

## АНОТАЦІЯ

*Стецюк І.О.* Клініко-патогенетичні особливості ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом, оптимізація діагностичної та лікувальної тактики. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров'я) – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностичних та лікувальних підходів при ішемічній хворобі серця (ІХС), асоційованій із постменопаузальним остеопорозом (ПМОП), шляхом дослідження клініко-метаболических, структурно-функціональних, ішемічних та вегетативних змін серця, маркерів кісткового та судинного ремоделювання, їх взаємозв'язків зі станом мінеральної щільності кісткової тканини та впливом терапії.

Робота складалась з двох етапів. На першому етапі дослідження було обстежено 120 жінок, хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III функціонального класу віком 68,0 (60,0; 75,0) років, які були розподілені на 3 групи в залежності від стану мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ): 1 група – 30 жінок з ІХС та нормальними показниками МЩКТ, 2 група – 30 жінок з ІХС та остеопенією, 3 група – 60 жінок з ІХС та ПМОП. Виявлено, що у хворих на ІХС з остеопенією спостерігається проатерогенний потенціал ліпідного спектра та зміни фосфорно-кальцієвого балансу, які більш виражені при розвитку ПМОП (підвищення рівня ЛПНЩ на 19,94 % та сироваткового кальцію на 51,72 % у порівнянні з хворими без порушень МЩКТ;  $p < 0,05$ ). Встановлено наявність кореляційних взаємозв'язків між Z-критерієм фаланги та рівнем сироваткового кальцію ( $r = +0,64$ ;  $p < 0,05$ ) і фосфору ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,05$ ), між 10-річним ризиком розвитку остеопорозних

переломів фаланги та рівнем сироваткового кальцію ( $r=-0,49$ ;  $p<0,05$ ) і фосфору ( $r=-0,48$ ;  $p<0,05$ ).

У жінок з ІХС при прогресуванні порушень МЩКТ (остеопенія, остеопороз) за результатами Сіетлського опитувальника виявлено збільшення частоти нападів стенокардії (на 18,58 % та на 19,45 % відповідно;  $p<0,05$ ) та більш виражене обмеження фізичної активності (на 9,83 % та на 12,47 % відповідно;  $p<0,001$ ) у порівнянні з групою жінок з ІХС та нормальними показниками МЩКТ.

У жінок з ІХС наявність ПМОП асоціювалась з вірогідним збільшенням ТКІМ правої та лівої ЗСА (на 14,94 % та 15,56 % відповідно), ТЗСЛШ (на 9,26 %) та індексу жорсткості міокарда ЛШ (на 40 %), зниженням ФВ ЛШ (на 8,77 %), формуванням переважно концентричної гіпертрофії ЛШ (у 61,36 %) та діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушення релаксації (у 80,76 %), збільшенням частоти розвитку ексцентричної гіпертрофії ЛШ (11,36 % проти 4,17%;  $\chi=5,24$ ;  $p<0,05$ ), кількості хворих з кальцинозом клапанів серця (77,42 % проти 28,58 %;  $\chi=9,79$ ;  $p<0,05$ ) порівняно з хворими з нормальним станом МЩКТ. У хворих на ІХС з остеопенією спостерігається подібна спрямованість кардіогемодинамічних порушень порівняно з хворими з нормальним станом МЩКТ. Кореляційні асоціації між T- та Z- критерієм променевої кістки та ФВ ЛШ ( $r=+0,42$ ;  $p<0,05$ ), КСР ЛШ ( $r=+0,61$ ;  $p<0,05$ ), між 10-річним ризиком розвитку переломів великогомілкової кістки та ММЛШ ( $r=+0,58$ ;  $p<0,05$ ), ІЖМ та T-критерієм великогомілкової кістки ( $r=-0,75$ ;  $p<0,05$ ), Z-критерієм променевої кістки ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ) свідчать про взаємозв'язок між процесами кісткового та кардіального ремоделювання.

При поєднаному перебігу ІХС і ПМОП спостерігалось вірогідне підвищення ЧСС у денний (на 11 %) та в нічний періоди (на 13,62 %), збільшення кількості (у 2,9 раза) та загальної тривалості епізодів тахікардії за добу (у 2,3 раза), кількості епізодів шлуночкової (у 8,1 раза) та надшлуночкової екстрасистолії (у 1,2 раза) у порівнянні з хворими на ІХС та нормальною МЩКТ. При поєднаному перебігу ІХС і ПМОП було виявлено

вірогідне ( $p < 0,05$ ) зменшення сумарної активності ВСР за показниками mRR (на 6,2 %), RMSSD (на 6,1 % в активному періоді, на 23,9 % у пасивному періоді), HRVT (на 17,8 % в активному періоді, на 19,2% в пасивному періоді), збільшення LF на 44,3 % вдень і на 44 % вночі, зниження HF в 2,3 раза вдень та в 2,1 раза вночі. При цьому у хворих з ІХС та остеопенією була встановлена лише тенденція до змін показників ВСР. Виявлено наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між T-критерієм фаланги та RMSSD в пасивному періоді ( $r = +0,58$ ;  $p < 0,05$ ); зворотнього – між T-критерієм фаланги та LF в пасивному періоді ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ), Z-критерієм променевої кістки та VLF в пасивному періоді ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,05$ ), 10-річним ризиком розвитку переломів променевої кістки та RMSSD в активному періоді ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,05$ ).

Розвиток порушень МЩКТ (osteopenii та osteoporozu) на тлі ІХС у жінок в постменопаузальному періоді характеризується підвищенням рівня біомаркерів кісткового та серцево-судинного ремоделювання: остеокальцину (на 16,22 % та на 19,52 %;  $p < 0,05$ ), остеопротегерину (на 5,10 %, на 7,17 % відповідно;  $p < 0,05$ ), ВЕФР-А (в 1,8 раза, у 2,4 раза відповідно;  $p < 0,05$ ), гомоцистеїну (на 18,79 %, на 42,24 % відповідно;  $p < 0,05$ ). Взаємозв'язок між елевацією рівнів біомаркерів та зниженням МЩКТ підтвердився відповідними результатами кореляційного аналізу: зворотнього зв'язку між рівнем остеопротегерину та T-критерієм променевої кістки ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,05$ ), Z-критерієм променевої кістки ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,05$ ), прямого – з 10-річним ризиком розвитку остеопорозних переломів променевої кістки ( $r = +0,46$ ;  $p < 0,05$ ). Наявність кореляцій між рівнем ВЕФР-А та рівнем глюкози ( $r = +0,45$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем сироваткового кальцію ( $r = +0,40$ ;  $p < 0,05$ ), між рівнем остеопротегерину та показниками ліпідного спектра: ЗХС ( $r = +0,51$ ;  $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЩ ( $r = +0,55$ ;  $p < 0,05$ ), між рівнем остеокальцину, ВЕФР-А та ТКІМ ( $r = +0,57$  та  $r = +0,67$  відповідно;  $p < 0,05$ ), між рівнем остеокальцину, гомоцистеїну та RMSSD ( $r = -0,49$ ;  $r = -0,76$  відповідно;  $p < 0,05$ ), HF ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,05$ ) свідчить про вплив рівня кісткових та судинних біомаркерів на перебіг ІХС.

За результатами ROC-аналізу, у хворих на ІХС ризик наявності остеопенії зростає при рівні остеокальцину  $>15,89$  нг/мл, остеопротегерину  $>223,76$  пг/мл, ВЕФР-А  $>112,52$  пг/мл, гомоцистеїну  $>11,40$  ммоль/мл, а ризик наявності остеопорозу – при рівні остеокальцину  $>16,71$  нг/мл, остеопротегерину  $>224,44$  пг/мл, ВЕФР-А  $>123,31$  пг/мл, гомоцистеїну  $>12,83$  ммоль/мл. Найбільш високу чутливість, оптимальне співвідношення чутливості та специфічності мав ВЕФР-А, критичне значення рівня якого, за даними ROC-аналізу, склало  $112,52$  пг/мл (Se=88,9 %, Sp=82,4 %; AUC=0,952; 95 % ДІ 0,842-0,994) щодо виявлення остеопенії,  $123,31$  пг/мл (Se=85,7 %, Sp=94,3 %; AUC=0,964; 95 % ДІ 0,869-0,996) – щодо виявлення остеопорозу.

За результатами розрахунку відносного ризику, на розвиток і прогресування атерогенної дисліпідемії у хворих на ІХС з ПМОП вірогідно впливає рівень ОПГ (BP=1,50;  $p<0,05$ ), ОК (BP=1,54;  $p<0,05$ ), ВЕФР-А (BP=1,50;  $p<0,05$ ), ГЦ (BP=2,10;  $p<0,05$ ); на стан діастолічної дисфункції – концентрація ОК (BP=2,00;  $p<0,05$ ) та ГЦ (BP=2,30;  $p<0,05$ ); дисбаланс ВНС найбільш суттєво пов'язаний з рівнем ОК (BP=2,10;  $p<0,05$ ), ОПГ (BP=1,90;  $p<0,05$ ) та ВЕФР-А (BP=2,00;  $p<0,05$ ); дилатація порожнин серця суттєво асоціюється зі збільшенням рівня ОК (BP=1,68;  $p<0,05$ ), ОПГ (BP=1,61;  $p<0,05$ ) та ГЦ (BP=2,53;  $p<0,05$ ); потовщення комплексу інтима-медіа, виникнення аритмічних ускладнень має суттєвий зв'язок зі зростанням концентрації ГЦ (BP=3,60;  $p<0,05$  та BP=2,57;  $p<0,05$  відповідно). Відносний ризик розвитку порушень МЦКТ зростає при збільшенні рівня як кісткових біомаркерів: ОК (BP=1,45;  $p<0,05$ ), ОПГ (BP=1,46;  $p<0,05$ ), так і біомаркерів серцево-судинного ремоделювання: ВЕФР-А (BP=1,44;  $p<0,05$ ), ГЦ (BP=1,98;  $p<0,05$ ).

Таким чином, отримані нами результати свідчать про наявність загальних патогенетичних механізмів зв'язку між порушеннями процесу остеогенезу, прогресуванням проатерогенних порушень ліпідного спектра, виникненням дисбалансу вегетативної регуляції серцевої діяльності, серцево-

судинного ремоделювання та зростанням рівня кісткових і судинних біомаркерів у жінок з ІХС в постменопаузальному періоді.

На другому етапі дослідження хворі з коморбідним перебігом ІХС та ПМОП методом рандомізації з використанням таблиці випадкових чисел були розподілені на підгрупи спостереження за призначеною терапією: 1 підгрупа – 30 хворих, які отримували стандартну базисну терапію ІХС; 2 підгрупа – 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначено натрію алендронат по 70 мг 1 раз на тиждень не менше ніж 3 місяці та додатково 4,2 % розчин L-аргініну гідрохлориду за схемою протягом 3 місяців.

Включення до базисної терапії натрію алендронату та L-аргініну у хворих на ІХС, асоційовану з ПМОП, сприяло покращенню стану ендотелію (зменшення ТКІМ на 7,95 %;  $p < 0,05$ ), зменшенню кількості та тривалості епізодів тахікардії протягом доби в 1,8 рази (24 еп./добу проти 43 еп./добу;  $p < 0,05$ ), кількості аритмічних порушень (епізодів шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії в 1,5 та 1,24 рази відповідно;  $p < 0,05$ ), збільшенню загальної потужності ВНС (RMSSD на 38,72 %;  $p < 0,05$ ) та нормалізації симпато-парасимпатичного балансу за рахунок збільшення впливів парасимпатичної складової (HF на 73,71 %;  $p < 0,05$ ) на тлі зниження рівня біомаркерів остеорепарації та кісткової резорбції (остеопротегерину у 2 рази;  $p < 0,05$ ), а також біомаркерів ендотеліальної дисфункції та судинного ремоделювання (гомоцистеїну на 10,72 %, ВЕФР-А на 40,33 %;  $p < 0,05$ ).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на підставі комплексного дослідження отримані нові наукові дані щодо взаємозв'язку між інтенсифікацією процесів кісткової резорбції, пригніченням остеорепарації, ендотеліальною дисфункцією та неоангіогенезом, визначена їх патогенетична роль у прогресуванні порушень МЩКТ, електричних, вегетативних та структурно-функціональних змін серця у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП.

Розширені наукові дані про особливості перебігу ІХС у жінок в постменопаузальному періоді на тлі порушення МЩКТ (остеопенії,

остеопорозу), що характеризується збільшенням частоти нападів стенокардії (на 18,58 % та на 19,45 % відповідно) та суттєвим обмеженням фізичної активності (на 9,83 % та на 12,47 % відповідно), більш агресивним проатерогенним потенціалом ліпідного спектра та змінами фосфорно-кальцієвого балансу. Уточнено, що у хворих на ІХС у міру прогресування МЩКТ спостерігається вірогідне збільшення ТКІМ правої та лівої ЗСА, ТЗСЛШ та індексу жорсткості міокарда ЛШ, зниження ФВ ЛШ, формування переважно концентричної гіпертрофії ЛШ та діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушення релаксації, збільшення частоти розвитку ексцентричної гіпертрофії ЛШ, кількості хворих з кальцинозом клапанів серця, збільшення кількості та загальної тривалості епізодів тахікардії за добу, кількості епізодів шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії, зменшення сумарної активності ВСР та розвиток симпато-парасимпатичного дисбалансу ВНС порівняно з хворими з нормальним станом МЩКТ.

Поглиблені наукові дані про те, що у хворих на ІХС, поєднану з ПМОП, виявляється суттєвий дисбаланс маркерів кісткового ремоделювання (збільшення рівня остеопротегерину та зменшення рівня остеокальцину) на тлі дисфункції ендотелію й стимуляції неоангіогенезу (збільшення концентрації гомоцистеїну та ВЕФР) та встановлено їх кореляційні зв'язки зі станом МЩКТ.

Вперше за результатами ROC-аналізу визначені індикатори остеопенічного синдрому різного ступеня у жінок з ІХС та встановлені порогові рівні біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання щодо розвитку остеопенії та остеопорозу. Вперше на підставі розрахунку відносного ризику доведено клініко-патогенетичну роль біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ІХС, коморбідною з постменопаузальним остеопорозом, що підтверджується наявністю взаємозв'язку між рівнем остеопротегерину, остеокальцину, ВЕФР-А та гомоцистеїну та розвитком атерогенної дисліпідемії, діастолічної дисфункції ЛШ, дилатації ЛП, виникненням аритмічних ускладнень, дисбалансу ВНС,

потовщенням комплексу інтима-медіа.

Вперше встановлено, що включення до базисного лікування екзогенного L-аргініну та натрію алендронату у хворих на ІХС, поєднану з ПМОП, сприяє покращенню стану ендотелію, зменшенню кількості та тривалості епізодів тахікардії протягом доби, аритмічних порушень, збільшенню загальної потужності ВНС та нормалізації симпато-парасимпатичного балансу за рахунок збільшення впливів парасимпатичної складової на тлі зниження рівня остеопротегерину у 2 рази, гомоцистеїну на 10,72 %, ВЕФР-А на 40,33 % ( $p < 0,05$ ).

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано для раннього виявлення та своєчасного попередження дисбалансу кісткового метаболізму у жінок з ІХС визначення концентрації остеокальцину та/або остеопротегерину з урахуванням їх порогового рівня щодо наявності остеопенії та остеопорозу. Рекомендовано з метою виявлення, своєчасної корекції та оцінки динаміки лікування досліджувати сироваткові концентрації гомоцистеїну та ВЕФР-А як чинників, що асоційовані з прогресуванням ендотеліальної дисфункції, електричними, вегетативними та структурно-функціональними змінами серця та судин у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП (патент України на корисну модель № 117609 від 26.06.2017). Розроблено та впроваджено в практику спосіб лікування хворих на ІХС з постменопаузальним остеопорозом шляхом включення до базисної терапії комбінації екзогенного L-аргініну та натрію алендронату (патент України на корисну модель № 136831 від 10.09.2019) для покращення клінічного стану хворих, корекції кісткового метаболізму та ендотеліальної дисфункції.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, постменопаузальний остеопороз, мінеральна щільність кісткової тканини, ремоделювання, біомаркери, лікування.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Mykhailovska N.S., Stetsiuk I.O. The indicators of the bone tissue mineralization abnormalities in women with coronary artery disease in the postmenopausal period. *Патологія*. 2018. Т. 15, № 2(43). С. 136–141. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та обстеження хворих, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

2. Mykhailovska N.S., Stetsiuk I.O. The interrelationship between the cardiovascular remodeling indicators and the state of bone mineral density in women with coronary artery disease. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 1(45). С. 53–59. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

3. Клінічна ефективність застосування L-аргініну у хворих з ішемічною хворобою серця та метаболічним синдромом / Михайловська Н.С., Стецюк І.О., Кулинич Т.О. та ін. *Сімейна медицина*. 2019. № 2 (82). С. 59-65. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз, оформлення статті).

4. The diagnostic and prognostic value of biomarkers in women with coronary artery disease and osteoporosis / Mykhailovska N. S., Stetsiuk I. O., Kulynych T. O. et al. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2020. Vol. 55, No 1. P. 31-39. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення статті).

5. The interrelationship of the bone and cardiovascular remodeling biomarkers and clinical peculiarities of coronary artery disease in postmenopausal women / Mykhailovska N. S., Stetsiuk I. O., Kulynych T. O. et al. *Reumatologia*. 2020. Vol.58, № 3. P. 142–149. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення статті).

6. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Клінічна ефективність комбінованої фармакотерапії ішемічної хвороби серця, асоційованої з



постменопаузальним остеопорозом. *Буковинський медичний вісник*. 2020. № 4 (96). С. 66–74. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз, оформлення статті).

7. Стецюк І.О. Взаємозв'язок індексу маси тіла зі станом мінералізації кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця: мат. XXI міжнар. мед. конгресу студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р.). С.17.

8. Стецюк І.О. Предиктори розвитку постменопаузального остеопорозу у жінок з ішемічною хворобою серця. *«Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)»* : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки ( м. Запоріжжя, 17-18 травня 2018 р.). С.87-88.

9. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Взаємозв'язок рівня васкулоендотеліального фактору росту зі станом мінеральної щільності кісткової тканини у жінок, хворих на ішемічну хворобу серця, залежно від індексу маси тіла. *Медичні перспективи*. 2018. Т. XXIII, № 2, Ч.1. С. 100. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

10. Стецюк І.О. Особливості впливу супутнього ожиріння на стан мінералізації кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця. *«Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів»*: мат. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки (м. Харків, 24 травня 2018 р.). С.53.

11. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Взаємозв'язок васкулоендотеліального фактору росту зі станом мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця. *«Здобутки клінічної та експериментальної медицини»*: мат. LXI наук.-практ. конф.. (м.Тернопіль, 07 червня 2018 р.). С.57-59. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

12. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця на тлі порушень мінеральної щільності кісткової тканини у жінок в постменопаузальному періоді. *«Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи»*: зб. робіт сучасн. конгресу з міжнар. участю (м. Київ, 7-8 червня 2018 р.). С. 77-96. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

13. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Можливості ранньої діагностики постменопаузального остеопорозу у жінок з ішемічною хворобою серця з використанням біомаркерів кісткового ремоделювання. *Український кардіологічний журнал*, Додаток 1: мат. ХІХ Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 26-28 вересня 2018 р.). С. 50. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

14. Михайловська Н. С., Стецюк І. О. Інформативність маркерів кісткового ремоделювання щодо діагностики остеопенічного синдрому різного ступеня у жінок з ішемічною хворобою серця. *«Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих із внутрішньою і професійною патологією»*: зб. тез за мат. всеукраїнської наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 20-21 вересня 2018 р.). С. 8-9. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

15. Стецюк І.О. Особливості вегетативних порушень у жінок з ішемічною хворобою серця залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини. *«Актуальні питання клінічної медицини»*: мат. ХІІ всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 26 жовтня 2018 р.). С. 86-88.

16. Стецюк І.О. Оцінка вегетативної регуляції у жінок з ішемічною хворобою серця та порушеннями стану мінеральної щільності кісткової тканини. *«Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини»*: зб. тез. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 21-22 берез. 2019 р.). С. 67-69.

17. Стецюк І.О. Особливості взаємозв'язку кардіоваскулярного та кісткового ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця: мат. ХХІІІ

міжнар. мед. конгресу студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.). С.21.

18. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Можливості скринінгової діагностики постменопаузального остеопорозу у жінок з ішемічною хворобою серця з використанням біомаркерів кісткового ремоделювання. *«Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині»*: зб. тез за мат. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м.Запоріжжя, 11-12 квітня 2019 р.). С. 43. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез)*.

19. Стецюк І.О. Вплив комплексної терапії на ішемічні, вегетативні порушення та якість життя хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з постменопаузальним остеопорозом. *«Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя»*: зб. тез за мат. наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнар. спеціалістів (м. Харків, 23 травня 2019 р.). С. 47.

20. Стецюк І.О. Ефективність L-аргініну та бісфосфонатів в комплексній терапії ішемічної хвороби серця та постменопаузального остеопорозу. *«Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2019»* : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки (м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 р.). С. 114-115.

21. Стецюк І.О. Лікування ішемічної хвороби серця у поєднанні з постменопаузальним остеопорозом в загальноклінічній практиці. *«Первинна медична допомога в ракурсі світових практик»* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Київ, 6-7 червня 2019 р.). С. 79-81.

22. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Вплив терапії із включенням L-аргініну та бісфосфонатів на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця, коморбідної з постменопаузальним остеопорозом. *Український кардіологічний журнал*: тези за мат. XX Нац. конгресу кардіологів України

(м. Київ, 25-27 вересня 2019). К., 2019. Т. 26, Дод. 1. С. 78-79. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначена терапія, проведено статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

23. Стецюк І.О. Стан кардіоваскулярного ремоделювання та його взаємозв'язок з порушеннями мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця. *«Актуальні питання клінічної медицини»*: зб. тез за мат. XIII всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 15 листопада 2019 р.). С. 68-70.

24. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Оптимізація діагностики постменопаузального остеопорозу у хворих на ішемічну хворобу серця за допомогою біомаркерів. *«Медицина України – європейський вибір»* : зб. тез за мат. IV міжнар. мед. наук.-практ. форуму (м. Івано-Франківськ, 27-28 лютого 2020). С.30-31. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

25. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Динаміка концентрації біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом під впливом лікування. *«Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020»* : зб. тез за мат. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю ( м. Запоріжжя, 05-06 берез. 2020 р.). С. 18. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

26. Стецюк І.О. Прогностичне значення біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом. *«ВІМСО 2020»*: зб. мат. VII міжнар. мед.-фарм. конгресу студентів і молодих учених (м. Чернівці, 7-8 квітня 2020 р.). С. 168.

27. Стецюк І.О. Вегетативні та аритмічні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з постменопаузальним остеопорозом. *«Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення»* : зб.

тез за мат. наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнар. спеціалістів, присв. Дню науки (м. Харків, 22 травня 2020 р.). С. 45.

28. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Зміни рівнів біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом під впливом комбінованого лікування. *«Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя»* : зб. тез за мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Харків, перенесено на 04 лист. 2020 р.). С.92. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

29. Стецюк І.О. Оцінка впливу комбінованого лікування на рівні біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом. *«Актуальні питання сучасної медицини»* : зб. тез за мат. XVII міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців. (м. Харків, 26-27 березня 2020 р.). С.231-232.

30. Stetsiuk I.O. Contemporary approach to assessment of the risk of coronary artery disease progression on the background of postmenopausal osteoporosis. *7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors* (Lublin, 26-28 November 2020). P. 137.

31. Стецюк І.О. Оцінка ефективності комбінованого лікування у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом. *«Актуальні питання клінічної медицини»*: зб. тез за мат. XIV всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 20 лист. 2020 р.). С. 222-223.

32. Стецюк І.О. Оцінка якості життя у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом. *«ВІМСО-2021»*: зб. тез за мат. VIII Міжнар. мед.-фарм. конгресу студентів і молодих учених (м. Чернівці, 6-9 квітня 2021 р.). С. 113.

33. Стецюк І.О. Оцінка впливу комбінованого лікування на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом. *«XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих*

*вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»: зб. тез за мат. конгресу (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.). С. 20.*

34. Стецюк І.О. Застосування комбінованого лікування ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом. *«Актуальні питання сучасної медицини»*: зб. тез за мат. XVIII міжнар. наук. конф. студентів, молодих науковців та фахівців (м. Харків, 22-23 квітня 2021 р.). С. 153-155.

35. Пат. 117609 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01) A61B 8/00. Спосіб прогнозування розвитку остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ішемічну хворобу серця / Н.С. Михайловська, І.О. Стецюк, Я.М. Михайловський № u 2017 01603; заявл. 20.02.2017. опубл. 26.06.2017, бюл. № 12. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки).*

36. Пат. 136831 Україна, МПК (2019.01) A61K 31/00 A61P 9/00 A61P 19/10 (2006/01). Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у жінок з постменопаузальним остеопорозом / Н.С. Михайловська, І.О. Стецюк № u 2019 02185; заявл. 04.03.2019. опубл.10.09.2019, бюл. № 17. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки).*