогепатиту, стеатозу печінки у хворих на ожиріння (Ож) та хронічна хвороба нирок (ХХН) I-III стадій та виявлення факторів ризику їх прогресування з точки зору встановлених метаболічних розладів внаслідок дисбалансу адипокінів, прогресування інсулінорезистентності (ІР), ендогенної інтоксикації (ЕІ), ендотоксикозу (включаючи оксидативний, нітрозитивний стрес, дисбіоз товстої кишки та ендотоксемію), індукції апоптозу гепатоцитів та ФП, які поглиблюються залежно від ступеня зниження функціональної

здатності нирок, ендотеліальної дисфункції (ЕД) та гіперкоагуляційного синдрому, істотно доповнено новими ланками концепцію патогенезу взаємообтяження НАЖХП, ожиріння та ХХН I-III стадії, на основі якої розроблено новий напрямок ефективного диференційованого лікування стеатозу і стетогепатиту та профілактики їх прогресування.

Вперше проведено порівняльний аналіз змін у тканині печінки за коморбідного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та ХХН на тлі Ож і встановлено особливості змін залежно від нозологічної форми НАЖХП, ступеня стеатозу гепатоцитів, стадії ФП: вищу частоту та інтенсивність клінічних і біохімічних синдромів порівняно з перебігом без патології нирок, зростання частоти випадків та ступеня мікроезикалярного стеатозу гепатоцитів, площі ступінчатих та мостоподібних некрозів гепатоцитів, стадії ФП.

Вперше проведено багатфакторне вивчення ролі змін системи сполучної тканини, метаболічних процесів та адипокінових ланок їх регуляції, ІР, ЕІ, процесів апоптозу та ФП, ЕД у механізмах розвитку та прогресування НАСП та НАСГ, що поглиблюються пропорційно зростанню стадії ХХН.

Доведено, що істотними незалежними чинниками прогресування НАЖХП та ХХН на тлі Ож є ЕД із дефіцитом ліберації NO, недостатністю активності eNO-синтази, гіперпродукцією гомоцистеїну та ET1, гіперкоагуляційний синдром із гіперагрегацією тромбоцитів, дефіцитом чинників протизсідуючої системи та ферментативного, Хагеман-залежного фібринолізу.

Вперше встановлено статистичну значущість змін показників обміну білкових та білково-вуглеводних компонентів СТ позаклітинного матриксу (ПКМ) печінки та провідні фактори сприяння фіброзоутворенню, які корелюють із показниками функціональної здатності нирок, вмістом у крові ФРФ та гідрогену сульфіді (H_2S) у пацієнтів з НАЖХП та ХХН та надало можливість доповнити діагностичний алгоритм ранньої діагностики фіброзу печінки у хворих на НАСГ.

Пріоритетними є результати досліджень інтенсивності апоптозу гепатоцитів за зростанням вмісту в крові цитокератину-18 та його взаємозв'язку із вмістом гомоцистеїну, бактеріального ендотоксину (БЕ), а також H_2S , рівень якого корелює з інтенсивністю фіброзувальних реакцій у печінці у хворих на НАЖХП на фоні ожиріння та ХХН I-III ст..

Вперше у комплексному лікуванні та профілактиці прогресування НАСП та НАСГ за коморбідності з ХХН обґрунтовано використання препаратів S-адеметіоніну, Гепаризину; Мельдонію (Вазонат), Йогурту, механізм дії яких спрямований на усунення метаболічної інтоксикації, підсилення АОЗ, корекції мікробіоти ТК, гальмування процесів апоптозу, запалення та фіброзування печінкової тканини, зниження інтенсивності прогресування НАЖХП та ХХН.

8. Перелік публікацій за тематикою завершеної науково-дослідної роботи у виданнях що індексуються у Scopus або Web of Science відповідно

до SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports.

Таблиця 4

№ з/п	Бібліографічні дані * (підкреслити прізвища авторів зі списку виконавців)	Квартиль (Q1-Q4)
1.	<u>Khukhlina O, Antoniv A</u> , Dudka I, Dudka T, Mandryk O. Peculiarities of the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis against the background of the chronic kidney disease of the I-III stage with secondary arterial hypertension. Georgian Medical News. 2019; 9 (270): 59 – 65 Scopus, RG Journal Impact: 0.16	
2.	<u>Antoniv A</u> , Antofiyshuk N, Danylyshina T, Trefanenko I, Shuper V. Clinical efficacy of S-adenosylmethionine in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease I-II stage. Georgian Medical News. 2019;12(273): 24 - 29 Scopus, RG Journal Impact:0.16	
3.	<u>Khukhlina O, Antoniv A</u> , Kanovska L, Matushchak M, Vivsyanuk V The intensity of the antioxidant protection system and oxidative stress factors in patients with non-alcoholic steatohepatitis depending on the form of chronic kidney disease. Georgian Medical News. 2019; 3(276):71 – 76 Scopus, RG Journal Impact 0.16	
4.	<u>Хухліна ОС, Антонів АА</u> , Воєвідка ОС, Кузьмінська ОБ. Ефективність метаболічного впливу аденосилметіоніну та мелдонію на показники ліпідного спектру крові та інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічної хвороби нирок I-II стадії. Запорозький мед. журнал. 2019; 20.1(106): 51-58. (Web of Science)	
5.	<u>Khukhlina OS, Antoniv AA</u> , Dudka IV, Dudka TV, Mandryk OE. The state of blood lipid spectrum and the indicators of insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis with obesity and hypertensive disease. Світ медицини та біології, 2019;2(64): 85–88. (Web of Science)	
6.	<u>Khukhlina O, Antoniv A</u> , Kovalenko S, Kotsiubiichuk Z, Hryniuk O. Clinical and patogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with bronchial asthma on the background of obesity. Wiadomosci Lekarskie, (Warszawa, Poland).2019; LXXI: 376 – 380 Scopus, RG Journal Impact 0.08	
7.	<u>Khukhlina O</u> , Gerush I, <u>Antoniv A</u> , Mandryk O, Tamara G. The role hydrogen sulfide of in the processing mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease. Wiadomosci Lekarskie, (Warszawa, Poland).2018; LXXI, 71(3): 474 – 479 Scopus, RG Journal Impact 0.08	
8.	<u>Khukhlina O, Antoniv A</u> , Kanovska L, Mandryk O, Smandych V. Effectiveness of non-alcoholic steatohepatitis correction on the background of obesity with concomitant chronic kidney disease. Georgian Medical News. 2019. № 10 (283). P. 76–80 Scopus, RG Journal Impact: 0.16	

9.	<u>Khukhlina OS, Antoniv AA</u> , Mandryk OY, Smandych VS, Matushchak MR The role of endothelial dysfunction in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity and chronic kidney disease. Wiadomosci Lekarskie, (Warszawa, Poland).2019; 72(4): 523 – 526 Scopus, RG Journal Impact: 0.09	
10.	<u>Khukhlina O, Antoniv A</u> , Mandryk O, Tamara G. The cytokeratin 18, adiponectin and leptin levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis and coronary heard disease. Archives of the Balkan Medical Union. September 2020; vol. 54, no. 3, pp. 5-9 Scopus, RG Journal Impact: 0.11	
11.	<u>Khukhlina OS</u> , Liakhovych OD, Kaniovskia LV, Kaushanska OV, Shuper VO. Features of the connective tissue metabolism, the content of adipokines and cytokeratin-18 in patients with non-alcoholic steatohepatitis combined with osteoarthritis and obesity. Запорізький медичний журнал. 2020; vol. 21, no. 4, pp. 444-448. (Web of Science)	
12.	<u>Oksana S. Khukhlina</u> , Oksana D. Liakhovych, Ludmila V. Kaniovskia, Vera O. Shuper, Iryna B. Gorbatiuk, Olha Ye. Hryniuk. Characteristics of bone mineral density and densitometry data in patients with non-alcoholic steatohepatitis, osteoarthritis and obesity. Archives of the Balkan Medical Union. September 2020; vol. 54, no. 3, pp. 11-16 Scopus, RG Journal Impact: 0.11	

9. Статті у журналах, що входять до переліку фахових видань України

Таблиця 5

№ з/п	Повні дані статей доповідей (<u>підкреслити прізвища авторів</u> зі списку авторів/виконавців)
1.	<u>Хухліна О.С.</u> , Дрозд В.Ю. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та ішемічну хворобу серця. Ліки України. 2022. 9 (205). С. 46-52.
2.	<u>Хухліна О.С.</u> , Ляхович О.Д., Каньовська Л.В., Воевідка О.С. Функціональний стан печінки у хворих із коморбідним перебігом остеоартрозу та ожиріння залежно від призначеного нестероїдного протизапального препарату. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022. 2. С. 95-98.
3.	Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є. Вплив гліцеризину на стан компонентів позаклітинного матриксу та інтенсивність фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ХХН Сучасна гастроентерологія. 2022;5(97): 24–30.
4.	<u>Хухліна О.С.</u> , <u>Антонів А.А.</u> Клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з хронічною хворобою нирок I-III стадії. Гепатологія. 2022; 4(38): 37–48.
5.	<u>Хухліна О.С.</u> , <u>Антонів А.А.</u> , Воевідка О.С., Кузьмінська О.Б. Ефективність метаболічного впливу аденозилметіоніну та мельдонію на показники ліпідного спектру крові та інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічної хвороби нирок I-II стадії. Запорожский мед. журнал. 2022; 20.1(106): 51-58.

6.	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А., Дудка І.В., Дудка Т.В., Ляхович О.Д.</u> Клінічна ефективність S-аденозилметіоніну та мельдонію за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та ХХН І-ІІ стадії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022; 17(4):167-173.
7.	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А., Кузьмінська О.Б., та інші.</u> Інтенсивність ендогенної інтоксикації, оксидативного стресу та факторів системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від форми хронічної хвороби нирок. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022 ; 18 (1):124-131.
8.	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є. Кузьмінська О.Б.</u> Особливості корекції ліпідного спектру крові при неалкогольному стеатогепатиті за коморбідності з гіпертонічною хворобою ІІ стадії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;3(12):119–124.
9.	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Ляхович О.Д., Каньовська Л.В</u> Особливості функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності коморбідних гіпертонічної хвороби ІІ стадії та ожиріння І ступеня. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;1: 124-128.
10.	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Ляхович О.Д., Кузьмінська О.Б.</u> Інтенсивність фіброзоутворення у печінці у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння І-ІІ ступеня та хронічної хвороби нирок. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;2: 133-138.
11.	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Кузьмінська О.Б.</u> Клінічні та патоморфологічні зміни печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння та гіпертонічну хворобу. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2022;2(6): 200–206.
12.	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А.</u> Інтенсивність нітрозитивного та оксидативного стресу у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності із хронічною хворобою нирок. Сучасна гастроентерологія. 2022; 3(101): 21–26.
13.	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Дудка Т.В., Дудка І.В</u> Особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічної хвороби нирок, ефективність патогенетичної корекції. Буковинський медичний вісник. 2022; 2(86): 191–195.
14.	<u>Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Dudka I.V., Dudka T.V., Mandryk O.E.</u> The state of blood lipid spectrum and the indicators of insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis with obesity and hypertensive disease. Світ медицини та біології, 2022;2(64): 85–88. <u>Антонів АА</u> Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та хронічній хворобі нирок. Український Журнал Медицини, Біології та Спорту. 2018; 6(15):83–88. <u>Антонів АА</u> Патогенетична роль дисбіозу товстої кишки у патогенезі взаємообтяження неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічній хворобі нирок. Український терапевтичний журнал. 2018; № 2:14-21. <u>Antoniv AA</u> Clinical and pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with chronic kidney disease and obesity. Вісник проблем біології і медицини. Випуск 3 (145). 2018: 80-83

Антонів АА Механізми прогресування неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2018;6(3):308–314

Antoniv AA Dislipidemia and endothelial dysfunction in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis in patients with obesity and chronic kidney disease. Вісник проблем біології і медицини. 2018;4 №1(146):45-48

Antoniv AA Features of the colon microbiocenosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis depending on the presence of chronic kidney disease. Clinical and experimental pathology. Vol.17, №3 (65), P.03-08.

Antoniv AA Changes in extracellular matrix components metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis on the background of obesity and comorbidity with chronic kidney disease. Український Журнал Медицини, Біології та Спорту. 2018; №7, P.69-74.

Хухліна О.С., Ляхович О.Д., Мандрик О.Є. Інтенсивність оксидативного стресу та стан чинників антиоксидантного захисту у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом крізь призму коморбідності із остеоартрозом та ожирінням. Клінічна та експериментальна патологія. 2018. №17(3): С.91-95

Антонів АА Патогенетичні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок. Актуальна проблеми сучасної медицини. 2018; том № 18, випуск 3(63):14-19

Антонів АА Функціональний резерв нирок у хворих на хронічну хворобу нирок та неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння, можливість терапевтичної корекції. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2018;6(4):371–381

Antoniv AA Kidney functional status and inflammation activity in patients with chronic kidney disease and non-alcoholic steatohepatitis on the background of obesity, their relationship with the functional state of the endothelium, endogenous intoxication syndrome and oxidative stress. Вісник проблем біології і медицини. 2018;4

Хухліна ОС, Антонів АА, Кузьмінська ОБ, Мандрик ОЄ, Коцюбійчук ЗЯ Морфологічні особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та вторинної артеріальної гіпертензії. Морфологія. 2018.12, №3: 140-145.

Antoniv AA Kidney functional status and inflammation activity in patients with chronic kidney disease and non-alcoholic steatohepatitis on the background of obesity. Буковинський медичний вісник. 2018;22 №4(88): 3-10

Хухліна ОС, Кузьмінська ОБ, Данилишин ТМ, Гринюк ОЄ, Кропива ВВ. Роль оксидативного стресу в патогенезі прогресування неалкогольного стеатогепатиту за умов коморбідності з ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018; 18(4(64)):76-80.

Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ Особливості функціонального стану нирок при хронічній хворобі нирок у хворих на неалкогольний стеатогепатит. Клінічна та експериментальна патологія. 2018; Т.17, №4(66):87-92.doi:10.24061/1727-4338.XVII.4.66.2018.194

Хухліна О. С., Антонів А. А., Мандрик О. Є., Кузьмінська О. Б., Копчук Т. Г., Доманчук Т. І., Юрнюк С. В.. Функціональний стан ендотелію та показників гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу її стадії, ожиріння та неалкогольний стеатогепатит. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018. № 18(1):131-135

- Хухліна О. С., Антофійчук Т. М., Антофійчук М. П., Каушанська О. В. Зміни основних показників червоної крові у хворих на стеатогепатит різної етіології. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень 2019. 1: 144-148
- Хухліна О. С., Антонів А. А., Воевідка О. С., Коцюбійчук З. Я., Гайдичук В. С., Андрусак В. С. Інтенсивність механізмів взаємообтяження неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок на тлі ожиріння. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. №4(2): 187-194
- Хухліна О. С., Кузьмінська О. Б., Воевідка О. С., Коцюбійчук З. Я., Кропива В. В. Клінічні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ішемічною хворобою серця. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. № 4(1):149-154
- Хухліна О. С., Корнійчук І. Ю., Вівсяник В. В., Яцкевич О. Я., Ковальська І. М. Особливості гомеостазу глюкози та ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня ожиріння. Львівський клінічний вісник. 2019. № 1: 27-33
- Хухліна О.С., Гринюк О.Є., Мандрик О.Є., Каушанська О.В., Смандич В.С. Вплив дефіциту гідрогену сульфідів на патогенетичні механізми прогресування хронічного обструктивного захворювання легень та неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019; 1:149-154.
- Хухліна О.С., Антонів А.А. Ультрасонографічні та патоморфологічні маркери печінки стеатозу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок (хронічного пієлонефриту) та ожиріння. Український терапевтичний журнал. 2019; № 1:10-32.
- Хухліна О. С., Антонів А. А., Коцюбійчук З. Я., Гайдичук В. С., Андрусак О.В. Ступінь розвитку та роль ендотеліальної дисфункції у виникненні та прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок у пацієнтів з ожирінням. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019. № 7(2): 109–115
- Khukhlina O. S., Antoniv A. A. The clinical features of the non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease and obesity. Вісник морської медицини. 2019. № 1(82): 28–33
- Хухліна О.С., Кузьмінська О.Б., Данилишин Т.М., Гринюк О.Є., Кропива В.В. Роль оксидативного стресу в патогенезі прогресування неалкогольного стеатогепатиту за умов коморбідності з ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018;4(64):76-79.
- Хухліна О.С., Ляхович О.Д., Мандрик О.Є., Дудка І.В., Дудка Т.В. Інтенсивність оксидативного стресу та стан чинників антиоксидантного захисту у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом крізь призму коморбідності із остеоартрозом та ожирінням. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;17(3):91-7.
- Хухліна О.С., Ляхович О.Д., Воевідка О.С., Каньовська Л.В., Каушанська О.В. Особливості маркерів пошкодження печінки та ліпідного спектру крові у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом, остеоартрозом та ожирінням. Український терапевтичний журнал. 2018;3-4:20-6.
- Хухліна О.С., Ляхович О.Д., Каньовська Л.В., Каушанська О.В., Горбатюк І.Б. Суглобовий синдром та якість життя пацієнтів з остеоартрозом за коморбідного перебігу із неалкогольним стеатогепатитом та ожирінням. Одеський медичний журнал. 2018;6(170):35-40.
- Хухліна О.С., Кузьмінська О.Б., Данилишин Т.М., Гринюк О.Є., Кропива В.В. Роль оксидативного стресу в патогенезі прогресування неалкогольного

	стеатогепатиту за умов коморбідності з ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018; 18(4(64)):76-80.
15.	<u>Антонів А.А.</u> Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та хронічній хворобі нирок. Український Журнал Медицини, Біології та Спорту. 2022; 6(15):83–88.
16.	<u>Антонів А.А.</u> Патогенетична роль дисбіозу товстої кишки у патогенезі взаємообтяження неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічній хворобі нирок. Український терапевтичний журнал. 2022; № 2:14-21.
17.	<u>Antoniv A.A.</u> Clinical and pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with chronic kidney disease and obesity. Вісник проблем біології і медицини. Випуск 3 (145). 2022: 80-83
18.	<u>Антонів А.А.</u> Механізми прогресування неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2022;6(3):308–314
19.	<u>Antoniv A.A.</u> Dislipidemia and endothelial dysfunction in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis in patients with obesity and chronic kidney disease. Вісник проблем біології і медицини. 2022;4 №1(146):45-48
20.	<u>Antoniv AA</u> Features of the colon microbiocenosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis depending on the presence of chronic kidney disease. Clinical and experimental pathology. Vol.17, №3 (65), P.03-08.
21.	<u>Antoniv A.A.</u> Changes in extracellular matrix components metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis on the background of obesity and comorbidity with chronic kidney disease .Український Журнал Медицини, Біології та Спорту. 2022; №7, P.69-74.
22.	<u>Хухліна О.С., Ляхович О.Д., Мандрик О.Є.</u> Інтенсивність оксидативного стресу та стан чинників антиоксидантного захисту у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом крізь призму коморбідності із остеоартрозом та ожирінням. Клінічна та експериментальна патологія. 2022. №17(3): С.91-95
23.	<u>Антонів А.А.</u> Патогенетичні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок. Актуальна проблеми сучасної медицини. 2022; том № 18, випуск 3(63):14-19
24.	<u>Антонів А.А.</u> Функціональний резерв нирок у хворих на хронічну хворобу нирок та неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння, можливості терапевтичної корекції. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2022;6(4):371–381
25.	<u>Antoniv A.A.</u> Kidney functional status and inflammation activity in patients with chronic kidney disease and non-alcoholic steatohepatitis on the background of obesity, their relationship with the functional state of the endothelium, endogenous intoxication syndrome and oxidative stress. Вісник проблем біології і медицини. 2022;4
26.	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А., Кузьмінська О.Б., Мандрик О.Є., Коцюбійчук З.Я.</u> Морфологічні особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та вторинної артеріальної гіпертензії. Морфологія. 2022.12, №3: 140-145.

27.	<u>Antoniv A.A.</u> Kidney functional status and inflammation activity in patients with chronic kidney disease and non-alcoholic steatohepatitis on the background of obesity. Буковинський медичний вісник. 2022; 22 №4(88): 3-10
28.	<u>Хухліна О.С., Кузьмінська О.Б., Данилишин Т.М., Гринюк О.Є., Кропива В.В.</u> Роль оксидативного стресу в патогенезі прогресування неалкогольного стеатогепатиту за умов коморбідності з ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022; 18(4(64)):76-80.
29.	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А., Коцюбійчук З.Я.</u> Особливості функціонального стану нирок при хронічній хворобі нирок у хворих на неалкогольний стеатогепатит. Клінічна та експериментальна патологія. 2022; Т.17, №4(66):87-92. doi:10.24061/1727-4338.XVII.4.66.2018.194
30.	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Кузьмінська О.Б., Копчук Т.Г., Доманчук Т.І., Юрнюк С.В.</u> Функціональний стан ендотелію та показників гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу її стадії, ожиріння та неалкогольний стеатогепатит. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022. № 18(1):131-135
31.	<u>Хухліна О.С., Антофійчук Т.М., Антофійчук М.П., Каушанська О.В.</u> Зміни основних показників червоної крові у хворих на стеатогепатит різної етіології. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень 2022. 1: 144-148
32.	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А., Воєвідка О.С., Коцюбійчук З.Я., Гайдичук В.С., Андрусак В.С.</u> Інтенсивність механізмів взаємообтяження неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок на тлі ожиріння. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022. №4 (2): 187-194
33.	<u>Хухліна О.С., Кузьмінська О.Б., Воєвідка О.С., Коцюбійчук З.Я., Кропива В.В.</u> Клінічні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ішемічною хворобою серця. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022. № 4(1):149-154
34.	<u>Хухліна О.С., Корнійчук І.Ю., Вівсяник В.В., Яцкевич О.Я., Ковальська І.М.</u> Особливості гомеостазу глюкози та ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня ожиріння. Львівський клінічний вісник. 2022. № 1: 27-33
35.	<u>Хухліна О.С., Гринюк О.Є., Мандрик О.Є., Каушанська О.В., Смандич В.С.</u> Вплив дефіциту гідрогену сульфідів на патогенетичні механізми прогресування хронічного обструктивного захворювання легень та неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022; 1:149-154.
36.	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А.</u> Ультрасонографічні та патоморфологічні маркери печінки стеатозу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок (хронічного пієлонефриту) та ожиріння. Український терапевтичний журнал. 2022; № 1:10-32.
37.	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А., Коцюбійчук З.Я., Гайдичук В.С., Андрусак О.В.</u> Ступінь розвитку та роль ендотеліальної дисфункції у виникненні та прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок у пацієнтів з ожирінням. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2022. № 7(2): 109–115

38.	<u>Khukhlina O. S., Antoniv A. A.</u> The clinical features of the non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease and obesity. Вісник морської медицини. 2022. № 1(82): 28–33
39.	<u>Хухліна О.С., Кузьмінська О.Б., Данилишин Т.М., Гринюк О.Є., Кропива В.В.</u> Роль оксидативного стресу в патогенезі прогресування неалкогольного стеатогепатиту за умов коморбідності з ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;4(64):76-79.
40.	<u>Хухліна О.С., Ляхович О.Д., Мандрик О.Є., Дудка І.В., Дудка Т.В.</u> Інтенсивність оксидативного стресу та стан чинників антиоксидантного захисту у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом крізь призму коморбідності із остеоартрозом та ожирінням. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;17(3):91-7.
41.	<u>Хухліна О.С., Ляхович О.Д., Воевідка О.С., Каньовська Л.В., Каушанська О.В.</u> Особливості маркерів пошкодження печінки та ліпідного спектру крові у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом, остеоартрозом та ожирінням. Український терапевтичний журнал. 2022;3-4:20-6.
42.	<u>Хухліна О.С., Ляхович О.Д., Каньовська Л.В., Каушанська О.В., Горбатюк І.Б.</u> Суглобовий синдром та якість життя пацієнтів з остеоартрозом за коморбідного перебігу із неалкогольним стеатогепатитом та ожирінням. Одеський медичний журнал. 2022;6 (170):35-40.
43.	<u>Хухліна О.С., Кузьмінська О.Б., Данилишин Т.М., Гринюк О.Є., Кропива В.В.</u> Роль оксидативного стресу в патогенезі прогресування неалкогольного стеатогепатиту за умов коморбідності з ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022; 18(4(64)):76-80.

10. Перелік основних доповідей на з'їздах, конгресах, симпозіумах та науково-практичних конференціях

1. Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Кобільник В.М. Ефективність комплексного застосування гепадифу, езетролу та фозиноприлу при неалкогольному стеатогепатиті у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів, 2022 року). Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2022. С.7-9
2. Хухліна О.С., Ляхович О.Д., Каньовська Л.В., Воевідка О.С. Функціональний стан печінки у хворих із коморбідним перебігом остеоартрозу та ожиріння залежно від призначеного нестероїдного протизапального препарату. Збірник тез наукових робіт учасників науково-практичної конференції «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід». Чернівці, 2022. С. 125-127.
3. Хухліна О.С., Мандрик О.Є., Антонів А.А., Іліуц М.М. Клінічні та патогенетичні відмінності вуглеводного обміну у хворих із коморбідним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та гіпертонічної хвороби II стадії. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів, 26-27 травня 2017р.). Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2022. С. 9-10.

4. Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Даскалюк І.В. Сучасні підходи до введення пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів, 26–27 травня 2017 р.). Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2022. С.10-13.
5. Хухліна О.С., Антонів А.А., Коцюбійчук З.Я. Особливості клінічного перебігу неалкогольного стеатогепатиту на тлі хронічної хвороби нирок I-III стадії. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів, 25-26 серпня 2022 р.). Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2022. С.30-34.
6. Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Коцюбійчук З.Я. Сучасні підходи до введення пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів, 25-26 серпня 2022р.). - Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2022. С.35-38.
7. Khukhlina O.S., Mandryk O.E., Hryniuk O.E. Liver's Functional Condition in Patients with Comorbid Course of Non-alcoholic Steatohepatitis and Asthma Depending on Body Mass Index. Third international medical students congress, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, 2022. P. 123.
8. Khukhlina O.S., Mandryk O.E., Hryniuk O.E. Peculiarities of Changes of External Breathing's Function in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Depending on the Presence of Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obesity of I Degree. The 40 th International Medical Scientific Congress and the South-East European Summit for young doctors, resident sand medical and health care students. Republic of Macedonia, 2022. P. 234.
9. Khukhlina O.S., Mandryk O.E., Antoniv A.A. Triglycerides indicators changes in patients with comorbid course of nonalcoholic steatohepatitis hypertension of II stage and obesity. Third international medical students congress, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, 2022. P. 145.
10. Khukhlina O.S., Mandryk O.E., Kharchenko K.O. Modern approaches of patients with steatohepatitis against the ground of obesity. The 40 th International Medical Scientific Congress and the South-East European Summit for young doctors, resident sand medical and health care students. Republic of Macedonia, 2022. P. 247
11. Khukhlina O.S., Mandryk O.E., Antoniv A.A. Features of 24 hour arterial pressure monitoring in patients with comorbid nonalcoholic steatohepatitis depending on the body weight index. The 40 th International Medical Scientific Congress and the South-East European Summit for young doctors, resident sand medical and health care students. Republic of Macedonia, 2022. P. 239.
12. Хухліна О.С., Антонів А. А., Мандрик О. Є., Гринюк О.Є. Спосіб корекції перебігу неалкогольного стеатогепатиту у хворих із ожирінням та гіпертонічною хворобою II-III ст. Матеріали міжнародної науково-практична конференція «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини». м. Дніпро, 2022. С.5-8.
13. Хухліна О.С., Антонів А. А., Мандрик О. Є., Гринюк О.Є. Особливості ведення пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом на тля ожиріння.

Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини». м. Дніпро, 2022. С.8-9.

14. Hryniuk O.Ye., Khukhlina O.S., Mandryk O.E.. Features of lipid profile of blood in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-alcoholic steatohepatitis depending on comorbid hypertonic disease and obesity. «PRZEGLAD LEKARSKI» 2022/75/ Supplement 1 (Krakow, Poland, 2022). Str.43

15. Khukhlina O.S., Hryniuk O.Y., Mandryk O.E. Peculiarities of hydrogen sulfide homeostasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the presence of non-alcoholic steatohepatitis. XVI International Medical Scientific Congress, Abstract Book. Pleven, Bulgaria; 2022 October 8-13; P.119.

16. Shustyk O.R., Mandryk O.Y., Khukhlina O.S., Hryniuk O.Y. Features of 24hour arterial pressure monitoring in patients with comorbid nonalcoholic steatohepatitis depending on the body weight index. XVI International Medical Scientific Congress, Abstract Book. Pleven, Bulgaria; 2022 October 8-13; P.122.

17. Mandryk O.Y., Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Dudka T.V., Hryniuk O.Y. The indicators of the liver's dynamic state in patients with nonalcoholic steatohepatitis, depending on the presence of comorbid bronchial asthma and obesity. XVI International Medical Scientific Congress, Abstract Book. Pleven, Bulgaria; 2022 October 8-13; P.124.

18. Гринюк О.Є., Хухліна О.С., Воєвідка О.С. Роль гідрогену сульфід у прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на неалкогольний стеатогепатит. Матеріали І Національного конгресу пульмонологів України. Київ; 2022 жовтень 18–19; С.40-41.

19. Гринюк О.Є., Хухліна О.С., Коваленко С.В., Мандрик О.Є., Гайдичук В.С. Изменения показателей внешнего дыхания у больных неалкогольным стеатогепатитом и хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне повышенного индекса массы тела. ПБМ (104);4; С.78.

20. Хухліна О.С., Антонів А.А., Коцюбійчук З.Я. Патогенетичні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння. Матеріали наук.-практ. конф. Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку; 2022 26-27 січня Львів. Львів: 2018, с.31-32

21. Хухліна О.С., Антонів А.А., Воєвідка О.С., Гайдичук В.С., Коцюбійчук З.Я. Особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту у хворих із ожирінням та хронічною хворобою нирок. Матеріали наук.-практ. конф. Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук; 2018 9-10 лютого Дніпро. Дніпро: 2022, с.55-57.

22. Хухліна О.С., Антонів А.А., Воєвідка О.С., Коцюбійчук З.Я. Особливості впливу гепаризину на стан компонентів позаклітинного матриксу у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідного перебігу з хронічною хворобою нирок. Матеріали наук.-практ. конф. Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук; 2022 9-10 лютого Дніпро. Дніпро: 2018, с.58-60.

23. Хухліна О.С., Антонів А.А., Кузьмінська О.Б., Коцюбійчук З.Я. Інтенсивність факторів системи антиоксидантного захисту у хворий на неалкогольний стеатогепатит залежно від форми хронічної хвороби нирок. Матеріали наук.-практ. конф. Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань. Пріоритет сучасної науки та практики; 2022 20 квітня Харків. Харків: 2022, с.243.
24. Хухліна О.С., Антонів А.А., Кузьмінська О.Б., Коцюбійчук З.Я. Особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту при хронічній хворобі нирок I-II стадії. Матеріали наук.-практ. конф. Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань. Пріоритет сучасної науки та практики; 2022 20 квітня Харків. Харків: 2022, с.244.
25. Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Коцюбійчук З.Я. Peculiarities of the of blood spectrum correction in patience with non-alcogolic steatogepatites and hypertension. Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки; 2022 24 травня Харків, Харків: 2022, с. 71.
26. Хухліна О.С., Антонів А.А., Коцюбійчук З.Я. The role HS2 of in the processing mechanisms of non- alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease. Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки; 2022 24 травня Харків, Харків: 2022, с. 72.
27. Антонів А.А., Мандрик О.Є., Доголіч О.І., Коцюбійчук З.Я. Функціональний стан ендотелію у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок. Матеріали всеукраїнського журналу молодих вчених «BIMCO JOURNAL», 2022 р. Чернівці, С – 72.
28. Чобанюк С.І., Антонів А.А. Вплив комплексного лікування гепадифом,езетемібом та фозиноприлом на ступінь стеатозу та фіброзу печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії. Матеріали всеукраїнського журналу молодих вчених «BIMCO JOURNAL», 2022 р. Чернівці, С – 79.
29. Antoniv A. Efficacy of Agepta (S - adenosylmethionine) in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease I-II stage. Матеріали всеукраїнського журналу молодих вчених «BIMCO JOURNAL», 2022 р. Чернівці, С – 63.
30. Antoniv A. The intensity of the oxidative stress factors in patients with non-alcoholic steatohepatitis depending on the form of kidney disease. Матеріали всеукраїнського журналу молодих вчених «BIMCO JOURNAL», 2022 р. Чернівці, С – 63.
31. Antoniv A.A., Kotsiubiichuk Z.Ya. Clinical efficacy of S-adenosylmethionine in patients with non-alcoholic steatigepatitis and chronic kidney disease I-II stage. Матеріали наук.-практ. конф. Медична наука та практика: виклики і сьогодення; 2022 24–25 серп Львів. Львів: 2022, с.14-15.
32. Antoniv A.A., Kotsiubiichuk Z.Ya. Features of nonalcoholic steatohepatitis

and chronic kidney disease courses, pathogenetic correction efficiency. Матеріали наук.-практ. конф. Медична наука та практика: виклики і сьогодення; 2022 24–25 серп Львів. Львів: 2022, с.16-17.

33. Хухліна О.С., Гринюк О.Є., Коваленко С.В., Мандрик О.Є., Воевідка О.С. Обґрунтування ролі гідрогену сульфідів як індикатора механізмів взаємообтяження поєданого перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність». 2022 березень 28-29; с. 61-62.

34. Хухліна О.С., Гринюк О.Є., Коваленко С.В., Антофійчук М.П., Гайдичук В.С. Характеристика показників функції зовнішнього дихання у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність». 2022 березень 28-29; с. 59-61.

35. Hryniuk O., Ursuliak A., Khukhlina O. The state of proteolytic and collagenolytic activity of blood plasma in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic obstructive pulmonary disease. The medical-surgical journal. Iasi, Romania. 2022 January – March; P.78.

36. Хухліна О.С., Гринюк О.Є., Мандрик О.Є. Дослідження гомеостазу гідрогену сульфідів за неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини», яка присвячена 10 річниці державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами. Київ; 2022 квітень 19.

37. Hryniuk O.Ye., Khukhlina O.S., Mandryk O.Ye. Content of the indicators of the metabolism of connective tissue in the serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-alcoholic steatohepatitis. 15th Warsaw International Medical Congress, Abstract book. Warsaw, Poland; 2022 May 9-12; P.232.

38. Hryniuk O., Khukhlina O., Mandryk O. Variability of external breathing's function in patients with non-alcoholic steatohepatitis and obesity for comorbid chronic obstructive pulmonary disease. International Student Congress ISC, Abstract book, Graz, Austria; 2022 May 30 – June 1; P.68.

39. Хухліна О.С., Гринюк О.Є. Стан протеолітичної та колагенолітичної активності плазми крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань». Чернівці; 2022 червень 20-25; с.85-86.

40. Khukhlina O.S., Hryniuk O.Ye.. External breathing function in patients with chronic obstructive pulmonary disease, for comorbidity with nonalcoholic steatohepatitis and obesity. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з

міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань». Чернівці; 2022 червень 20-25; с. 90-91.

41. Antoniv A.A. The progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease. Актуальні питання внутрішньої медицини: зб. тез наук. робіт учасників міжнародної наук.-практ. конф., 7-8 травня 2022 р. Одеса, 2022.81 с.

42. Antoniv A.A. The intensity of fibrous formation in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease . Актуальні питання внутрішньої медицини: зб. тез наук. робіт учасників міжнародної наук.-практ. конф., 7-8 травня 2022 р. Одеса, 2022.78 с.

43. Antoniv A.A. The features of nonalcoholic steatohepatitis course with obesity and chronic kidney disease. Актуальні питання внутрішньої медицини: зб. тез наук. робіт учасників міжнародної наук.-практ. конф., 7-8 травня 2022 р. Одеса, 2022.78 с.

11. Монографії та/або розділи монографій за темою проєкту

Таблиця 6

№ з/п	Повні дані монографій (розділів) (<u>підкреслити прізвища авторів</u> зі списку виконавців)	Кількість друкованих аркушів
1	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Гринюк О.Є.</u> Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування. Чернівці; 2022. 188 с	188 с
2	<u>Хухліна О.С., Антонів А.А.</u> Неалкогольна жирова хвороба печінки та хронічна хвороба нирок: патогенез взаємообтяження, особливості клініки, діагностики, прогнозування перебігу. Чернівці; 2022. 247 с.	247 с

12. Практична цінність для економіки та суспільства.

Відповідно до вимог практичної охорони здоров'я в галузі внутрішньої медицини, на підставі результатів комплексного дослідження вуглеводного, ліпідного спектру крові, метаболізму компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу, інтенсивності ЕІ, ПОЛ та ОМБ, апоптозу гепатоцитів, ЕД та закономірностей ФП розширено уявлення про клінічні особливості перебігу, патогенетичні механізми взаємообтяження НАЖХП у хворих на ожиріння та ХХН І-ІІІ ст., істотно доповнено концепцію патогенезу НАСП, НАСГ та їх прогресування.

Впровадження результатів досліджень у практику розширило можливості ранньої діагностики НАСП та НАСГ у хворих на ожиріння та ХХН, прогнозування їх перебігу за умов виявлення вірогідних факторів ризику (помірний та високий ступінь ІР, ЛР, підвищення вмісту в крові ТГ, ХС ЛПНЩ, МА, ІПЗ, СМП, БЗОП, ГА, зниження ХС ЛПВЩ, ГВ, NO, H₂S, зростання вмісту в крові ГЦ, ЦК-18, ФРФ), вибору адекватного алгоритму терапевтичної корекції та профілактики прогресування.

Урахування практичними лікарями ступеня активності цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального синдрому, ступеня стеатозу (ГРІ, стеато-тест), стадії фіброзу печінки (фібротест, ЩПП за зсувнохвильовою еластографією), ступеня ІР (НОМА ІР), гіпер- та дисліпідемії, гіпергомоцистемії, ЕІ, БЕ, ЕД, інтенсивності апоптозу (ЦК-18) при виборі розроблених алгоритмів лікування хворих на НАСП та НАСГ забезпечує максимальний ступінь терапевтичної ефективності.

Вперше доведено ефективність комплексного застосування SAM, мельдонію та канефрону Н у хворих на НАСП та НАСГ, ожиріння та ХХН, яке усуває ознаки основних клінічних та біохімічних синдромів НАСП та НАСГ, ЕІ, знижує ступінь ІР, ОС, дисліпідемії, підсилює активність системи АОЗ, функціонального стану ендотелію, протизсідуючої системи, фібринолізу, сприяє гальмуванню апоптозу та фіброзувальних реакцій у печінці внаслідок зниження вмісту в крові ЦК-18, ФРФ, відновлення пулу H₂S, глутатіону та NO ($p < 0,05$). Додавання до комплексної терапії пробіотичного препарату Йогурт сприяло відновленню еубіотичної флори ПВ ТК, зниженню БЕ, ОС, ступеня стеатозу печінки та апоптозу гепатоцитів ($p < 0,05$).

Результати дослідження ефективності Гепаризину доводять його потужні протизапальні властивості, які потенціюються Йогуртом, здатність гальмувати активність запалення та ФП, що визначає доцільність його призначення у комплексній терапії НАСГ із F2-3 ст. на тлі ожиріння та ХХН I-III стадії.

Проведене дослідження ефективності препаратів SAM, канефрону Н та Мельдонію у хворих із коморбідними НАЖХП та ХХН I-III ст. на тлі Ож вперше дозволило диференційовано призначати їх при НАСП з йогуртом (для відновлення мікробіоти ТК, зменшення ЕІ та ОС) та комбінованої терапії SAM, канефроном Н, мельдонієм, йогуртом із гепаризином – за умов НАСГ F2-3 та ХХН I-III стадії.

Пріоритетність результатів дослідження підтверджується 15 деклараційними патентами України на корисну модель, видано 2 інформаційні листи та розроблено 3 нововведення, які включені до Галузевого реєстру нововведень у 2022 році.

Результати дослідження впроваджено в лікувальну практику Полтавської 5-ої міської клінічної лікарні, Військового-медичного клінічного центру Львівської області, Тернопільської комунальної міської лікарні № 2, Львівської комунальної міської клінічної лікарні № , Вінницького комунального закладу «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2», а також у навчальний процес на кафедрах терапевтичного профілю ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Вінницького національного медичного університету ім. М. Пирогова, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

13. Список реальних замовників наукової та науково-технічної

продукції.

Таблиця 7

№ з/п	Реквізити замовників, з якими укладено договори щодо передачі результатів наукових робіт, науково-технічних (експериментальних) розробок, або документи, що підтверджують використання їх замовником	Документи, що підтверджують використання результатів
-		

14. Залучені кошти на виконання наукових досліджень і розробок.

Таблиця 8

Назва компанії-партнера	Сума інвестицій компанії	Номер договору/термін дії
-		

15. Участь у міжнародних грантових наукових проєктах

Таблиця 9

Назва/№	Сума гранту	Грантодавець
-		

Рішення вченої (наукової, науково-технічної) ради від 24 жовтня 2022 р. протокол № 3 щодо завершення роботи «Патогенетичні механізми взаємообтяження та клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок, обґрунтування диференційованого лікування».

Керівник роботи,
д.мед.н., проф.
Оксана ХУХЛІНА

Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи, д.мед.н., проф.
Олександр ІВАЩУК

М.П.