

ISSN 2226-2008

A photograph of the Odessa National University building, a grand neoclassical structure with a portico of columns. In the foreground, there is a monument to a woman, likely a scientist or educator, on a stone pedestal. The sky is clear and blue.

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (197)/2025

ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (197)



Видавничий дім  
«Гельветика»  
2025

Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення  
№ 37 від 11.01.2024. Протокол № 1 і № 1764 від 24.05.2024. Протокол № 16. Ідентифікатор медіа: R30-02554.

Суб'єкт у сфері друкованих медіа – Одеський національний медичний університет  
(пров. Валіховський, буд. 2, м. Одеса, 65082, адреса електронної пошти: [rector@onmedu.edu.ua](mailto:rector@onmedu.edu.ua). Тел.: (048) 723-42-49).

«Одеський медичний журнал» включений до Переліку наукових фахових видань України в категорії «А»  
(галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «Стоматологія», 222 «Медицина», 226 «Фармація, промислова фармація»,  
228 «Педіатрія») згідно з наказом Міністерства освіти і науки України №1721 від 10.12.2024, (додаток 6)  
Включено до наукометричної бази Scopus з 25.11.2023 (<https://www.scopus.com/sourceid/21101200961>)  
Засновник – Одеський національний медичний університет.

Виходить 6 разів на рік. Мови публікацій: українська, англійська.

## Одеський медичний журнал

№ 6 (197) 2025

Заснований у 1926 році, поновлений у 1997 році

### Головний редактор

Академік НАМН України, лауреат Державної премії України,  
доктор медичних наук, професор В. М. ЗАПОРОЖАН

### Науковий редактор

Професор П. Б. АНТОНЕНКО

### Відповідальні секретарі

Доцент І. В. ЮРЧЕНКО, доцент А. В. ГРЕКОВА

### Редакційна колегія

П. Б. Антоненко, М. Л. Аряєв, Фуркан Аяз, В. О. Гельмбольдт, Л. С. Годлевський, М. Я. Головенко, В. Н. Горохівський,  
Б. П. Громовик, В. В. Грубнік, О. В. Деньга, М. М. Лебедюк, В. Г. Марічереда, С. М. Марчишин, В. В. Ніколаєвський, Я. В. Рож-  
ковський, Нінель Ревенко, Г. С. Сенаторова, А. С. Сон, Л. М. Унгурян, С. А. Шнайдер

### Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон – Університетська клініка Лундського університету (Швеція), А. Бортківіч – Інститут медицини праці  
ім. Нофера (Лодзь, Польща), І. І. Гук – Віденський медичний університет (Австрія), М. П. Ландіні – Болонський універси-  
тет (Італія), В. Скрипаріу – Університет медицини та фармації імені Г. Попа (Ясси, Румунія), Д. Уїтлі – BioMedES (Велика  
Британія), Р. Хусс – Університетська клініка Аугсбургського університету (Німеччина), В. Чупіна – Університет «Овідіус»  
(Констанца, Румунія)

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету,  
протокол № 8 від 02.02.2026 р.

([http://journal.odmu.edu.ua/?page\\_id=18](http://journal.odmu.edu.ua/?page_id=18))

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2025-6

© Одеський національний медичний університет, 2025

*ISSN 2226-2008*

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

# **ODES'KIJ MEDICNIJ ZURNAL**

**№ 6 (197)**



Publishing House  
"Helvetica"  
2025

Decisions of the National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine  
№ 37 from 11.01.2024. Protocol № 1 and № 1764 from 24.05.2024. Protocol № 16. Media ID: R30-02554.

Media entity – Odesa National Medical University  
(Valikhovsky Lane, 2, Odesa, 65082, e-mail: rector@onmedu.edu.ua. Tel: (048) 723-42-49).

“Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of Ukraine of category “A”  
(branch – medical sciences, specialties – 221 “Dentistry”, 222 “Medicine”, 226 “Pharmacy, industrial pharmacy”, 228 “Pediatrics”)  
according to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1721 dated 10.12.2024 (appendix 6).  
It is accepted for coverage in Scopus database since November, 25, 2023 (<https://www.scopus.com/sourceid/21101200961>)

The founder of “Odesa Medical Journal” is the Odesa National Medical University.

The journal is published 6 times a year. Languages: Ukrainian, English.

### **Odes'kij medicnij zurnal**

**№ 6 (197) 2025**

Founded in 1926, refounded in 1997

#### **Editor-in-chief**

Academician of NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner,  
MD, Professor V. M. ZAPOROZHAN

#### **Science Editor**

Professor P. B. ANTONENKO

#### **Executive Secretary**

Associate Professor I. V. YURCHENKO, Associate Professor A. V. GREKOVA

#### **Editorial Board**

P. B. Antonenko, M. L. Ariaiev, Furkan Ayaz, V. O. Helmboldt, L. S. Hodlevskiy, M. Ya. Holovenko, V. N. Horokhivskiy, B. P. Hromovik,  
V. V. Hrubnik, O. V. Denha, M. M. Lebedyuk, V. G. Marichereda, S. M. Marchyshyn, V. V. Nikolaievskiy, Ya. V. Rozhkovskiy, Ninel  
Revenco, G. S. Senatorova, A. S. Son, L. M. Unhurian, S. A. Shnaider

#### **Editorial Council**

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), A. Bortkiewicz – Nofer Institute of Occupational Medicine (Lodz,  
Poland), I. I. Guk – Medical University of Vienna (Austria), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), R. Huss – University  
Hospital Augsburg (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

Recommended for publication by the Odesa National Medical University Scientific Board  
February 02, 2026, protocol № 8.

([http://journal.odmu.edu.ua/?page\\_id=18&lang=en](http://journal.odmu.edu.ua/?page_id=18&lang=en))

**ISSN 2226-2008**

**DOI 10.32782/2226-2008-2025-6**

© The Odesa National Medical University, 2025

# ЗМІСТ

## ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

- O. V. Marfian, A. Ye. Demkovych  
LIPID PEROXIDATION AND OXIDATIVE PROTEIN MODIFICATION IN EXPERIMENTAL PERIODONTITIS OF BACTERIAL-IMMUNE ORIGIN UNDER CONDITIONS OF METAL CROWN PLACEMENT (SERUM STUDY).....9
- M. P. Pervak  
PENTYLENETETRAZOL (PTZ)-INDUCED CHRONIC EPILEPTIC SYNDROME AS A MODEL FOR LIPID METABOLISM IMPAIRMENT AND STEATONEPATITIS.....17

## КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

- H. O. Гевкалюк, Л. Д. Тупол, Н. І. Сидлярук, В. М. Михайлюк, М. Я. Пинда, В. Я. Крупей  
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МІКРОСТРУКТУРУ ТА ФУНКЦІЇ ДЕНТИНУ ЗУБА .....23
- M. Z. Vorobets, Z. Ya. Fedorovych, R. V. Fafula, D. Z. Vorobets, Z. D. Vorobets, O. M. Chemerys  
DIAGNOSTIC SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM MARKERS IN MEN WITH ERECTILE DYSFUNCTION FOLLOWING COMBAT-RELATED INJURIES.....32
- V. P. Polianska, G. A. Loban, M. I. Bezega, S. V. Zachepylo, I. M. Zviagolska  
CHARACTERISTICS OF THE MAXILLARY SINUS MICROBIOME IN ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS.....40
- S. O. Guryev, V. A. Kushnir, S. V. Hariyan, O. S. Tsybulsky  
CLINICAL AND ANATOMICAL STRUCTURE OF LONG-BONE DEFECTS AS A COMPLICATION OF COMBAT TRAUMA: ANALYSIS OF DEFECT SIZE.....46
- М. О. Шалашний, Р. С. Парфентьев  
ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОГО НЕЙРОМОНІТОРИНГУ ПРИ ВТРУЧАННЯХ НА ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ.....51
- K. Ye. Vydrin, V. O. Poliakov, F. I. Kostev, Yu. M. Dekhtiar, M. V. Shostak  
CLINICAL MONITORING OF REFRACTORY INTERSTITIAL CYSTITIS DURING PHARMACOTHERAPY IN WOMEN.....55
- H. O. Babenia, O. V. Dienha, S. A. Shnaider  
CLINICAL AND FUNCTIONAL RATIONALE FOR THE USE OF WHITENING AND DESENSITIZING TOOTHPASTES IN MIDDLE-AGED ADULTS.....61
- П. В. Танасієнко, Р. А. Козак  
ТАКТИКА ДВОЕТАПНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРИПРОТЕЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА.....65

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- M. H. Melnychenko, V. P. Buzovskyi, I. V. Yurchenko  
CONGENITAL HEART DEFECTS IN CHILDREN: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND CHALLENGES FOR THE HEALTHCARE SYSTEM.....70

## НОВІ МЕТОДИ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

- V. V. Makarov, N. M. Babenko, M. V. Kumetchko, V. V. Komarchuk, S. B. Pavlov  
REGULATORY EFFECTS OF 660 NM PHOTOBIO-MODULATION IN WOUND HEALING: TOWARD PARAMETER OPTIMIZATION.....80

## ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

- О. Я. Гречаніна, Я. Р. Гречанін, Д. В. Школьнікова, Ю. М. Купріячук, О. М. Клімова  
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СИНДРОМУ ХОЙЄРАЛЛА – ХРЕЙДАРССОНА,  
ЩО МАНІФЕСТУВАВ У ПІДЛІТКОВОМУ ВІЦІ.....85
- М. А. Коросташова, К. А. Таряник, А. І. Панькевич, А. М. Гоголь, І. А. Колісник, В. М. Новіков  
СИНЕРГІЗМ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ДИСФУНКЦІЇ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО  
СУГЛОБА ТА МЕНІНГІОМИ. ТРУДНОЦІ ДІАГНОСТИКИ Й ЛІКУВАННЯ.....93

## ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

- V. O. Gelmboldt, L. M. Ognichenko, T. A. Sidelnykova, I. O. Shyshkin, V. E. Kuz'min  
ANALYSIS OF THE STRUCTURE INFLUENCE OF AMMONIUM HEXAFLUOROSILICATES  
ON THEIR ANTI-CARIES ACTIVITY.....99
- І. В. Вишницька, О. А. Степанова, І. Б. Петкова, Н. А. Суцук, А. І. Крилова  
НОРМАТИВНО-ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДИСТРИБУЦІЇ В УКРАЇНІ:  
ГАРМОНІЗАЦІЯ З ВИМОГАМИ ЄС ТА ВИКЛИКИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....108

# CONTENTS

## THEORY AND EXPERIMENT

- O. V. Marfian, A. Ye. Demkovych  
LIPID PEROXIDATION AND OXIDATIVE PROTEIN MODIFICATION IN EXPERIMENTAL PERIODONTITIS OF BACTERIAL-IMMUNE ORIGIN UNDER CONDITIONS OF METAL CROWN PLACEMENT (SERUM STUDY).....9
- M. P. Pervak  
PENTYLENETETRAZOL (PTZ)-INDUCED CHRONIC EPILEPTIC SYNDROME AS A MODEL FOR LIPID METABOLISM IMPAIRMENT AND STEATOHEPATITIS.....17

## CLINICAL PRACTICE

- N. O. Gevkaliuk, L. D. Tupol, N. I. Sydliaruk, V. M. Mykhailiuk, M. Ya. Pynda, V. Ya. Krupci  
MODERN VIEWS ON MICROSTRUCTURE AND FUNCTIONS OF TOOTH DENTIN.....23
- M. Z. Vorobets, Z. Ya. Fedorovych, R. V. Fafula, D. Z. Vorobets, Z. D. Vorobets, O. M. Chemerys  
DIAGNOSTIC SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM MARKERS IN MEN WITH ERECTILE DYSFUNCTION FOLLOWING COMBAT-RELATED INJURIES.....32
- V. P. Polianska, G. A. Loban, M. I. Bezega, S. V. Zachepylo, I. M. Zviagolska  
CHARACTERISTICS OF THE MAXILLARY SINUS MICROBIOME IN ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS.....40
- S. O. Guryev, V. A. Kushnir, S. V. Hariyan, O. S. Tsybulsky  
CLINICAL AND ANATOMICAL STRUCTURE OF LONG-BONE DEFECTS AS A COMPLICATION OF COMBAT TRAUMA: ANALYSIS OF DEFECT SIZE.....46
- M. O. Shalashnyi, R. S. Parfentiev  
EXPERIENCE OF USING INTRAOPERATIVE NEUROMONITORING IN THYROID SURGERY.....51
- K. Ye. Vydrin, V. O. Poliakov, F. I. Kostev, Yu. M. Dekhtiar, M. V. Shostak  
CLINICAL MONITORING OF REFRACTORY INTERSTITIAL CYSTITIS DURING PHARMACOTHERAPY IN WOMEN.....55
- H. O. Babenia, O. V. Dienha, S. A. Shnaider  
CLINICAL AND FUNCTIONAL RATIONALE FOR THE USE OF WHITENING AND DESENSITIZING TOOTHPASTES IN MIDDLE-AGED ADULTS.....61
- P. V. Tanasiienko, R. A. Kozak  
TACTICS OF TWO-STAGE TREATMENT OF PERIPROSTHETIC INFECTION OF THE HIP JOINT.....65

## LITERATURE REVIEW

- M. H. Melnychenko, V. P. Buzovskyi, I. V. Yurchenko  
CONGENITAL HEART DEFECTS IN CHILDREN: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND CHALLENGES FOR THE HEALTHCARE SYSTEM.....70

## NEW METHODS AND TECHNOLOGIES

- V. V. Makarov, N. M. Babenko, M. V. Kumetchko, V. V. Komarchuk, S. B. Pavlov  
REGULATORY EFFECTS OF 660 NM PHOTOBIMODULATION IN WOUND HEALING: TOWARD PARAMETER OPTIMIZATION.....80

## **A CASE FROM MEDICAL PRACTICE**

- O. Ya. Grechanina, Ya. R. Grechanyyn, D. V. Shkolnikova, Yu. M. Kupriyanchuk, O. M. Klimova  
A CLINICAL CASE OF HOYERALL-HREIDARSSON SYNDROME MANIFESTING  
IN ADOLESCENCE.....85
- M. A. Korostashova, K. A. Tarianyk, A. I. Pankevych, A. M. Hohol, I. A. Kolisnyk, V. M. Novikov  
SYNERGISM OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT  
DYSFUNCTION AND MENINGIOMA. DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGES.....93

## **PHARMACOLOGY AND PHARMACY**

- V. O. Gelmboldt, L. M. Ognichenko, T. A. Sidelnykova, I. O. Shyshkin, V. E. Kuz'min  
ANALYSIS OF THE STRUCTURE INFLUENCE OF AMMONIUM HEXAFLUOROSILICATES  
ON THEIR ANTI-CARIES ACTIVITY.....99
- I. V. Vyshnytska, O. A. Stepanova, I. B. Pietkova, N. A. Sushchuk, A. I. Krylova  
REGULATORY FRAMEWORK FOR PHARMACEUTICAL DISTRIBUTION IN UKRAINE:  
HARMONIZATION WITH EU STANDARDS AND CHALLENGES OF IMPLEMENTATION.....108

UDC 616.314-77-06:616.311.2/.314.17-002-022.7:612.015.11

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-6-1>

*O. V. Marfian* <https://orcid.org/0009-0007-7782-8278>  
*A. Ye. Demkovych* <https://orcid.org/0000-0001-9823-4283>

## LIPID PEROXIDATION AND OXIDATIVE PROTEIN MODIFICATION IN EXPERIMENTAL PERIODONTITIS OF BACTERIAL-IMMUNE ORIGIN UNDER CONDITIONS OF METAL CROWN PLACEMENT (SERUM STUDY)

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

UDC 616.314-77-06:616.311.2/.314.17-002-022.7:612.015.11

**O. V. Marfian, A. Ye. Demkovych**

### LIPID PEROXIDATION AND OXIDATIVE PROTEIN MODIFICATION IN EXPERIMENTAL PERIODONTITIS OF BACTERIAL-IMMUNE ORIGIN UNDER CONDITIONS OF METAL CROWN PLACEMENT (SERUM STUDY)

*Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine*

Studying changes in oxidative stress accompanying the placement of fixed structures in periodontitis will allow for a deeper understanding of the mechanisms of the pathological process and its prevention.

**The aim of the work** was to investigate disturbances in oxidative metabolism and the accumulation of peroxidation products in experimental periodontitis of bacterial-immune origin and under conditions of metal crown fixation.

**Materials and methods.** Experimental periodontitis of bacterial-immune origin was induced in animals by injecting a suspension of microorganisms mixed with egg protein into the periodontal tissues. On the 30<sup>th</sup> day of inflammation, the levels of diene and triene conjugates, products of oxidative protein modification, thiobarbituric acid-reactive compounds, and nitric oxide metabolites in blood serum were assessed using biochemical methods, while considering the fixation of both stamped and cast crowns.

**Results and discussion.** The results of the study indicate that after fixation of metal crowns, the level of lipid peroxidation decreases compared to the group without prosthetics. However, cast crowns demonstrate a greater effect in reducing oxidative stress than stamped ones, which may be due to their better adaptation to periodontal tissues and a lower reaction of soft tissues to this alloy. Moreover, even with the application of cast crowns, the level of oxidative stress remains elevated compared to control animals, highlighting the necessity for further studies aimed at optimizing the effects of metal prosthetic structures on periodontal tissue condition.

**Conclusion.** The development of the inflammatory process in periodontitis is accompanied by an increase in the level of lipid peroxidation in the blood serum, which is a marker of oxidative stress. After fixation of metal crowns, the level of oxidative stress is partially reduced, and cast crowns have a greater effect in reducing the intensity of lipoperoxidation than stamped ones.

**Keywords:** prosthetics, stamped crowns, cast crowns, periodontitis, lipid peroxidation.

УДК 616.314-77-06:616.311.2/.314.17-002-022.7:612.015.11

**О. В. Марфіян, А. Є. Демкович**

### ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ОКИСНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ БАКТЕРІАЛЬНО-ІМУННОГО ГЕНЕЗУ ЗА УМОВ ВИКОРИСТАННЯ МЕТАЛЕВИХ КОРОНОК (ДОСЛІДЖЕННЯ СИРОВАТКИ КРОВІ)

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна*

У роботі досліджено пероксидне окиснення ліпідів та оксидативний статус при експериментальному пародонтиті бактеріально-імунного генезу у білих щурів. Визначали рівні дієнових і трієнових кон'югатів, продуктів окисної модифікації білків, тіобарбітуровоокисотно-активних сполук і метаболітів оксиду азоту у сироватці крові на 30-ту добу запалення з урахуванням фіксації штампованих і суцільнолитих коронок. Отримані результати характеризують особливості системної оксидативної відповіді організму при експериментальному пародонтиті бактеріально-імунного генезу та за умов використання металевих коронок. Встановлено, що при суцільнолитих коронках ліпопероксидація менш виражена, однак оксидативний стрес зберігається, що свідчить про триваюче ураження тканин.

**Ключові слова:** протезування, штамповані коронки, суцільнолиті коронки, пародонтит, пероксидне окиснення ліпідів.

© O. V. Marfian, A. Ye. Demkovych, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



### Introduction

One of the priority areas of modern dentistry is the improvement of existing and development of new methods of prevention and treatment of periodontitis [1]. Inflammatory lesions of the periodontal structures occupy a leading place among inflammatory diseases of the maxillofacial region and can negatively affect the effectiveness of orthopedic treatment of patients. The main role in the development of periodontitis is played by pathogenic microflora, in particular associations of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus hemolyticus*, the activity of which increases under conditions of reduced protective properties of the tissues of the oral cavity [2]. An important pathogenetic factor is the disruption of oxidative metabolism, among which the activation of lipid peroxidation is a key mechanism of cellular stress, which leads to damage to membranes at the cellular and subcellular levels [3].

Fixed orthopedic structures can be perceived by the body as foreign elements, causing the development of immuno-inflammatory reactions in the oral cavity. Studying changes in lipoperoxidation processes and manifestations of oxidative stress that accompany the placement of fixed structures made of different types of metal alloys against the background of periodontitis will allow a deeper understanding of the mechanisms of the pathological process and will become the basis for the development of effective preventive measures in the treatment of this category of dental patients [4].

**The aim of the work** was to investigate disturbances in oxidative metabolism and the accumulation of peroxidation products in experimental periodontitis of bacterial-immune origin and against the background of the placement of metal crowns.

### Materials and methods

The study was conducted on clinically healthy male white rats weighing 150–200 g, which were kept in vivarium conditions in compliance with sanitary and hygienic standards and requirements of good laboratory practice (GLP). The animals were randomly divided into four groups: Group I – intact animals (control, n = 10); Group II – rats with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day of the experiment (n = 8); Group III – rats with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day, in which stamped crowns were placed (n = 8); Group IV – animals with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day of the study, in which cast crowns were placed (n = 8). Within the framework of this experiment, the aim was to study changes in oxidative status precisely under the conditions of a combination of experimental periodontitis and the placement of orthopedic structures. The formation of separate groups without an inflammatory process or in combination with other concomitant pathologies may be the subject of further research.

To manufacture fixed orthopedic structures, impressions were first taken from the central incisors of the lower jaw using the silicone material “Speedex”. Crowns were manufactured using standard clinical and laboratory methods: stamped crowns were formed by stamping from standard sleeves from the manufacturer “Medtekhnik” (Ukraine) [5], and cast crowns were formed by casting using the cobalt-chromium alloy “Argeloy N.P. Supreme”

(“ARGEN”, USA) [6]. Orthopedic elements were designed in such a way as to avoid covering the occlusal surfaces of the teeth, with fixation of the structures simultaneously on both central incisors.

In experimental rats, a model of experimental periodontitis of bacterial-immune origin was created by injecting a suspension of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus hemolyticus*, prepared on the basis of egg white, into the periodontal tissues. Key structural elements of the cell wall of gram-positive bacteria – lipoteichoic acids, peptidoglycan and lipoproteins – activate the inflammatory response through toll-like receptors 2, which are involved in pathogen recognition and activation of the innate immune defense system. To enhance the immune response, animals were additionally administered complete Freund's adjuvant. Repeated administration on the 14<sup>th</sup> day of the experiment provided stable induction and transition of the process to a chronic form [7]. On the 30<sup>th</sup> day of the experiment, animals were euthanized under deep anesthesia with sodium thiopental in accordance with ethical standards, after which blood serum was collected for further analysis.

To determine the concentration of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS), the reaction between malondialdehyde and thiobarbituric acid was used, which in an acidic environment led to the formation of a colored complex. The assessment of the level of oxidative modification of proteins (OMP) in blood plasma was based on the ability of oxidized amino acid residues to interact with 2,4-dinitrophenylhydrazine (2,4-DNFH), resulting in the formation of 2,4-dinitrophenylhydrazones. Compounds with neutral aldehyde and ketone groups were recorded at 370 nm (OMP<sub>370</sub>), and derivatives with basic properties – at 430 nm (OMP<sub>430</sub>). Measurement of the optical density of the samples was carried out on a SF-46 spectrophotometer at the indicated wavelengths relative to the control sample. The concentration of diene and triene conjugates was determined by a method involving extraction of hydroperoxides with a heptane-isopropyl mixture followed by fixation of the absorption maximum: for diene conjugates (DC) – at 232 nm, and for triene conjugates (TC) – at 275 nm. The determination of the total level of nitric oxide metabolites, in particular nitrite anions (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), was carried out by a photometric method at a wavelength of 546 nm using a photoelectrocolorimeter [8].

All experimental manipulations were performed in accordance with the provisions of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 1986) and the “General Ethical Principles for the Conduct of Experiments on Animals” (Kyiv, 2001). The study was approved by the Bioethics Commission of Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (protocol No. 80 dated January 10, 2025).

The results were processed using nonparametric statistical methods in the STATISTICA 10.0 software environment (StatSoft, USA). Statistical analysis included the estimation of variation series by determining the arithmetic mean (M) and the standard error of the mean (m). For non-normally distributed data, the Mann-Whitney U test was used. Nonparametric indicators were also

taken into account, in particular the median (Me) and the interquartile range (25%; 75%), corresponding to the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles. The level of statistical significance for all types of analysis was set at  $p < 0.05$ .

**Research results and their discussion**

In the course of the conducted studies, it was found that during the development of the inflammatory process in the periodontal structures, recorded on the 30<sup>th</sup> day of the experiment, excessive accumulation of lipoperoxidation products was observed in the blood serum. This was confirmed by an increase in the concentration of diene conjugates (4.33-fold;  $p < 0.001$ ) and triene conjugates (3.79-fold;  $p < 0.001$ ) compared to the control group of experimental animals (Table 1, Fig. 1). In rats fitted with stamped crowns, on the 30<sup>th</sup> day of the pathological process, a decrease in the level of DC (1.11-fold;  $p < 0.001$ ) and TC (1.15-fold;  $p < 0.001$ ) in the blood serum was noted compared to the group of animals with periodontitis without fixation of metal structures. At the same time, these indicators remained significantly higher compared to the

intact group of animals (3.91-fold;  $p < 0.001$  and 3.30-fold;  $p < 0.001$ , respectively).

During further observation, on the 30<sup>th</sup> day of the development of the inflammatory process in periodontal tissues and after fixation of cast crowns, the concentration of diene conjugates in the blood serum exceeded the corresponding indicators of the control group 2.91-fold ( $p < 0.001$ ). At the same time, this indicator was 1.49-fold lower ( $p < 0.001$ ) compared to the level recorded in the same period in animals without prosthetics. When compared with rats fitted with stamped crowns, the level of this metabolite in the blood serum also turned out to be significantly lower – 1.34-fold ( $p < 0.001$ ).

The level of triene conjugates in animals with cast crowns changed in a similar way, but the decrease in their concentration in the blood serum was less pronounced – 1.15-fold ( $p < 0.001$ ) compared to the indicators on the 30<sup>th</sup> day without crowns. At the same time, an increase in this indicator was observed 2.54-fold ( $p < 0.001$ ) compared to the control group. When compared with the data of the group of animals with experimental periodontitis, which

Table 1

**Indicators of lipid peroxidation products in the blood serum of white rats with experimental periodontitis and under the condition of using crowns (M±m)**

Initial data and study design	Control. Intact animals	White rats with experimental periodontitis of bacterial-immune origin		
		Without prosthetics	Stamped crowns	Cast crowns
Experiment duration (days)	–	30	30	30
Number of animals	10	8	8	8
DC, cond. units/ml	1.42 ± 0.05	6.15 ± 0.12 $p_1 < 0.001$	5.55 ± 0.04 $p_1 < 0.001; p_2 < 0.001$	4.13 ± 0.04 $p_1 < 0.001; p_2 < 0.001; p_3 < 0.001$
TC, cond. units/ml	1.67 ± 0.06	6.33 ± 0.11 $p_1 < 0.001$	5.51 ± 0.06 $p_1 < 0.001; p_2 < 0.001$	4.24 ± 0.05 $p_1 < 0.001; p_2 < 0.001; p_3 < 0.001$
DC / TC	0.85 ± 0.02	0.97 ± 0.01 $p_1 < 0.001$	1.01 ± 0.01 $p_1 < 0.001; p_2 < 0.05$	0.98 ± 0.01 $p_1 < 0.001; p_2 > 0.05; p_3 > 0.05$
Thiobarbituric acid-reactive substances, μmol/l	0.58 ± 0.04	2.86 ± 0.12 $p_1 < 0.001$	2.14 ± 0.14 $p_1 < 0.001; p_2 < 0.01$	1.19 ± 0.05 $p_1 < 0.001; p_2 < 0.001; p_3 < 0.001$
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> +NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , μmol/l	0.553 ± 0.008	0.778 ± 0.007 $p_1 < 0.001$	0.700 ± 0.005 $p_1 < 0.001; p_2 < 0.01$	0.668 ± 0.006 $p_1 < 0.001; p_2 < 0.001; p_3 < 0.01$
OMP <sub>370</sub> , mmol/ml	0.231 ± 0.006	0.445 ± 0.008 $p_1 < 0.001$	0.260 ± 0.002 $p_1 < 0.01; p_2 < 0.001$	0.292 ± 0.006 $p_1 < 0.001; p_2 < 0.001; p_3 < 0.01$
OMP <sub>430</sub> , mmol/ml	0.270 ± 0.006	0.463 ± 0.004 $p_1 < 0.001$	0.311 ± 0.004 $p_1 < 0.001; p_2 < 0.01$	0.298 ± 0.002 $p_1 < 0.001; p_2 < 0.001; p_3 < 0.05$
OMP <sub>370</sub> / OMP <sub>430</sub>	0.86 ± 0.02	0.96 ± 0.02 $p_1 < 0.01$	0.84 ± 0.02 $p_1 > 0.05; p_2 < 0.01$	0.98 ± 0.02 $p_1 < 0.01; p_2 > 0.05; p_3 < 0.01$

Note:  $p_1$  – significance of differences relative to control animals;  $p_2$  – significance of differences relative to animals with experimental periodontitis on the 30<sup>th</sup> day without the placement of crowns;  $p_3$  – significance of differences relative to animals with experimental periodontitis on the 30<sup>th</sup> day with stamped crowns.

## ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

stamped crowns were placed, the level of triene conjugates was 1.30-fold lower ( $p < 0.001$ ).

Analysis of the ratio of DC/TC content in blood serum showed that this indicator significantly increased on the 30<sup>th</sup> day of the periodontitis study both in the group without prosthetics and in animals with metal stamped and cast crowns –1.14-fold ( $p < 0.001$ ), 1.19-fold ( $p < 0.001$ ) and 1.15-fold ( $p < 0.001$ ), respectively, compared with the control group. In addition, on the 30<sup>th</sup> day of the inflammatory process in animals with stamped structures this indicator exceeded the level of the group without prosthetics 1.04-fold ( $p < 0.05$ ).

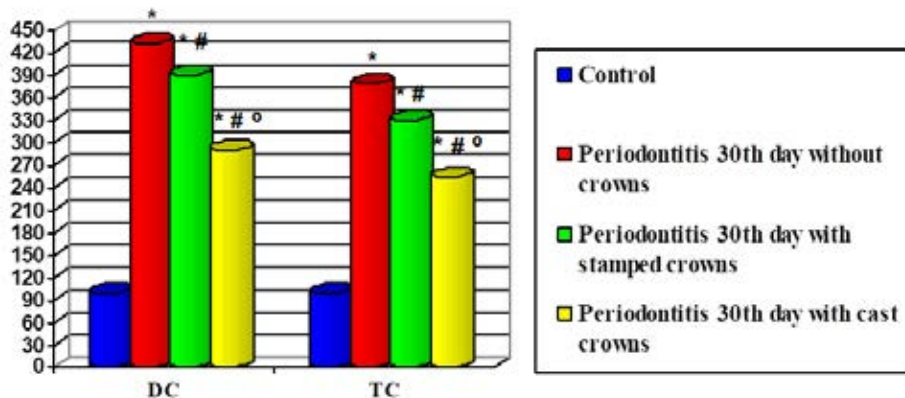
When analyzing this ratio in rats with cast crowns compared to the indicators of animals without prosthetics and with stamped structures, no statistically significant differences were found ( $p < 0.05$ ).

When studying the main indicator of the level of lipid peroxidation – the content of TBARS – significant changes were found (see Table 1). In particular, it was found that on the 30<sup>th</sup> day of the development of experimental periodon-

titis, this indicator in the blood serum exceeded the value of the control group 4.93-fold ( $p < 0.001$ ).

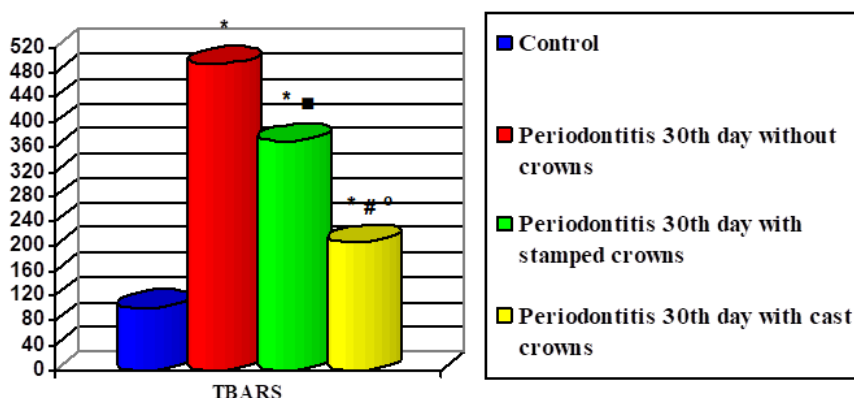
On the 30<sup>th</sup> day of the development of periodontal inflammation of bacterial-immune origin against the background of prosthetics with stamped crowns, a decrease in the level of TBARS (1.34-fold;  $p < 0.01$ ) in the blood serum was observed compared to the group of animals without prosthetics. However, this indicator remained elevated relative to the intact group (3.69-fold;  $p < 0.001$ ), which indicates a significant activation of free radical processes of lipid oxidation during the formation of inflammation.

Studies conducted on animals with cast crowns revealed that the level of TBARS in the blood serum decreased (1.34-fold;  $p < 0.001$  and 1.80-fold;  $p < 0.001$ ) compared to the groups with experimental periodontitis without prosthetics and with stamped structures, respectively. However, the concentration of these products in the group with cast crowns was higher (2.05-fold;  $p < 0.001$ ) compared to intact white rats (Fig. 2).



**Fig. 1. Changes in the content of lipid peroxidation products in blood serum under conditions of experimental periodontitis development and placement of crowns (in % of control)**

Notes: \* – significance of differences relative to intact animals ( $p < 0.001$ ); # – significance of differences relative to animals with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day without prosthetics ( $p < 0.001$ ); ° – significance of differences relative to animals with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day with stamped crowns ( $p < 0.001$ )



**Fig. 2. Changes in the content of thiobarbituric acid-reactive substances in blood serum under conditions of experimental periodontitis development and placement of crowns (in % of control)**

Notes: \* – significance of differences relative to intact animals ( $p < 0.001$ ); # – significance of differences relative to animals with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day without prosthetics ( $p < 0.001$ ); ■ – significance of differences relative to animals with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day without prosthetics ( $p < 0.01$ ); ° – significance of differences relative to animals with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day with stamped crowns ( $p < 0.001$ ).

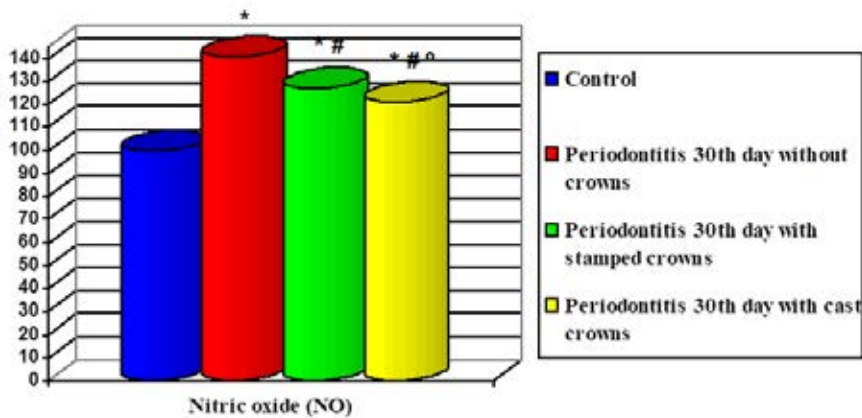
In this study, on the 30<sup>th</sup> day of the development of the inflammatory process in the periodontal structures, an increase in the concentration of nitric oxide (NO) metabolites (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> + NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) in the blood serum was recorded. These compounds belong to unstable products of free radical oxidation, and their level exceeded the indicators of the intact group 1.41-fold (p<0.001) (table).

In animals that had stamped and cast structures against the background of periodontitis of bacterial-immune origin, compared with the group without prosthetics, this indicator acquired the opposite direction of changes, i.e. began to decrease – 1.11-fold (p<0.001) and 1.17-fold (p<0.001), respectively. However, the results obtained in rats with metal crowns were increased relative to the control indicators. With stamped ones – 1.27-fold (p<0.001), with cast ones – 1.21-fold (p<0.001) (Fig. 3).

Analyzing the dynamics of the content of nitric oxide (NO) metabolism products in the blood serum of experi-

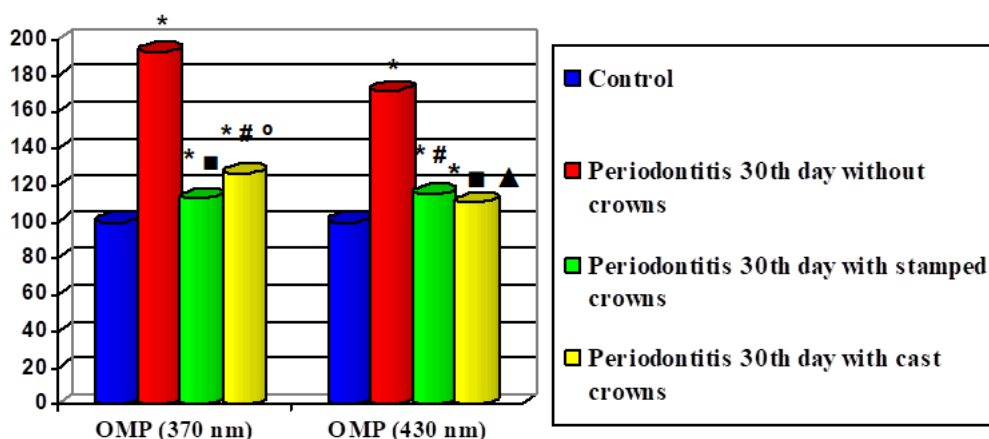
mental animals with periodontitis and various types of metal crowns, it should be noted that its level in animals with cast crowns was significantly, but slightly lower (1.05-fold; p<0.01).

The results obtained indicate that the level of products of oxidative modification of neutral proteins (OMP<sub>370</sub>) on the 30<sup>th</sup> day of periodontitis development increased 1.93-fold (p<0.001) in the group of animals without prosthetics, 1.13-fold (p<0.01) when using stamped crowns and 1.26-fold (p<0.001) when fixing cast crowns, compared to intact animals (table). It is worth noting that in animals that underwent prosthetics, the level of OMP<sub>370</sub> in the blood serum was lower compared to the group without prosthetics: when using stamped crowns – 1.71-fold (p<0.001), and when cementing cast crowns – 1.52-fold (p<0.001), which may indicate a certain influence of metal structures on the course of oxidative stress (Fig. 4).



**Fig. 3. Changes in the content of nitric oxide (NO) in blood serum under the conditions of experimental periodontitis development and the placement of crowns (in % of control)**

Notes: \* – significance of differences relative to intact animals (p<0.001); # – significance of differences relative to animals with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day without prosthetics (p<0.001); ° – significance of differences relative to animals with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day with stamped crowns (p<0.01)



**Fig. 4. Changes in the content of OMP in blood serum under the conditions of experimental periodontitis and the placement of crowns (in % of control)**

Notes: \* – significance of differences relative to intact animals (p<0.001); # – significance of differences relative to animals with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day without prosthetics (p<0.001); ■ – significance of differences relative to animals with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day without prosthetics (p<0.01); ° – significance of differences relative to animals with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day with stamped crowns (p<0.01); ▲ – significance of differences relative to animals with periodontitis on the 30<sup>th</sup> day with stamped crowns (p<0.05).

When analyzing the level of aldehyde and ketone derivatives on the 30<sup>th</sup> day of the development of experimental periodontitis and after prosthetics, their increase was found to be 1.12-fold ( $p < 0.01$ ) in animals with cast crowns, which may indicate the activation of oxidative processes in these conditions.

On the 30<sup>th</sup> day of periodontitis, an increase in the serum of products of oxidative modification of proteins of a basic nature ( $OMP_{430}$ ) was also observed (1.72-fold;  $p < 0.001$ ) compared to the intact group. When studying the effect of stamped structures, this indicator changed in the opposite direction, that is, it began to decrease (1.49-fold;  $p < 0.001$ ), compared to the indicators of rats without crowns, but remained higher compared to the intact group of animals (1.15-fold;  $p < 0.001$ ) (Fig. 4).

When assessing the impact of cast prosthetics, a similar decrease in this indicator was observed – 1.55-fold ( $p < 0.001$ ) compared to animals without prostheses. At the same time, its level remained elevated relative to the intact group (1.10-fold;  $p < 0.01$ ).

A comparative analysis of two types of metal crowns showed that in animals with cast structures this indicator was 1.04-fold lower ( $p < 0.05$ ) compared to the group with stamped crowns. This may indicate a certain advantage of cast prosthetics in reducing the intensity of oxidative stress in conditions of periodontitis.

When determining the ratio of aldehyde and ketone derivatives of neutral and basic nature in blood serum, it was found that on the 30<sup>th</sup> day of the course of experimental periodontitis, an increase in its content was observed relative to the control in the groups without prosthetics and with cast crowns (1.12-fold ( $p < 0.01$ ) and 1.14-fold ( $p < 0.01$ ), respectively). Compared with the results obtained after fixation of stamped structures, this ratio decreased, but these changes were not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

However, comparing  $OMP_{370} / OMP_{430}$  in animals with periodontitis without crowns and with stamped structures, it turned out that the indicator decreased (1.14-fold;  $p < 0.01$ ). At the same time, when comparing the ratio between the groups of animals without prosthetics and with cast crowns, the changes were statistically insignificant ( $p > 0.05$ ).

When comparing this ratio of  $OMP_{370} / OMP_{430}$  in animals of the third and fourth experimental groups with each other, an increase 1.14-fold ( $p < 0.01$ ) of the indicators obtained in periodontitis of bacterial-immune origin was established, provided that cast structures were fixed.

The chronic course of periodontitis is associated with persistent immunological changes, in particular, an imbalance in the system of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, activation of neutrophils and macrophages [9; 10], which, in turn, causes excessive formation of reactive oxygen species, stimulates lipoperoxidation processes and leads to the development of systemic oxidative stress, which is one of the key pathogenetic mechanisms of periodontal tissue damage [11].

The results obtained indicate that the placement of metal crowns in periodontitis partially reduces the intensity of oxidative stress, which is manifested by a less pronounced accumulation of lipoperoxidation products, in

particular diene and triene conjugates. A decrease in the level of these metabolites in the blood serum of animals with prosthetic teeth indicates the potential impact of metal structures on the course of the inflammatory process and the balance of the oxidant-antioxidant system [12]. At the same time, although the fixation of crowns contributes to a decrease in the intensity of lipoperoxidation compared to the group without prosthetics, the level of oxidative stress remains elevated relative to intact animals, which indicates an ongoing pathological process [13].

The DC/TC ratio reflects the degree of lipid peroxidation intensity and the balance between primary and final products of lipoperoxidation, which is a marker of oxidative stress [14]. An increase in this indicator in the conditions of periodontitis indicates an increased accumulation of early oxidation products, which may indicate insufficient activity of the antioxidant system and progression of the inflammatory process [15]. An increase in the level of TBARS in the blood serum on the 30<sup>th</sup> day of periodontitis indicates an activation of lipid peroxidation, which is a marker of oxidative stress that accompanies the inflammatory process [16]. Inflammation in periodontal tissues can cause the formation of free radicals that activate lipoperoxidation processes [17].

The results of the study indicate that the presence of any type of metal crowns reduces the level of lipid peroxidation compared to the group without prosthetics. However, cast crowns demonstrate a greater effect in reducing oxidative stress than stamped ones, which may be due to their better adaptation to periodontal tissues and a reduced risk of mechanical irritation. At the same time, even when using cast crowns, the level of TBARS remains higher than in control animals, which indicates the need for further research on optimizing the impact of prosthetic structures on the condition of periodontal tissues.

The increased level of nitric oxide (NO) metabolites ( $NO_2^- + NO_3^-$ ) in the blood serum indicates an increase in free radical oxidation processes, which is a typical reaction of the body to inflammation. Nitric oxide (NO) performs a dual role: on the one hand, it has a vasodilating and regulatory effect; on the other hand, in excessive concentrations it promotes the formation of peroxynitrite, which damages cellular structures and enhances the course of the inflammatory process [18].

One of the key indicators of the balance of free radical processes is the formation of oxidative modification of proteins, which causes the activation of proteolysis in proteasomes and promotes the development of alternative changes in the inflammation zone [19]. Oxidation of amino acid residues in protein molecules leads to structural transformations, manifested by fragmentation, aggregation and increased sensitivity to proteolytic cleavage. Unlike lipid peroxides, OMP products are characterized by greater stability and are rapidly metabolized under the influence of low-molecular antioxidants and peroxidases, which plays an important role in the regulation of oxidative stress in the body [20].

The results obtained indicate that in periodontitis without prosthetics and with the fixation of cast

crowns, an increase in the level of aldehyde and ketone-derived products of oxidative modification of proteins is observed. This may indicate the activation of oxidation processes in the body, which are indicators of inflammatory changes. The decrease in the ratio between aldehyde and ketone derivatives when using stamped structures, on the contrary, is not statistically significant, which may indicate a less pronounced oxidative activity compared to cast crowns.

It should be noted that the study focused on assessing the systemic oxidative response of the body, particularly in blood serum. The study of lipid peroxidation and antioxidant defense indicators directly in periodontal tissues may be a promising direction for further research.

### Conclusions

1. The development of the inflammatory process in periodontitis of bacterial-immune origin is accompanied by an increase in the level of lipid peroxidation in the blood serum, which is a marker of oxidative stress. Lipid oxidation indicators, in particular diene and triene conjugates, significantly increase compared to control

groups. This process is characteristic of inflammatory changes in periodontal tissues and indicates increased oxidative stress.

2. After fixation of metal crowns, the level of oxidative stress is partially reduced, in particular, the number of lipoperoxidation products is reduced compared to the group without prosthetics. The results obtained indicate less pronounced manifestations of lipoperoxidation when using full-cast crowns compared to stamped ones, however, the preservation of signs of oxidative stress indicates a possible additional influence of orthopedic structures on the course of the inflammatory process.

### Formatting of funding sources

This research did not receive dedicated funding from public, commercial, or nonprofit organizations.

### Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

### Ethical statement

All authors declare that ethical approval was obtained for this experimental study.

## BIBLIOGRAPHY

- Bandrivsky Yu, Bandrivska O, Bandrivska N, Bedenyuk O, Piasetska L, Dutko K. The effect of complex treatment on some hematological and hemostasiological indicators during the treatment of generalized periodontitis in patients with different blood group affiliation. *Pharmacia*. 2022;69(4):1027–1033. doi: 10.3897/pharmacia.69.e87118.
- Demkovich A, Rubas L, Luchynskiy V, Luchynska Y, Stoikeych H, Machogan V. Changes of ultrastructural organization in periodontal complex components in experimental periodontitis and its correction with quercetin. *Pharmacia*. 2022;69(2):563–569. doi: 10.3897/pharmacia.69.e82128.
- Hasiuk P, Korobeinikova Y, Vorobets A, et al. Comparative assessment of the state of bone resorption in patients with chronic generalized periodontitis according to orthopantomogram and cone-beam computed tomography. *Pol Merkur Lekarski*. 2021;49(292):391–393. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464370/>.
- Hasiuk P, Kindiy V, Radchuk V, Kindiy D, Dzetsiukh T, Korol D. Characteristics of metal alloys properties for dental casting after their repeated remelting. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;74(10):2423–2427. doi: 10.36740/WLek202110111.
- Agrawal H. Stainless steel crown: A review article. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2020;14(4):9929–9932. doi: 10.37506/ijfimt.v14i4.13169.
- Haraguchi M, Towithelertkul C, Ali IE, Han X, Sumita YI. An indirect-direct technique with hot water for fabricating a cast metal crown under an existing removable partial denture. *J Prosthet Dent*. 2022;14:S0022–3913(22)00491-7. PMID: 36115708. doi: 10.1016/j.prosdent.2022.08.007.
- Demkovich A, Shcherba V, Yaremchuk O, Stoikeych H, Machogan V, Luchynskiy V. Effects of flavonol quercetin on syndrome of endogenous intoxication in experimental periodontitis. *Pharmacia*. 2021;68(3):627–632. doi: 10.3897/pharmacia.68.e67341.
- Rytsyk O, Soroka Y, Shepet I, et al. Experimental evaluation of the effectiveness of resveratrol as an antioxidant in colon cancer prevention. *Natural Product Communications*. 2020;15(6):1–6. doi: 10.1177/1934578X20932742.
- Bandrivsky YuL, Bilan VO, Bandrivska OO, Malko NV, Krupei VJa. Local oral immunity and psycho-emotional state in military personnel with chronic gingivitis. *Romanian Journal of Stomatology*. 2024;70(4):388–394. Available from: [https://rjs.com.ro/articles/2024.4/RJS\\_2024\\_4\\_Art-15.pdf](https://rjs.com.ro/articles/2024.4/RJS_2024_4_Art-15.pdf).
- Marfiian OV, Demkovich AYe, Bondarenko YuI, Yaremchuk OZ. Modern views on the etiology and role of microbial persistence in the development of inflammatory processes in the periodontal complex (review). *Medicni perspektivi*. 2024;29(3):27–35. doi: 10.26641/2307-0404.2024.3.313482.
- Balitska OYu, Hasiuk PA, Piasetska LV, Dzetsiukh TI, Vorobets AB, Rosolovska SO. Functional state of the antioxidant defense system in the blood serum of patients with generalized periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *Clinical and preventive medicine*. 2024;38(8):46–52. doi: 10.31612/2616-4868.8.2024.05.
- Yoshikawa T, You F. Oxidative stress and bio-regulation. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25(6):3360. doi: 10.3390/ijms25063360.
- Patil RT, Dhadse PV, Salián SS, Punse SD. Role of oxidative stress in periodontal diseases. *Cureus*. 2024;16(5):60779. doi: 10.7759/cureus.60779.
- Bodnar PY, Klishch IM, Bodnar YY, Bodnar TV, Soroka YV. The state of lipid peroxidation and antioxidant protection in experimental neoplastic intoxication. *Medical and Clinical Chemistry*, 2021;23(2):22–27. (In Ukrainian). doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12234.
- Díaz CM, Bullon B, Ruiz-Salmerón RJ, et al. Molecular inflammation and oxidative stress are shared mechanisms involved in both myocardial infarction and periodontitis. *J. Periodontal. Res*. 2020;55(4):519–528. doi: 10.1111/jre.12739.

16. Pyndus VB, Makarenko OA, Pyndus TO, Anisimov MV, Tarasenko IY. Experimental evaluation of biochemical markers of rat oral mucosa against the background of modeling peroxide periodontitis and treatment-prevention measures. *Odes'kij medicnij zurnal*. 2024;1(186):9–12. (In Ukrainian). doi: 10.32782/2226-2008-2024-1-1.
17. Chen M, Cai W, Zhao S, et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic peri-odontitis: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2019;46(6):608–622. doi: 10.1111/jcpe.13112.
18. Poulidou C, Piperi C. Advances of oxidative stress impact in periodontitis: biomarkers and effective targeting options. *Curr. Med. Chem.* 2024;31(38):6187–6203. doi: 10.2174/0109298673297545240507091410.
19. Tuharov Yu, Dvorshchenko K. Oxidative modification of proteins in blood plasma of patients with osteoarthritis after SARS-CoV2 infection. *Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv. Biology.* 2024;97(2):22–27. (In Ukrainian). doi: 10.17721/1728.2748.2024.97.22-27.
20. Lisetska IS, Rozhko MM. The influence of smoking on indicators of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins in the oral fluid in teenagers and young adults. *Art of Medicine.* 2023;1(25):44–47. (In Ukrainian). Available from: <https://paper.researchbib.com/view/paper/377728>.

Надійшла до редакції 21.04.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування [detkovushae@tdmu.edu.ua](mailto:detkovushae@tdmu.edu.ua)

UDC 615.213: 616.13-018.74

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-6-2>M. P. Pervak <https://orcid.org/0000-0002-0360-5756>**PENTYLENETETRAZOL (PTZ)-INDUCED CHRONIC EPILEPTIC SYNDROME AS A MODEL FOR LIPID METABOLISM IMPAIRMENT AND STEATOHEPATITIS**

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 615.213: 616.13-018.74

M. P. Pervak

**PENTYLENETETRAZOL (PTZ)-INDUCED CHRONIC EPILEPTIC SYNDROME AS A MODEL FOR LIPID METABOLISM IMPAIRMENT AND STEATOHEPATITIS***Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine***Background.** The pathogenesis of chronic epilepsy is associated with the impairment of lipid metabolism and affects the liver.**The study aimed** at investigating the serum lipid profile and liver histomorphology in a rat model of PTZ-induced kindling following the administration of rapamycin and pioglitazone.**Material and methods.** Kindling was induced by repeated PTZ administration for three weeks; pioglitazone and rapamycin were administered during the last ten days. Total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL levels were measured colorimetrically.**Results and discussion.** PTZ kindling caused dyslipidemia (elevated cholesterol, triglycerides, LDL; lowered HDL) and histological signs of steatohepatitis, including activated Kupffer cells.

Combined treatment with pioglitazone and rapamycin was most effective in correcting the lipid profile and reducing heightened levels of cholesterol. The combination's effect on cholesterol reduction significantly exceeded that of either drug administered separately (by 14.8% and 22.5%, respectively). Compared to untreated kindled animals, the combined therapy reduced triglycerides by 18.7% and LDL by 18.1%, while increasing HDL levels by 39.1%.

While the density of Kupffer cells exceeded that of the control group by 24.5% it was diminished by 20.3% compared with kindled animals after treatment with rapamycin and pioglitazone.

**Conclusion.** Fully developed PTZ kindling in rats leads to dyslipidemia and histological signs of steatohepatitis. Combined treatment with pioglitazone and rapamycin effectively prevented these disturbances while retarding seizure development, suggesting the model's relevance for studying the pathogenesis of steatohepatitis and metabolic syndrome.**Keywords:** chronic epileptic syndrome, dyslipidemia, steatohepatitis, metabolic syndrome, morphological changes.

УДК 615.213: 616.13-018.74

М. П. Первак

**ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛ (ПТЗ)-ІНДУКОВАНИЙ ХРОНІЧНИЙ ЕПІЛЕПТИЧНИЙ СИНДРОМ ЯК МОДЕЛЬ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ ТА РОЗВИТКУ СТЕАТОГЕПАТИТУ***Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Метою дослідження було вивчення вмісту ліпідів та гістоморфологічних характеристик печінки шурів на моделі пентиленететразолу (ПТЗ)-індукованого кіндлінгу за умов застосування рапаміцину та піоглітазону. Встановлено, що розвинений ПТЗ-провокований судомний синдром супроводжується дисліпідемією: зростанням вмісту холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ та зниженням рівня ЛПВЩ у сироватці крові. Гістоморфологічно виявлено активацію клітин Купфера та накопичення мікроезидкул у цитоплазмі гепатоцитів, що є свідченням розвитку стеатогепатиту. Застосування піоглітазону та рапаміцину попереджало розвиток розладів ліпідного обміну та гістоморфологічних порушень у печінці. Ці ефекти супроводжувалися гальмуванням динаміки формування розвинених кіндлінгових проявів.

**Ключові слова:** хронічний епілептичний синдром, дисліпідемія, стеатогепатит, метаболічний синдром, морфологічні зміни.**Introduction**

Epilepsy represents one of the most debilitating neurological disorders. Its pathogenesis involves complex disruptions across all metabolic pathways supporting the nervous system, as well as systemic effects on various organs. Notably, lipid metabolism plays a pivotal role in this process, as its dysregulation is known to significantly enhance seizure susceptibility [1; 2].

Current evidence suggests that circulating blood cholesterol critically influences the balance of cholesterol

synthesis and metabolism within brain tissue, thereby modulating neuronal excitability [3]. The primary enzyme responsible for cholesterol metabolism in the brain is cholesterol 24-hydroxylase (CH24H). It converts cholesterol into 24S-hydroxycholesterol (24HC), a potent allosteric modulator of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. Furthermore, 24HC can stimulate glutamate release via tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ). Dysregulation of this pathway may lead to the accumulation of excitatory amino acids, pathological neuronal hyperexcitability, and subsequent epileptogenesis. Consequently, CH24H inhibitors are being investigated as a novel class of antiepileptic agents [4]. Statins, which lower systemic cholesterol [5], have also demonstrated anticonvulsant properties. Specifically, in the pentylenetetrazol (PTZ)-induced kindling model, atorvastatin has been shown to

© M. P. Pervak, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



delay the development of kindled seizure reactions [5]. The functional state of the liver parenchyma is critical in regulating lipid metabolism. Liver dysfunction is often accompanied by oxidative stress-induced inflammation and hepatocyte degeneration. In rats with developed PTZ-induced kindling, a significant (more than fourfold) increase in serum alanine and aspartate aminotransferase levels has been observed alongside elevated TNF- $\alpha$  concentrations [6].

Pharmacological agents that modulate lipid metabolism, such as the mTOR receptors inhibitor rapamycin, also exhibit anticonvulsant effects [7]. Prolonged administration of rapamycin (0.8 mg/kg daily) has shown hepatoprotective activity in non-alcoholic fatty liver disease models induced by high-calorie diets, likely through the regulation of bile secretion and glycerophospholipid metabolism [8]. Similarly, pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) agonist, effectively corrects lipid profiles [9]. Recent studies have indicated a synergistic effect of pioglitazone and rapamycin in alleviating comorbid behavioral disorders, such as anxiety and depression, in PTZ-kindled rats [10], as well as reducing seizure manifestations [7].

Despite these findings, the roles of mTOR- and PPAR- $\gamma$ -dependent mechanisms in the pathogenesis of hepatic dysfunction and the potential for pharmacological correction of lipid metabolism in chronic epileptic syndromes remain insufficiently explored.

**The aim of this study** was to investigate the lipid profile – cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL), and the histomorphological characteristics of the liver in rats with developed PTZ-induced kindling under conditions of rapamycin and pioglitazone administration.

### Materials and Methods

The study was conducted on 38 sexually mature Wistar rats (three months old). The animals were housed in the standard vivarium conditions of Odesa National Medical University at a constant temperature of 23 °C, 60% humidity, and a 12-hour light/dark cycle, with ad libitum access to water and a standard diet.

All procedures were performed in strict accordance with the NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and the Helsinki Declaration (Directive 86/609/EEC). The study protocol was approved by the Bioethics Committee of Odesa National Medical University (Protocol No. 1, 14.03.2022).

**Chronic epilepsy model** was induced via the PTZ-kindling model as previously described [11]. Pentylentetrazol (P6500, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) was dissolved in 0.9% NaCl freshly prepared and administered intraperitoneally (i.p.) at a dose of 35.0 mg/kg for 21 consecutive days.

Control rats received i.p. injections of 0.9% saline. After each injection, rats were placed alone in an isolated transparent cage and the severity of seizures was assessed for 30 minutes using a six-point scale [11].

The experimental groups were formed as follows:

- Intact Control (n = 8);
- PTZ-Kindling (35.0 mg/kg i.p., 21 days; n = 9);

- PTZ + Pioglitazone (Lilly S.A., Spain, 50.0 mg/kg i.p.; n = 7);

- PTZ + Rapamycin (Pfizer, USA, 1.0 mg/kg i.p.; n = 7);

- PTZ + Pioglitazone + Rapamycin (n = 7).

The test drugs, dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) (volume 0.2–0.3 ml), were administered from day 10 to day 21, 60 minutes prior to PTZ injection.

### Biochemical Analysis

Twelve hours after the final PTZ administration, rats were anesthetized with thiopental (60.0 mg/kg i.p.), and blood was collected via cardiac puncture. Serum levels of total cholesterol, triglycerides, HDL, and LDL were measured colorimetrically at a wavelength of 520 nm [12]. LDL and HDL fractions were determined using polyethylene glycol precipitation and expressed in mg/dL [12].

### Histomorphological Examination

Liver tissue was collected immediately after exsanguination and fixed in a 10.0% formalin solution. After three weeks, paraffin blocks were prepared, and 5  $\mu$ m sections were stained with hematoxylin and eosin (H&E).

Images were captured using an Olympus BX53 light microscope and the EVOS® FL Auto Imaging System (Life Technologies, Ltd.) and were analyzed visually. Image segmentation and quantitative cytomorphological assessment were performed using open options of Image-J and HALO® (Indica Lab., USA) software.

**Statistical Analysis.** Data were analyzed using SPSS v. 21.0 (Chicago, IL, USA). Seizure severity was compared using the Kruskal-Wallis test followed by Dunn's post-hoc test. Biochemical parameters were analyzed via one-way ANOVA and the Newman-Keuls test. Differences in Kupffer cell count were assessed using an unpaired Student's t-test. Statistical significance was set at  $P < 0.05$ . Results are presented as Mean  $\pm$  Standard Deviation ( $M \pm SD$ ) or Mean  $\pm$  Standard Error ( $M \pm SEM$ ).

### Research results and their discussion

Seizure activity in the groups treated with pioglitazone and rapamycin was significantly lower than in untreated PTZ-kindled rats ( $H(4,37) = 10.74$ ,  $P = 0.013$ ; Fig. 1).

Specifically, in the rapamycin group (1.0 mg/kg, i.p.), generalized seizures were prevented in 3 out of 7 rats, with a significant reduction in overall seizure severity compared with the kindled control ( $P = 0.036$ ). Combined treatment with pioglitazone (50.0 mg/kg, i.p.) and rapamycin (1.0 mg/kg i.p.) was even more effective, preventing generalized seizures in 5 out of 7 rats ( $P = 0.0015$ ).

Serum cholesterol levels varied significantly across the experimental groups  $F(4,37) = 18.66$ ,  $P < 0.0001$  (Table 1). In PTZ-kindled rats, cholesterol levels were 38.7% higher than in the intact control ( $P < 0.05$ ), and statistically higher cholesterol levels were determined in all groups using pharmacological agents. Pioglitazone monotherapy reduced cholesterol levels by 15.2% compared with kindled rats ( $P < 0.05$ ), while the combination of pioglitazone and rapamycin resulted in a 27.7% reduction ( $P < 0.05$ ). Notably, the combined therapy showed superior efficacy compared with either pioglitazone or rapamycin monotherapy, with additional reductions of 14.8% ( $P < 0.05$ ) and 22.5% ( $P < 0.05$ ), respectively.

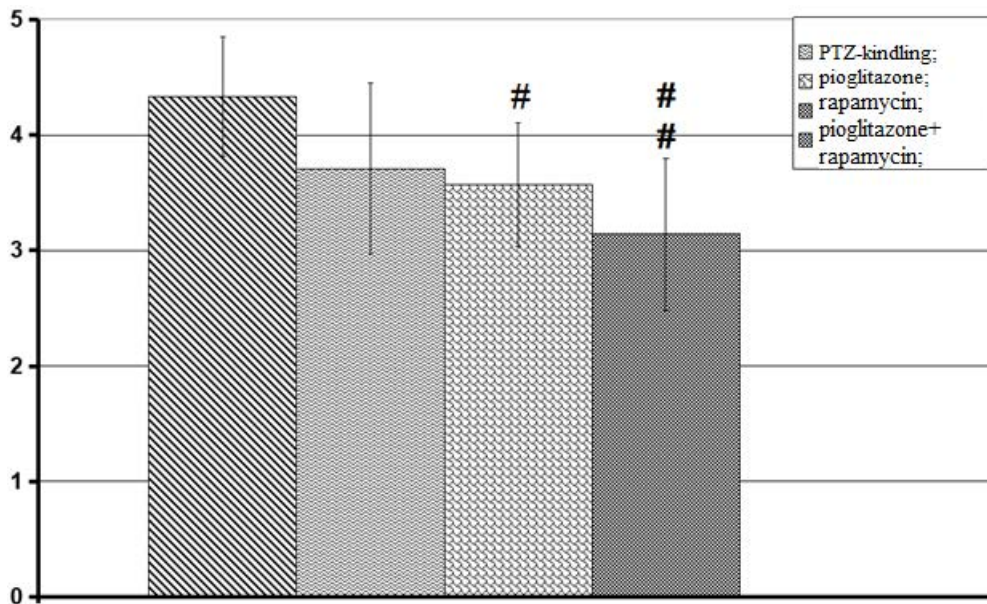


Fig. 1. Seizure severity during course administration of pioglitazone and rapamycin in kindled rats

Notes: on the ordinate axis – seizures severity (scores). # –  $P < 0.05$ ; ## –  $P < 0.01$  (Kruskal Wallis + Dunn’s test) compared with the group of kindled rats.

Table 1

Effect of pioglitazone and rapamycin on serum lipid levels in rats with PTZ-induced kindling (M + SD)

	Control (n = 8)	PTZ kindling (n = 9)	Pioglitazone (50.0 mg/kg, i.p.) (n = 7)	Rapamycin (1.0 mg/kg, i.p.) (n = 7)	Pioglitazone + rapamycin (n = 7)
Cholesterol (mg/dL)	97.70 ± 11.24	159.44 ± 20.2*	135.3 ± 15.39*##	148.85 ± 18.64*	115.3 ± 14.6*##
Triglycerides (mg/dL)	102.60 ± 8.33	130.37 ± 13.03*	119.02 ± 10.69*	113.3 ± 13.75#	106.01 ± 9.1#
HDL (mg/dL)	46.02 ± 5.18	29.37 ± 3.95*	33.65 ± 5.63*	35.69 ± 4.97*	40.86 ± 6.77#
LDL (mg/dL)	28.77 ± 2.80	42.44 ± 6.88*	38.07 ± 4.94*	36.34 ± 5.78*	34.75 ± 5.54*##

Notes: \* –  $P < 0.05$  compared with the control group; # –  $P < 0.05$  compared with the PTZ-induced kindling group (one-way ANOVA followed by the Newman–Keuls test).

Differences in triglyceride content in the groups were significant at  $F(4.37) = 8.04, P < 0.0001$ . In rats with PTZ-kindling, their level exceeded the control value by 21.3% ( $P < 0.05$ ). Rapamycin monotherapy lowered these levels by 13.1% ( $P < 0.05$ ), while combined administration with pioglitazone led to an 18.7% reduction ( $P < 0.05$ ).

HDL levels showed marked variations in groups at  $F(4.37) = 12.18, P < 0.0001$ . Kindled rats exhibited a 36.2% decrease in HDL compared with the control ( $P < 0.05$ ). Combined treatment significantly restored HDL levels, showing a 39.1% increase over kindled rats ( $P < 0.05$ ) and there were no significant differences from the control ( $P > 0.05$ ). Furthermore, this effect was 28.1% greater than that observed with pioglitazone alone ( $P < 0.05$ ).

LDL levels were significantly higher in kindled rats (by 32.2%) compared with the control ( $F(4.37) = 7.11, P < 0.0001$ ). Combination therapy of pioglitazone and rapamycin reduced LDL levels by 18.1% compared with untreated kindled animals ( $P < 0.05$ ), though they remained 17.2% higher than in the intact control ( $P < 0.05$ ) (Table 1).

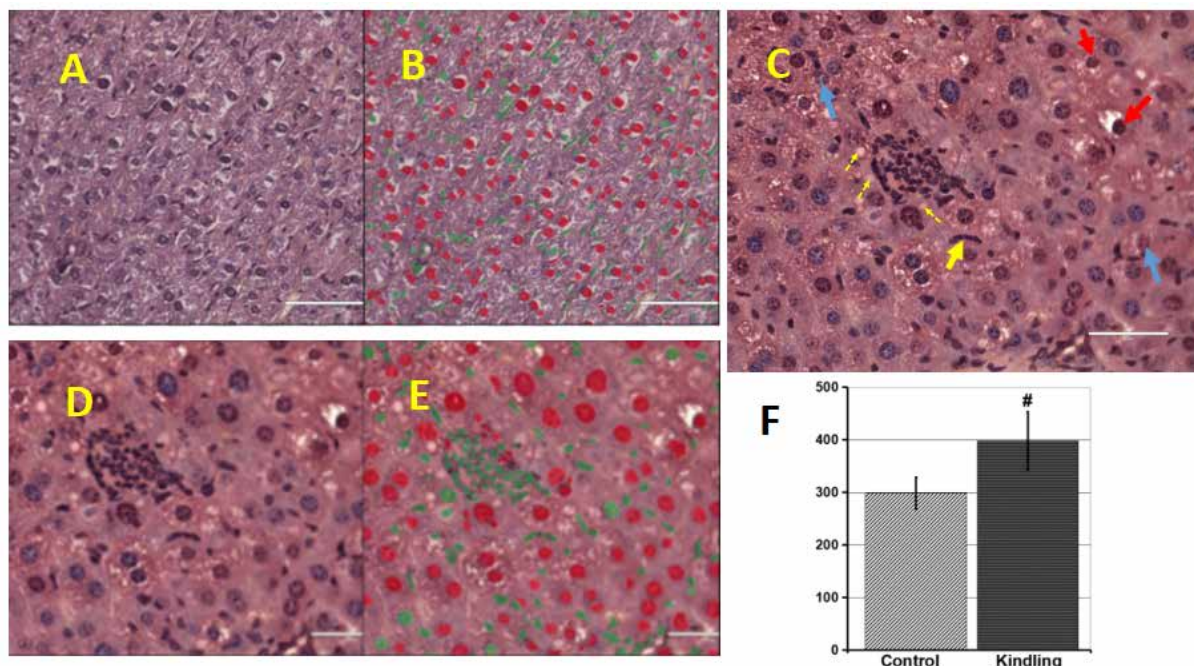
The control group showed preserved hepatic cord structure with no signs of dystrophy or focal infiltration (Fig. 2 A, B). Conversely, PTZ-kindled rats displayed

activated Kupffer cells forming infiltrates without typical perivenular localization (Fig. 2 C, D, E). The cytoplasm of hepatocytes exhibited acidophilic properties with poorly defined cord structures and the presence of oval, unstained microvesicles.

Kupffer cell count in kindled rats was 24.5% higher than in the control ( $F(4.37) = 16.10, P = 0.0025$ ; Fig. 2 F).

A characteristic feature of the fully developed kindling state was the perivenular distribution of a significant Kupffer cell population (Fig. 3 A, B). Following the administration of pioglitazone and rapamycin, a 20.3% reduction in the Kupffer cell population was observed compared with untreated kindled rats ( $F(4.37) = 10.49, P = 0.009$ ;) (Fig. 3 C). Notably, under these treatment conditions, a higher prevalence of Kupffer cells persisted specifically within the perivenular zone (Fig. 3 D, E).

In summary, our results demonstrate that fully developed PTZ-induced kindling in rats is characterized by a significant increase in serum cholesterol, triglycerides, and LDL levels, alongside a marked reduction in HDL content. A 10-day course of combined pioglitazone and rapamycin therapy effectively attenuated these metabolic disturbances. Notably, pioglitazone induced a more



**Fig. 2. Histomorphological features of liver tissue in rats with PTZ-induced kindling**

*Notes:* A – control (H&E staining), B – segmentation – hepatocytes are stained in red, Kupffer cells in green (HALO, Indica Lab., USA). C 0 liver tissue of kindled rats demonstrating ill-defined sinuses and hepatic cords, alongside the diffuse presence of oval microvesicles within the hepatocyte cytoplasm (indicated by thin dashed arrows); mitotic hepatocytes (blue arrows), activated Kupffer cells (yellow arrows), and degenerative cells (red arrows) are observed. Kupffer cell infiltration is visible within the central zone of the section. D and E – cell segmentation performed for quantitative analysis. F – statistical evaluation of Kupffer cell population: # –  $P < 0.01$  compared with the control group (one-way ANOVA followed by Tukey's HSD test). The white scale bar in the lower right corner represents 100  $\mu\text{m}$  for A and B, and 50  $\mu\text{m}$  for C–E.

pronounced reduction in cholesterol levels, whereas rapamycin was more effective in lowering triglycerides. The synergistic corrective effect of the combined therapy significantly exceeded the efficacy observed with either drug administered as monotherapy.

These abnormalities occurred against a background of systemic immune activation, specifically the proliferation and infiltration of the liver tissue by resident immunocompetent Kupffer cells. Furthermore, histological analysis of hepatocytes revealed microvesicular inclusions and degenerative forms of hepatocytes, which are hallmark features of steatohepatitis [6; 13–15]. Such morphological alterations likely indicate the involvement of mitochondria in the development of the pathological process and activation of  $\beta$ -oxidation [13].

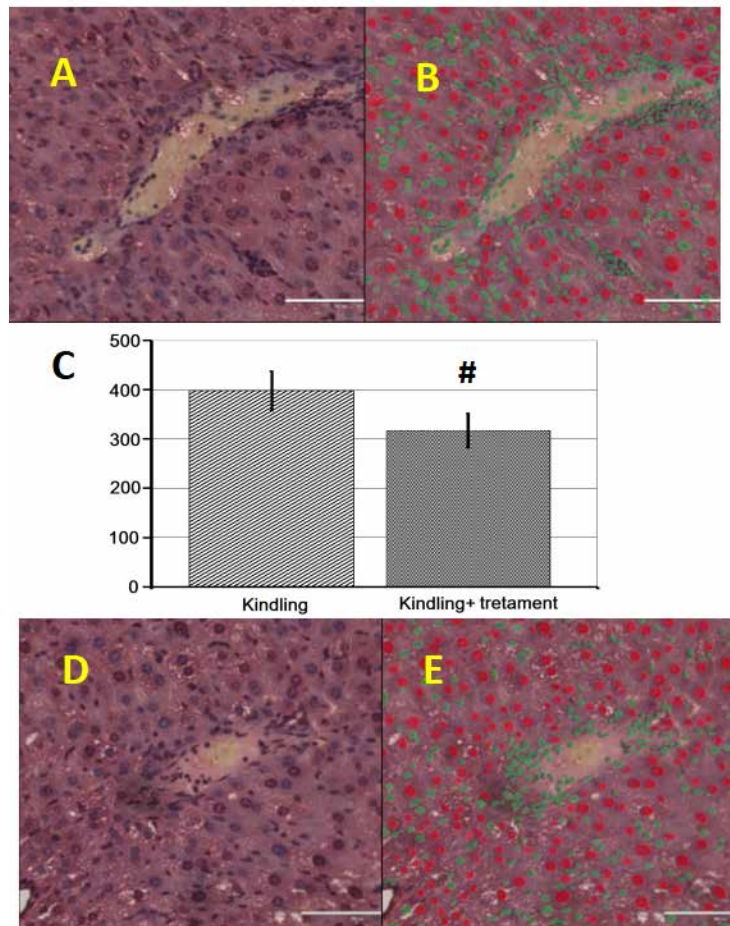
A pivotal element in the pathogenesis of steatohepatitis is the activation of Kupffer cells, the release of reactive oxygen species and pro-inflammatory cytokines, specifically  $\text{TNF-}\alpha$ , and hepatocyte injury [15]. It should be noted that  $\text{TNF-}\alpha$  activates hepatic stellate cells, promoting their proliferation and transformation into myofibroblasts. These cells synthesize components of connective tissue, facilitating the development of fibrotic lesions [6]. These processes histomorphologically align with our findings, specifically the pronounced acidophilic properties of the hepatocyte cytoplasm and evidence of apoptosis.

Combined administration of rapamycin and pioglitazone induced a pronounced reduction in cholesterol levels, which were significantly lower than those observed with either

drug administered as monotherapy, thereby evidencing a synergistic corrective effect. Furthermore, LDL levels in the combination therapy group were significantly lower compared with those receiving pioglitazone alone. Administration of combined therapy effectively mitigated histomorphological impairment within the liver parenchyma.

The fundamental mechanism underlying the synergistic corrective effect of these agents is the interaction of regulatory pathways governing lipid metabolism via mTOR inhibition and PPAR- $\gamma$  receptor activation. Given the multifaceted nature of these signaling networks, a synergistic interplay is highly probable, particularly regarding concomitant anti-inflammatory effects. For instance, Zhao et al. [8] demonstrated that rapamycin modulates 579 metabolites in rats with hepatic steatosis, affecting primary classes of amino acids, peptides, aromatic hydrocarbons, lipids, and fatty acids. Similarly, the metabolic consequences of PPAR- $\gamma$  agonists are extensive [9]. Such a broad metabolic spectrum likely facilitates the synergistic corrective impact observed with rapamycin combined with resveratrol (a PPAR- $\gamma$  agonist) on insulin resistance in high-calorie diet models [13], as well as the effects of rapamycin and pioglitazone on seizure activity and comorbid behavioral manifestations – specifically aggression and depression – in PTZ-kindled rats [10].

It is important to emphasize that the identified disruptions in lipid metabolism and the functional-morphological



**Fig. 3. Kupffer cell population in the liver parenchyma of PTZ-kindled rats following pioglitazone and rapamycin administration**

*Notes:* Perivenular distribution of Kupffer cells in PTZ-kindled rats (A and B), and in kindled rats treated with pioglitazone and rapamycin (D and E); quantitative assessment – fragment C. # –  $P < 0.01$  – compared with the kindled group (one-way ANOVA followed by Tukey's HSD test). The white scale bar in the lower right corner represents 50 μm.

state of the liver are hallmark manifestations of metabolic syndrome [2]. Pioglitazone is established as an effective pharmacological intervention for diabetes mellitus, a condition whose pathogenesis is intrinsically linked to the development of metabolic syndrome. Consequently, our findings suggest a shared pathogenic substrate between chronic epileptogenesis and metabolic syndrome as a comorbid state. In this regard, future investigations focusing on carbohydrate metabolism and insulin resistance in PTZ-kindled rats are warranted to further elucidate these cross-pathological links and the potential for multi-target therapeutic strategies.

In conclusion, the demonstrated synergistic effects of rapamycin and pioglitazone on serum lipid profiles and hepatic histomorphology in rats with developed PTZ-induced seizures underscore the critical role of lipid metabolism disturbances. Furthermore, these findings highlight the potential significance of steatohepatitis as a key comorbid condition in the pathogenesis of chronic epileptic syndrome.

#### Conclusions

Rats with pentylentetrazol (PTZ)-induced chronic epileptic syndrome exhibit profound disruptions in lipid

metabolism, characterized by elevated serum levels of total cholesterol, triglycerides, and low-density lipoproteins (LDL), concurrent with a marked reduction in high-density lipoproteins (HDL).

The liver parenchyma in PTZ-kindled rats demonstrates marked Kupffer cell activation and focal infiltration, alongside the accumulation of microvesicles within the hepatocyte cytoplasm. These histomorphological alterations are indicative of the development of steatohepatitis.

The observed metabolic and histomorphological pathological manifestations are effectively attenuated by a treatment course with rapamycin and pioglitazone. When administered in combination, these agents exert a pronounced synergistic corrective effect.

Disruptions in mTOR- and PPAR- $\gamma$ -dependent signaling pathways play a pivotal role in the pathogenesis of PTZ-induced kindling and may constitute the mechanistic basis for shared pathogenic elements between chronic epilepsy and metabolic syndrome.

#### Acknowledgments

The author expresses sincere gratitude to Dr. Mark Bates (PhD) for expert guidance on the application of HALO® software (Indica Lab., USA).

## BIBLIOGRAPHY

1. Li YX, Guo W, Chen RX, Lv XR, Li Y. The relationships between obesity and epilepsy: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2024 Aug 9; 19(8): e0306175. DOI: 10.1371/journal.pone.0306175. PMID: 39121110; PMCID: PMC11315312.
2. Nazish S. Obesity and metabolic syndrome in patients with epilepsy, their relation with epilepsy control. *Ann Afr Med*. 2023 Apr-Jun; 22(2): 136–144. DOI: 10.4103/aam.aam\_139\_22. PMID: 37026193; PMCID: PMC10262857.
3. Wheless JW, Rho JM. Role of cholesterol in modulating brain hyperexcitability. *Epilepsia*. 2025 Jan; 66(1): 33–46. DOI: 10.1111/epi.18174. Epub 2024 Nov 2. PMID: 39487852; PMCID: PMC11742637.
4. Salamone A, Terrone G, Di Sapia R, et al. Cholesterol 24-hydroxylase is a novel pharmacological target for anti-ictogenic and disease modification effects in epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2022 Oct 15; 173: 105835. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105835. Epub 2022 Aug 3. PMID: 35932989.
5. Hufthy Y, Bharadwaj M, Gupta S, et al. Statins as antiepileptogenic drugs: Analyzing the evidence and identifying the most promising statin. *Epilepsia*. 2022 Aug; 63(8): 1889–1898. DOI: 10.1111/epi.17303. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35582761; PMCID: PMC9541605.
6. Alqarni F, Eweis HS, Ali A, et al. The Effect of Coenzyme Q10 on Liver Injury Induced by Valproic Acid and Its Antiepileptic Activity in Rats. *Biomedicines*. 2022 Jan 13; 10(1): 168. DOI: 10.3390/biomedicines10010168. PMID: 35052847; PMCID: PMC8773341.
7. Pervak M, Yehorenko O, Poshyvak O, et al. In: *Advances in Health and Diseases*. (Editor Dunkan L.T.) Chapter 4. Combined neuro-vascular modulators in the control of epileptic activity. Nova Science Publishers, Inc., New York, 2024; 79: 133–162.
8. Zhao B, Zhang J, Zhao K, et al. Effect of rapamycin on hepatic metabolomics of non-alcoholic fatty liver rats based on non-targeted platform. *J Pharm Biomed Anal*. 2025 Jan 15; 253: 116541. DOI: 10.1016/j.jpba.2024.116541. Epub 2024 Oct 22. PMID: 39489928.
9. Jamialahmadi T, Mirhadi E, Reiner Ž, et al. Effects of Pioglitazone On Lipoprotein(a): A Meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep*. 2025 Sep 26; 27(1): 94. DOI: 10.1007/s11883-025-01346-3. PMID: 41003906.
10. Pervak MP, Poshyvak OB, Yehorenko OS, Arabadzhy DR, Marchenko SV. Rapamycin combined with pitolizant alleviates anxiety and depression in pentylenetetrazol (PTZ)-kindled rats. *Acta Neurobiol. Exp*. 2024. 84: I–CLXVIII. Poster Session III–CLIX. <https://ane.pl/index.php/ane/issue/view/271/2>.
11. Akyuz E, Ozenen C, Pinyazhko OR, Poshyvak OB, Godlevsky LS. Cerebellar contribution to absence epilepsy. *Neuroscience Letters*. 2021; 761: 136110. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136110>.
12. Al-Muzafar HM, Alshehri FS, Amin KA. The role of pioglitazone in antioxidant, anti-inflammatory, and insulin sensitivity in a high fat-carbohydrate diet-induced rat model of insulin resistance. *Braz J Med Biol Res*. 2021 May 24; 54(8): e10782. DOI: 10.1590/1414-431X2020e10782. PMID: 34037093; PMCID: PMC8148887.
13. Li, Yf., Xie, Zf., Song, Q, Li, Jy. Mitochondria homeostasis: Biology and involvement in hepatic steatosis to NASH. *Acta Pharmacol Sin*. 2022; 43: 1141–1155. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00864-z>.
14. Deneffil OV, Sopol OV, Levchuk OO, Sopol OM, Andriyishyn OP. Morphological changes in the liver of rats of both sex with fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Odesa Medical Journal*. 2024; 2(187): 14–18. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-2>.
15. Park SJ, Garcia Diaz J, Um E, Hahn YS. Major roles of Kupffer cells and macrophages in NAFLD development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1150118. DOI: 10.3389/fendo.2023.1150118. PMID: 37274349; PMCID: PMC10235620.

Надійшла до редакції 15.11.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування [tukhailo.pervak@onmedu.edu.ua](mailto:tukhailo.pervak@onmedu.edu.ua)

УДК 616.314.14

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-6-3>

*Н. О. Гевкалюк* <http://orcid.org/0000-0002-7718-4616>  
*Л. Д. Тупол* <https://orcid.org/0000-0002-0114-5637>  
*Н. І. Сидлярчук* <https://orcid.org/0000-0001-7515-8425>  
*В. М. Михайлюк* <https://orcid.org/0000-0002-9877-0112>  
*М. Я. Пинда* <https://orcid.org/0000-0002-2029-3993>  
*В. Я. Крупей* <https://orcid.org/0000-0003-3545-2448>

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МІКРОСТРУКТУРУ ТА ФУНКЦІЇ ДЕНТИНУ ЗУБА

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

УДК 616.314.14

**Н. О. Гевкалюк, Л. Д. Тупол, Н. І. Сидлярчук, В. М. Михайлюк, М. Я. Пинда, В. Я. Крупей**  
**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МІКРОСТРУКТУРУ ТА ФУНКЦІЇ ДЕНТИНУ ЗУБА**

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна*

Стаття присвячена вивченню структурно-функціональних особливостей дентину та його компонентів за допомогою світлооптичної та скануючої електронної мікроскопії зрізів дентину з різних його зон. Встановлено, що при світлооптичній мікроскопії смужки дентину внаслідок імпрегнації солями срібла мають різну ширину та інтенсивність забарвлення, що залежить від наявності в дентинних канальцях дентинних трубочок і мікрофібрилярного компонента. Отримані дані корелюють із морфологічною картиною, отриманою з допомогою СЕМ-методу, у разі якого на зрізах дентину під шаром емалі чи цементу на кінцях дентинних трубочок виявлялись вузликподібні утворення у вигляді чорних перлин, у підлягаючій зоні – ділянки кінцевих відділів структурно збережених дентинних трубочок, а в частини – з атрофованими дентинними трубочками. Середня зона дентину відповідає ділянці дентинних канальців із добре збереженими дентинними трубочками та їх системою колагенових фібрил.

**Ключові слова:** дентин, дентинові смужки, фібрилярний апарат, дентинний каналець, дентинна трубочка.

UDC 616.314.14

**N. O. Gevkaliuk, L. D. Tupol, N. I. Sydliaruk, V. M. Mykhailiuk, M. Ya. Pynda, V. Ya. Krupей**  
**MODERN VIEWS ON MICROSTRUCTURE AND FUNCTIONS OF TOOTH DENTIN**

*Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine*

The question of morpho-functional features of dentin and the microstructural composition of its components remains open to this day, therefore requiring in-depth study.

**The aim of the study** was to examine the microarchitecture of the structural-functional unit of dentin and evaluate the functions of its components – dentinal tubules, odontoblast processes, and microfibrillar apparatus.

**Materials and methods.** 27 intact teeth, extracted for orthodontic indications, were studied, from which samples were prepared for transverse and longitudinal fractures. Samples were immersed in Karnovsky's fixative solution, washed in cacodylate buffer and demineralized. Dried samples were impregnated with epoxy resin in a VUP-5M vacuum device (VO "SELMИ", Sumy, Ukraine), impregnated with 20% silver nitrate solution and examined using a MICROMed Evolution ES-4140 light optical microscope ("Micromed", Ukraine). After lyophilization by freezing, samples were prepared using the critical point drying method, mounted on copper tables with electrically conductive adhesive, coated with a 20 nm layer of chemically pure aluminum [grade 999], and examined in a "JEOL-25M-T220A" scanning electron microscope (Tokyo, Japan).

**Results.** The examination of tooth sections at the light optical level with silver nitrate solution impregnation allowed us to describe for the first time the presence of four dentin bands (black, dark, gray, light) of varying width and staining intensity, which was confirmed by scanning electron microscopy. The obtained SEM data indicate the absence of a fibrillar network and filling of the dentinal tubule lumen with crystalline substance during gradual atrophy of the dentinal tubules, which is manifested by the formation of gray and light dentin bands. The middle zone of dentin is visualized with well-preserved dentinal tubules and their collagen fibril systems, creating the appearance of a black band due to good absorption of silver ions.

**Keywords:** dentin, dentinal bands, fibrillar apparatus, dentinal canalculus, dentinal tubule.

© Н. О. Гевкалюк, Л. Д. Тупол, Н. І. Сидлярчук та ін., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



**Вступ**

Відомо, що зуби чутливі до дії карієсогенних факторів, у разі яких внаслідок щільної мікробіологічної колонізації руйнуються мінералізовані тканини емалі та дентину та відбувається проникнення мікроорганізмів у пульпу зуба, незважаючи на її різноманітні складні захисні механізми [1]. У разі патологічних процесів у твердих тканинах зуба одонтобласти беруть участь в утворенні реакційного/репаративного дентину, що є відповідною реакцією завдяки участі одонтобластів у синтезі та секреції неколагенових молекул і колагенових фібрил [2]. Відомо, що в порожнині рота (ПР) присутні сотні видів бактерій, частина з яких після порушення цілісності емалі або цементу зубів бере участь у вторгненні в дентинні каналці (ДК) із подальшим інфікуванням кореневого каналу [3]. Саме персистенція мікроорганізмів у твердих тканинах зубів є основною причиною ендодонтичної патології [4]. У результаті бактеріальної інвазії мікроорганізми та продукти їхньої життєдіяльності дифундують через ДК до пульпи зуба, викликаючи запальні процеси в ній та в периапікальних тканинах. Спостереження за мікроорганізмами в екосистемі ДК показало, що ендодонтичні бактерії були виявлені в дентинних каналцях як у вигляді окремих одиниць, так і у вигляді агрегатів біоплівки. ДК є сприятливими нішами для виживання мікроорганізмів у формі моно- або полімікробних спільнот [5].

Захист від численних мікроорганізмів ПР забезпечує унікальна тканина – пульпа зуба, яка у разі втрати структурної цілісності шару одонтобластів опиняється під загрозою. Зміни мінерального обміну твердих тканин зуба та органічного компонента сполучної тканини призводять до розвитку каріозних уражень [6]. Порушення мікроструктури та мікроелементного складу твердих тканин зуба, органічні зміни в пульпі, зокрема у разі патологічної стертості, призводять до перебудови пульпи з подальшою облітерацією корневих каналів [7].

Високоспеціалізовані клітини пульпи не тільки утворюють мінералізовану тканину, але й виконують важливі функції бар'єрних клітин, розпізнаючи патогени на ранніх стадіях процесу, виділяють антибактеріальні сполуки, нейтралізують бактеріальні токсини та ініціюють імунну відповідь [8]. Результати експериментального дослідження, проведеного M. Gallorini та ін. [9], доводять, що у разі наближення мікроорганізмів до пульпи зуба її клітини, а також судинні та нейронні мережі сприяють різноманітним захисним механізмам – критичним для гомеостазу тканин [10]. Є припущення, що одонтобласти можуть на ранніх стадіях виявляти вторгнення екзогенних патогенів, діючи при цьому як ноцицептивні рецептори [11]. A.T. Weerakoon та співавт. [12] встановили, що склепіння пульпової камери має більшу площу відкритих каналців, вищу їх щільність та більший відсоток зайнятої отворами каналців площі дентину порівняно з дном пульпової камери. Було встановлено, що мінеральна щільність дентину змінюється залежно від його мікроскопічної ділянки – інтертубулярної чи перитубулярної. Результати вивчення розподілу інтерглобулярного дентину,

проведеного H. Sato та ін. [13], свідчать, що в коронковому дентині здебільшого присутній типовий інтерглобулярний дентин. Поряд з цим положення та розмір міжглобулярного дентину були різними за переважанням його в пришийковій частині коренів зубів. Дослідження розгалуженості дентинних каналців і їх щільності в зубах людини дозволило виявити деякі відмінності залежно від локалізації досліджуваних візріців. Кількість ДК у середній частині коронки зуба значно більша, ніж у середній частині кореня зуба, де спостерігається велика кількість розгалужень дентинних каналців зі складною анастомозуючою системою [14]. Механічні властивості дентину, його мікроструктуру за часткою площі дентину та щільності дентинних каналців досліджували J.W. Soukup та ін. [15].

Результати низки досліджень підкреслюють актуальність питання, яке залишається до сьогодні відкритим, щодо довжини дентинних трубочок (ДТ) та їх присутності у ДК на різному рівні товщини дентину чи різній відстані від пульпи зуба [16]. Глибоке розуміння фундаментальних біологічних явищ, пов'язаних із архітектурою дентину, має вирішальне значення для розробки ефективних терапевтичних стратегій, методів лікування та регенерації дентину-пульпи [17].

**Мета** – вивчити мікроархітектуру структурно-функціональної одиниці дентину та оцінити функції її компонентів – дентинних каналців, відростків одонтобластів і мікрофібрилярного апарату.

**Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проведені згідно з письмовою інформованою згодою пацієнтів і відповідно до принципів біоетики, викладених у Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я про етичні принципи медичних досліджень за участю людей (1964–2000), «Загальній декларації про біоетику та права людини (UNESCO)», наказі МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., що підтверджується Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 75 від 01.11.2023).

Дослідженню підлягали 27 інтактних зубів, видалених за ортодонтичними показаннями в осіб віком 19–23 роки. Після екстракції зуба коронки по лінії цементно-емалевого з'єднання відділяли від коренів із використанням твердосплавних борів і високошвидкісного наконечника. Візріці для поперечного сколу готували методом розриву, подаючи силу вздовж осі у спеціальному приладі. В мезіодистальному напрямку коронки зубів розділяли на дві половини, не допускаючи бокових їх зміщень. Візріці занурювали в розчин фіксатора за Карновським на 24 год. при 4 С°, після чого промивали в какодилатному буфері (рН = 7,4) та демінералізували в 5% водному розчині азотної кислоти. Висушені візріці просочували епоксидною смолою у вакуумному приладі ВУП-5М (ВО «SELMI», Суми, Україна), шліфували, монтували на предметні скельця, імпрегнували 20% розчином азотнокислого срібла та досліджували на світлооптичному мікроскопі MICROmed Evolution ES-4140 з цифровою камерою

5 МП («Мікромед», Україна). Після ліофілізації взірці заморожування методом уникнення переходу критичної точки наклеювали електропровідним клеєм на мідні столики, покривали шаром хімічно чистого алюмінію [проба<sup>999</sup>] товщиною 20 нм і переглядали у скануючому електронному мікроскопі «JEOL-25M-T220A» (Токіо, Японія).

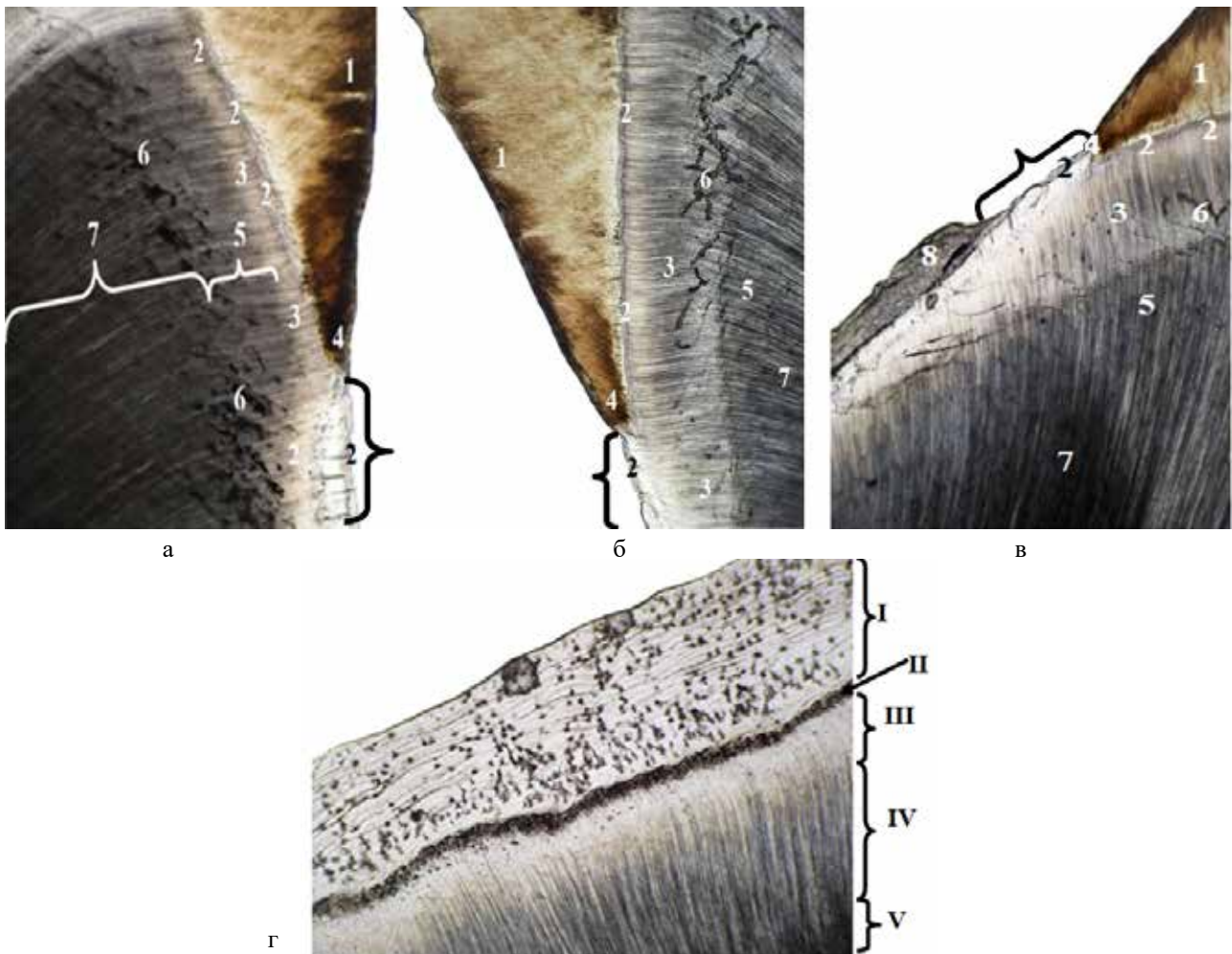
**Результати дослідження та їх обговорення**

Структурно-функціональною одиницею дентину в зубах людини є дентинні каналці, відростки одонтобластів і мікрофібрилярні структури, сукупність яких на світлооптичному рівні у разі імпрегнації розчином азотнокислого срібла визначає наявність чотирьох смужок дентину (чорну, темну, сіру, світлу) різної ширини та інтенсивності забарвлення (рис. 1).

Візуалізація їх при світлооптичній мікроскопії залежить від наявності в дентинних каналцях ден-

тинних трубочок і мікрофібрилярного компонента, який з'єднує ДК та відростки одонтобластів і забезпечує в дентинному каналці одонтобластний процес. Саме фібрилярна сітка як білкова структура дентину дозволяє виявляти ДК, які у разі імпрегнації солями срібла виглядають світлішими порівняно з ДК, які розташовані у внутрішній частині дентину. Так, дентинні каналці цієї частини містять ДТ із повним «набором» фіксуючого фібрилярного апарату, тому більш інтенсивно імпрегнуються солями срібла, що добре візуалізуються на шліфах як кореневої, так і коронкової дентину у вигляді темної смужки дентину.

На поздовжньому шліфі дентину коронкової (рис. 1 а, б) та кореневої (рис. 1 в, г) частин зуба під шаром емалі чи цементу виявляються вузликоподібні утворення у вигляді намиста чорних перлин, що відповідають вузиковим потовщенням на кінцях ДТ, які виявляються тільки СЕМ-методом. У підлягаючій зоні



**Рис. 1.** Загальний вигляд дентину коронкової (а, б) та кореневої (в, г) частин зуба: 1 – шар емалі чи цементу; 2 – вузликоподібні утворення у вигляді «чорних перлин»; 3 – приемалевий чи прицементний дентин (світла смужка); 4 – ділянка емалево-цементного контакту з вузликоподібними утвореннями; 5 – зона кінцевих відділів структурно збережених ДТ (сіра смужка); 6 – артефакти; 7 – середня зона дентину зі збереженими ДТ і мікрофібрилами (темна смужка); 8 – цемент кореня зуба

Позначення (рис. 1 г): I – цемент кореня зуба; II – чорна смужка дентину; III – світла смужка дентину; IV – сіра смужка дентину; V – темна смужка дентину. Метод: Світлова мікроскопія. Поздовжній шліф, імпрегнація розчином нітрату срібла. Збільшення: а – ок. × 10, об. × 20; б, в – ок. × 15, об. × 20; г – ок. × 10, об. × 40.

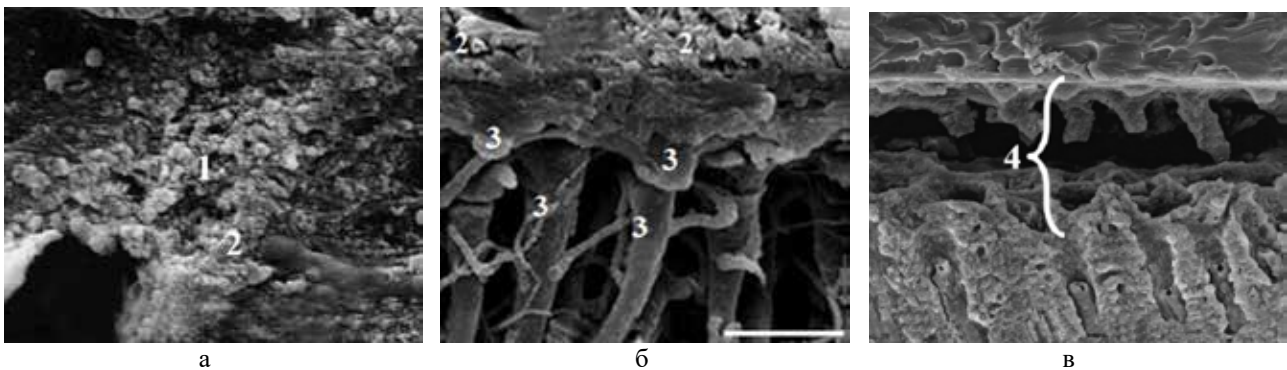
візуалізуються ділянки з менш інтенсивно імпрегнованими солями срібла ДК (світла смужка) приємалевого чи прицементного дентину, що відповідає зоні кінцевих відділів структурно збережених ДТ і частині ДК із атрофованими дентинними трубочками. Ділянка емалево-цементного контакту, де вузликподібні утворення безпосередньо контактують із середовищем ПР, імовірно визначає гіперчутливість цієї ділянки. Середня зона дентину відповідає частині ДК із добре збереженими дентинними трубочками та їх системи колагенових фібрил (темна смужка).

Компоненти структурно-функціональної одиниці дентину, виявлені на світлооптичному рівні, добре корелюють із морфологічною картиною, отриманою з допомогою СЕМ-методу. Вузликові структури, що беруть участь в утворенні чорної смужки дентину, представлені на рисунку 2. Нами виявлено, що на межі емалево-дентинного з'єднання кінцеві відділи ДТ прикриті кристалічним матеріалом (рис. 2 а). На частково демінералізованих препаратах добре видно всю товщину чорної смужки з тонкими деталями її структури, особливо з вигнутими боковими анкерними мікрофібрилами (рис. 2 б). Треба відзначити, що фібрилярний апарат формується навколо ДТ від самого одонтобласта та виявляється за умови повноцінної структури ДТ, і тільки на емалево-дентинній межі його рідко вда-

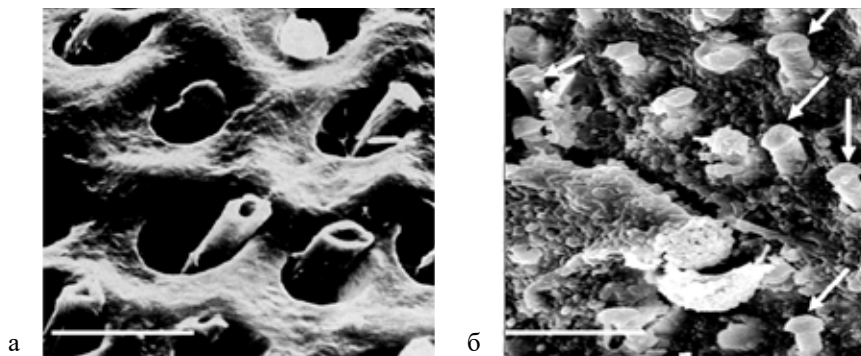
ється виявити. Фібрилярні структури відсутні навіть на анкерних відростках ДТ, проте їх багато в зоні предентину, де видно відросток одонтобласта в оточенні сітки колагенових волокон.

У межах чорної смужки фібрилярний апарат ДТ утворений анкерними волокнами значної довжини, які утворюють густе сплетіння, що, власне, і створює картину чорної смужки внаслідок доброї абсорбції іонів срібла та має інтенсивний фон у разі світлооптичного дослідження. Під час СЕМ-дослідження нерідко проступає внутрішня поверхня ДК, яка може бути гладкою або ж містити дрібні мікрофібрили (рис. 3). Ця структура не виявлялась у внутрішній третині дентину, оскільки гранули в цих ділянках були грубими, що пояснює так званий «ефект метелика».

Дані про закономірне виявлення зображення «метелика» на сколах коренів зубів часто вважається «оптичним феноменом». Його описують як оптичне явище, що спостерігається мезіодистально на зрізах коренів, дентин яких твердіший за коронковий, та з меншою щільністю ДК, що й відповідає крилам «метелика» [18]. Попереднє наше СЕМ-дослідження [19] сколів коренів зубів показало, що внутрішня поверхня ДК може містити дуже дрібні мікрогранули, які не виявлялись у зовнішній третині дентину. Оскільки гранули в цій ділянці дентину кореня були грубими, це й пояснює



**Рис. 2.** а: 1 – загальний вигляд емалево-дентинного з'єднання; 2 – кристалічний матеріал; б: 3 – вузликові структури; в: 4 – чорна смужка (фігурна дужка). Метод: СЕМ. Прискорююча напруга: а, б – 10 кВ, в – 25 кВ; оригінальне збільшення: а, б  $\times 1800$ , в  $\times 1200$ ; масштабний відрізок: а = 2 мкм; б = 50 мкм; в = 10 мкм



**Рис. 3.** Структура дентину кореня зуба у середній частині довжини ДК (а) і в зоні чорної смужки (б) з характерними потовщеннями («чорні перлини») на кінцях ДТ (стрілки). Метод: СЕМ. Прискорююча напруга 10 кВ; оригінальне збільшення  $\times 8000$ ; масштабний відрізок = 10 мкм

так званий «ефект метелика». Нами показано, що цей феномен впливає на просторовий розподіл ДК (рис. 4), який і визначає диференціювання одонтобластів у процесі формування дентинних каналців з розподілом їх і ДТ у співвідношенні 1:1.

Нами показано, що ДТ є відростками одонтобластів – мембранними утвореннями, які залягають у ДК. Діаметр ДТ завжди менший від діаметра ДК, що вимагає підтримуючої підсистеми ДТ для своєї центральної стабілізації. Цією системою є фібрилярна, білкова (колагенова) сітчаста структура, що служить підтримуючим елементом ДТ у дентинному каналці – кальцифікованій структурі дентину, яка пролягає через усю його товщу [20]. Нами встановлено, що ДТ відзначаються значною крихкістю, внаслідок чого вони часто руйнуються в процесі приготування сколів дентину після ліофілізації заморожуванням методом переходу

критичної точки. Тому для їх збереження в процесі приготування зрізів для дослідження СЕМ-методом необхідно уникати кутових зміщень сусідніх частин, які призводять до їх руйнування, чим і пояснюється складність і спорадичність візуалізації дентинних трубочок СЕМ-методом. При цьому також необхідно враховувати різницю в щільності ДК у різних місцях сколу поверхні кореня зуба (див. рис. 4), про що ми вказували в попередній публікації [20].

На окремих препаратах виявляється досить строката СЕМ-картина (рис. 5). Так, на поперечному сколі діаметр більшості ДК становить 4–5 мкм, а діаметр ДТ – тільки 1 мкм. В окремих дентинних каналцях між їх стінкою та дентинною трубочкою в одних випадках є фібрилоподібна, в інших – кристалічна речовина. Просвіт інших ДТ запечатаний аморфною або кристалічною речовиною. Однак у деяких дентинних канал-

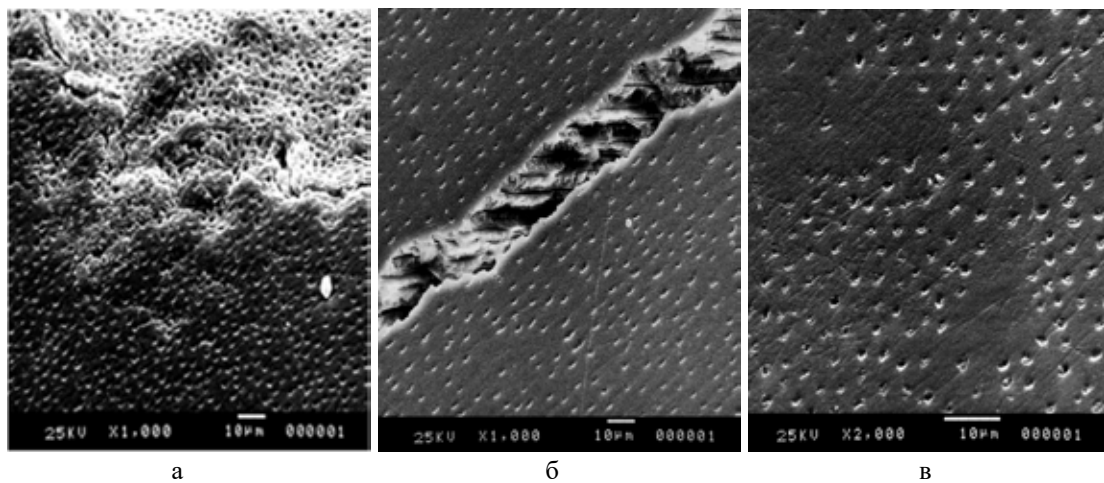


Рис. 4. Щільність дентинних каналців у трьох місцях сколу поверхні кореня зуба: поблизу кореневого каналу (а); посередині між кореневим каналом і цементом (б); поблизу дентинно-цементного з'єднання (в). Метод: СЕМ. Прискорююча напруга 25 кВ; оригінальне збільшення: а, б × 1000, в × 2000; масштабний відрізок = 10 мкм

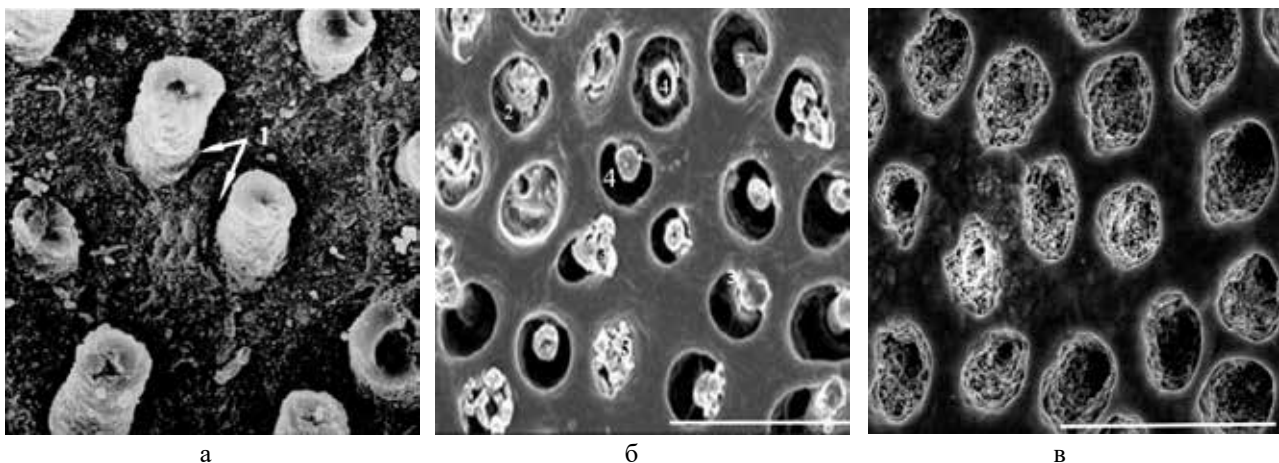


Рис. 5. Загальний вигляд дентинних каналців із дентинними трубочками на поперечному сколі: а, б: 1 – між стінкою дентинного каналця та трубочкою фібрилоподібна речовина; 2 – без додаткових структур; 3 – ДТ щільно прилягає до стінки ДК; 4 – ДТ має чітку порожнину без вмісту; 5 – кристалічна речовина в просвіті дентинної трубочки; в – просвіт ДТ запечатаний аморфною, кристалічною речовиною. Метод: СЕМ. Прискорююча напруга 10 кВ; оригінальне збільшення: а × 4000; б, в × 5000; масштабний відрізок: а = 7,5 мкм; б, в = 10 мкм

цях ДТ контактує з її стінкою однією стороною та тісно прилягає до неї без додаткових структур – має чітку порожнину без вмісту.

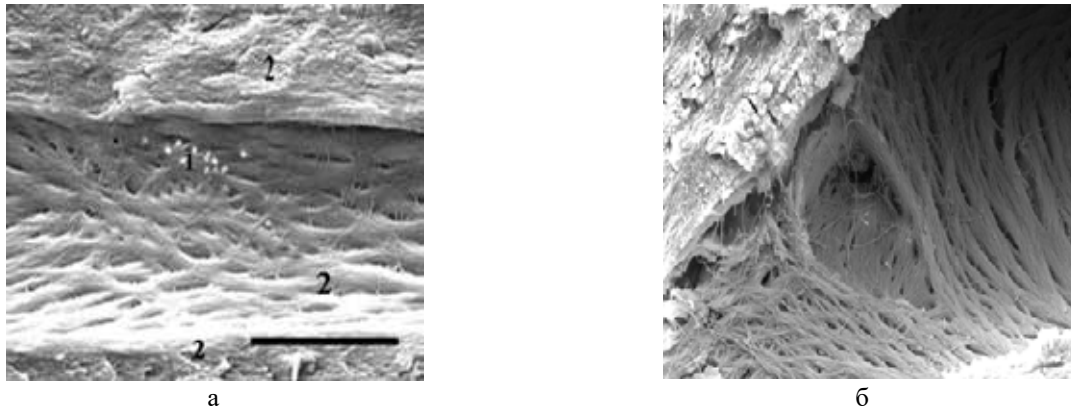
Можемо говорити про існування незалежної фібрилярної мікросистеми дентинного каналця (рис. 6), на яку вказує густа мікрофібрилярна сітка, наявна на стінках поздовжньо розколотого ДК у разі відсутності відростка одонтобласта. В нашій інтерпретації мікрофібрилярна сітка є зоною неспецифічної резистентності зубів проти мікробної кислотної агресії, оскільки коллаген цих мікріволокон, як і всі інші білки, має виражені буферні властивості. Це дозволяє зупинити кислотну мікробну агресію, до якої дуже чутливий мінеральний компонент дентину, та запобігти проникненню мікрофлори вглиб дентинних каналців. Отож, це вказує на ще одну функціональну особливість мікрофібрилярної сітки і дентинних каналців як структурно-функціональних компонентів дентину.

Фіксуєчий фібрилярний апарат – мікрофібрилярна сітка як білкова структура дозволяє виявляти більш

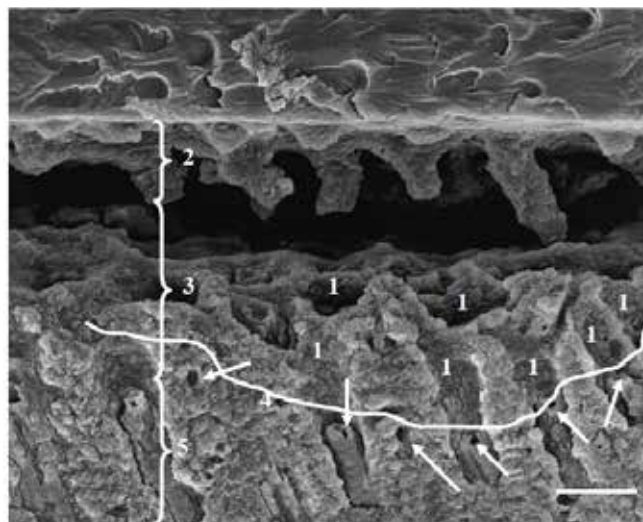
чи менш інтенсивно імпрегновані солями срібла ДК у вигляді смужок дентину різної інтенсивності забарвлення (рис. 7).

СЕМ-корелятом лінії розмежування між сірою та світлою смужками є лінія, яка проходить через кінці дентинних трубочок, а стінки ДК, позбавлені фібрилярних структур, продовжуються вище лінії розмежування. В чорній смужці ділянки емалево-цементного контакту вузликподібні утворення безпосередньо контактують із внутрішнім середовищем ПР. Звертає на себе увагу вузликова конфігурація кінцевих відділів ДТ на межі між внутрішнім шаром емалі та пустотами між ним і «вузликами» – потовщеннями дентинних трубочок (рис. 8).

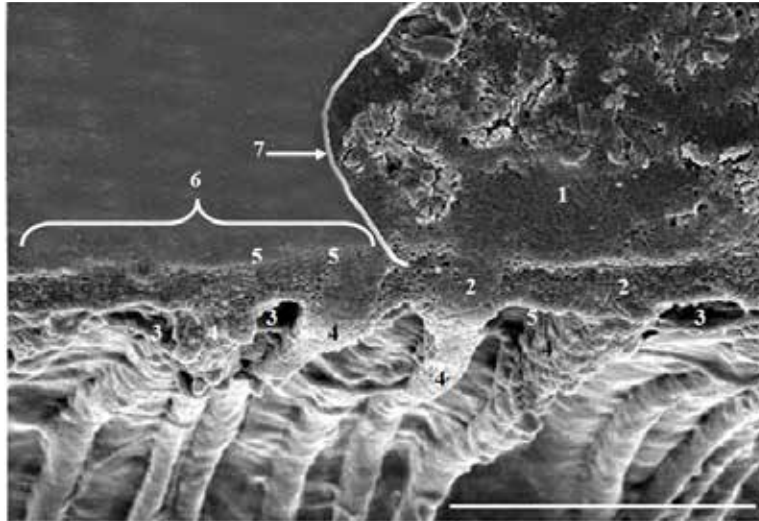
Результатами СЕМ-дослідження продемонстровано структуру дентину в різних зонах, зокрема, в темній – інтенсивно імпрегнованій зоні, в якій виявляється білкова структура мікрофібрилярної сітки (рис. 9 а). Світла зона пов'язана з відсутністю дентинних трубочок, зумовленою їх атрофією з наступ-



**Рис. 6.** Густо переплетена мікрофібрилярна сітка на стінці дентинного каналця (а, б) з локальною коковою мікрофлорою (1) в темній смужці дентину; 2 – перитубулярний дентин. Метод: СЕМ. Прискорююча напруга 10 кВ; оригінальне збільшення  $\times 5000$ ; масштабний відрізок = 10 мкм



**Рис. 7.** Лінії розмежування сірої та світлої смужок дентину (позначено білим кольором). 1 – стінки дентинних каналців; 2 – чорна смужка (фігурна дужка); 3 – світла смужка (фігурна дужка); 4 – лінія розмежування (стрілки, дугова лінія); 5 – сіра смужка дентину (фігурна дужка). Метод: СЕМ. Прискорююча напруга 10 кВ; оригінальне збільшення  $\times 5000$ ; масштабний відрізок = 10 мкм

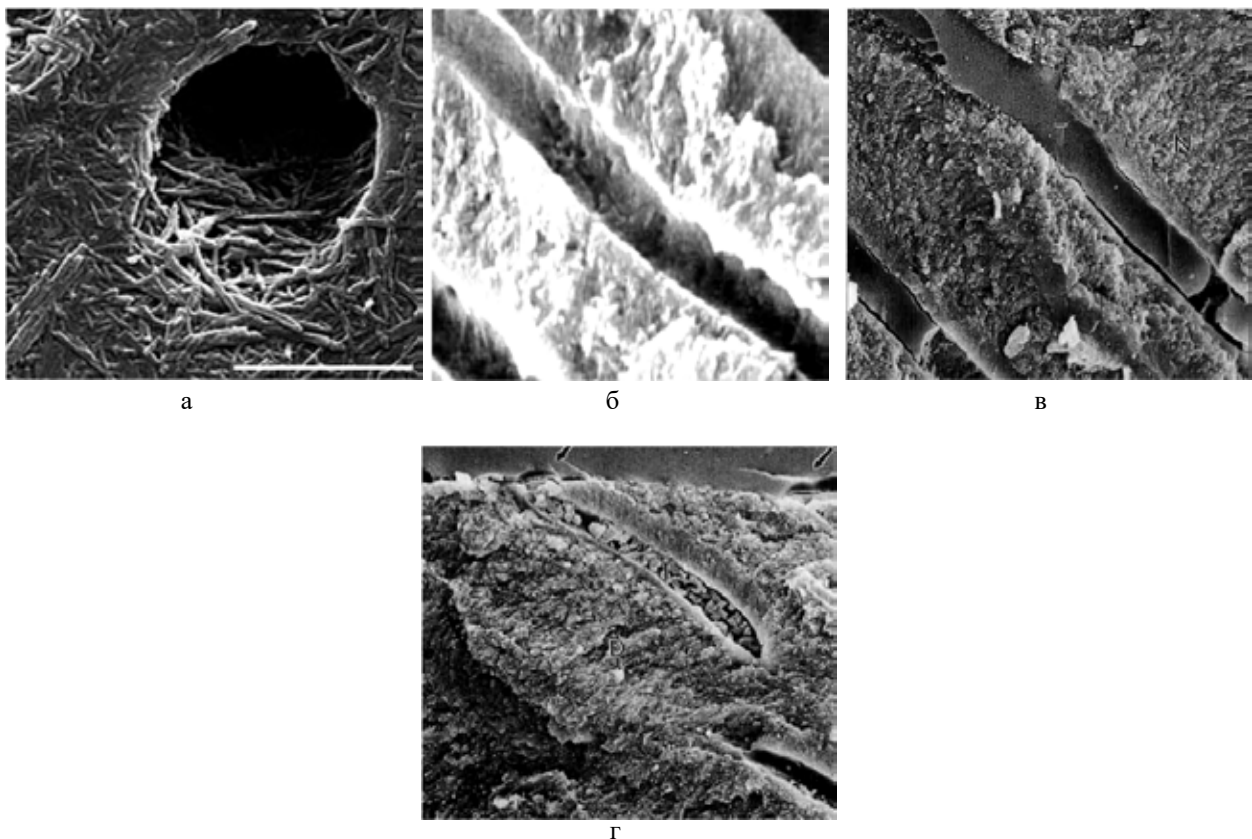


**Рис. 8.** Чорна смужка ділянки емалево-цементного контакту: 1 – емаль; вузликова конфігурація кінцевих відділів ДТ на межі між внутрішнім шаром емалі (2) і порожинами (3) між ним і потовщеннями ДТ (4); 5 – чорна смужка дентину; 6 – шийка зуба (фігурна дужка), 7 – край емалі (стрілка, дугова лінія). Метод: СЕМ. Прискорююча напруга 10 кВ; оригінальне збільшення  $\times 5000$ ; масштабний відрізок = 10 мкм

ним відкладенням кристалічної речовини (рис. 9 б). Крім того, у світлій зоні стінки ДК повністю позбавлені й фібрилярної сітки, тому іони срібла не можуть фіксуватись на мінералізованому матриксі «голоого» дентину, що й визначає в цій смужці світліший відтінок дентину у разі світлооптичного дослідження.

У разі атрофії ДТ (рис. 9 в) відповідний відрізок ДК поступово заповнюється кристалічною речовиною (рис. 9 г), що є ознакою склерозу дентину та створює «ефект метелика».

Результати проведеного нами дослідження дозволяють розширити сучасну уяву про структуру та функції



**Рис. 9.** Загальний вигляд стінок дентинного каналця в темній (а) і світлій (б) зонах дентину, атрофія ДТ (в) з наступним відкладенням кристалічної речовини (г). Метод: СЕМ. Прискорююча напруга 10 кВ; оригінальне збільшення  $\times 4000$ ; масштабний відрізок = 7,5 мкм

дентину зуба, що має велике не тільки теоретичне, але й практичне значення. Детальне знання мікроструктури дентину, функціональних механізмів, пов'язаних з інвазією бактерій у дентинні каналці, має велике значення для розуміння проникності дентину з метою розробки нових стратегій контролю в практичній стоматології для оптимізації лікування карієсу зубів і його ускладнень.

### Висновки

Аналіз шліфів зубів на світлооптичному рівні у разі імпрегнації розчином азотнокислого срібла дозволив нам уперше описати наявність чотирьох смужок дентину (чорну, темну, сіру, світлу) різної ширини та інтенсивності забарвлення, наявність яких є постійною структурною ознакою дентину, що добре корелюють із морфологічною картиною, отриманою з допомогою СЕМ-методу.

Нами встановлено, що ДТ займає центральне положення у ДК, а його діаметр вдвічі більший від діаметра ДТ, тому для її утримання в центрі ДК необхідна потужна сітка фібрилярних структур. СЕМ-дослідження свідчать про заповнення просвіту ДК кристалічною речовиною під час поступової атрофії ДТ і відсутності фібрилярної сітки у ДК, та, відповідно,

до низької його спорідненості до іонів срібла, що виявляється утворенням сірої та світлої смужок дентину. Середня зона дентину відповідає частині ДК із добре збереженими ДК та їх системи колагенових фібрил, які утворюють густе сплетіння, що створює картину чорної смужки внаслідок доброї абсорбції іонів срібла та має інтенсивний фон під час світлооптичного дослідження.

Існування кінцевих вузликів утворень – «чорних перлин» – у ДТ на рівні дентино-емалевого та дентино-цементного з'єднань ми схильні віднести до специфічних утворень, або структурно трансформованих механорецепторів, за допомогою яких неспецифічне механічне подразнення може трансформуватись в енергію нервового збудження, що перетворюється в аферентні ланці через таку систему рецепторів: «вузликів закінчення ДТ – одонтобласт – чутливе нервеве закінчення пульпи зуба – відповідна гілка трійчастого нерва – *nucleus tractus solitarii*».

**Перспективи подальших досліджень** полягають у морфологічному вивченні трансформації дентинних трубочок на межі дентино-емалевого та дентино-цементного з'єднань для з'ясування можливих механізмів і їх ролі у процесах де- та ремінералізації емалі та дентину зубів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Galler KM, Weber M, Korkmaz Y, Widbiller M, Feuerer M. Inflammatory Response Mechanisms of the Dentine-Pulp Complex and the Periapical Tissues. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(3): 1480. doi: 10.3390/ijms22031480.
2. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: structure, composition and mineralization. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011; 3(2): 711–735. doi: 10.2741/e281.
3. Ricucci D, Siqueira JF Jr, Loghin S, Lin LM. Pulp and apical tissue response to deep caries in immature teeth: A histologic and histobacteriologic study. *J Dent.* 2017; 56: 19–32. doi: 10.1016/j.jdent.2016.10.005.
4. Prada I, Micó-Muñoz P, Giner-Lluesma T, Micó-Martínez P, Collado-Castellano N, Manzano-Saiz A. Influence of microbiology on endodontic failure. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019; 24(3): e364–e372. doi: 10.4317/medoral.22907.
5. Jayakumar S, Sridhar D, John BM, Arumugam K, Ponnusamy P, Pulidindi H. Biofilm in Endodontic Infection and its Advanced Therapeutic Options – An Updated Review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2024;16(Suppl 2): S1104–S1109. doi: 10.4103/jpbs.jpbs\_394\_23.
6. Garmash O, Sokolova I, Cherepynska Y, Ryabokon E, Gubina-Vakulik G. Indicators of collagen metabolism, content of micro- and macro elements as biomarkers for predicting changes in dental status in rats with experimentally induced fetal macrosomia. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2024; 12(2): 237–249. doi: 10.21272/eumj.2024;12(2):237-249.
7. Maliuchenko MM, Hasiuk PA, Vorobets AB, et al. Morphological changes in tooth dentin at various stages of abrasion and their impact on the choice of orthopedic treatment. *Clinical and Preventive Medicine.* 2025; 2(40): 23–30. doi: 10.31612/2616-4868.2.2025.03.
8. Van Hassel HJ. Reprint of: Physiology of the Human Dental Pulp. *J Endod.* 2021; 47(5): 690–695. doi: 10.1016/j.joen.2021.03.001.
9. Gallorini M, Krifka S, Widbiller M, et al. Distinguished properties of cells isolated from the dentin-pulp interface. *Ann Anat.* 2021; 234: 151628. doi: 10.1016/j.aanat.2020.151628.
10. Lukic D, Karygianni L, Flury M, Attin T, Thurnheer T. Endodontic-Like Oral Biofilms as Models for Multispecies Interactions in Endodontic Diseases. *Microorganisms.* 2020; 8(5): 674. doi: 10.3390/microorganisms8050674.
11. Kawashima N, Okiji T. Odontoblasts: Specialized hard-tissue-forming cells in the dentin-pulp complex. *Congenit Anom (Kyoto).* 2016; 56(4): 144–153. doi: 10.1111/cga.12169.
12. Weerakoon AT, Cooper C, Meyers IA, et al. Does dentine mineral change with anatomical location, microscopic site and patient age? *J Struct Biol X.* 2022; 6:100060. doi: 10.1016/j.yjsbx.2022.100060.
13. Sato H, Kagayama M, Sasano Y, Mayanagi H. Distribution of interglobular dentine in human tooth roots. *Cells Tissues Organs.* 2000; 166(1): 40–47. PMID: 10671754. doi: 10.1159/000016707.
14. Arola DD, Gao S, Zhang H, Masri R. The Tooth: Its Structure and Properties. *Dent Clin North Am.* 2017; 61(4): 651–668. doi: 10.1016/j.cden.2017.05.001.
15. Soukup JW, Hetzel SJ, Stone DS, Eriten M, Ploeg HL, Henak CR. Structure-function relationships in dog dentin. *J Biomech.* 2022; 141: 111218. PMID: PMC10041743. doi: 10.1016/j.jbiomech.2022.111218
16. Choi YJ, Bae MK, Kim YI, Park JK, Son SA. Effects of microsurface structure of bioactive nanoparticles on dentinal tubules as a dentin desensitizer. *PLoS One.* 2020; 15(8): e0237726. doi: 10.1371/journal.pone.0237726.

17. Fu X, Kim HS. Dentin Mechanobiology: Bridging the Gap between Architecture and Function. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(11): 5642. doi: 10.3390/ijms25115642.
18. Lin GSS, Ghani NRNA, Noorani TY. The existence of butterfly effect and its impact on the dentinal microhardness and crack formation after root canal instrumentation. *Odontology.* 2021; 109(3): 672–678. doi: 10.1007/s10266-021-00589-1.
19. Popel SL, Gevkaliuk NO, Sydliaruk NI, et al. Interpretation of the concepts of dentinal tubule and dentinal canalculus. *Regul. Mech. Biosyst.* 2024;15(2):353–360. doi: <https://doi.org/10.15421/022450>.
20. Gevkaliuk NO, Martyts YM, Mykhailiuk VM, Pynda MY, Pudiak VY, Krupei VY. Quantity and diameter of dentinal tubules of human teeth and teeth of experimental animals according to scanning electron microscopy data. *Regul. Mech. Biosyst.* 2023; 14(4): 609–616. doi: 10.15421/022388.

Надійшла до редакції 21.04.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування [gevkalyuk@tdmu.edu.ua](mailto:gevkalyuk@tdmu.edu.ua)

M. Z. Vorobets <https://orcid.org/0000-0002-6104-5769>  
Z. Ya. Fedorovych <https://orcid.org/0000-0001-7921-6178>  
R. V. Fafula <https://orcid.org/0000-0002-0121-9093>  
D. Z. Vorobets <https://orcid.org/0000-0002-8431-5151>  
Z. D. Vorobets <https://orcid.org/0000-0001-6016-0186>  
O. M. Chemerys <https://orcid.org/0000-0001-8550-6980>

## DIAGNOSTIC SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM MARKERS IN MEN WITH ERECTILE DYSFUNCTION FOLLOWING COMBAT-RELATED INJURIES<sup>1</sup>

State Non-Profit Enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine

UDC 612.015.11:616.69-008.1:616-001

M. Z. Vorobets, Z. Ya. Fedorovych, R. V. Fafula, D. Z. Vorobets, Z. D. Vorobets, O. M. Chemerys  
DIAGNOSTIC SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM MARKERS IN MEN WITH ERECTILE DYSFUNCTION FOLLOWING COMBAT-RELATED INJURIES

State Non-Profit Enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine

**Introduction.** To study the predictive ability of using the quantitative value of the level of a single indicator to detect oxidative stress, ROC analysis was performed with the calculation of the optimal cut-off threshold selected according to the criterion of maximum balance between sensitivity and specificity.

**The aim** of this research is to analyze the diagnostic sensitivity and specificity of pro- and antioxidant system indicators in men injured as a result of combat operations.

**Materials and methods.** 116 samples of peripheral blood lymphocytes and serum from men, which were divided into two groups by age, were analysed for the sensitivity and specificity of pro- and antioxidant system indicators.

**Results.** The results of ROC analysis for indicators of the pro- and antioxidant system of lymphocytes and peripheral blood serum demonstrated their predictive ability for detecting oxidative stress. Malondialdehyde of blood lymphocytes for the age group 20–39 years, reduced serum glutathione and total glutathione of blood lymphocytes for all examined men were characterized by excellent discriminatory ability. Malondialdehyde of blood lymphocytes for the age group 20–39 years showed itself as a highly sensitive marker with a slightly lower specificity value. Reduced glutathione of blood serum of men of all age groups is characterized as a highly specific marker with a slightly lower sensitivity value. Total glutathione of blood lymphocytes is simultaneously characterized by high sensitivity and specificity for all examined men.

**Conclusions.** The concentration of malondialdehyde in blood lymphocytes and the levels of total and reduced glutathione in blood serum were the most significant predictors for the detection of oxidative stress based on the ROC analysis. These markers demonstrate high sensitivity and specificity as indicators of the pro- and antioxidant balance.

**Keywords:** erectile dysfunction, combat trauma, pro- and antioxidant system, ROC analysis.

УДК 612.015.11:616.69-008.1:616-001

М. З. Воробець, З. Я. Федорович, Р. В. Фафула, Д. З. Воробець, З. Д. Воробець, О. М. Чемерис  
ДІАГНОСТИЧНА ЧУТЛИВІСТЬ ТА СПЕЦИФІЧНІСТЬ ПОКАЗНИКІВ ПРО-/АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЧОЛОВІКІВ З ЕРЕКТИЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК БОЙОВИХ ДІЙ

Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна

Для виявлення оксидативного стресу у чоловіків, які отримали поранення внаслідок бойових дій, було проведено ROC-аналіз з розрахунком оптимального порогу, вибраного за критерієм максимального балансу між чутливістю та специфічністю показників про-/антиоксидантної системи: малонового діальдегіду, загальної антиоксидантної активності, концентрації відновленого та загального глутатіону. Встановлено, що концентрація малонового діальдегіду в лімфоцитах крові та рівні загального та відновленого глутатіону у сироватці крові є найбільш значущими предикторами для виявлення оксидативного стресу. Ці маркери демонструють високу чутливість та специфічність як показники про-/антиоксидантного балансу.

**Ключові слова:** еректильна дисфункція, бойова травма, про-/антиоксидантна система, ROC-аналіз.

<sup>1</sup> The study presented in this article was conducted with the support of the National Research Foundation of Ukraine. Name of the project “Improvement of diagnosis and treatment of disorders of sexual and reproductive functions of men suffered as a result of hostilities” (registration number 2022.01/0151).



### Introduction

Research into the physical, reproductive, and mental health of men who have survived combat trauma is part of a broad field of research into the stress response, which manifests itself at all levels of the body's organization. Trauma is characterized by a wide range of body reactions to injurious factors, involving all body systems, which leads to pronounced changes in the prooxidant-antioxidant balance [1; 2].

Injuries sustained in modern wars are mostly multisystemic [3; 4]. Post-traumatic stress disorder, depressive states, and post-traumatic chronic pain may develop as a result of combat injuries [4].

There is growing evidence that posttraumatic stress disorder is associated with higher rates of erectile dysfunction, decreased sexual desire, and premature ejaculation [4]. Men who have served in combat experience impaired sexual health, including decreased libido, difficulty maintaining arousal, and the ability to achieve orgasm [3]. Combat-related injuries can also have significant consequences for male fertility, as they typically serve during their peak sexual activity years [4].

Modern scientific understanding of erectile dysfunction (ED) indicates the predominant secondary nature of sexual disorders to the diseases that cause them. Among the many pathological conditions that precede or complicate ED, neurotic mental disorders, blood vessel diseases, metabolic disorders, and partial androgen deficiency are the most common, especially in combatants [5–9]. Injury is not only physical, but also psychological, and often prolonged. ED causes significant psychological distress for men, which subsequently affects the quality of life of their partners and families [1]. Although ED is not life-threatening, ED and physical health are closely linked [6–8]. For example, ED may be a predictor of cardiovascular disease, dementia, Parkinson's disease, and premature death from various causes [6–8]. Today, the incidence of ED is increasing among younger men [9].

The connection between ED and oxidative stress has piqued the curiosity of many researchers [1].

Revealing oxidative stress in the body is important already in the early, sometimes preclinical, stages of various diseases, when assessing the severity of the pathological process. In this regard, the use of the ROC analysis (Receiver Operating Characteristic) method is promising [10; 11], which allows assessing the diagnostic sensitivity and specificity of pro- and antioxidant status indicators.

Sensitivity is the probability of a positive result for a patient; it characterizes the ability of the sample to detect a pathological condition (disease). Specificity is the probability of a negative result in a healthy person; it characterizes the ability of the sample to detect the absence of the disease [12]. To establish the specificity and sensitivity of the indicators in determining the likely development of oxidative stress, the ROC analysis module was used. The basis of this analysis is the construction of the so-called ROC curve, which is constructed in the coordinates "sensitivity – 1 – specificity" and shows the dependence of the number of correctly classified positive examples on the number of incorrectly classified negative examples. ROC analysis allows you to objectively determine the diagnostic

significance of an individual test based on the AUC values (area under the curve). AUC is an integral indicator of the predictive effectiveness of a marker, which determines the probability that the value of a marker feature, or biomarker, in a randomly selected patient is greater than in a randomly selected healthy person [11].

**The aim of this research** is to analyze the diagnostic sensitivity and specificity of pro- and antioxidant system indicators in men injured as a result of combat operations.

### Materials and Methods

The work was based on the results of a study of the indicators of the pro- and antioxidant system of lymphocytes and blood serum in 68 individuals injured as a result of combat operations (shrapnel and bullet wounds, mostly polysystemic), divided into two groups by age, since ED is closely correlated with the age of men [1]. The first group included 42 men aged 20–39 years, and the second group consisted of 26 men aged 40–53 years. To isolate lymphocytes, peripheral blood was collected from patients after the completion of the main course of treatment for combat trauma and rehabilitation and clinical examination, before prescribing them a course of treatment. The control group consisted of 48 practically healthy men: 30 men aged 20–39 years and 18 men aged 40–53 years. The men reported no complaints related to sexual dysfunction, cardiological, neurological or endocrinological diseases.

ROC curves were calculated to determine the optimal cut-off values of biochemical parameters of peripheral blood lymphocytes and serum for predicting the development of oxidative stress in combat casualties. Calculations were performed for the following biochemical parameters – malondialdehyde (MDA) content, total antioxidant activity (TAA), reduced (GSH) and total (GSht) glutathione concentrations. The area under the curve (AUC) was calculated using a receiver operating characteristic curve (ROC curve) to determine the predictive ability of pro- and antioxidant system indices of lymphocytes and serum of patients who suffered as a result of hostilities. To construct the ROC curve, the sensitivity of the test (true positives) is plotted on the Y axis against its false positive rate ( $1 - \text{specificity}$ ) on the X axis for all possible cutoff points.

The sensitivity (Se) and specificity (Sp) of peripheral blood lymphocytes and serum indices were calculated for all possible cut-off points to find the optimal threshold value, which is the cut-off value. The point on the ROC curve, which corresponds to the maximum value of the Youden index, determines the threshold of the test at which the best ratio between the number of correctly identified patients (sensitivity) and the number of correctly identified healthy individuals (specificity) is achieved. The area under the ROC curve, at the same time, is an integral indicator that reflects the overall ability of the test to distinguish between two conditions regardless of the choice of a specific threshold [10]. In daily clinical practice, the cut-off value classifier of diagnostic tests, i.e. the normal level of the indicator, is used [11].

An additional method for evaluating a diagnostic test is the Likelihood Ratio (LR) [12]. A positive likelihood ratio (+LR) indicates how many times the probability of having the disease increases in a patient with a positive

test result, while a negative likelihood ratio (-LR) indicates how many times the probability of having the disease decreases in a patient with a negative test result. ROC curves demonstrate the discriminatory power of a diagnostic test. The further the curve is in the upper left corner, the better the test. The area under the ROC curve AUC is a measure of the diagnostic power of the test. A test that does not distinguish between sick and healthy people will have an AUC of 0.5 or less, so considering a curve with such AUC values is inappropriate. An ideal test is characterized by an AUC of 1.0. The AUC value interval is divided by model quality into: 0.9–1 – excellent; 0.8–0.9 – very good; 0.7–0.8 – good; 0.6–0.7 – average; 0.5–0.6 – unsatisfactory [12].

All patients were fully informed about the medical procedures and consented to treatment and the use of their data. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki for Human Research (WMA, 2013), and the study programme was approved by the

Bioethics Committee of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (protocol No. 7 of 26.06.2023).

Data analysis was performed using MedCalc® Statistical Software version 22.018 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024). All P values were two-tailed, and P < 0.05 indicated that the difference was statistically significant.

**Research results and their discussion**

For qualitative analysis of the diagnostic significance of markers of the pro- and antioxidant system of lymphocytes and blood serum, ROC analysis was used. The results of the analysis of ROC curves of various indicators of the pro- and antioxidant system of lymphocytes and blood serum are summarized in Tables 1 and 2.

The ROC analysis for serum malondialdehyde (MDA) is presented in Figure 1. Serum MDA supports the diagnostic profile, showing an area under the ROC curve of 0.814 (95% CI: 0.705 – 0.896) for the age group 20–39 years and

Table 1

**Results of ROC curve analysis of pro- and antioxidant system indicators of blood lymphocytes and blood serum for the age group of patients with erectile dysfunction aged 20–39 years, injured as a result of hostilities**

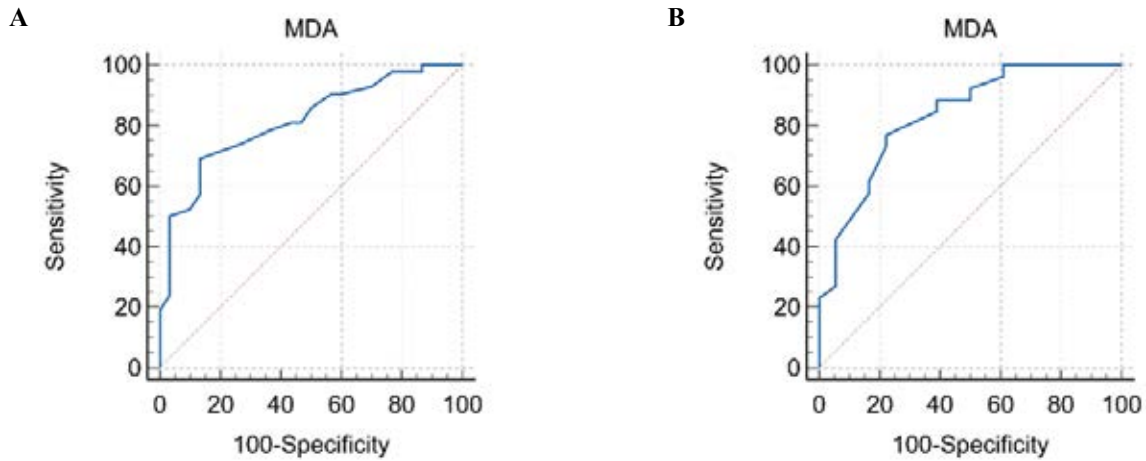
Indicators	MDA (blood serum)	GSH (blood serum)	MDA (blood lympho-cytes)	TAA (blood lympho-cytes)	GSH (blood lympho-cytes)	GSHt (blood lymphocytes)
AUC	0.814	0.907	0.910	0.736	0.851	0.982
95% CI	0.705–0.896	0.815–0.963	0.819–0.965	0.619–0.833	0.747–0.924	0.918–0.999
P, significance level regarding AUC=0.5	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0002	<0.0001	<0.0001
SE	0.0501	0.0348	0.0384	0.0625	0.0469	0.0128
cut-off	>35 µmol/mg protein	≤16 nmol/mg protein	>67 µmol/mg protein	≤3.3 µmol/l	≤26 µmol/l	≤42 µmol/l
Se, %	69.05	85.71	95.24	80.95	88.10	97.62
Sp, %	86.67	80.00	76.67	63.33	70.00	93.33
Youden Index, J	0.5571	0.6571	0.7190	0.4429	0.5810	0.9095
+LR	5.18	4.29	4.08	2.21	2.94	14.64
-LR	0.36	0.18	0.062	0.30	0.17	0.026

Note: AUC – area under the ROC curve; CI – confidence interval); SE – Standard Error; Se – Sensitivity; Sp – Specificity).

Table 2

**Results of the analysis of ROC curves of the pro- and antioxidant system of lymphocytes and blood serum for the age group of patients with erectile dysfunction aged 40–53 years, injured as a result of hostilities**

Indicators	MDA (blood serum)	GSH (blood serum)	MDA (blood lympho-cytes)	TAA (blood lympho-cytes)	GSH (blood lympho-cytes)	GSHt (blood lymphocytes)
AUC	0.833	0.957	0.884	0.799	0.857	0.927
95% CI	0.690–0.928	0.849–0.995	0.751–0.960	0.651–0.905	0.718–0.944	0.807–0.984
P, significance level regarding AUC=0.5	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Standard Error	0.0624	0.0268	0.0638	0.0703	0.0583	0.0527
cut-off	>36 µmol/mg protein	≤14 nmol/mg protein	>72 µmol/mg protein	≤2.4 µmol/l	≤21 µmol/l	≤41 µmol/l
Se, %	76.92	84.62	96.15	65.38	80.77	96.15
Sp, %	77.78	94.44	83.33	88.89	83.33	88.89
Youden Index, J	0.5470	0.7906	0.7949	0.5427	0.6410	0.8504
+LR	3.46	15.23	5.77	5.88	4.85	8.65
-LR	0.30	0.16	0.046	0.39	0.23	0.043



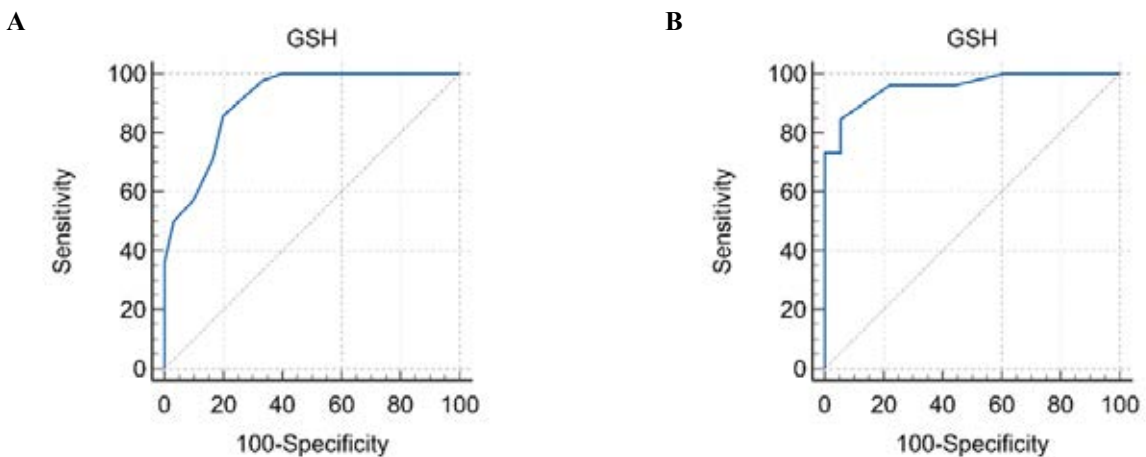
**Fig. 1. ROC curve for serum malondialdehyde (MDA) as a marker of oxidative stress (A – age group 20–39 years, B – age group 40–53 years)**

0.833 (95% CI: 0.690 – 0.928) for the age group 40–53 years. The diagnostic value of the test is very good for both age groups. The sensitivity values are excellent for both age groups. Thus, the MDA test for the age group 20–39 years is able to detect only 69.05% of men with high levels of oxidative stress, while 30.95% with pathology are determined as healthy, which is a false positive result. The detection of oxidative stress for men of the older age group (40–53 years) is 76.92%. The proportion of true negative cases that were correctly identified by the MDA test for the younger group is 86.67%, while the specificity result for the older group of subjects is 77.78%. The optimal cut-off threshold may indicate that the development of oxidative stress is observed in men if the concentration of MDA in the blood serum is  $>35 \mu\text{mol}/\text{mg}$  protein with a Youden index value of 0.5571 and  $>36 \mu\text{mol}/\text{mg}$  protein with a Youden index value of 0.5470, respectively, for each of the age groups and the specified values of specificity and sensitivity. An additional method of evaluating a diagnostic test is the likelihood ratio. A value of +LR for the MDA age group of 20–39 years indicates that the test confirms the presence of a pathological condition, while for the age group of 40–53 years it weakly confirms the

presence of a pathological condition. A negative likelihood ratio conditionally excludes the presence of a pathological condition.

The results of the ROC analysis for serum reduced glutathione concentrations are presented in Figure 2. The optimal cutoff value for the age group 20–39 years is  $\leq 16 \text{ nmol}/\text{mg}$  protein with a sensitivity of 85.71% and a specificity of 80%, while the Youden index of 0.6571 indicates that the test has some diagnostic value, but is not ideal. The AUC is 0.907 (95% CI: 0.815 – 0.963,  $P < 0.0001$ ), which is consistent with the excellent quality of the model. Similarly, to the previous age group the results for the age group 40–53 years are characterized by excellent discriminatory ability with AUC 0.957 (95% CI: 0.849–0.995,  $P < 0.0001$ ) and an optimal cut-off point  $\leq 14 \text{ nmol}/\text{mg}$  protein with a sensitivity of 84.62% and a specificity of 94.44%. The Youden index of 0.7906 indicates that the test has a high diagnostic value. The high +LR value for the age group 40–53 years of the examined men means that a positive test result significantly increases the likelihood of developing oxidative stress.

The ROC analysis for MDA content in blood lymphocytes demonstrated excellent predictive quality of



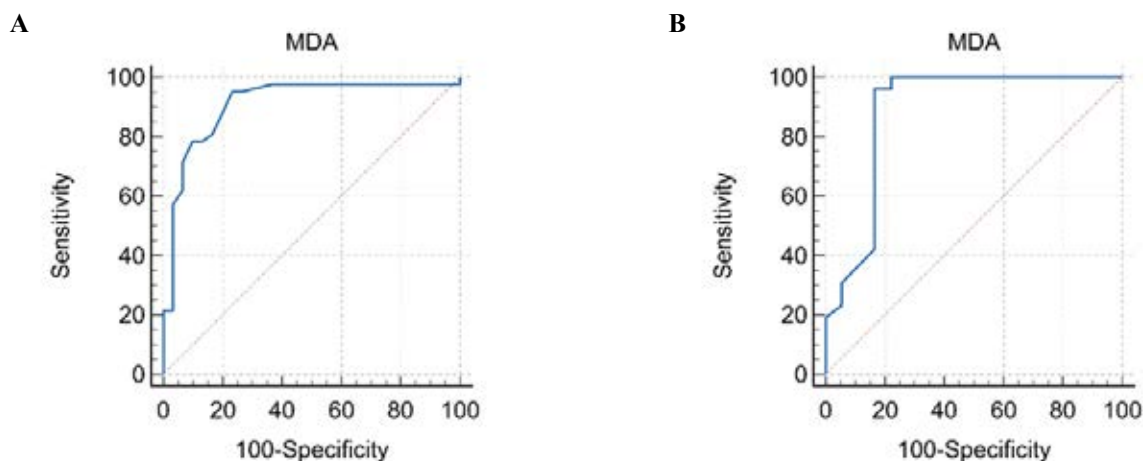
**Fig. 2. ROC curve for the content of reduced glutathione (GSH) in blood serum as a marker of antioxidant status (A – age group 20–39 years, B – age group 40–53 years)**

the test for men aged 20–39 years, as confirmed by the AUC value of 0.910 (95% CI: 0.819–0.965,  $P < 0.0001$ , Figure 3 A). For the age group 40–53 years, the area value is slightly lower at 0.884 (95% CI: 0.751–0.960,  $P < 0.0001$ ), which corresponds to a very good predictive quality of the model (Figure 3 B). The sensitivity and specificity of MDA in blood lymphocytes for determining the development of oxidative stress were 95.24% and 76.67% for the first age group with an optimal threshold value of  $> 67 \mu\text{mol}/\text{mg}$  protein. The proportion of true positives was 96.15%, the proportion of negative results in the absence of oxidative stress was 83.33% for the second group with an optimal cutoff threshold of  $>72 \mu\text{mol}/\text{mg}$  protein, respectively. The high value of the Youden index indicates that the test for the content of MDA in blood lymphocytes is quite effective in distinguishing individuals with a pathological condition.

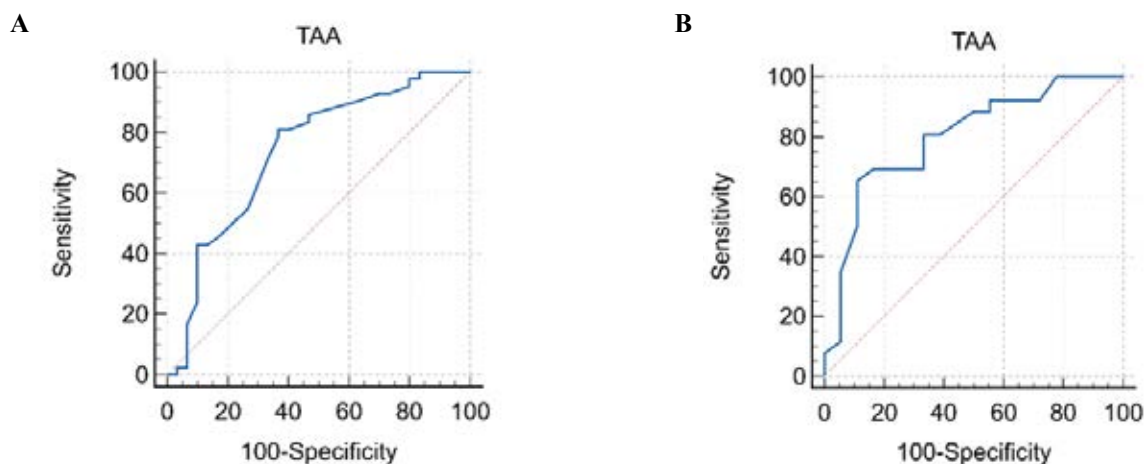
ROC curve analysis for total antioxidant activity (TAA) of blood lymphocytes determined AUC 0.736 (95% CI: 0.619–0.833,  $P=0.0002$ ) for patients aged 20–39 years and AUC 0.799 (95% CI: 0.651–0.905,  $P<0.0001$ ) in men aged 40–53 years (Figure 4). The value indicates a good overall diagnostic test performance. The optimal cut-off point for

a given sensitivity of 80.95% and specificity of 63.33% is  $\leq 3.3 \mu\text{mol}/\text{L}$  for the examined men with pathology of the younger age group. Whereas, for the older age group, the optimal cut-off point is lower and is  $\leq 2.4 \mu\text{mol}/\text{L}$  with a given sensitivity of 65.38% and specificity of 88.89%. The probability of a positive test result, i.e., the detection of a pathophysiological condition, is higher for younger patients, while the probability of a negative test result in the absence of the disease is higher in older examined men. The positive likelihood ratio is higher in the 40–53 age group compared to the 20–39 age group, indicating the ratio of the probability of obtaining a positive result in a patient with the disease to the probability of obtaining a positive result in a healthy subject. Similarly, the negative likelihood ratio is higher in the 40–53 age group compared to the 20–39 age group, indicating the ratio of the probability of obtaining a negative result in a patient with the disease to the probability of obtaining a negative result in a healthy examined patient.

ROC analysis indicates that the content of reduced glutathione in blood lymphocytes for the age group 20–39 years very well distinguishes between men with



**Fig. 3. ROC curve for malondialdehyde (MDA) in blood lymphocytes as a marker of oxidative stress (A – age group 20–39 years, B – age group 40–53 years)**



**Fig. 4. ROC curve for total antioxidant activity (TAA) of blood lymphocytes as a marker of antioxidant status (A – age group 20–39 years, B – age group 40–53 years)**

pathology and normal condition with 88.10% and 70% sensitivity and specificity, for which the optimal cut-off point is  $\leq 26 \mu\text{mol/L}$ . Minor differences were determined in the ROC curve parameters for men with oxidative stress aged 40–53 years, namely sensitivity of 80.77% and specificity of 83.33%, which set the optimal cut-off threshold of  $\leq 21 \mu\text{mol/L}$ . The AUC for GSH content in blood lymphocytes is: 0.851 (95% CI: 0.747–0.924,  $P < 0.0001$ ) and 0.857 (95% CI: 0.718–0.944,  $P < 0.0001$ ), respectively, which according to the expert scale for the values of the area under the ROC curve, the model is classified as very good (Figure 5). The Youden index for GSH content is 0.5810 and 0.6410.

The AUC values for GSht content in blood lymphocytes of men aged 20–39 years are 0.982 (95% CI: 0.918–0.999,  $P < 0.0001$ ) and 0.927 (95% CI: 0.807–0.984,  $P < 0.0001$ ) for the age group 40–53 years, which allows classifying diagnostic tests with excellent diagnostic value (Figure 6). The Youden indices, which serve as an indicator of the quality of the tests, for total glutathione are 0.9095 and 0.8504 for the two age groups, respectively, and indicate that the test is able to distinguish between healthy and sick

people. The optimal cut-off threshold for each screening test, which has the best combination of sensitivity and specificity, is located on the “knee” of the graph. For the content of GSht lymphocytes in blood, the optimal cut-off point for the younger age group of men is  $\leq 42 \mu\text{mol/L}$  with maximum sensitivity values of 97.62% and specificity of 93.33%. The optimal cut-off point value is  $\leq 41 \mu\text{mol/L}$  with sensitivity of 96.15% and specificity of 88.89%. The value of +LR equal to 14.64 indicates that a positive result of the GSht test in blood lymphocytes is a sign of the disease, and -LR = 0.026 indicates that a negative test result completely excludes pathology.

The antioxidant status of the cell is an important factor in the pathogenesis of a number of diseases. Most pathological conditions and diseases are characterized by increased free radical processes and a decrease in antioxidant capacity. This fully applies to combatants with combat trauma [1; 2]. Injuries, shrapnel and bullet wounds, as well as nervous disorders can cause oxidative stress. The last one occurs as a result of an imbalance between the generation of reactive oxygen species (ROS) and the activity of antioxidant defense [1; 13–16].

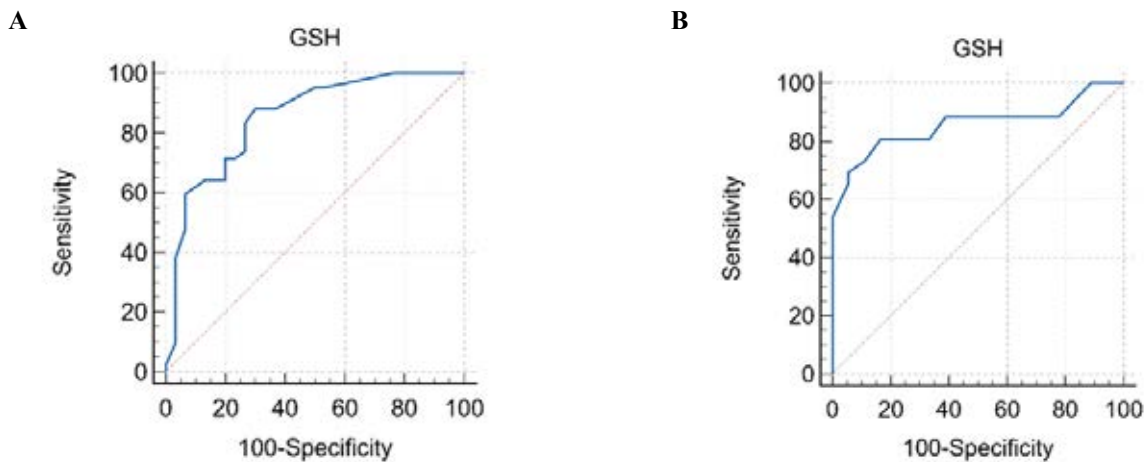


Fig. 5. ROC curve for reduced glutathione (GSH) of blood lymphocytes as a marker of antioxidant status (A – age group 20–39 years, B – age group 40–53 years)

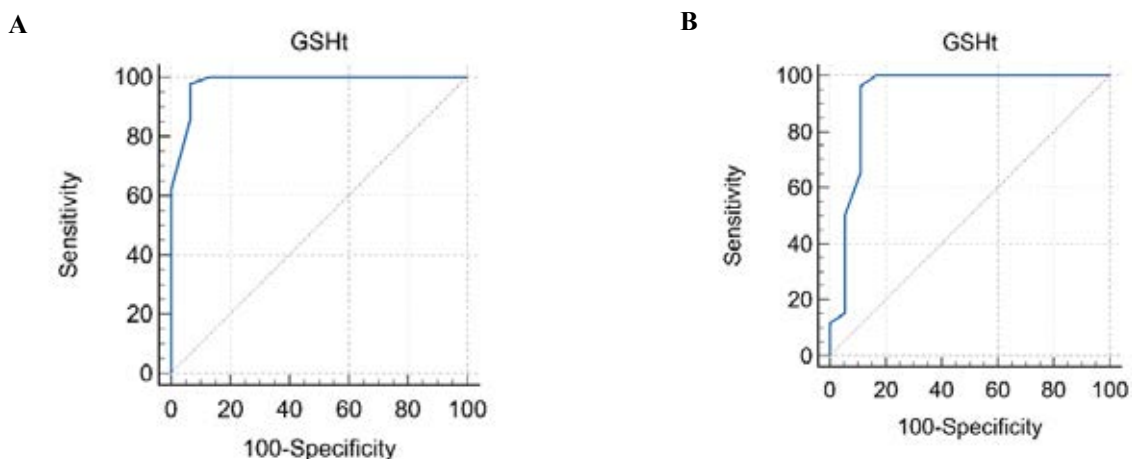


Fig. 6. ROC curve for total glutathione (GSht) of blood lymphocytes (A – age group 20–39 years, B – age group 40–53 years)

An important factor in the pathogenesis of a number of diseases is the ratio of the antioxidant system to prooxidant indicators, which is called the antioxidant status of the cell. It is known that the pro- and antioxidant systems are in a state of dynamic equilibrium, and a violation of this balance causes oxidative stress. Most pathological conditions and diseases are characterized by increased free radical processes and a decrease in antioxidant capacity [13–16]. The content of malonaldehyde, which is the end product of lipid peroxidation, is considered a marker of oxidative stress, reflecting the degree of lipid damage due to the action of ROS [15; 16]. The most intensive free radical processes occur in male pathozoospermia, in particular leukocytospermia. This established fact is explained by the fact that leukocytes can generate ROS in high concentrations [16].

Given that GSH not only protects cells from free radicals, but also generally determines the redox characteristics in the intracellular environment, a decrease in the content of GSH indicates the suppression of antioxidant capacity. This leads to an increase in the formation of toxic ROS, depletion of the cellular pool of bioantioxidants and increased lipid peroxidation. The above can cause disruption of cell structure and function. The antioxidant properties of GSH are due to its direct interaction with toxic ROS and the functioning of glutathione-dependent enzymes, such as glutathione peroxidase and glutathione-S-transferase, which use GSH as a substrate. Therefore, depletion of its pool leads to inhibition of the activity of glutathione-dependent enzymes – glutathione peroxidase and glutathione-S-transferase. A decrease in the activity of enzymes of the glutathione system indicates the depletion of the compensatory mechanisms of the cell.

It is known that the formation of GSH occurs not only as a result of its de novo biosynthesis, but also with the participation of glutathione reductase – an enzyme that ensures the reduction of GSSG to GSH in the presence of NADPH as a source of reducing equivalents. The consequence of the decrease in GSH may be the accumulation of free radicals, which increases with the subsequent formation of the OH radical and damage to high-molecular structures, in particular DNA [17]. It is known that glutathione reductase uses NADPH as a

substrate, the content of which decreases under conditions of oxidative stress.

Oxidative stress plays a key role in the development of ED. In response to cholinergic stimulation of the sympathetic nerve, nitric oxide (NO) is produced by the endothelial cells of the corpus cavernosum, which leads to an increase in the synthesis of cyclic GMP (cGMP), which in turn relaxes smooth muscle and facilitates erection [16]. Therefore, any disruption of this mechanism may contribute to ED. Under normal circumstances, various antioxidant enzymes and antioxidants maintain an optimal concentration of reactive oxygen species (ROS), thus maintaining redox balance. However, when ROS production exceeds normal levels or when antioxidant availability is reduced, oxidative stress occurs [13]. Excessive ROS impair NO production [18] and lead to both neurogenic and vasculogenic dysfunction, ultimately leading to ED [19]. Furthermore, the interaction between NO and excessive ROS can generate peroxynitrite, which inactivates superoxide dismutase (SOD) and establishes a reinforced positive feedback loop [14]. Despite the promising effects of phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitors in the symptomatic treatment of ED by inhibiting the hydrolysis of cGMP to GMP, these drugs are expensive and may cause unexpected side effects. In addition, these treatments are unable to address the progression of cardiovascular and neurological complications, which are common manifestations of systemic oxidative stress [20]. Thus, restoring the systemic pro- and antioxidant balance may be an important approach for the treatment and prevention of ED.

### Conclusions

ROC analysis allowed us to establish the parameters that have the greatest predictive ability for the indicators of the pro- and antioxidant system of lymphocytes and blood serum for men sustaining combat-related injuries (shrapnel and bullet wounds), which can be used as additional criteria for detecting and confirming the development of oxidative stress. According to ROC analysis, the highest predictive ability for detecting oxidative stress was the content of malondialdehyde in blood lymphocytes, the content of total and reduced glutathione in blood serum, which are highly sensitive and highly specific markers of the pro- and antioxidant system.

### BIBLIOGRAPHY

1. Chen M, Zhang Z, Zhou R, Li B, Jiahao J, Shi B. The relationship between oxidative balance score and erectile dysfunction in the U.S. male adult population. *Sci Rep.* 2024; 14: 10746. doi: 10.1038/s41598-024-61287-w.
2. Vorobets MZ, Onufrovych OK, Z. Vorobets DZ, et al. Characteristics of indicators of oxidative stress of men suffered as a result of combat actions [Kharakterystyka pokaznykiv oksysoho stresu cholovikiv, shcho postrazhdaly vnaslidok boiovykh diy]. *Medical and Clinical Chemistry.* 2023;25(4):50–58. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14374 (in Ukrainian).
3. Banti M, Walter J, Hudak S, Soderdahl D. Improvised explosive device-related lower genitourinary trauma in current overseas combat operations. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80(1):131–134. PMID: 26683399. doi: 10.1097/TA.0000000000000864.
4. Castillo O, Chen IK, Amini E, Yafi FA, Barham DW. Male sexual health related complications among combat veterans. *Sex Med Rev.* 2022;10(4):691–697. PMID: 36028434. doi: 10.1016/j.sxmr.2022.06.002.
5. Erkan A, Balci M, Tuncel A, et al. The Role of androgen receptors in erectile dysfunction due to diabetes mellitus: An experimental study. *Insight Urology.* 2019;40(2):19–28. Available from: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJU/article/view/201728>.
6. Fan D, Mao W, Wang G, et al. Study on the relationship between sex hormone changes and erectile dysfunction in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):1739–1747. doi: 10.21037/apm-20-985.
7. Ho JH, Adam S, Azmi S, et al. Male sexual dysfunction in obesity: The role of sex hormones and small fibre neuropathy. *PLoS One.* 2019;14(9):e0221992. doi: 10.1371/journal.pone.0221992.

8. Kumar S, Khurana NK, Lohana S, et al. Comparison of the Prevalence of Erectile Dysfunction Between Hypertensive and Normotensive Participants: A Case-Control Study. *Cureus*. 2020;12(12):e12061. doi: 10.7759/cureus.12061.
9. Ma M, Yu B, Qin F, Yuan J. Current approaches to the diagnosis of vascular erectile dysfunction. *Transl Androl Urol*. 2020;9(2):709–721. doi: 10.21037/tau.2020.03.10.
10. Carter JV, Pan J, Rai SN, Galandiuk S. ROC-ing along: Evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves. *Surgery*. 2016;159(6):1638–1645. doi: 10.1016/j.surg.2015.12.029.
11. Goncalves L, Subtil A, Oliveira MR, Bermudez P. ROC curve estimation: an overview. *REVSTAT-Stat J*. 2014;12(1):1–20. doi: 10.57805/revstat.v12i1.141.
12. Trevethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Plausibilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Front Public Health*. 2017;20(5):307. doi: 10.3389/fpubh.2017.00307.
13. Adeoye O, Olawumi J, Opeyemi A, Christiania O. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2018;22(1):61–66. doi: 10.5935/1518-0557.20180003.
14. Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, et al. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front Chem*. 2023;11:1158198. doi: 10.3389/fchem.2023.1158198.
15. Haro Girón S, Monserrat Sanz J, Ortega MA, et al. Prognostic Value of Malondialdehyde (MDA) in the Temporal Progression of Chronic Spinal Cord Injury. *J Pers Med*. 2023;13(4):626. doi.org/10.3390/jpm13040626.
16. Onufrovych OK, Fafula RV, Vorobets MZ, et al. Parameters of oxidative, nitrasive and anti-oxidative status in men with erectile dysfunction due to combat trauma. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024;15(1):97–101. doi: 10.15421/022414.
17. Henkel R. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: a commentary. *Transl Androl Urol*. 2017;6(4):S632-S635. doi: 10.21037/tau.2017.01.10.
18. Bivalacqua TJ, Usta MF, Kendirci M, et al. Superoxide Anion Production in the Rat Penis Impairs Erectile Function in Diabetes: Influence of in Vivo Extracellular Superoxide Dismutase Gene Therapy. *J Sex Med*. 2005;2(2):187–198. doi: 10.1111/j.1743-6109.2005.20228\_1.x.
19. Collin F. Chemical basis of reactive oxygen species reactivity and involvement in neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20(10): 2407. doi: 10.3390/ijms20102407.
20. Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Rokkas K, Vlachopoulos C. Interactions between erectile dysfunction, cardiovascular disease and cardiovascular drugs. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(1):59–74. doi: 10.1038/s41569-021-00593-6.

Надійшла до редакції 19.06.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування [zoryana.ivanytska@gmail.com](mailto:zoryana.ivanytska@gmail.com)

V. P. Polianska <https://orcid.org/0000-0002-8727-9029>

G. A. Loban <https://orcid.org/0000-0003-0055-7696>

M. I. Bezega <https://orcid.org/0000-0002-1250-1190>

S. V. Zachepylo <https://orcid.org/0000-0001-6477-8389>

I. M. Zviagolska <https://orcid.org/0000-0001-7531-3966>

## CHARACTERISTICS OF THE MAXILLARY SINUS MICROBIOME IN ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

UDC 616.716.1:616.211-002:616.91/99

V. P. Polianska, G. A. Loban, M. I. Bezega, S. V. Zachepylo, I. M. Zviagolska

### CHARACTERISTICS OF THE MAXILLARY SINUS MICROBIOME IN ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS

*Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine*

The onset and progression of acute bacterial rhinosinusitis are influenced by infection, genetic, and environmental factors. The application of modern microbiological methods has expanded the etiological spectrum of microorganisms capable of causing acute bacterial rhinosinusitis.

**Aim** of the study is to investigate the species composition and population levels of the microbiome in the maxillary sinus mucosa, assessing their adhesive potential in cases of acute bacterial rhinosinusitis.

**Materials and research methods.** The study involved 38 patients diagnosed with acute bacterial rhinosinusitis, from whom 45 clinical microbial strains were isolated and identified. Diagnosis was confirmed based on the presence of objective and subjective clinical signs. Microbial cultivation followed standard protocols, with final biochemical identification performed using the automated Vitek 2 bacteriological analyser. Adhesive activity of clinical strains was determined via the V.I. Brillis et al. method, calculating the mean adhesion index.

**Results.** Under conditions of acute bacterial rhinosinusitis, the structure of clinically significant microbial strains was dominated by *S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, and *M. catarrhalis*. Additionally, the aetiological significance of commensal bacteria such as *S. epidermidis*, *S. warneri*, and *K. rizophilia* was established in the development of the disease. The clinical isolates exhibited a high level of microbial colonisation in the maxillary sinuses. In 78% of patients with acute bacterial sinusitis, a mono-infection was detected, while 22% showed an association of multiple microorganisms. Among the clinical isolates colonising the mucous membranes of the maxillary sinuses in acute bacterial rhinosinusitis, 81% demonstrated high and 19% moderate adhesive activity. The findings indicate an increasing role of opportunistic microorganisms in the aetiopathogenesis of acute bacterial rhinosinusitis, driven by their virulence and significant population levels of pathogens.

**Keywords:** acute bacterial rhinosinusitis, microbiome, adhesion.

УДК 616.716.1:616.211-002:616.91/99

В. П. Полянська, Г. А. Лобань, М. І. Безега, С. В. Зачепило, І. М. Звягольська

### ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОМУ ВЕРХНЬОЩЕЛЮПНИХ ПАЗУХ ПРИ ГОСТРОМУ БАКТЕРІАЛЬНОМУ РИНОСИНУСИТІ

*Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна*

Метою дослідження було вивчення видового складу та популяційного рівня мікробіому слизових оболонок верхньощелепних пазух з визначенням їхнього адгезивного потенціалу за умов гострого бактеріального риносинуситу. Обстежено 38 пацієнтів з діагнозом гострий бактеріальний риносинусит, від яких виділено 45 штамів мікроорганізмів. У структурі клінічно значимих ізолятів домінували *S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. Також у розвитку захворювання доведена роль коменсальних бактерій *S. epidermidis*, *S. warneri*, *K. rizophilia*, для яких характерний високий популяційний рівень. У 78% пацієнтів виявлена моноінфекція, а у 22% – мікстинфекція. Клінічні штами, що колонізували верхньощелепні пазухи, у 81% володіли високою і у 19% середньою адгезивною активністю.

Зростання ролі опортуністичних мікроорганізмів у розвитку гострого бактеріального риносинуситу зумовлене їхньою вірулентністю та значним популяційним рівнем.

**Ключові слова:** гострий бактеріальний риносинусит, мікробіом, адгезія.

#### Introduction

The issue of acute rhinosinusitis (ARS) remains highly relevant and socially significant, both globally and in Ukraine. Each year, the incidence of rhinosinusitis among the global population reaches approximately 15%, significantly impacting quality of life, placing strain on health-

care systems, and imposing an economic burden on society [1]. In Ukraine, the overall decline in population health is primarily linked to the devastating consequences of the COVID-19 pandemic and the full-scale Russian invasion, which have substantially altered the course of infectious and respiratory diseases with pronounced microbial-inflammatory manifestations. This has led to increased disease severity and aggressive spread [2]. According to epidemiological studies in Ukraine, the prevalence of acute rhinitis, rhinosinusitis, and rhinopharyngitis reaches 48.9

© V. P. Polianska, G. A. Loban, M. I. Bezega et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



cases per 10.000 population, with an incidence rate of 5–15 cases per 1.000 population depending on the season. Such patients account for 60–65% of all outpatient visits to otorhinolaryngologists [3].

Contributing factors include: anatomical abnormalities of nasal/paranasal structures; impaired mucociliary clearance; upper respiratory tract infections; immunodeficiency states; genetic and environmental factors; smoking; atopic phenotype; anxiety and depressive disorders [1; 3]. The infectious component remains pivotal in ARS pathogenesis. According to the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS 2020), ARS is classified as viral ARS (common cold), post-viral ARS, and acute bacterial rhinosinusitis (ABRS). Viral ARS demonstrates particularly high incidence rates [1; 4]. Viral invasion damages nasal epithelial cells, leading to: impaired mucociliary clearance, apoptotic and necrotic cell death, disrupted adaptive immune regulation. This compromise of the epithelial barrier's structural and functional integrity creates conditions for secondary bacterial infection. Research indicates viral rhinosinusitis progresses to bacterial infection in: 0.5–2.0% of adult cases, 5–10% of paediatric cases with the possible development of serious complications or life-threatening conditions [5–7].

It is also important to consider the etiological role of micromycetes in sinus infections. Therefore, to improve the treatment of acute rhinosinusitis of various etiologies and prevent the development of rhinogenic intracranial and orbital complications, it is essential to analyze the microbial profile of the sinuses and the sensitivity of microorganisms to antibiotics. The use of broad-spectrum antimicrobial agents targeting multiple pathogens contributes to the formation and spread of antibiotic-resistant microbial strains. For this reason, finding alternative ways to overcome microbiome resistance to antibacterial drugs remains a relevant issue today [8; 9].

In recent decades, research has confirmed that the paranasal sinuses are inhabited by microbial communities consisting of both commensal and potentially pathogenic microorganisms. However, the population levels of these microbiome representatives are typically found in low concentrations [10]. Under certain conditions, microecological imbalances occur in the normal biocenosis of the sinus mucosa. This can lead to increased microbial load from both resident and non-native microorganisms, as well as subsequent colonization of the sinus mucosa by pathogenic and opportunistic flora at high population levels – often originating from other biotopes of the upper respiratory tract [11; 12]. As a result, microbial selection occurs, driving pathogenization of the local microbiome. This process can trigger mono- or polyetiological infectious-inflammatory conditions.

Medical literature identifies several microorganisms as the most common causes of acute bacterial rhinosinusitis. These include *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), combinations of these pathogens,  $\beta$ -hemolytic streptococci, non- $\beta$ -hemolytic streptococci, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), and *Haemophilus parainfluenzae* (*H. parainfluenzae*) [1]. However, advances in diagnostic microbiological methods have expanded the

range of microorganisms known to infect the paranasal sinus mucosa. Research by Miah MS et al. found that *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*) and *S. aureus* were the most frequently involved microorganisms in acute bacterial rhinosinusitis [13]. Other studies using PCR techniques have confirmed the involvement of *Chlamydomyces pneumoniae* (*C. pneumoniae*), *Streptococcus milleri* (*S. milleri*), and coagulase-negative staphylococci, in addition to *H. influenzae* and *S. pneumoniae* [14].

The ability of microorganisms to colonize host biotopes depends on their biological properties. One key factor in a microorganism's virulence is its ability to adhere to surfaces. Increased adhesive potential helps bacteria establish themselves in a biotope, survive in hostile environments, and serves as the initial step in biofilm formation. Within biofilms, microbial cells become resistant to: local immune defenses of mucous membranes, antibiotics and disinfectants.

**The aim is** to study the species composition and population level of the microbiome of the maxillary sinus mucosa, determining their adhesive potential in cases of acute bacterial rhinosinusitis.

### Materials and Methods

The microbial spectrum of the maxillary sinus mucosa was studied in patients diagnosed with acute bacterial rhinosinusitis who were treated at the otolaryngology department of the “2nd City Clinical Hospital of the Poltava City Council” between November 2024 and January 2025.

A total of 38 patients (24 women and 14 men, accounting for 63% and 37%, respectively) aged 18 to 60 years were examined. Inclusion criteria: the presence of a patient diagnosed on the basis of clinical and rhinoscopic signs of acute bacterial rhinosinusitis (according to the provisions of the Unified Clinical Protocol of Primary and Specialized Medical Care “Acute Rhinosinusitis”), the presence of the patient's informed voluntary consent to diagnostic manipulations and inclusion in the study. Exclusion criteria: patients with acute viral rhinosinusitis, acute post-viral rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis (with or without nasal polyps), suspected or confirmed pregnancy, the presence of chronic pathology from other organs and systems in the stage of decompensation; use of various dosage forms of antimicrobial agents both systemically and locally, in particular, antiseptics during the last month, immunocompromised individuals. The diagnosis was confirmed based on: subjective symptoms (nasal congestion or difficulty breathing, nasal discharge, facial pain or pressure, reduced sense of smell); medical history (biphasic disease progression, symptom duration from 10 days to 12 weeks); objective signs (swelling and redness of the nasal mucosa, mucopurulent discharge, mainly in the middle and common nasal passages), and additional radiological tests (X-rays, computed tomography [CT], or magnetic resonance imaging [MRI] of the paranasal sinuses). The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association on ethical principles for medical research involving human subjects [15] and was approved by the Biomedical Ethics Committee of Poltava State Medical University (Protocol No. 292, dated 30.09.2022). Consent to the processing of personal data was granted by

the patients. In patients with acute maxillary sinusitis, biological samples were collected before treatment through a standard procedure – puncture of the maxillary sinus using a Kulikovskiy needle. The material was aspirated after flushing the sinus with 0.9% sodium chloride solution using a sterile disposable syringe. Approximately 1 mL of the collected fluid was placed in a test tube containing Amies semi-solid transport medium (JS Medical Material, China). The samples were transported under controlled temperature conditions (isothermal) to the bacteriology laboratory at the Department of Microbiology, Virology, and Immunology of Poltava State Medical University (PSMU). They were processed within 2 hours for isolation, identification, and further analysis of clinical isolates.

The study examined 45 clinical strains of aerobic and facultative anaerobic bacteria, including both indigenous (autochthonous) and non-indigenous (allochthonous) species, as well as Gram-positive and Gram-negative bacteria. Samples were cultured using the sector streak method on specialized selective and differential diagnostic media. Petri dishes were incubated in a thermostat at 37°C for 24–48 hours, with daily monitoring of bacterial growth. Final biochemical identification was performed using the Vitek 2 Compact automated microbiological analyzer (Bio-Mérieux, France). Microbial load in the maxillary sinuses was expressed as colony-forming units per milliliter (CFU/mL). Results were expressed in decimal logarithms (log CFU/mL) for statistical evaluation.

The adhesive activity of clinical strains was determined using the method by V.I. Brillis and co-authors, utilizing human blood group I(0) Rh+ erythrocytes. The following parameters were assessed: Average Adhesion Index (AAI) – mean number of bacteria attached per erythrocyte); Erythrocyte Participation Coefficient (EPC) – percentage of erythrocytes with adhered bacteria on their surface); Microorganism Adhesion Index (MAI). MAI was calculated using the formula:  $MAI = (AAI/CFU) \times 100$ .

According to V.I. Brillis and co-authors' method, microorganisms were classified as: non-adhesive (MAI ≤ 1.75), low-adhesive (MAI 1.76–2.5), moderately adhesive (MAI 2.51–4.0) and highly adhesive (MAI ≥ 4.0).

The obtained results of clinical-microbiological studies were analyzed using variation statistics methods, including arithmetic mean (M) and standard error of the mean (±m). Statistical processing was performed using Statistica for Windows 5.0 software (Statsoft, USA).

**Research results and their discussion**

During the period from November 2024 to January 2025, 45 microbial isolates in clinically significant quantities were obtained from 38 patients with acute bacterial rhinosinusitis. The species distribution of microorganisms isolated from the maxillary sinuses of patients with ABRS is presented in Table 1.

The obtained results indicate that the microorganisms isolated from maxillary sinuses, according to Bergey's Manual, belonged to pathogens from three types and six families. The type *Firmicutes* accounted for 54% of Gram-positive cocci, including representatives of the *Staphylococcaceae* and *Streptococcaceae* families, which were isolated both in pure cultures and in microbial associations. Among coagulase-positive staphylococci, the highest percentage (26%) belonged to *S. aureus*, while coagulase-negative staphylococci (*S. epidermidis*, *S. warneri*) accounted for 16%. The *Streptococcaceae* family was the least numerous. α-hemolytic streptococci were detected only in microbial associations, while *S. pyogenes* (β-hemolytic streptococci) was isolated from only one patient.

With regard to the number of isolated strains, the type *Proteobacteria* – represented by three families: *Pasteurellaceae*, *Moraxellaceae*, and *Enterobacteriaceae* – ranked second (37%). The typical microorganisms of the *Pasteurellaceae* family identified in patients with ABRS were facultative anaerobic Gram-negative bacteria of the species

Table 1

**Taxonomic characteristics of microorganisms isolated from maxillary sinuses in patients with acute bacterial rhinosinusitis**

Taxonomic affiliation of the isolated strains of microorganisms			Representatives	Strain prevalence	
Type	Family	Genus		Abs.	%
Firmicutes	Staphylococcaceae	<i>Staphylococcus</i>	Coagulase positive <i>S. aureus</i>	12	26
			Coagulase negative <i>S. epidermidis</i> <i>S. warneri</i>	4 3	16
	Streptococcaceae	<i>Streptococcus</i>	α-hemolytic <i>S. mitis</i> <i>S. gallolyticus</i>	2 1	7
			β-hemolytic <i>S. pyogenes</i>	2	5
Actinobacteria	Micrococcaceae	<i>Kocuria</i>	<i>K. rizophilia</i>	3	7
		<i>Rothia</i>	<i>R. kristinae</i>	1	2
Proteobacteria	Pasteurellaceae	<i>Haemophilus</i>	<i>H. influenzae</i>	6	13
	Moraxellaceae	<i>Moraxella</i>	<i>M. catarrhalis</i>	4	9
		<i>Acinetobacter</i>	<i>A. junii</i>	1	2
	Enterobacteriaceae	<i>Citrobacter</i>	<i>C. freundii</i>	2	4
		<i>Klebsiella</i>	<i>K. pneumoniae</i>	4	9

*H. influenzae* (13%). The *Moraxellaceae* family was represented by aerobic Gram-negative diplococci of the species *M. catarrhalis* (9%), while the *Enterobacteriaceae* family included facultative anaerobic Gram-negative bacteria of the species *K. pneumoniae* (9%). Clinical isolates of *A. junii* (genus *Acinetobacter*) and *C. freundii* (genus *Citrobacter*) accounted for 6% and were detected only in microbial associations.

Representatives of the type *Actinobacteria* constituted 9% and belonged to the *Micrococcaceae* family. Clinical strains of aerobic Gram-positive cocci of the species *K.*

*rizophilia* (genus *Kocuria*) made up 7%, while *R. kristinae* (genus *Rothia*) accounted for 2%. It was confirmed that these bacterial species participated in the development of purulent-inflammatory processes both as monoetiological agents and in microbial associations. The taxonomic classification of clinical isolates in ABRS was analyzed in accordance with microbiological studies by other researchers [16].

The overall microbial colonization of the maxillary sinus mucosa is shown in Fig. 1.

Analysis of quantitative colonization patterns reveals high colonization potential among key ABRS pathogens.

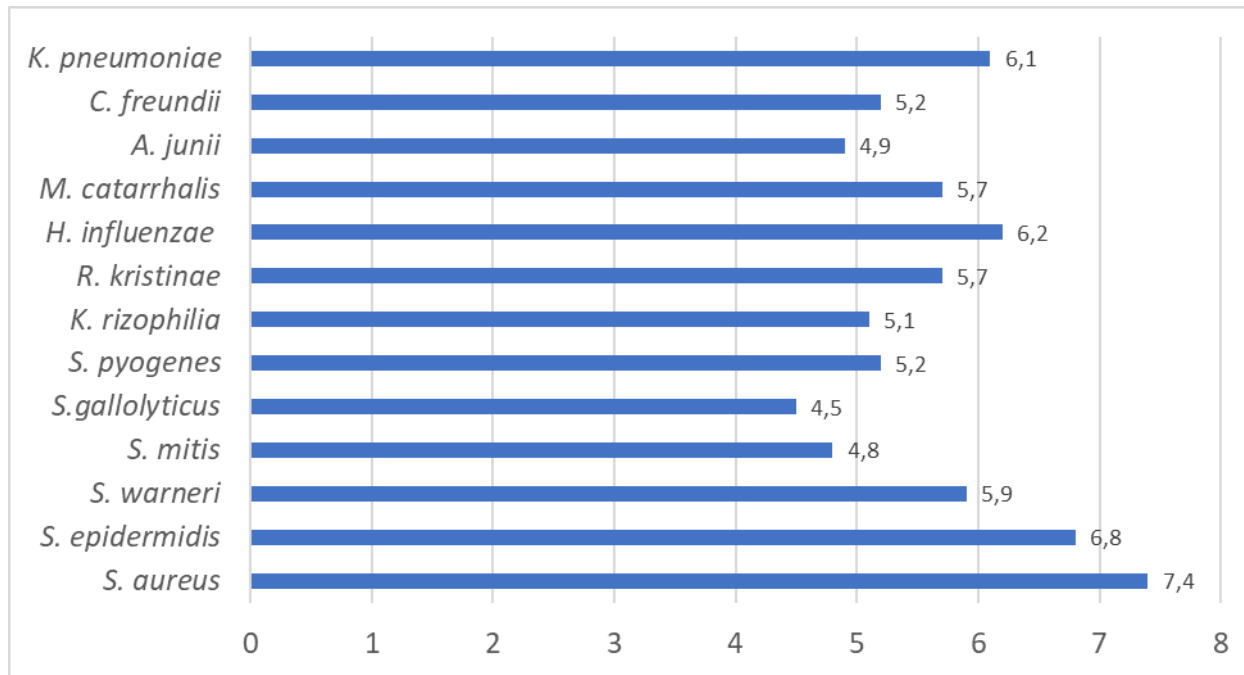


Fig. 1. Microbial population levels isolated from maxillary sinuses in patients with acute bacterial rhinosinusitis (log CFU/mL)

The highest microbial loads in maxillary sinuses were observed for Gram-positive cocci of *Staphylococcus* genus, particularly *S. aureus* clinical isolates ( $7.4 \pm 0.33$  log CFU/mL). Other significant colonizers included *S. epidermidis* ( $6.8 \pm 0.14$  log CFU/mL), *S. pyogenes* ( $5.2 \pm 0.0$  log CFU/mL), *H. influenzae* ( $6.2 \pm 0.07$  log CFU/mL), and *K. pneumoniae* ( $6.1 \pm 0.29$  log CFU/mL). The lowest colonization levels were recorded for *S. mitis* ( $4.8 \pm 0.11$  log CFU/mL), *S. gallolyticus* ( $4.5 \pm 0.0$  log CFU/mL), and *A. junii* ( $4.8 \pm 0.0$  log CFU/mL). Population levels of each microbial association member helped determine their etiological significance in ABRS development.

Microbial association analysis results are presented in Table 2.

In 8 (21%) patients with ABRS, mixed infections developed, where microorganisms formed microbial associations with varying qualitative and quantitative compositions in the biotope. Two-component associations were detected in samples from 6 (16%) patients, while three-component associations were found in samples from 2 (5%) patients. Our analysis revealed that bacterial associations consisted of combinations of Gram-positive microorganisms, as well as both Gram-positive and Gram-negative pathogens.

Table 2

Qualitative characteristics of microbial associations in maxillary sinuses of acute bacterial rhinosinusitis patients

No	Microorganisms forming an association	Absolute number of associations
Associations consisting of two types		
1.	<i>S. aureus</i> + <i>A. junii</i>	1
2.	<i>S. epidermidis</i> + <i>Citrobacter freundii</i>	2
3.	<i>S. epidermidis</i> + <i>S. warneri</i>	1
4.	<i>K. rizophilia</i> + <i>S. gallolyticus</i>	1
5.	<i>H. influenzae</i> + <i>R. kristinae</i>	1
Total		6
Associations consisting of three types		
1.	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. mitis</i>	1
2.	<i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. mitis</i>	1
Total		2

Notably, the qualitative composition of these microbial groups included opportunistic pathogens such as *A. junii*, *C. freundii*, *S. gallolyticus*, and *S. mitis*. The formation

of multi-component microbial consortia with opportunistic microbiota represents a survival strategy for associated microorganisms in symbiotic conditions. In our opinion, the interaction mechanism among these microbial associates exhibits synergistic characteristics, indicating mutual enhancement of pathogenicity among participants.

Thus, the microbiome of maxillary sinuses in ABRS demonstrated diversity across different taxonomic groups. Analysis of qualitative and quantitative composition of sinus mucosal microbiota in ABRS patients revealed that 79% of culture-positive samples were monomicrobial, while 21% were polymicrobial. The most prevalent colonizing microorganisms were *Staphylococcus* spp., particularly *S. aureus*. Our study also identified Gram-negative bacteria *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, and *M. catarrhalis* as etiologically significant. Furthermore, microbiological analysis confirmed the role of commensal microorganisms (*S. epidermidis*, *S. warneri*, *K. rizophilina*) in ABRS development. The pathogenic potential of opportunistic bacteria is realized through high infective doses penetrating the maxillary sinus environment and reduced mucosal immunity. The etiopathogenic role of these pathogens is attributed to multiple virulence factors that disrupt mucosal barrier function, evade host immune responses, and trigger nonspecific inflammatory reactions. Recent scientific literature increasingly reports on the ability of opportunistic microorganisms to cause infectious pathology [17; 18; 19; 20].

The first crucial step in the development of an infectious process is the ability of microorganisms to adhere. The results of studying the adhesive activity of the sinus mucosal microbiome in ABRS are presented in Table 3.

Table 3

**Characteristics of adhesive properties of clinical microbial strains isolated from maxillary sinuses of ABRS patients according to MAI (M±m) indicators**

Microorganisms	Microorganism Adhesion Index (MAI)
<i>S. aureus</i>	9.63±0.29
<i>S. epidermidis</i>	9.89±0.28
<i>S. warneri</i>	7.50±0.39
<i>S. mitis</i>	4.09±0.12
<i>S. gallolyticus</i>	4.21±0.08
<i>S. pyogenes</i>	6.73±0.27
<i>K. rizophilina</i>	4.14 ± 0.13
<i>R. kristinae</i>	3.77± 0.12
<i>M. catarrhalis</i>	4.52±0.16
<i>C. freundii</i>	3.83±0.06
<i>K. pneumoniae</i>	6.22±0.18

Our research results revealed that microorganisms with the highest adhesive potential belong to the *Staphylococcus* genus. For coagulase-positive clinical isolates of *S. aureus*, the MAI was 9.63±0.29. Coagulase-negative staphylococci *S. epidermidis* and *S. warneri* also demonstrated high adhesive

activity, with MAI values of 9.89±0.28 and 7.50±0.39, respectively. Other highly adhesive microorganisms included clinical isolates of: *S. pyogenes* (MAI 6.73±0.27); *K. pneumoniae* (MAI 6.22±0.18); *K. rizophilina* (MAI 4.14±0.13); *M. catarrhalis* (MAI 4.52±0.16). Moderate adhesive activity was observed in: *R. kristinae* (MAI 3.77±0.12) and *C. freundii* (MAI 3.9±0.06).

In Gram-positive clinical strains, adhesins are represented by surface proteins exhibiting hydrophobic properties that facilitate staphylococcal attachment to host cells. The presence of capsules, capsular-like polysaccharide substances, and teichoic acids further promotes bacterial adhesion to epithelium. Additionally, staphylococci and streptococci produce IgA proteases that cleave IgA, enhancing their adhesive effect. In Gram-negative bacteria, adhesins may include outer membrane proteins, fimbrial, and non-fimbrial compounds. The interaction between microbial adhesins and epithelial cell receptors in the maxillary sinuses is specific and irreversible, ensuring biotope colonization. Thus, the adhesive properties of pathogens and their high population levels constitute the initial link in the pathogenesis of ABRS.

Our research findings demonstrate the growing significance of opportunistic microbiota in the etiopathogenesis of ABRS, driven by the pathogenic potential of microorganisms and their high population levels. We suggest that the involvement of opportunistic pathogens in infectious-inflammatory processes may also be linked to reduced immunological reactivity in the population experiencing collective trauma due to Russia's full-scale invasion of Ukraine.

**Conclusions**

**The following conclusions can be made:**

1. The microbial landscape of the maxillary sinus biotope in acute bacterial rhinosinusitis is represented by the taxonomic types *Firmicutes* (54%), *Actinobacteria* (9%), and *Proteobacteria* (37%), with *Firmicutes* being the most dominant.
2. The primary etiological agents of acute bacterial rhinosinusitis are *S. aureus* (26%), *H. influenzae* (13%), *M. catarrhalis* (9%), and *K. pneumoniae* (9%).
3. Mixed infections were observed in **21% of cases (8 patients)**, with **two-component associations in 15% (6 patients)** and **three-component associations in 5% (2 patients)**.
4. Among clinical isolates colonizing the maxillary sinus mucosa, **81% exhibited high** and **19% moderate adhesive activity**. The strongest adhesive properties were found in representatives of the genus *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Kocuria*, and *Moraxella*.
5. Microbiological analysis confirmed the **etiologic significance** of opportunistic microorganisms such as *Kocuria* spp., *Rothia* spp., *Acinetobacter* spp., and *Citrobacter* spp. in the development of acute bacterial rhinosinusitis.

## BIBLIOGRAPHY

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
2. Loban' G, Faustova M, Dobrovolska O, Tkachenko P. War in Ukraine: incursion of antimicrobial resistance. *Ir J Med Sci*. 2023;192(6):2905–2907. PMID: 37178279. PMCID: PMC10182337. doi: 10.1007/s11845-023-03401-x.
3. Unified clinical protocol for primary and specialized medical care. Acute rhinosinusitis [Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi ta spetsializovanoi medychnoi dopomohy. Hostryi rynosynusyt]. 2023. (In Ukrainian). Available from: [https://moz.gov.ua/uploads/10/50495-dn\\_1793\\_13102023\\_dod\\_1.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/10/50495-dn_1793_13102023_dod_1.pdf).
4. Jaume F, Valls-Mateus M, Mullol J. Common Cold and Acute Rhinosinusitis: Up-to-Date Management in 2020. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(7):28. doi: 10.1007/s11882-020-00917-5.
5. Aring AM, Chan MM. Current Concepts in Adult Acute Rhinosinusitis. *Am Fam Physician*. 2016;94(2):97–105. PMID: 27419326.
6. Patel ZM, Hwang PH. Acute Bacterial Rhinosinusitis. *Infections of the Ears, Nose, Throat, and Sinuses*. 2018 May 4:133–143. doi: 10.1007/978-3-319-74835-1\_11.
7. Khafagy Y, Moneir W, Salem MA, Ibrahim WM, Ebada HA. Increasing incidence of orbital complications of acute rhinosinusitis in the post COVID-19 era: A tertiary referral center experience. *Eur J Rhinol Allergy*. 2024;7(3):81–84. doi: 10.5152/ejra.2024150.
8. Vrynchanu NO, Dudikova DM, Hrynchuk NI, Nedashkivska VV. Biofilms. The current status and prospects of antimicrobial therapy [Bioplivky. Suchasnyi stan i perspektyvy antymikrobnii terapii]. *Pharmacology and Drug Toxicology*. 2019;13(5):311–321. doi: 10.33250.13.05.311 (in Ukrainian).
9. Fedorchenko V, Polyanskaya V, Zacheplilo S, Bobrova N, Loban G. Comprehensive study of anti-fungal effect of evgenol emulsion in polysorbat-80 on reference strain of candida albicans ATCC 885-653. *Georgian Med News*. 2018;9(282):166–170. (In Russian). PMID: 30358563.
10. Dickson R, Erb-Downward J, Martinez F, Huffnagle G. The microbiome and the respiratory tract. *HHS Public Access*. 2017;78:481–504. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238>.
11. Brook I. Microbiology of sinusitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):90–100. doi: 10.1513/pats.201006-038RN.
12. Bezega M, Zacheplilo S, Polianska V, Podovzhnii O. Current views on the functional status of the palatine tonsils in chronic tonsillitis and alternatives in treatment strategies (literature review). *Pol Otorhino Rev*. 2023;12(1):26–34. doi: 10.5604/01.3001.0016.3166.
13. Miah MS, Nix P, Koukkoullis A, Sandoe J. Microbial causes of complicated acute bacterial rhinosinusitis and implications for empirical antimicrobial therapy. *J Laryngol Otol*. 2016;130(2):169–175. doi: 10.1017/S0022215115003369.
14. Sawada S, Matsubara S. Microbiology of Acute Maxillary Sinusitis in Children. *Laryngoscope*. 2021;131(10):E2705–E2711. doi: 10.1002/lary.29564.
15. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
16. Klymniuk SI, Savchuk MM, Andreichyn YuM, et al. Peculiarity of nose and nasopharynx microbiocenosis in people with influenza and acute respiratory viral infections [Osoblyvosti mikrobiotsenozu nosa ta nosohlotky u khvorykh na hryp ta HRVI]. *Infektsiini khvoroby*. 2014;3:38–42 (in Ukrainian).
17. Jabeen I, Islam S, Hassan AKMI, Tasnim Z, Shuvo SR. A brief insight into Citrobacter species – a growing threat to public health. *Front Antibiot*. 2023;2:1276982. doi: 10.3389/frabi.2023.1276982.
18. Ren J, Sun P, Wang M, Zhou W, Liu Z. Insights into the role of Streptococcus oralis as an opportunistic pathogen in infectious diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1480961. doi: 10.3389/fcimb.2024.1480961.
19. Ananieva MM, Faustova MO, Basarab IO, Loban' GA. Kocuria rosea, kocuria kristinae, leuconostoc mesenteroides as caries-causing representatives of oral microflora. *Wiad Lek*. 2017;70(2 pt 2):296–298. PMID: 29059646.
20. Polianska VP, Bezeha MI, Zacheplilo SV, Zviaholska IM. The effect of essential oils on the viability and adhesive properties of clinical strains of candida albicans and candida glabrata obtained from patients with pharyngomycosis. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2024;(8):77–78. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.8.2024.09> (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 29.05.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування s.v.zacheplilo@gmail.com

S. O. Guryev<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0191-945X>

V. A. Kushnir<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4569-7246>

S. V. Hariyan<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0006-2662-5756>

O. S. Tsybulsky<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0009-5310-3621>

## CLINICAL AND ANATOMICAL STRUCTURE OF LONG-BONE DEFECTS AS A COMPLICATION OF COMBAT TRAUMA: ANALYSIS OF DEFECT SIZE

<sup>1</sup>State Institution “Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Municipal non-profit enterprise “Ternopil Regional Clinical Hospital” of the Ternopil Regional Council, Ternopil, Ukraine

UDC 616.718-001

S. O. Guryev<sup>1</sup>, V. A. Kushnir<sup>1</sup>, S. V. Hariyan<sup>2</sup>, O. S. Tsybulsky<sup>2</sup>

### CLINICAL AND ANATOMICAL STRUCTURE OF LONG BONE DEFECTS AS A COMPLICATION OF COMBAT TRAUMA. ANALYSIS OF THE VOLUME OF THE DEFECT

<sup>1</sup>State Institution “Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Municipal non-profit enterprise “Ternopil Regional Clinical Hospital” of the Ternopil Regional Council, Ternopil, Ukraine

**Introduction.** Modern combat operations are accompanied by large-scale health consequences, one of the most common of which is damage to the long bones of the skeleton. One of the most common consequences is injury to the long bones.

**The aim of the research** is to determine and describe the clinical and anatomical structure of defects in the long bones of the skeleton depending on the volume (size of the defect).

**Materials and research methods.** The study is based on an analysis of 115 cases of long bone defects resulting from combat-related trauma.

**Results and their discussion.** As a result of the data analysis, it was established that in the total body of the study, long bone defects with a size of 5.0–9.99 cm (41.31%) are most often found in patients with mine-explosive injuries, and defects  $\geq 20.0$  cm in size (2.17%) are the least common. In shoulder injuries, defects with a size of 5.0–9.99 cm (80.00%) prevail. Most often, defects of forearm bones have a size of 5.0–9.99 cm (57.14%). 50.00% of hip defects also have a size of 5.0–9.99 cm. 35.48% of shin bone defects have a size of 10.00–14.99 cm, and 33.87% – 5.0–9.99 cm. In addition, defects larger than 20 cm were found in our study in 3.23% of shin bone injuries.

#### Conclusions:

1. The sizes of bone defects due to combat injuries are diverse. The largest proportion is in defects measuring 5.0–9.99 cm. 41.31% of defects have the smallest proportion with a size greater than 20 cm (2.17%).

2. The occurrence of bone defects obviously depends on the segment of the lesion, and in all groups of defects, as in the general array, lesions of the lower extremities predominate.

3. There is a tendency for bone defects to occur predominantly in the distal segments of both the upper and lower extremities, but this tendency is more pronounced in the lower extremities.

4. The size of the bone defect obviously depends on the segment of impact as the mechanism of implementation of the striking agent in combat casualties.

**Keywords:** defects, size, long bones, combat trauma, long-bone defects, bone loss, defect size, combat injuries, mine-blast trauma.

УДК 616.718-001

С. О. Гур'єв<sup>1</sup>, В. А. Кушнір<sup>1</sup>, С. В. Гаріян<sup>2</sup>, О. С. Цибульський<sup>2</sup>

### КЛІНІКО-АНАТОМІЧНА СТРУКТУРА ДЕФЕКТІВ ДОВГИХ КІСТОК ЯК УСКЛАДНЕННЯ БОЙОВОЇ ТРАВМИ. АНАЛІЗ ОБСЯГУ ДЕФЕКТУ

<sup>1</sup>Державний заклад «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф Міністерства охорони здоров'я України», Київ, Україна

<sup>2</sup>Тернопільська обласна клінічна лікарня, Тернопіль, Україна

Стаття присвячена визначенню, аналізу та формуванню клініко-анатомічної структури дефектів довгих кісток скелета залежно від розміру дефекту. Це дослідження засноване на ретроспективному аналізі 115 випадків дефектів довгих кісток скелета, що виникли внаслідок отримання сучасної бойової травми. В результаті аналізу встановлено, що розміри дефектів кісток внаслідок бойових уражень є різноманітними. Найбільшу питому вагу мають дефекти розміром 5,0–9,99 см – 41,31%, найменшу, з розміром дефекту більше 20 см – 2,17%. Крім того, розміри дефекту кісток, вірогідно, залежать від сегмента враження як механізму реалізації вражачого агента в постраждалих внаслідок бойових дій.

**Ключові слова:** дефекти, розмір, довгі кістки, бойова травма.

© S. O. Guryev, V. A. Kushnir, S. V. Hariyan et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



### Introduction

Modern combat operations are accompanied by large-scale medical and sanitary consequences, one of the most common is damage to the long bones of the skeleton. This type of injury accounts for 56–60% of all combat-related injuries [1–4]. The results of treatment of victims with gunshot fractures of long bones remain suboptimal [5–9]. One of the most threatening complications of such injuries is the development of long-bone defects [10–14]. Unfortunately, the issue of assessing and verifying the size of defects as a component of the clinical and anatomical structure of defects of long bones as a whole remains insufficiently studied, which, in turn, prevents the formation of effective treatment measures. The above determines the relevance of this study.

The aim of the work is to determine and characterize the clinical and anatomical structure of defects of the long bones of the skeleton depending on the volume (size of the defect).

### Materials and Methods

This study is based on the analysis of 115 cases of defects in the long bones of the skeleton, resulting from combat-related injuries. The sample size was sufficient for reliable statistical analysis regarding what is necessary and sufficient for conducting a full analysis and obtaining reliable results. Taking into account the uncertainty of the generally accepted classification of defects in long bones in sources of scientific information and the practical lack of consensus on this issue, it can be noted that, according to some scientists, large defects of long bones are considered to be defects of 2.5 cm or more in size [15–17]. Given the extent and character of combat injuries in combat trauma of long bones, we applied the following working classification of defect sizes: up to 4.99 cm, 5–9.99 cm, 10–14.99 cm, 15–19.99 cm and more than 20 cm. An analysis of the distribution of the study array was carried out based on the size of defects both in the general study array and in the arrays of each limb segment separately. An integral analysis of the distribution of defects in a comparative aspect based on the size (volume) of defects and limb segments was also carried out.

The analysis of the actual study material was carried out using methods of non-parametric and parametric statistics and elements of fractal analysis. The analysis was carried out in accordance with the criteria and requirements of evidence-based medicine using computer technologies.

The study complies with the requirements established by the Declaration of Helsinki, adopted in 1964 and revised by the 59th WMA General Assembly. The study complies with modern ethical standards and principles of conducting scientific research (Minutes of the meeting of the Ethics Committee No. 3 dated 30.07.2025, State Institution “Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine”). Informed consent was obtained from all participants.

### Research results and their discussion

Given the nature and purpose of this study, we divided the total study sample by defect size in accordance with

our working classification. The results of this analysis are presented in Table 1.

Table 1  
Analysis of the distribution of the total study array based on defect size

Defect size	Proportion, %	Rank
2.5–4.99	17.39	3
5.0–9.99	41.31	1
10.0–14.99	26.09	2
15.0–19.99	13.04	4
Over 20	2.17	5
Total	100.00	–

The data in Table 1 show the following: the largest proportion (first place) is occupied by bone defects measuring 5.0–9.99 cm in size with an indicator of 41.31%. In second place are victims with a defect in long bones measuring 10.00–14.99 cm (26.09%). Thus, in the general study population, victims with a defect volume of 5.0–14.99 cm have a proportion of 67.40%, that is, the vast majority. In third place are victims with a defect size of 2.5–4.99 cm – 17.39%. Defects measuring more than 15 cm occur only in 15.21%, and very large defects measuring more than 20 cm – only in 2.17%.

Summarizing the above, we can conclude that the greatest problem for providing medical care is patients with a defect volume of 5–14.99 cm. The ratio of the maximum and minimum values of the distribution indicators is 19.04, which indicates a high dissipation of the distribution and indirectly – the probability of this distribution.

In order to more thoroughly analyze and assess the defects of long bones in this study, we studied and analyzed the sizes of the defects depending on the anatomical segment. The data of such an analysis are given below.

The results of the distribution of the array of victims with a defect of the humerus are given in Table 2.

Table 2  
Analysis of the distribution of the array of victims with a humerus defect

Defect size	Proportion, %	Rank
2.5–4.99	20.00	2
5.0–9.99	80.00	1
10.0–14.99	0	3
15.0–19.99	0	3
Over 20	0	3
Total	100.00	–

The data presented in Table 2 show the following: all defects of the humerus are less than 10 cm in size, and 80.00% of them are victims with defects of 5.0–9.99 cm. Thus, it can be noted that the humerus is characterized by defects of relatively moderate size. Defects of the humerus larger than 10 cm in statistically significant numbers were not identified.

Data on the sizes of defects of the forearm bones are given in Table 3.

When analyzing the data in Table 3, the following was found: all forearm bone defects in our study have a size of

Table 3

**Analysis of the distribution of the array of victims with a forearm bone defect**

Defect size	Proportion, %	Rank
2.5–4.99	42.86	2
5.0–9.99	57.14	1
10.0–14.99	0	3
15.0–19.99	0	3
Over 20	0	3
Total	100.00	–

less than 10 cm, which is due in particular to the size of the anatomical segment itself. It is noteworthy that defects with a size of 5–9.99 cm (first place) – 57.14% predominate to a certain extent. Defects of forearm bones with a size of more than 10 cm in our study were also not found in a statistically significant volume.

The results of the analysis of the size of the defect in the femur are given in Table 4.

Table 4

**Analysis of the distribution of the array of victims with a femoral bone defect**

Defect size	Proportion, %	Rank
2.5–4.99	22.22	2
5.0–9.99	50.00	1
10.0–14.99	11.11	4
15.0–19.99	16.67	3
Over 20	0	5
Total	100.00	–

The data presented in Table 4 allow us to note that by proportion 50% are defects with a size of 5.0–9.99 cm, in second place are defects of the thigh with a size of 2.5–4.99 cm (22.22%). Thus, defects of the femur with a size of up to 10 cm occur in 72.22% of victims of this group. Fractures from 15.00–19.99 occur in 16.67% of victims. It is also noteworthy that defects of more than 20 cm in a statistically significant volume did not occur in our study.

The results of distribution based on the size of defects of the bones of the lower leg are shown in Table 5.

The analysis of the data presented in Table 5 allows us to establish the following: the largest proportion consisted of patients with a defect size of 10–14.99 cm (35.48%), the second – with a defect size of 5–9.99 cm (33.87%). Thus, victims with a defect size of up to 10 cm constitute 46.77%

Table 5

**Analysis of the distribution of the array of victims with a defect in the tibia bones**

Defect size	Proportion, %	Rank
2.5–4.99	12.90	4
5.0–9.99	33.87	2
10.0–14.99	35.48	1
15.0–19.99	14.52	3
Over 20	3.23	5
Total	100.00	–

of the victims in this group by specific weight. There are also bone defects of more than 20 cm, which occupy the fifth rank in the distribution with a specific weight of 3.23%. The presence of such large defects, as proven by the analysis of cases, is associated with the impact of the damaging agent in mine-explosive trauma.

In order to determine the influence of the anatomical segment of the lesion on the defect size, we divided the study array into groups of defect size by the anatomical segment of the lesion. The data are presented in Table 6.

Comparative analysis of the data presented in Table 6 allows us to establish the following: most of the sizes up to 5 cm are found on the lower leg – 50%, in the second place – the hip (5.00%), in the third place – the forearm (18.75%). Overall, upper-limb defects accounted for 25%, nearly twice the proportion observed in the total sample. The ratio of the upper and lower limb in the group of defects up to 5 cm is 3.0, which is significantly different from the ratio in the general array – 6.7.

In the group of defects with a size of 5.0–9.99 cm. the size of the defect by specific weight also prevails with damage to the lower leg – 55.26% of this group. In the second place is also the hip – 23.68%. Both segments of the upper limb have a specific weight of 10.53%. Thus, the damage to the lower limb is 78.94% of the specific weight of this group, which is somewhat lower than the indicator of the general mass. The ratio of the upper and lower limbs in this group is 3.8, which is significantly lower than the indicator of the general mass.

In the groups of defects of more than 10 cm, damage to the upper limb with the occurrence of bone defects did not occur. Summarizing the above, we can conclude that bone defects occur more often when the distal segments of the limbs are affected, and for the upper limb, defects up to 5 cm are more typical, and for the lower limb in general, defects of 5–9.99 cm are typical.

Table 6

**Integral analysis of the distribution of the study array in the group of lesion segments based on the defect size**

Anato-mical segment	2.5–4.99		5.0–9.99		10.0–14.99		15.0–19.99		over 20		Total array
	*	rank	*	rank	*	rank	*	rank	*	rank	
Shoulder	6.25	4	10.53	3	0	3	0	3	0	2	5.43
Forearm	18.75	3	10.53	3	0	3	0	3	0	2	7.61
Hip	25.00	2	23.68	2	8.33	2	25.00	2	0	2	19.57
Shin	50.00	1	55.26	1	91.67	1	75.00	1	100.0	1	67.39
	100.0	–	100.0	–	100.0	–	100.0	–	100.0	–	100.0

Note: \* proportion, %.

There is also an increase in the ratio of the distal segment to the proximal segment with an increase in the indicator of the “defect size” feature. In addition, it is worth noting that the lower leg has the first rank in terms of specific weight in all groups formed by the defect volume feature. The thigh has the second rank, which corresponds to the rank distribution in the general array. As the analysis of cases has shown, this nature of the distribution is due to the predominant mechanism of damage – mine-explosive, with the most intense impact on the lower extremities.

As a result of the polychoric analysis of the data in Table 6, it was established that there is a positive and moderately strong association ( $\phi^2 = 0.3107$ ;  $C = 0.4869$ ), which was statistically significant ( $\chi^2 = 28.58$ ).

Summarizing the above, it is worth noting that the occurrence of bone defects of a specific size depends on the segment of the lesion, which in turn is the implementation

of the mechanism of influence of a high-intensity damaging agent, primarily of mine-explosive origin.

### Conclusions

1. The sizes of bone defects due to combat injuries are diverse. The largest proportion (41.31%) consisted of defects measuring 5.0–9.99 cm, whereas the smallest proportion (2.17%) involved defects  $\geq 20$  cm. The occurrence of bone defects was significantly associated with the segment of the lesion, and in all groups of defects, as in the general array, lesions of the lower extremities prevail.

2. There is a tendency for the predominant occurrence of bone defects in the distal segments of both the upper and lower extremities, but this tendency is more pronounced in the lower extremities.

3. The size of the bone defect obviously depends on the segment of impact as the mechanism of implementation of the damaging agent in victims of combat operations.

### BIBLIOGRAPHY

1. Ferreira N, Tanwar YS. Systematic Approach to the Management of Post-traumatic Segmental Diaphyseal Long Bone Defects: Treatment Algorithm and Comprehensive Classification System. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2020 May–Aug;15(2):106–116. doi: 10.5005/jp-journals-10080-1466.
2. Hrytsai M, Kolov H, Sabadosh V, Vyderko R, Polovyi A, Hutsailiuk V. Main Surgical Methods of Critical Tibial Bone Defects Replacement (Literature Review): Part I. *Terra orthopaedica.* 2024;1(120):42–49. <https://doi.org/10.37647/2786-7595-2024-120-1-42-49>.
3. Kadhim M, Holmes L Jr, Gesheff MG, Conway JD. Treatment Options for Nonunion with Segmental Bone Defects: Systematic Review and Quantitative Evidence Synthesis. *J Orthop Trauma.* 2017 Feb;31(2):111–119. doi: 10.1097/BOT.0000000000000700. PMID: 27611666.
4. Nauth A, Schemitsch E, Norris B, Nollin Z, Watson JT. Critical-Size Bone Defects: Is There a Consensus for Diagnosis and Treatment? *J Orthop Trauma.* 2018 Mar;32 Suppl 1:S7–S11. doi: 10.1097/BOT.0000000000001115. PMID: 29461395.
5. Guryev SO, Kushnir VA, Solovyov OS, Panasenko SI. Substantiation of indications for limb amputation in civilian victims with multisystem injuries as a result of modern warfare. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery.* 2025 January/February; 92(1):49–54 doi: 10.26779/2786-832X.2025.1.49 (in Ukrainian).
6. Rodionov A, Nosivets D, Bets V, Voronets V, Denysiuk M. Surgical treatment of bone defects of the extremities after gunshot injuries. *Orthopaedics traumatology and Prosthetics.* 2024;4:76–81. <https://doi.org/10.15674/0030-59872024476-81> (in Ukrainian).
7. Klifto KM, Azoury SC, Klifto CS, Mehta S, Levin LS, Kovach SJ. Treatment of Posttraumatic Tibial Diaphyseal Bone Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Orthop Trauma.* 2022 Feb 1;36(2):55–64. doi: 10.1097/BOT.0000000000002214. PMID: 34633778.
8. González-Morgado D, Fabado-Tortajada P, Nomdedéu J, et al. External fixation to intramedullary nailing for femoral and tibial fractures: an eleven-year cohort study at a level I trauma center. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2025;35(1):219. Published 2025 May 27. doi:10.1007/s00590-025-04282-9.
9. Khomenko IP, Korol SO, Khalik SV et al. Clinical and Epidemiological analysis of the structure of combat surgical injury during Antiterrorist operation / Joint Forces Operation. *Ukrainian Journal of Military Medicine.* 2021;2(2):5–13. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.2\(2\)-005](https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.2(2)-005).
10. Denysiuk MV, Dubrov SO, Cherniaiev SV, Sereda SO, Zaikin YM. Structure of traumatic injuries and experience in the treatment of the wounded patients, as a result of hostilities in the first days of Russia’s attack on Ukraine. *Pain, Anesthesia and Intensive Care.* 2022;(1):7–12. doi: 10.25284/2519-2078.1(98).2022.256092 (in Ukrainian).
11. Ahmed H, Shakshak M, Trompeter A. A review of the Masquelet technique in the treatment of lower limb critical-size bone defects. *Ann R Coll Surg Engl.* 2025 Jul;107(6):383–389. doi: 10.1308/rcsann.2023.0022.
12. Mahajan RK, Srinivasan K, Singh M, Jain A, Kapadia T, Tambotra A. Management of Post-Traumatic Composite Bone and Soft Tissue Defect of Leg. *Indian J Plast Surg.* 2019 Jan;52(1):45–54. doi: 10.1055/s-0039-1688097.
13. Xia Y, Wang H, Li Y, Fu C. Engineered bone cement trigger bone defect regeneration. *Front Mater.* 2022; 9:929618. doi: 10.3389/fmats.2022.929618.
14. Rosslenbroich SB, Oh C-W, Kern T et al. Current Management of Diaphyseal Long Bone Defects – A Multidisciplinary and International Perspective. *Journal of Clinical Medicine.* 2023; 12(19):6283. <https://doi.org/10.3390/jcm12196283>.
15. Ninarello D, Ballardini A, Morozzi G, La Barbera L. A comprehensive systematic review of marketed bone grafts for load-bearing critical sized bone defects. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2024;160:106782. doi: 10.1016/j.jmbbm.2024.106782.
16. Tsang SJ, van Rensburg AJ, van Heerden J, Epstein GZ, Venter R, Ferreira N. The management of critical bone defects: outcomes of a systematic approach. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2024 Aug;34(6):3225–3231. doi: 10.1007/s00590-024-04050-1.

**КЛІНІЧНА ПРАКТИКА**

17. Tetsworth KD, Burnand HG, Hohmann E, Glatt V. Classification of Bone Defects: An Extension of the Orthopaedic Trauma Association Open Fracture Classification. *J Orthop Trauma*. 2021 Feb 1;35(2):71–76. doi: 10.1097/BOT.0000000000001896.

*Надійшла до редакції 18.08.2025*

*Прийнята до друку 02.02.2026*

*Електронна адреса для листування kv78@i.ua*

УДК 617.66:617.710.1

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-6-7>М. О. Шалашний <https://orcid.org/0009-0009-6302-584X>Р. С. Парфентьев <https://orcid.org/0000-0002-4058-7534>

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОГО НЕЙРОМОНІТОРИНГУ ПРИ ВТРУЧАННЯХ НА ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 617.66:617.710.1

М. О. Шалашний, Р. С. Парфентьев

### ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОГО НЕЙРОМОНІТОРИНГУ ПРИ ВТРУЧАННЯХ НА ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У межах проспективного рандомізованого дослідження (2020–2023 рр.) проаналізовано доцільність використання інтраопераційного нейромоніторингу (ІОНМ) під час тиреоїдектомії. Дослідження охопило 74 пацієнтів, з яких 19 прооперовано із застосуванням ІОНМ, 55 – без нього. У групі ІОНМ частота двосторонньої візуалізації зворотного гортанного нерва (ЗГН) становила 89,5% порівняно з 47,3% у контрольній групі. Відносна частота післяопераційного парезу голосових зв'язок була нижчою у групі ІОНМ (10,5% проти 29,1%), однак ця різниця не досягла статистичної значущості ( $p=0,10$ ); більшість порушень мали транзиторний характер. Через 12 місяців якість життя, оцінена за шкалою V-RQOL, не відрізнялась між групами. Отримані результати свідчать про клінічну ефективність ІОНМ як засобу підвищення безпечності оперативних втручань на щитоподібній залозі та обґрунтовують доцільність його широкого впровадження у вітчизняну хірургічну практику.

**Ключові слова:** нейромоніторинг, тиреоїдна хірургія, якість життя, хірургічні результати, ендокринна хірургія.

UDC 617.66:617.710.1

M. O. Shalashnyi, R. S. Parfentiev

### EXPERIENCE OF USING INTRAOPERATIVE NEUROMONITORING IN THYROID SURGERY

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

**Introduction.** Intraoperative injury to the recurrent laryngeal nerve (RLN) remains a significant complication of thyroid surgery, potentially leading to voice disorders and reduced quality of life. Visual identification of the RLN is considered the gold standard, though its limitations in complex cases have prompted the use of intraoperative neuromonitoring (IONM). Despite international endorsement, IONM remains underutilized in Ukraine.

**Objective** – to evaluate the initial experience and clinical feasibility of IONM during thyroid surgeries at Odesa National Medical University, and its potential benefits for surgical outcomes and nerve preservation.

**Materials and Methods.** A prospective randomized cohort study was conducted from 2020 to 2023, including 74 patients undergoing thyroidectomy. Nineteen patients were operated on using IONM (main group), and 55 without it (control group). The ASA classification was used to assess perioperative risk. Voice-related quality of life was measured using the V-RQOL questionnaire at baseline and up to 12 months postoperatively. Nerve identification, postoperative vocal cord paresis, and quality-of-life scores were statistically analyzed.

**Results.** Bilateral RLN identification was achieved in 89.5% of the IONM group versus 47.3% in the control group. Vocal cord paresis occurred in 10.5% of IONM cases and 29.1% without IONM, though the difference was not statistically significant ( $p=0.10$ ). Most cases were transient. By 12 months, quality-of-life scores showed no significant difference between groups. However, IONM proved most useful in reoperations and inflammatory thyroid disease.

**Conclusions.** IONM improves RLN visualization and functional assessment during thyroid surgery, reducing nerve injury risk and enhancing surgical safety, particularly in high-risk cases. These findings support broader implementation of IONM in Ukrainian surgical practice.

**Keywords:** neuromonitoring, thyroid surgery, quality of life, surgical results, endocrine surgery.

#### Вступ

Візуальна ідентифікація зворотного нижнього гортанного нерва (ЗГН) досі вважається найбезпечнішим методом профілактики його травми під час операції на щитоподібній і паращитоподібній залозі [1]. Ризик травматичного парезу голосових зв'язок зростає у випадках карцином щитоподібної залози, дифузного токсичного зоба, повторних втручаннях на щитоподібній залозі, складнощах візуалізації нерва та недостатньому досвіді хірурга.

Частота сталої дисфонії, зумовленої ушкодженням нервів гортані, сягає 5% від загального числа втручань на щитоподібній залозі. Частота травм зворотних нервів гортані становить 0,1–12,0%, а травм зовнішньої гілки верхнього нерва гортані (ЗГВНГ) – 10–45%. Здебільшого за умов поєднаної травми ЗГН та ЗГВНГ виникають інвалідизуючі ускладнення, які суттєво погіршують якість життя [2; 3].

Для полегшення локалізації нерва та запобігання його травматизації впроваджені різні методи інтраопераційного нейромоніторингу (ІОНМ). На сьогодні накопичений досвід використання ІОНМ свідчить, що він знижує частоту паралічу (ЗВНГ), полегшує виділення нерва, особливо під час відеоасистованої хірургії щитовидної залози [4–7]. З іншого боку, ІОНМ не пока-

© М. О. Шалашний, Р. С. Парфентьев, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



зав значного покращення післяопераційних результатів [8].

Нещодавно опублікований кохранівський систематичний огляд містить детальний аналіз недоліків та переваг ІОНМ. Результати цього систематичного огляду та мета-аналізу показують, що наразі немає переконливих доказів щодо переваги або неповноцінності ІОНМ порівняно з ідентифікацією ЗГН будь-яким із вимірних результатів. Наголошується на необхідності проведення якісних РКД із більшою кількістю учасників та більш тривалим спостереженням, із застосуванням новітньої технології ІОНМ та застосуванням нових хірургічних технік [9].

Останнього разу проблему застосування ІОНМ і його вдосконалення було обговорено на Всесвітньому конгресі з раку щитоподібної залози (WTCT-2023), де було оприлюднено результати останніх рандомізованих контрольованих досліджень та наголошено на перспективності цього методу для тиреоїдної хірургії [10].

На жаль, до сьогодні в Україні ІОНМ знайшов лише обмежене застосування. Представники тернопільської хірургічної школи опублікували серію робіт, де аналізується досвід застосування ІОНМ у 201 пацієнтки, оперованої з приводу захворювань щитоподібної залози [11; 12]. Автори вважають застосування перервчастого або постійного ІОНМ необхідним елементом оперативних втручань, водночас наголошуючи, що ІОНМ не замінює візуальної ідентифікації нервів гортані, а лише доповнює її.

**Метою дослідження** була оцінка апробації ІОНМ під час виконання втручань на щитоподібній залозі в умовах клініки Одеського національного медичного університету.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проведене на базі кафедри хірургії з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету у 2020–2023 рр. Дизайн дослідження – проспективне рандомізоване когортне. Основну групу становили 19 пацієнтів, прооперованих з приводу захворювань щитоподібної залози із застосуванням ІОНМ. Під час виконання дослідження дотримано основні положення GSP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2013–2014 рр.), етичного кодексу вченого України (2009 р). Протокол дослідження було затверджено на засіданні Біоетичного комітету ОНМедУ (протокол 1а/Н 12.02.2000). Робота є складовою частиною наукової теми кафедри хірургії з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету «Розробка та впровадження нових методів мініінвазивних та ендovasкулярних хірургічних втручань при метаболічному синдромі, ендокринній патології, захворюваннях легень, стравоходу, печінки та позапечінкових жовчних проток, шлунка, підшлункової залози, товстої та прямої кишки, судин», реєстраційний номер N 0119 U 003573. Усі учасники дослідження були проінформовані про цілі, організацію та методи дослідження та

підписали інформовану згоду на участь у дослідженні; було вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів у ході дослідження.

Контрольну групу становили 55 хворих, оперованих без застосування ІОНМ. Для оперативного втручання застосований верхній доступ, у разі якого виділення ЗГВГН проводять орієнтуючись на місце прикріплення груднинно-щитоподібного м'яза до щитоподібного хряща [11; 12]. Гілка нерва, як правило, проходить на 1–2 мм безпосередньо ззаду від хряща. В ідентифікації ЗГВГН обов'язково враховували анатомічні варіанти ходу нерва відповідно до класифікацій С.Р. Cernea та М. Friedman [13]. Всі оперативні втручання виконані досвідченим хірургом, який мав особистий досвід виконання не менше ніж 50 відеоасистованих тиреоїдектомій. Періопераційний ризик оцінювали за рекомендаціями ASA [14].

Для ІОНМ застосовували прилад Medtronic NIM Response 3.0 (США). Оцінювали голосову функцію до та після оперативного втручання із залученням консультації фоніатра, якість життя пацієнтів за допомогою опитувальника V-RQOL (Voice-related Quality of Life Questionnaire) [15].

Тривалість катанестичного спостереження становила 12 місяців.

Статистична обробка результатів дослідження проведена методом частотного та дисперсійного аналізу за допомогою програмного забезпечення Statistica 14.1.25 (TIBCO, США) [16].

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Середній вік обстежених хворих становив в основній групі  $45,4 \pm 1,4$  року, а у контрольній групі –  $47,3 \pm 0,9$  року ( $p > 0,05$ ). В обох клінічних групах переважали жінки (84,2% та 89,1% відповідно). За структурою патології щитоподібної залози групи також не відрізнялися (рис. 1).

В обох групах реєструвалася супутня патологія, яка впливала на періопераційні ризики. Середня оцінка за ASA становила в основній групі  $1,9 \pm 0,3$  бала, у контрольній –  $2,1 \pm 0,1$  бала ( $p > 0,05$ ).

У контрольній групі, де ІОНМ не використовували, ідентифікація зворотних нервів була успішною в 26 (47,3%) випадках з обох боків, в 19 (34,5%) випадках з одного боку, та в 10 (18,2%) випадках не вдалося виконати ідентифікацію. У групі з використанням ІОНМ в 17 (89,5%) випадках ідентифікація була з обох боків і в 2 (10,5%) випадках з одного боку. За нашими спостереженнями, найбільш інформативним ІОНМ виявився у випадках, коли у хворого вже були перенесені оперативні втручання на щитоподібній залозі, а також у випадках вираженої запальної інфільтрації при тиреоїдиті та дифузно-токсичному зобі.

Як видно з наведеного, здебільшого візуалізація ЗГН не викликала технічних складнощів. Водночас частота парезу голосових зв'язок у контрольній групі була дещо більшою і становила 16 (29,1%) випадків з 55. В основній групі зареєстровано 2 (10,5%) випадки з 19 ( $\chi^2 = 2,64$   $p = 0,10$ ). Відсутність статистично значущих відмінностей пояснюється невеликою кількістю спостережень.



Рис. 1. Розподіл хворих клінічних груп за різними нозоформами патології щитовидної залози (а – основна група, б – контрольна група)

Здебільшого парез ЗГН мав транзиторний характер, його прояви зникали впродовж 1–1,5 місяця. У 4 хворих контрольної групи парез зберігався більше двох місяців. Випадків двостороннього парезу не було у жодній групі.

Під час оцінки якості життя хворих встановлено, що після виконання оперативного втручання (рис. 2) відбулися негативні зміни показників за шкалою V-RQOL.

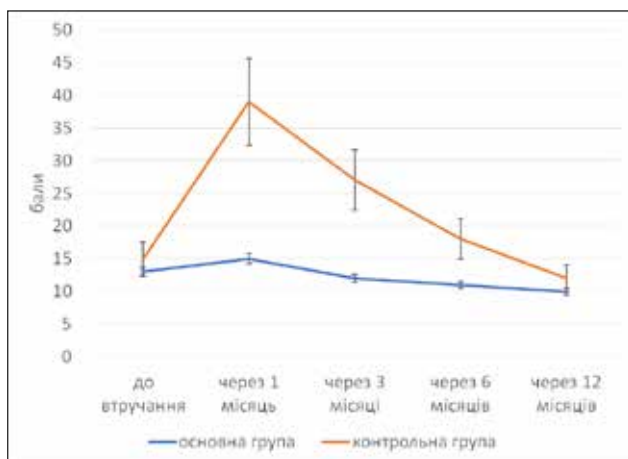


Рис. 2. Якість життя, пов'язана зі змінами голосу в обстежених пацієнтів

Вже через півроку наявна різниця за ЯЖ нівелювалася, у середньому в основній групі показник становив  $11,2 \pm 0,3$  бала, а у контрольній –  $17,9 \pm 3,5$  бала ( $p > 0,05$ )

Частота мимучого парезу ЗГН після хірургічних втручань на щитоподібній залозі, за даними різних авторів, коливається у діапазоні 2–15%, а постійного паралічу – 0,4–5,2% [2; 3]. Золотим стандартом для

профілактики травматичних парезів під час операції на щитоподібній залозі є візуальна ідентифікація ЗГН [1; 9]. Втім у складних клінічних ситуаціях (зоб великих розмірів, повторні оперативні втручання, наявність інвазивної злоякісної пухлини, а також у разі недостатнього досвіду хірурга виникає ризик як прямого, так і опосередкованого (тракційного, компресійного, термічного) ушкодження нерва [2–4; 9; 10]. Крім того, звичайний огляд не дає оцінити функціональну цілісність візуально неушкодженого нерва [1; 4; 9].

Як показали наші дослідження, використання ІОНМ значно покращує умови виконання втручання, дозволяє підтвердити функціональну цілісність ЗГН, а також полегшує ідентифікацію нерва перед візуалізацією під час операцій, особливо у ситуаціях високого ризику. Застосування ІОНМ зменшує як тимчасове, так і постійне пошкодження ЗГН. Інші дослідники не виявили суттєвого зменшення частоти ушкодження ЗГН, натомість вони вказують на більший комфорт для хірурга під час виконання втручання.

### Висновки

Використання ІОНМ дозволяє значно покращити ідентифікацію зворотних нервів та знизити ризик їх пошкодження.

Частота післяопераційного парезу голосових зв'язок у групі ІОНМ була нижчою (10,5% проти 29,1% у контрольній групі), однак ця різниця не досягла статистичної значущості ( $p = 0,10$ ), що може бути пов'язано з невеликою вибіркою. Водночас отримані результати свідчать про клінічну доцільність використання ІОНМ для зниження ризику ушкодження нервів.

Отримані результати є порівнюваними з даними провідних науково-практичних центрів тиреоїдної хірургії, що свідчить про успішність апробації методу.

### ЛІТЕРАТУРА

- Papagoras D, Tzikos G, Douridas G, et al. Visualization of the recurrent laryngeal nerve alone versus intraoperative nerve monitoring in primary thyroidectomy: a framework approach to a missing typology. *Front Surg.* 2023;24;10:1176511. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1176511>.
- Grishaeva P, Kussmann J, Burgstaller T, Klutmann S, Linder K, Fendrich V. Recurrent laryngeal nerve paresis in benign thyroid surgery with and without intraoperative nerve monitoring. *Minerva Surg.* 2022;77(6):558–563. <https://doi.org/10.23736/S2724-5691.22.09421-7>.
- Potenza AS, Araujo Filho VJF, Cernea CR. Injury of the external branch of the superior laryngeal nerve in thyroid surgery. *Gland Surg.* 2017;6(5):552–562. <https://doi.org/10.21037/gf.2017.06.15>.

4. Choi SY, Son YI. Intraoperative neuromonitoring for thyroid surgery: the proven benefits and limitations. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2019;12(4):335–336. <https://doi.org/10.21053/ceo.2019.00542>.
5. Deshmukh A, Thomas AE, Dhar H, et al. Seeing is not believing: intraoperative nerve monitoring (IONM) in the thyroid surgery. *Indian J Surg Oncol*. 2022;13(1):121–132. <https://doi.org/10.1007/s13193-021-01348-y>.
6. Schneider R, Machens A, Lorenz K, Dralle H. Intraoperative nerve monitoring in thyroid surgery – shifting current paradigms. *Gland Surg*. 2020;9(Suppl 2):S120–S128. <https://doi.org/10.21037/g.2019.11.04>.
7. Saxe A, Idris M, Gemechu J. Does the use of intraoperative neuromonitoring during thyroid and parathyroid surgery reduce the incidence of recurrent laryngeal nerve injuries? A systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(9):860. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14090860>.
8. Rossini M, Cozzani F, Loderer T, Bonati E, Giuffrida M, Del Rio P. Intraoperative neuromonitoring, nerves at risk and staged thyroidectomy: our experience on 377 consecutive cases. *Acta Biomed*. 2022;93(2):e2022040. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i2.11178>.
9. Cirocchi R, Arezzo A, D'Andrea V, et al. Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD012483. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012483.pub2>.
10. Cherenko S. Review of the 2023 World Congress on Thyroid Cancer (WCTC 2023, London): is there light at the end of the tunnel for patients with neglected cancer? *Int J Endocrinol*. 2024;19(8):609–616. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1335>.
11. Shidlovskiy OV, Shidlovskiy VO, Sheremet MI, Duts SI. Prevention of intraoperative laryngeal nerve injuries: literature review and own data. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2022;3(79):68–77. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.30978/CEES-2022-3-68>.
12. Shidlovskiy VO, Shidlovskiy OV, Dyvak AM, Pryvrotskiy VM. Intraoperative neuromonitoring in prevention of laryngeal nerve injuries. *Achievements of clinical and experimental medicine*. 2022;2:173–177. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13148/>.
13. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. [Updated 2025 Jun 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470452/>.
14. Horvath B, Kloesel B, Todd MM, et al. The evolution, current value, and future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. *Anesthesiology*. 2021;135(5):904–919. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003947>.
15. Wolfberg J, Whyte J, Doyle P, et al. Rehabilitation Treatment Specification System for Voice Therapy: application to everyday clinical care. *Am J Speech Lang Pathol*. 2024;33(2):814–830. [https://doi.org/10.1044/2023\\_AJSLP-23-00283](https://doi.org/10.1044/2023_AJSLP-23-00283).
16. TIBCO Software Inc. Guide to statistics. Available from: [https://docs.tibco.com/pub/spotfire\\_s\\_plus/8.2.0\\_november\\_2010/pdf/TIB\\_sf\\_s+\\_8.2.0\\_stats2\\_guide.pdf?id=12](https://docs.tibco.com/pub/spotfire_s_plus/8.2.0_november_2010/pdf/TIB_sf_s+_8.2.0_stats2_guide.pdf?id=12).

Надійшла до редакції 24.08.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування тукута.shalashnyi@onmedu.edu.ua

UDC 616.62-002-055.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-6-8>

*K. Ye. Vydrin* <https://orcid.org/0009-0008-3056-3783>  
*V. O. Poliakov* <https://orcid.org/0009-0008-8065-9775>  
*F. I. Kostev* <https://orcid.org/0000-0003-0256-9279>  
*Yu. M. Dekhtiar* <https://orcid.org/0009-0004-9953-1422>  
*M. V. Shostak* <https://orcid.org/0000-0003-0942-6393>

## CLINICAL MONITORING OF REFRACTORY INTERSTITIAL CYSTITIS DURING PHARMACOTHERAPY IN WOMEN

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.62-002-055.2

K. Ye. Vydrin, V. O. Poliakov, F. I. Kostev, Yu. M. Dekhtiar, M. V. Shostak

### CLINICAL MONITORING OF REFRACTORY INTERSTITIAL CYSTITIS DURING PHARMACOTHERAPY IN WOMEN

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) is a chronic condition marked by resistance to standard treatments and persistent symptoms such as pelvic pain, urgency, frequency, and reduced bladder capacity.

**Objective** – to improve treatment outcomes in women with refractory IC/BPS by using a personalized multimodal approach combining intravesical botulinum toxin type A (BTA), gabapentin, and hydroxychloroquine.

**Materials and methods.** A prospective study included 67 women diagnosed with refractory IC/BPS. Patients were assigned to two groups: the control group (n=32) received intravesical BTA alone, while the main group (n=35) received the combination therapy. Treatment lasted 6 months, with follow-up for 12 months. Efficacy was evaluated using O’Leary-Sant questionnaires, VAS for pain, urinary diaries, and cystoscopy.

**Results.** Combination therapy showed superior efficacy over BTA monotherapy. In 6 months, 80% of patients in the main group reported good/satisfactory outcomes vs. 53.1% in the control group. At 12 months, Hunner’s ulcers were observed in 22.85% of the main group vs. 59.37% of the control group ( $p < 0.001$ ); glomerulations occurred in 40% vs. 87.5% ( $p < 0.001$ ). Functional bladder capacity improved by 99.05%. Pain (VAS) decreased by 68.3%, urinary frequency by 54.6%, urgency by 76.1%, nocturia by 69.7%, and ICSI/ICPI scores by 70% and 65.9%, respectively ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The combination therapy offers better symptom control, improved urothelial healing, and sustained results compared to BTA monotherapy.

**Keywords:** interstitial cystitis, bladder pain syndrome, botulinum toxin, gabapentin, hydroxychloroquine.

УДК 616.62-002-055.2

К. Є. Видрін, В. О. Поляков, Ф. І. Костєв, Ю. М. Дехтяр, М. В. Шостак

### КЛІНІЧНИЙ МОНІТОРИНГ ПЕРЕБІГУ РЕФРАКТЕРНОГО ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО ЦИСТИТУ НА ТЛІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Рефрактерний інтерстиціальний цистит/больовий синдром сечового міхура (РІЦ/БССМ) – це хронічне захворювання, стійке до стандартної терапії. Мета дослідження – підвищити ефективність лікування жінок з РІЦ/БССМ шляхом застосування персоналізованої комбінованої терапії: внутрішньоміхурового введення ботулінічного токсину типу А (БТА), габапентину та гідроксихлорохіну. Комбіноване лікування показало переваги над монотерапією БТА: після 6 місяців покращення відзначалося у 80% пацієнток проти 53,12%, зниження частоти виразок Гуннера та гломеруляцій – до 22,85% і 40% відповідно. Комбінація препаратів забезпечує кращий контроль симптомів та тривале поліпшення.

**Ключові слова:** рефрактерний інтерстиціальний цистит, больовий синдром сечового міхура, ботулінічний токсин типу А, габапентин, гідроксихлорохін.

#### Introduction

Interstitial cystitis (IC), or bladder pain syndrome (BPS), is a chronic inflammatory disease of the urinary bladder, that is accompanied by persistent pelvic/urethral pain, frequent urination, and urgency in the absence of infection or other urological pathology [1]. The international urological community suggests using the term “bladder pain syndrome”, but due to the prevalence of the term “interstitial cystitis”, the recommended abbrevi-

ation is IC/BPS (interstitial cystitis/bladder pain syndrome) [2].

The prevalence of IC/BPS is 100–500 cases per 100.000 people, with women being affected 8–10 times more often (0.045–0.3%) than men (0.03%) [1–3]. The disease significantly reduces the quality of life, affects the ability to work, and requires long-term medical monitoring, which makes its socioeconomic significance high.

The etiology and pathophysiology of IC/BPS remain poorly understood. Current studies indicate a multifactorial nature of the disease, including autoimmune disorders, defects in the glycosaminoglycan (GAG) layer of the urothelium, neurogenic inflammation, and increased permeability of the bladder wall [4–6]. GAGs, which provide the

© K. Ye. Vydrin, V. O. Poliakov, F. I. Kostev et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



protective properties of the bladder mucosa, when damaged, make the urothelium sensitive to toxic urinary components [4; 5]. This leads to local inflammation, mast cell activation, and the release of mediators such as histamine, which stimulates sensory nerve fibers [6–8].

Without timely therapy, a vicious pathological cycle is formed, which can lead to irreversible structural changes in the bladder. The persistence of neurogenic inflammation contributes to the development of chronicity of the pathological process with phenotyping of central sensitization and the formation of persistent pain syndrome [9; 10].

IC/BPS encompasses various clinical phenotypes with different causes. To date, the only clinically confirmed phenotype is Hunner's lesions. IC is divided into two subtypes depending on the presence or absence of Hunner's ulcers (HIC) [11]. Studies show that IC is a chronic inflammatory disease histologically characterized by lymphoplasmacytic infiltration, epithelial denudation, stromal edema, and hyperemia, while BPS is a non-inflammatory disease with few signs of bladder pathology and is potentially associated with systemic neurophysiological dysregulation [12; 13]. There is a growing body of evidence that HIC is immune-mediated, possibly autoimmune [11; 14–16]. Patients with HIC often have high titers of autoantibodies in serum and CSF, as well as a high incidence of comorbid autoimmune diseases such as Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus (SLE), which are accompanied by symptoms similar to HIC [17]. In addition, the female predominance and association with previous microbiome infections, which are typical of systemic autoimmune diseases, are also typical features of HIC, emphasizing its immune nature.

The clinical and nosological profile of IC/BPS is characterized by a variety of symptoms, including chronic pain associated with bladder (with a frequent correlation of pain intensity with the degree of bladder filling), in combination with urinary tract symptoms, and includes a wide range of clinical phenotypes with different etiologies. Typical clinical markers are urgency pollakiuria and nocturia, which causes significant somatic and psychoemotional maladjustment of patients [1–3].

A particularly pressing medical and social problem is refractory interstitial cystitis (RIC), a specific form of IC characterized by resistance to standard treatment and prolonged persistence of the main symptoms, such as chronic pelvic pain, pollakiuria, urinary urgency, and decreased bladder capacity for at least 6 months. This condition requires differential diagnosis with other pathologies of the urinary system and the use of new, individualized approaches to treatment [1–3].

The high level of social maladjustment of patients with IC/BPS emphasizes the need for a comprehensive multidisciplinary approach to studying the pathogenesis of the disease. Modern research is aimed at introducing innovative methods and strategies to understand mechanisms that were previously considered irreversible.

Despite significant progress in understanding the pathophysiology of the disease, the treatment of IC/BPS remains challenging, requiring a multimodal approach and a comprehensive therapeutic strategy. Existing therapies include both conservative measures and invasive interventions, but

their effectiveness varies from patient to patient, necessitating further research to develop more effective and personalized therapeutic solutions aimed at improving the quality of life of patients with this complex disease [16].

Objective – to evaluate the effectiveness of combined therapy (botulinum toxin type A, gabapentin, and hydroxychloroquine) in women with RIC by assessing clinical, functional, and endoscopic outcomes in comparison with botulinum toxin type A monotherapy.

### **Materials and methods**

A comprehensive analysis of diagnostic and therapeutic outcomes was performed in 67 women with a verified diagnosis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) according to the criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC). In all patients, previous standard therapy administered for 6 months failed to produce a statistically significant improvement in symptoms, indicating a refractory form of the disease.

Women aged 18–65 years with a verified diagnosis of IC/BPS confirmed by medical documentation in accordance with the ESSIC diagnostic criteria were eligible for inclusion. A mandatory inclusion criterion was persistence of clinical symptoms for at least six months with a severity exceeding 12 points on the O'Leary–Sant Symptom Index. All patients were fully informed about the study and provided written informed consent prior to participation. Additional safety criteria were applied for women of reproductive age: participation was excluded during pregnancy and breastfeeding, and reliable contraception was required throughout the study period. Patients with other urological conditions that could affect diagnostic accuracy or treatment outcomes of IC/BPS, as well as those with malignant neoplasms, severe somatic diseases, psychiatric disorders, or concomitant use of medications interacting with the study drugs, were excluded. Concurrent participation in other clinical trials was not permitted.

Patients were allocated into two groups: a control group ( $n = 32$ ) and a main group ( $n = 35$ ). In the control group, intravesical administration of botulinum toxin type A (BTA) was performed in accordance with the recommendations of the European Association of Urology (EAU) for the treatment of RIC. In the main group, patients received combined therapy consisting of BTA, oral gabapentin, and hydroxychloroquine.

The diagnostic protocol included collection of medical history data, urine sediment analysis, ultrasound examination of the lower urinary tract to assess postvoid residual volume, and a three-day voiding diary. All patients underwent diagnostic cystoscopy with bladder hydrodistension under general anesthesia, with simultaneous biopsy sampling for morphological confirmation of the diagnosis. Based on cystoscopic findings, IC/BPS phenotypes were classified as absence of glomerulations, presence of glomerulations, or Hunner's ulcers. When Hunner's ulcers were identified, endoscopic fulguration was performed.

Therapy was initiated 30 days after diagnostic cystoscopy. Both groups underwent intravesical administration of BTA under cystoscopic guidance: a total dose of 200 units was evenly distributed through 20 injection sites into the submucosal layer of the bladder

(apex, lateral walls, and posterior wall) at a depth of 2 mm, with an inter-injection distance of 1–1.5 cm.

In addition, patients in the main group received combined oral therapy consisting of gabapentin with dose titration (300 mg/day on day 1, 600 mg/day on day 2, followed by 900 mg/day divided into three doses) and hydroxychloroquine at a dose of 200 mg twice daily. The total duration of therapy was 6 months.

Outcome monitoring was performed at 1, 3, 6, 9, and 12 months after initiation of therapy. Follow-up cystoscopy was conducted at 3, 6, 9, and 12 months to assess the condition of the bladder mucosa, determine anatomical bladder capacity, evaluate changes in pain threshold, and monitor healing of ulcerative lesions.

Efficacy assessment criteria included:

- O’Leary–Sant indices (ICSI – Symptom Index and ICPI – Problem Index), with a  $\geq 30\%$  reduction in the total score considered clinically significant;
- visual analog scale (VAS) for pain intensity (0 cm indicating no pain and 10 cm indicating unbearable pain);
- data from three-day voiding diaries, including urinary frequency, nocturia, urgency episodes, and functional bladder capacity;
- postvoid residual urine volume measured by ultrasound;
- cystoscopic findings and anatomical bladder capacity.

The final two follow-up visits (at 9 and 12 months) were specifically designed to evaluate long-term treatment efficacy and durability of the achieved clinical outcomes.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and in full compliance with ethical standards applicable to clinical

research. Written informed consent was obtained from all participants for study participation and processing of personal data. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of Odesa National Medical University (Protocol No. 18, dated December 6, 2023).

**Research results and their discussion**

The age range of patients varied from 23 to 72 years (the mean age  $(50.43 \pm 2.88)$  years). The duration of clinical manifestations of IC/BPS ranged from 8 months to 7 years (mean  $(31.4 \pm 25.4)$  months). The majority of patients (49.25%, 33 women) had a disease duration of more than 3 years, compared to 37.31% (25 women) with a disease duration of 1 to 3 years and 13.43% (9 women) with a disease duration of up to 1 year.

A comparative analysis of urine diary indicators in patients with RIC revealed significant differences between the groups. At the beginning of the study, the scores in both groups were statistically comparable. According to the VAS scale, the average score in the control group was  $7.8 \pm 0.6$ , in the main group –  $(7.9 \pm 0.7)$  points, which corresponded to severe pain. According to the O’Leary–Sant scale, the ICSI in the control group was  $(15.62 \pm 0.34)$  points, the ICPI was  $(12.7 \pm 0.35)$  points, in the main group – ICSI  $16.03 \pm 0.41$  and ICPI  $(12.9 \pm 0.37)$  points, respectively. Evaluation of the urinary diaries showed that the baseline data also had no statistical differences between the groups. In the control group, the frequency of urination was  $60.72 \pm 1.23$ , nighttime urination –  $22.19 \pm 0.82$ , urgency episodes –  $21.12 \pm 1.67$  in three days, the mean functional bladder capacity –  $(72.47 \pm 2.74)$  ml. In the main group, respectively:  $(62.34 \pm 1.47)$ ;  $(23.44 \pm 0.56)$ ;  $(20.42 \pm 1.22)$

Table 1

**Monitoring of the intensity of pollakiuria, nocturia, urgency episodes, functional bladder capacity and total O’Leary-Sant score in patients with IC/BPS of the main group (n = 35) and the control group (n = 32), before and after treatment**

Indicators	Research groups	Before treatment	In 1 month	In 3 months	In 6 months	Change from the original, %
In 3 days	Control	60.72 ± 1.23	50.47 ± 1.13*	37.15 ± 1.07*	42.13 ± 1.14*	-30.62%
	Main	62.34 ± 1.47	46.63 ± 1.15*	35.57 ± 0.89*	26.73 ± 1.19*	-57.12%
Number of nighttime urinations in 3 days	Control	22.19 ± 0.82	18.37 ± 1.33*	13.23 ± 1.45*	15.25 ± 1.62*	-31.28%
	Main	23.44 ± 0.56	10.12 ± 0.32*	7.88 ± 0.31*	6.73 ± 0.15*	-71.29%
A mean effective bladder volume, ml	Control	72.47 ± 2.74	96.35 ± 3.45*	128.37 ± 4.46*	116.37 ± 4.45*	+ 30.11%
	Main	69.92 ± 2.68	109.34 ± 3.47	141.21 ± 4.48*	151.49 ± 4.33*	+ 116.66%
Number of episodes in 3 days	Control	21.12 ± 1.67	13.48 ± 1.57*	9.85 ± 1.05*	12.18 ± 1.62*	-42.33%
	Main	20.42 ± 1.22	9.31 ± 0.33*	6.72 ± 0.25*	5.75 ± 0.31*	-71.84%
Intensity of urgency by the IUSS scale	Control	3.62 ± 0.09	2.28 ± 0.21*	1.69 ± 0.13*	1.75 ± 0.15*	-51.66%
	Main	3.68 ± 0.11	1.87 ± 0.10*	0.97 ± 0.10*	0.88 ± 0.09*	-76.09%
Total score ICSI	Control	15.62 ± 0.34	11.63 ± 0.28*	9.87 ± 0.21*	7.35 ± 0.42*	-52.95%
	Main	16.03 ± 0.41	7.65 ± 0.34*	5.73 ± 0.37	4.81 ± 0.32	-70.0%
Total score ICPI	Control	12.7 ± 0.35	10.51 ± 0.37	8.48 ± 0.22	6.47 ± 0.11*	-49.06%
	Main	12.9 ± 0.37	6.84 ± 1.83*	4.94 ± 0.14	4.27 ± 0.12*	-65.90%

\* a statistically significant change in the parameter from baseline (p < 0.05).

and  $(69.92 \pm 2.68)$  ml. According to the IUSS scale, the intensity of urgency was  $(3.62 \pm 0.09)$  points in the control group and  $(3.68 \pm 0.11)$  points in the main group (Table 1).

In 3 months after the start of treatment, both groups showed a significant improvement in all indicators. In the control group, VAS pain decreased to  $(3.2 \pm 0.4)$  points, in the main group – to  $(2.7 \pm 0.3)$  points (Fig. 1).

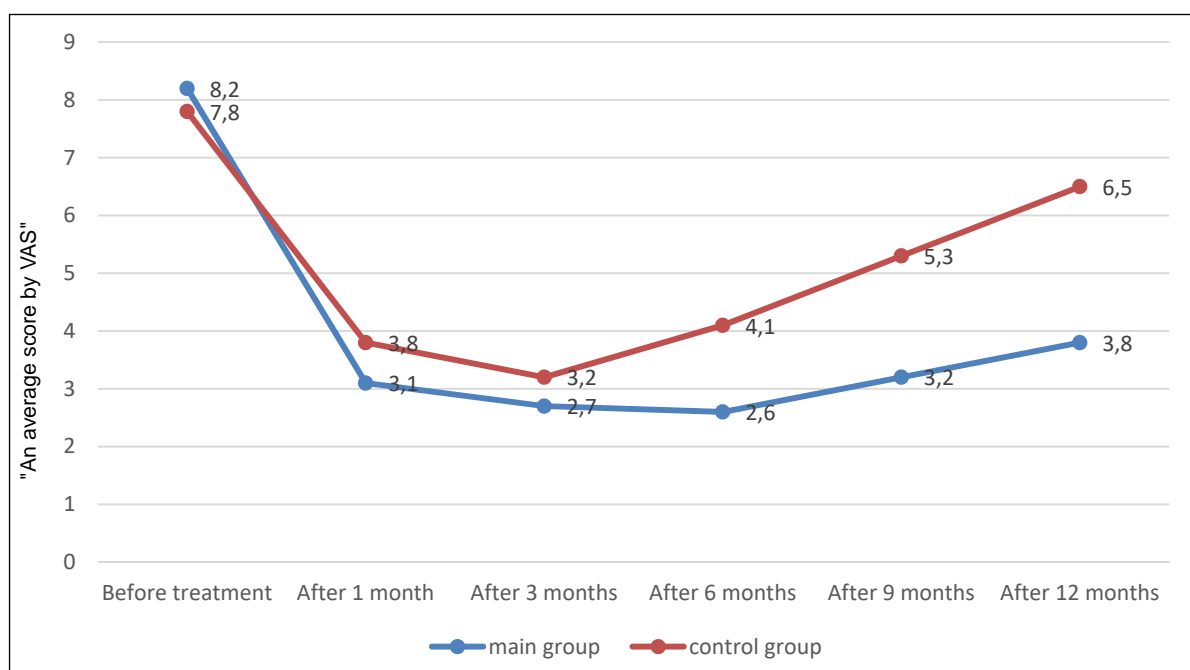
The incidence of pollakiuria in the control group decreased by 38.82% (to  $37.15 \pm 1.07$ ), the mean functional bladder capacity increased by 77.13% (to  $128.37 \pm 4.46$  ml). The IUSS score decreased to  $(1.69 \pm 0.13)$  points in the control group and to  $(0.97 \pm 0.10)$  points in the main group.

At the 6th month of treatment, the differences between the groups became more obvious. In the main group, a stable remission was observed: the frequency of urination decreased to  $26.73 \pm 1.19$ , nighttime urination – to  $6.73 \pm 0.15$ , urgency episodes – to  $5.75 \pm 0.31$ . Formally, the mean effective volume of the bladder increased by 116.66% (up to  $151.49 \pm 4.33$  ml), and judging by the daily urination profile, therapy in patients with IC/BPS is accompanied by a significant restructuring of the reservoir function of the bladder. Both before and after treatment, patients urinated different amounts of urine from urination to urination. However, the number of urinations with a volume of up to 100 ml decreased from 65% to 25%, with a simultaneous increase in micturitions in the ranges of 100–200 ml and 200–300 ml by 25%.

According to the O'Leary-Sant scale, in the main group, ICSI decreased to  $(4.81 \pm 0.32)$  points (-70.0%), ICPI – to  $(4.27 \pm 0.12)$  points (-65.90%). In the control group, the indicators also improved, but less pronounced: VAS pain –  $(4.1 \pm 0.5)$  points, urinary frequency –  $(42.13 \pm 1.14)$ , ICSI –  $(7.35 \pm 0.42)$  points (-52.95%), ICPI –  $(6.47 \pm 0.11)$  points (-49.06%). It is important to note that according to the results of 6 months of combined therapy in

the main group, a good treatment result (reduction in VAS score by 75% or more) was noted in 11 (31.42%) patients, and a satisfactory result (reduction by 50% or more) – in 17 (48.57%) patients. In the remaining 7 (20%) patients, the improvement in pain intensity was less than 50%. In the control group, the effectiveness of treatment was lower. Only in 6 (18.75%) patients, in 6 months of treatment, the intensity of pain decreased by more than 75%, and a satisfactory result was recorded in 11 (34.37%) patients. In almost half of the patients (15 women; 46.87%), pain reduction was insignificant, not exceeding 50%. At follow-up in 9 and 12 months, the control group showed a gradual deterioration in all indicators, which approached the baseline values. In the main group, despite some deterioration, the values remained significantly better than at baseline. At 12 months in the main group, the frequency of urination was  $33.34 \pm 1.47$ , nighttime urination –  $7.22 \pm 0.66$ , urgency episodes –  $6.09 \pm 0.72$ , bladder volume –  $(142.32 \pm 7.89)$  ml, ICSI –  $(5.76 \pm 1.91)$  points, ICPI –  $(5.42 \pm 1.75)$  points, VAS pain –  $(3.8 \pm 0.4)$  points.

Thus, the results of the study demonstrate that combination therapy provides not only a faster reduction in the intensity of IC/BPS symptoms, but also a long-term improvement in the functional state of the lower urinary tract. It promotes sustained remission, reduces the frequency of exacerbations and improves the quality of life of patients. Despite the positive results, some patients in the main group experienced recurrence of ulcerative lesions in 12 months, indicating the need for further long-term follow-up and development of individualized approaches to maintenance therapy. The data obtained confirm the need for a comprehensive approach to the treatment of patients with refractory IC/BPS, including not only drug therapy but also dynamic monitoring of the state of the bladder mucosa and correction of therapeutic tactics depending on the results obtained.



**Fig. 1. Dynamics of pain intensity according to the VAS scale in patients with IC/BPS in the main (n = 35) and control (n = 32) groups, before and after treatment**

*Results of endoscopic monitoring.* At the stage of cystoscopic evaluation of the urothelium, special attention was paid to the nature and dynamics of pathological changes in the bladder mucosa, since violation of its integrity is a key pathogenetic factor in the development of pain syndrome and dysuric disorders, which lead to a further decrease in the functional capacity of the bladder. In this regard, dynamic endoscopic monitoring of the condition of Hunner's ulcerative lesions after coagulation was performed.

In the control group, the cystoscopic picture demonstrates pronounced changes, reflecting both the progression of the pathological process and the response to the treatment. At the initial examination using hydrodistension, patients showed characteristic changes in the bladder mucosa: Hunner's ulcers were detected in 22 (68.75%) women, glomerulations – in all 32 (100%) patients. In addition, there was diffuse hyperemia of the mucous membrane and a decrease in the anatomical capacity of the bladder. Three months after the intravesical injection of BTA, 7 (15.4%) patients still had Hunner's ulcerative defects without complete epithelialization, but no new ulcerative lesions were formed. Mucosal glomerulations remained in 14 (43.75%) women, and the severity of inflammatory changes decreased slightly. By the sixth month, an increase in the inflammatory process was noted, accompanied by a recurrence of Hunner's ulcers in 13 (40.62%) patients and an increase in the frequency of glomerulations to 19 (59.37%). Nine months later, the number of patients with ulcerative lesions of the bladder mucosa increased to 16 (50.0%), and glomerulations were recorded in 25 (78.12%) cases. By the twelfth month, further progression of inflammatory changes was observed, with the cystoscopic picture returning to baseline in most patients: ulcerative lesions were detected in 19 (59.37%) women, and glomerulations in 28 (87.5%) patients.

The dynamics of the cystoscopic picture in patients of the main group indicates positive changes reflecting an improvement in the condition of the bladder mucosa. At the initial stage, during the primary cystoscopy with hydrodistension, 26 (74.28%) patients had Hunner's ulcers, and glomerulation of the mucous membrane was observed in all 35 (100%) women. There was also a marked hyperemia of the mucous membrane and a decrease in the anatomical capacity of the bladder. Three months after the start of therapy, there was a decrease in inflammatory changes in the mucosa and an increase in the capacity of the bladder: all patients had complete epithelialization of ulcerative defects, and the number of glomerulations significantly decreased to 12 (34.28%). In 6 months, the condition of the mucosa remained stable, the functional capacity of the bladder remained at the achieved level, no recurrence of ulcerative lesions was observed, and glomerulations were noted in only 7 (20%) patients. By the ninth month, inflammatory changes in the mucous membrane remained moderate, 4 (11.42%) patients had a recurrence of Hunner's ulcers, and the number of patients with glomerulations moderately increased to 10 (28.52%). At the twelfth month, inflammatory changes remained moderate, while bladder capacity remained stable, indicating the persistence of the positive effect of therapy. Ulcerative lesions were observed in 8 (22.85%) patients, and glomerulations – in 14 (40.0%).

Thus, compared with the control group, in patients of the main group, complex therapy promotes a significant improvement in the condition of the bladder tissues, including epithelialization of Hunner's ulcers, reduction in glomerulations and inflammatory changes, as well as stabilization of bladder capacity. However, relapses of ulcerative mucosal lesions were observed in 22.85% of patients, which emphasizes the need for long-term follow-up and an individualized approach to treatment.

These dynamics indicate that the combined therapy of patients with refractory IC/BPS not only effectively controls the inflammatory process, but also promotes long-term urothelial recovery and stabilization of bladder functional capacity. The analysis of the cystoscopic picture showed that in the main group there was a more pronounced decrease in inflammatory changes in the bladder mucosa, which was manifested in the complete epithelialization of Hunner's ulcerative lesions and a decrease in the frequency of glomerulations. In the control group, despite the initial improvement, a gradual return of pathological changes was observed in 6–9 months, indicating a less stable effect of monotherapy. However, the presence of recurrence of ulcerative lesions in 22.85% of patients in the main group emphasizes the need for an individual approach to treatment and long-term dynamic follow up to achieve maximum therapy effectiveness.

### Conclusions

Combination therapy (BTA, gabapentin and hydroxychloroquine) demonstrated significantly higher efficacy compared to botulinum toxin A monotherapy in patients with RIC, providing a positive result in 80% of patients in 6 months of treatment (31.42% – good and 48.57% – satisfactory) vs. 53.12% in the control group and long-term maintenance of the achieved results during 12 months of follow-up.

Combined therapy demonstrated a statistically significant improvement in the morphofunctional state of the urothelium and the reservoir function of the bladder. According to the results of 12-month follow-up, the incidence of Hunner's ulcers in the main group decreased to 22.85% versus 59.37% in the control group ( $p < 0.001$ ). A similar trend was noted for glomerulations: 40% in the main group versus 87.5% in the control group, respectively ( $p < 0.001$ ), indicating more effective control of inflammation and urothelial recovery. The average functional bladder volume increased by 99.05%, accompanied by normalization of urodynamic parameters and restoration of the physiological pattern of urination.

Evaluation of the dynamics of clinical manifestations using O'Leary-Sant questionnaires and the VAS scale confirmed a significant improvement in the quality of life of patients in the main group. During 6 months of follow-up, the mean pain intensity score on the VAS scale decreased by 68.30% ( $p < 0.05$ ), which was accompanied by a significant decrease in the severity of dysuric symptoms reduction in urinary frequency by 54.62%, and urgency intensity by 76.09%, reduction of nocturia episodes by 69.69%, which was reflected in a significant decrease in the IC/BPS symptom and problem indices (ICSI and ICPI) according to the O'Leary-Sant scale by 70% and 65.9%, respectively ( $p < 0.05$ ).

## BIBLIOGRAPHY

1. Clemens JQ, Erickson DR, Varela NP, Lai HH. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol.* 2022;208:34–42. doi: 10.1097/JU.0000000000002756.
2. Cox A, Golda N, Nadeau G, et al. CUA guideline: Diagnosis and treatment of IC/BPS. *Can Urol Assoc J.* 2016;10(5-6):E136–E155. doi: 10.5489/cuaj.3786.
3. Rahnama'i MS, Javan A, Vyas N, et al. Reports from the Global IC/BPS Society (GIBS). *Anesth Pain Med.* 2020;10(3):e101848. doi: 10.5812/aapm.101848.
4. Birder LA. Pathophysiology of interstitial cystitis. *Int J Urol.* 2019;26 Suppl 1:12–15. doi: 10.1111/iju.13985.
5. Homma Y, Akiyama Y, Tomoe H, et al. Clinical guidelines for IC/BPS. *Int J Urol.* 2020;27:578–89. doi: 10.1111/iju.14234.
6. Neuhaus J, Berndt-Paetz M, Gonsior A. Biomarkers in the light of the etiopathology of IC/BPS. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(12):2231. doi: 10.3390/diagnostics11122231.
7. Jhang JF, Jiang YH, Kuo HC. Current understanding and novel treatments of IC/BPS. *Biomedicines.* 2022;10(10):2380. doi: 10.3390/biomedicines10102380.
8. Yu WR, Jhang JF, Jiang YH, Kuo HC. Pathomechanism and treatments for chronic IC/BPS. *Biomedicines.* 2024;12(9):2051. doi: 10.3390/biomedicines12092051.
9. Lee YK, Jhang JF, Jiang YH, et al. Differences in EM findings among IC/BPS phenotypes. *Sci Rep.* 2021;11:17258. doi: 10.1038/s41598-021-96810-w.
10. Yu WR, Jiang YH, Jhang JF, Kuo HC. Cystoscopic findings and clinical implications. *Tzu Chi Med J.* 2023;36(1):30–37. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_172\_23.
11. Akiyama Y, Hanno P. Phenotyping of IC/BPS. *Int J Urol.* 2019;26(Suppl 1):17–19. doi: 10.1111/iju.13969.
12. Whitmore KE, Fall M, Sengiku A, et al. Hunner lesion vs. non-Hunner IC/BPS. *Int J Urol.* 2019;26(Suppl 1):26–34. doi: 10.1111/iju.13971.
13. Jhang JF, Ho HC, Jiang YH, et al. Bladder wall changes on CT and IC/BPS. *Biomedicines.* 2021;9:1306. doi: 10.3390/biomedicines9101306.
14. Watanabe D, Akiyama Y, Niimi A, et al. Hunner lesions and glomerulations. *Low Urin Tract Symptoms.* 2021;13:139–43. doi: 10.1111/luts.12344.
15. Imamura M, Scott NW, Wallace SA, et al. Cochrane meta-analysis on BPS treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD013325. doi: 10.1002/14651858.CD013325.pub2.
16. Dekhtiar YM, Kostyev FI, Zalyva KA. Features of treatment of idiopathic overactive bladder without detrusor overactivity. *Likars'ka Sprava* 2019;7/8:35–40. (In Ukrainian). doi: [https://doi.org/10.31640/JVD.7-8.2019\(5\)](https://doi.org/10.31640/JVD.7-8.2019(5)).
17. Martinez GP, Zabaleta ME, et al. Role of hydroxychloroquine in immune regulation. *Curr Pharm Des.* 2020;26(35):4467–4485. doi: 10.2174/1381612826666200707132920.
18. Ferreira PMP, Sousa RWR, et al. Hydroxychloroquine and autophagy in therapy. *Pharmacol Res.* 2021;168:105582. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105582.
19. Wang HJ, Yu WR, Ong HL, Kuo HC. Predictive factors of BTA therapy in IC/BPS. *Toxins (Basel).* 2019;11(11):676. doi: 10.3390/toxins11110676.

Надійшла до редакції 14.07.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування [kirill.vydrin@onmedu.edu.ua](mailto:kirill.vydrin@onmedu.edu.ua)

UDC 616.314–74:615.47–085.28

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-6-9>*H. O. Babenia* <https://orcid.org/0000-0001-5772-5828>*O. V. Dienha* <https://orcid.org/0000-0002-8630-9943>*S. A. Shnaider* <https://orcid.org/0000-0001-8857-5826>

## CLINICAL AND FUNCTIONAL RATIONALE FOR THE USE OF WHITENING AND DESENSITIZING TOOTHPASTES IN MIDDLE-AGED ADULTS

State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Odesa, Ukraine

UDC 616.314–74:615.47–085.28

**H. O. Babenia, O. V. Dienha, S. A. Shnaider**

### CLINICAL AND FUNCTIONAL RATIONALE FOR THE USE OF WHITENING AND DESENSITIZING TOOTHPASTES IN MIDDLE-AGED PATIENTS

State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Odesa, Ukraine

Aesthetic and functional enamel parameters, such as colour stability and dentinal sensitivity, are key indicators of oral health and patient quality of life. Modern dentifrices often combine whitening, remineralizing, and desensitizing components, yet long-term comparative evaluation of their optical and electrofunctional effects remains limited. **Aim** – to assess changes in colour (saturation, brightness, whiteness, and yellowness indices) and electroodontometric parameters of permanent teeth in adults using toothpaste formulations with different ratios of whitening, remineralizing and desensitizing agents over short- and long-term periods.

**Materials and methods.** The study population comprised adults allocated into four groups, with each group assigned a toothpaste formulation differing in its predominant whitening, remineralizing or desensitizing effect. Optical enamel characteristics were measured by spectrophotometry, and pulp excitability was determined using electroodontometry at baseline and after 1, 3 and 6 months of product use.

**Results.** Toothpastes with predominant whitening–remineralizing action produced a significant reduction in colour saturation and yellowness with a stable increase in brightness and whiteness from the first month of use, maintaining the effect throughout the observation period. In contrast, formulations with a dominant desensitizing component provided moderate optical improvement but demonstrated a pronounced increase in pulp excitability, indicating activation of reparative tissue responses.

**Conclusions.** Dentifrices with varying combinations of whitening, remineralizing and desensitizing agents exert differential effects on enamel and pulpal tissues, supporting an individualized selection strategy depending on the intended clinical outcome – aesthetic enhancement or functional recovery.

**Keywords:** middle-aged adults, toothpaste, dentin hypersensitivity, spectrophotometry, electroodontometry.

УДК 616.314–74:615.47–085.28

**Г. О. Бабеня, О. В. Деньга, С. А. Шнайдер**

### КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ВИБІЛЮЮЧИХ ТА ДЕСЕНСАЙЗЕРНИХ ЗУБНИХ ПАСТ У ПАЦІЄНТІВ ЗРІЛОГО ВІКУ

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна

У статті наведено результати оцінки змін колірних та електрофункціональних показників твердих тканин зубів у пацієнтів зрілого віку у разі використання зубних паст з різною комбінацією вибілюючих, ремінералізуючих і десенситаїзерних компонентів. Засоби із домінуючим оптичним ефектом забезпечили стійке зниження колірної насиченості і жовтизни емалі, тоді як пасти з переважною десенситаїзерною дією сприяли підвищенню електрозбудженості пульпи. Отримані результати підтверджують доцільність індивідуального підбору засобів гігієни залежно від клінічного запиту – естетичної корекції або відновлення функціональної реактивності зубних тканин.

**Ключові слова:** зрілий вік, зубна паста, чутливість зубів, спектроколориметрія, електроодонтометрія.

#### Introduction

Aesthetic and functional characteristics of the hard dental tissues are important indicators of a modern patient's quality of life. Enamel colour, its brightness, and the level of optical homogeneity affect not only appearance but also the psycho-emotional state, social confidence, and motivation to maintain oral health. At the same time, dentinal

sensitivity is a common complaint among adults, caused by dentine exposure, enamel demineralization, or impaired pulpal reactivity [1–4].

The pharmaceutical market offers a substantial number of home-care products that combine whitening components with remineralizing and desensitizing agents. The most common formulations are based on hydroxyapatite, fluorides, peroxide or abrasive systems, which can influence the colour, optical, and functional parameters of enamel. However, the duration of effect, the stability of optical changes after discontinuation, and the impact of such products on tooth-pulp excitability remain controversial [5–8].

© H. O. Babenia, O. V. Dienha, S. A. Shnaider, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Most available studies focus on the short-term effects of whitening toothpastes, without accounting for the dynamics of parameters over longer periods and the relationship between optical changes and functional pulpal reactivity. In addition, it remains insufficiently studied whether whitening mechanisms coincide with remineralization processes or whether these effects are realized independently of one another [9; 10].

Accordingly, there is a need for a comprehensive analysis of colour, optical, and electrofunctional parameters of teeth when using modern toothpastes with whitening and desensitizing effects during long-term follow-up.

**Aim** – to assess the effect of toothpastes with different combinations of whitening, remineralizing, and desensitizing components on colour parameters of hard dental tissues (colour saturation, brightness, whiteness, and yellowness indices) and on electroodontometric parameters in adult patients.

**Materials and Methods**

The study was conducted at the Department of Epidemiology and Prevention of Major Dental Diseases, Paediatric Dentistry and Orthodontics, and at the Outpatient Consultation Department and the Biophysics Sector of the State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine” (SE “ISMFS NAMS”) (Odesa).

The research was carried out within the framework of the scientific research work of the SE “ISMFS NAMS”: “Improving the provision of dental care to the elderly in wartime conditions” (Code NAMS 115.24, state registration No. 0123U103245).

The study materials were approved by the Bioethics Committee of the SE “ISMFS NAMS” on November 17, 2025 (Protocol No. 1028).

The study included 61 volunteer patients aged 40–57 years who provided written informed consent. The participants were divided into four groups according to the predominant action of the toothpastes and the composition of their active ingredients, which were used for a period of one month:

Group 1 (15 patients) – toothpaste with a combined whitening, remineralizing and anti-inflammatory effect

(enzyme systems, calcium, fluorides, anti-inflammatory and antiseptic components);

Group 2 (15 patients) – toothpaste with whitening, remineralizing and desensitizing effects (hydroxyapatite, arginine, potassium salts, fluorides, enzymes);

Group 3 (14 patients) – toothpaste with a predominantly desensitizing and anti-inflammatory effect (fluorides, calcium, enzyme systems, anti-inflammatory components);

Group 4 (17 patients) – toothpaste with a pronounced desensitizing and pulp-oriented effect (potassium and strontium salts in combination with fluorides).

After completion of the one-month course of the investigated products, all patients were recommended to use a neutral oral hygiene toothpaste with a mild remineralizing effect (Natusana Bio Calendula).

All participants used the toothpaste twice daily (in the morning and in the evening) throughout the entire observation period. Tooth brushing was performed using a medium-bristle manual toothbrush. These parameters were identical for all study participants in order to standardize the conditions of oral hygiene exposure.

Patients were examined at baseline and at 1, 3, and 6 months.

To assess the state of hard dental tissues, an optical express method was used: spectrocolourimetric determination of the aperture light-reflection coefficient in the 380–720 nm range with automatic calculation of digital and colour parameters (colour saturation, brightness, whiteness, and yellowness indices), allowing in vivo detection of minimal changes in enamel/dentine mineralization, remineralization, or demineralization [11].

Pulp excitability was assessed using the electroodontometer “Pulptester PT-1” (Lumen, Lithuania). Device parameters complied with TU 3204048-03-97 standards and general medical device safety rules IEC 601-1.

Data were processed by variance-statistical analysis using STATISTICA 6.1 and Student’s t-test [12].

**Research results and their discussion**

Table 1 presents the changes in colour and optical parameters of dental hard tissues in mature adult patients using different toothpastes.

Table 1

**Mean colour and optical parameters of hard dental tissues in adult patients during toothpaste use (relative units)**

Group / Timepoint	Colour saturation, S	Brightness, Y	Whiteness index, B	Yellowness index, Yel
1	2	3	4	5
Hydroxyapatite (reference sample)	7.3±0.6	75.7±6.9	87.1±7.3	14.5±1.2
Toothpaste with a combined whitening, remineralizing and anti-inflammatory effect – Baseline	12.1±1.4	35.1±3.6	44.7±5.2	47.9±5.5
After 1 month	9.3±0.5 (p<0.001)	44.1±4.1 (p<0.001)	67.3±6.1 (p<0.001)	23.5±4.3 (p<0.001)
After 3 months	9.5±0.3 (p<0.001)	43.3±4.0 (p<0.01)	65.4±7.2 (p<0.001)	26.3±3.9 (p<0.001)
After 6 months	9.6±0.6 (p<0.001)	43.1±3.9 (p<0.01)	62.5±7.1 (p<0.001)	29.7±4.0 (p<0.001)
Toothpaste with whitening, remineralizing and desensitizing properties – Baseline	12.7±1.2	34.9±3.5	43.9±7.2	48.2±4.9
After 1 month	8.9±0.8 (p<0.001)	44.9±4.8 (p<0.001)	68.7±6.4 (p>0.1)	25.5±4.1 (p<0.001)
After 3 months	9.1±0.7 (p<0.001)	43.4±3.9 (p<0.001)	66.5±7.1 (p>0.1)	28.8±2.9 (p<0.001)

Table 1 (Continued)

1	2	3	4	5
After 6 months	9.5±1.1 (p<0.001)	43.1±4.4 (p<0.001)	61.5±7.6 (p>0.1)	29.1±3.5 (p>0.05)
Toothpaste with a predominantly desensitizing and anti-inflammatory effect – Baseline	11.3±1.3	35.4±3.5	45.1±7.2	48.5±6.7
After 1 month	10.0±1.2 (p>0.1)	40.3±4.1 (p>0.05)	51.5±5.4 (p>0.1)	35.4±3.4 (p<0.001)
After 3 months	10.3±0.9 (p>0.1)	39.9±3.8 (p>0.1)	50.7±4.3 (p>0.1)	36.5±3.9 (p<0.001)
After 6 months	10.5±0.8 (p>0.1)	39.4±4.2 (p>0.1)	50.1±5.2 (p>0.1)	37.0±4.3 (p<0.001)
Toothpaste with a pronounced desensitizing and pulp-oriented effect – Baseline	12.3±1.1	35.7±3.5	44.2±7.2	48.3±5.5
After 1 month	9.9±1.2 (p<0.01)	39.1±4.1 (p>0.1)	51.2±5.5 (p>0.1)	39.2±4.2 (p<0.001)
After 3 months	10.1±0.6 (p<0.01)	38.9±3.5 (p>0.1)	50.1±5.4 (p>0.1)	40.7±3.0 (p<0.001)
After 6 months	10.4±0.7 (p>0.05)	38.6±3.4 (p>0.1)	49.6±4.5 (p>0.1)	41.3±3.7 (p>0.05)

Note: p indicates the significance of differences from baseline.

In all groups of examined patients, baseline colour and optical parameters of the hard dental tissues did not differ significantly from each other. As early as one month after the use of toothpastes with a combined whitening and remineralizing effect, as well as toothpastes with whitening, remineralizing and desensitizing properties, a pronounced and statistically significant effect was observed (p<0.001). In these groups, the colour saturation index decreased by 1.3-fold and 1.42-fold, respectively, while the yellowness index decreased by 2.03-fold and 1.89-fold, respectively. At the same time, the brightness index increased by 1.25-fold and 1.28-fold, and the whiteness index increased by 1.5-fold and 1.56-fold, respectively. The achieved changes remained stable at 3 and 6 months of follow-up, indicating a pronounced and prolonged whitening effect of the investigated products.

In the groups of patients who used toothpastes with a predominantly desensitizing and anti-inflammatory effect, as well as toothpastes with a pronounced desensitizing and pulp-oriented effect, a slight whitening effect was also observed one month after the beginning of the study. However, after discontinuation of toothpaste use, at 6 months of observation, the values of the analyzed parameters tended to approach baseline levels without fully reaching them. Toothpastes with different ratios of whitening and desensitizing components demonstrate a whitening effect that stabilizes over a certain period of time. However, these effects may be temporary when the use of the products is discontinued, indicating the need for their regular use to maintain the achieved results.

Table 2 presents the results for the electroodontometry index (pulp excitability) in the examined adult patients over the course of toothpaste use.

Analysis of EOM data showed that toothpaste with a pronounced desensitizing and pulp-oriented effect most effectively promoted recovery and enhancement of pulp-related functional responses, which participates in

Table 2

**Electroodontometry (EOM) in middle-aged adults during toothpaste use (µA)**

Group / Timepoint	EOM, µA
Toothpaste with a combined whitening, remineralizing and anti-inflammatory effect – Baseline	6.75±0.45
After the first use	6.88±0.62 (p>0.05)
After 1 month	8.93±0.50 (p<0.001)
After 3 months	8.01±0.60 (p>0.05)
After 6 months	7.73±0.65 (p>0.05)
Toothpaste with whitening, remineralizing and desensitizing properties – Baseline	7.23±0.40
After first use	7.37±0.48 (p>0.05)
After 1 month	9.84±0.55 (p<0.001)
After 3 months	9.12±0.60 (p<0.001)
After 6 months	8.72±0.60 (p<0.001)
Toothpaste with a predominantly desensitizing and anti-inflammatory effect – Baseline	7.34±0.55
After first use	7.41±0.54 (p>0.05)
After 1 month	9.77±0.60 (p<0.001)
After 3 months	9.48±0.45 (p<0.001)
After 6 months	8.86±0.60 (p<0.001)
Toothpaste with a pronounced desensitizing and pulp-oriented effect – Baseline	7.06±0.65
After first use	7.75±0.42 (p>0.05)
After 1 month	10.81±0.40 (p<0.001)
After 3 months	10.54±0.35 (p<0.001)
After 6 months	10.07±0.50 (p<0.001)

Note: p indicates the significance of differences from baseline.

dentinogenesis and remineralization of superficial enamel layers. These findings indicate a favourable effect of the toothpaste on these processes, with potential relevance for improving enamel condition and overall oral health. Notably, this toothpaste showed the greatest effect already after the first use compared with the others.

### Conclusions

Toothpastes with combined whitening and remineralizing action provided the most pronounced improvement in enamel colour characteristics within one month, manifested by decreased colour saturation and yellowness and increased brightness and whiteness.

The optical changes persisted over a prolonged period (up to six months), indicating the formation of a stable remineralizing effect in superficial enamel layers.

Products with a predominant desensitizing effect produced less pronounced enamel lightening but positively affected pulp excitability, indicating activation of functional tissue-recovery mechanisms.

The dynamics of electroodontometric indices suggest that toothpastes with a pronounced desensitizing component can improve pulpal functional reactivity after the first application, with subsequent stabilization over the long term.

Toothpastes with different combinations of whitening, remineralizing, and desensitizing agents may be recommended with regard to the patient's clinical needs: formulations with a predominantly optical effect for rapid aesthetic improvement, and those with a pronounced effect on the pulp for restoring functional activity of dental hard tissues.

### BIBLIOGRAPHY

1. Freitas M, de Carvalho M, Liporoni P, et al. Effectiveness and Adverse Effects of Over-the-Counter Whitening Products on Dental Tissues. *Frontiers in Dental Medicine*. 2021;2:687507. doi: 10.3389/fdmed.2021.687507.
2. Khan M, Nisa W. Sound Induced Dental Sensitivity: Sound Causes Dental Sensitivity. *Pakistan Journal of Health Sciences*. 2024;5(11):313–315. doi: 10.54393/pjhs.v5i11.2154.
3. Golonka K, Gulla B, Kościelniak D, et al. Sensory processing sensitivity in adult dental patients and its relation to perceived stress, cortisol, and serotonin secretion. *Scientific Reports*. 2025;15(1):7328. doi: 10.1038/s41598-025-90263-1.
4. Yunakova NM. Alhorytm efektyvnoi diiahostyky chutlyvosti zubiv: rekomendatsii za rezultatamy memorandumu ekspertiv krain Tsentralnoi ta Skhidnoi Yevropy, kviten 2021 r. [Algorithm for effective diagnostics of tooth sensitivity: recommendations based on the results of the memorandum of experts from Central and Eastern Europe. April 2021]. *Modern Dentistry*. 2021;4:12–14. (In Ukrainian). doi: 10.33295/1992-576X-2021-4-12.
5. Vano M, Derchi G, Barone A, Pinna R, Usai P, Covani U. Reducing dentine hypersensitivity with nano-hydroxyapatite toothpaste: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2018;1:313–320. doi: 10.1007/s00784-017-2113-3.
6. Barbosa LM, Carneiro TS, Favoreto MW, et al. Effect of whitening toothpastes with different hydrogen peroxide concentrations: Penetration into the pulp chamber and color change. *Journal of Dentistry*. 2024;144:104951. doi: 10.1016/j.jdent.2024.104951.
7. Skrypnikova TP, Kulay OO, Khmil TA, Tymoshenko YV, Khawalkina LM. Fluoride-containing agents in the treatment of dentin hypersensitivity. *Ukrainian Dental Almanac*. 2025;1:10–17. (In Ukrainian). doi: 10.31718/2409-0255.1.2025.02.
8. Gurzhiy OV, Skrypnikova TP, Kulay OO, et al. Modern principles of non-invasive treatment of dentin hypersensitivity. *Ukrainian Dental Almanac*. 2024;3:19–25. (In Ukrainian). doi: 10.31718/2409-0255.3.2024.02.
9. Dionysopoulos D, Papageorgiou S, Papadopoulos C, Davidopoulou S, Konstantinidis A, Tolidis K. Effect of Whitening Toothpastes with Different Active Agents on the Abrasive Wear of Dentin Following Tooth Brushing Simulation. *Journal of Functional Biomaterials*. 2023;14:268. doi: 10.3390/jfb14050268.
10. Suriyasangpetch S, Sivavong P, Niyatiwatchanchai B, et al. Effect of Whitening Toothpaste on Surface Roughness and Colour Alteration of Artificially Extrinsic Stained Human Enamel: In Vitro Study. *Dentistry Journal*. 2022;10(10):191. doi: 10.3390/dj10100191.
11. Patent No. 18966 Ukraine, MPK A61B 1/24 (2006.01), G01N 21/25 (2006.01). Optical express method for in vivo monitoring of changes in the degree of mineralization of hard dental tissues. OV Dienha, EM Dienha; No. u 2006 07222; Appl. 29.06.2006; Publ. 15.11.2006; Bull. No. 11/2006.9 (in Ukrainian).
12. Holovanova IA, Byelikova IV, Lyakhova NO. Osnovy medychnoyi statystyky: navchalnyi posibnyk dlya aspirantiv ta klinichnykh ordynatoriv [Fundamentals of medical statistics: a textbook for postgraduate students and clinical residents]. Poltava, 2017. 113 p. (In Ukrainian). Available from: <https://repository.pdmu.edu.ua/items/3d7e3785-6ead-44d3-9023-e4aae2b28c0c>.

Надійшла до редакції 12.10.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування [annababenya@gmail.com](mailto:annababenya@gmail.com)

УДК 616.728.2-089.168.1-06:616-089

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-6-10>П. В. Танасієнко<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3064-5200>Р. А. Козак<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5132-027X>

## ТАКТИКА ДВОЕТАПНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРИПРОТЕЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна<sup>2</sup>ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

УДК 616.728.2-089.168.1-06:616-089

П. В. Танасієнко<sup>1</sup>, Р. А. Козак<sup>2</sup>

### ТАКТИКА ДВОЕТАПНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРИПРОТЕЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна<sup>2</sup>ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

**Метою** нашого дослідження було визначення пріоритетної тактики оперативного лікування перипротезної інфекції кульшового суглоба. **Матеріали і методи.** Для виконання нашого дослідження нами було проведено ретроспективний аналіз 114 випадків перипротезної інфекції кульшового суглоба. **Результати.** Серед пацієнтів першої групи позитивний результат у вигляді функціонуючого ендопротеза кульшового суглоба без ознак інфекції виявлено у 82,6% випадків. **Висновки.** У разі оцінки двох тактик лікування перипротезної інфекції після ендопротезування кульшового суглоба виявлено значні переваги використання двоетапної тактики лікування.

**Ключові слова:** перипротезна інфекція, лікування, ендопротезування, кульшовий суглоб, результати.

UDC 616.728.2-089.168.1-06:616-089

P. V. Tanasiienko<sup>1</sup>, R. A. Kozak<sup>2</sup>

### TACTICS OF TWO-STAGE TREATMENT OF PERIPROSTHETIC INFECTION OF THE HIP JOINT

<sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine<sup>2</sup>State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

**The purpose** of our study was to determine the priority tactics of surgical treatment of periprosthetic infection of the hip joint. **Materials and methods.** To carry out our study, we conducted a retrospective analysis of 114 cases of periprosthetic infection of the hip joint, which were treated in the hospital at the Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, for the period 2014–2023. **Results.** The treatment outcome in the observation groups after six months had some differences. Thus, among the patients of the first group, a positive result in the form of a functioning hip joint endoprosthesis without signs of infection was found in 82.6% of cases. All 8 (17.3%) patients of the first group with an unsatisfactory result were transferred to the cohort of two-stage treatment of periprosthetic infection and started it from the beginning. In the second group, a positive result was found in 97.1% of cases. A negative result was observed in 2 patients, and one of them was diagnosed with oncological disease with receipt of chemotherapeutic immunosuppressive treatment during the pause between the stages of orthopedic treatment. **Conclusions.** When evaluating two tactics for the treatment of periprosthetic infection after hip arthroplasty, significant advantages of using a two-stage treatment tactic were revealed. Despite the lighter pre-morbid background of the patients, as well as a less severe microbiological burden in patients with one-stage treatment tactics, the treatment results are significantly better when using two-stage tactics of periprosthetic infection treatment.

**Keywords:** periprosthetic infection, one-stage tactics, two-stage tactics, results.

#### Вступ

Збільшення числа хворих з патологією суглобів і кульшового суглоба зокрема є актуальною проблемою клінічної медицини. Такі захворювання впливають на всі сфери життя людини, значимо знижують його якість, і у разі прогресування захворювання призводять до подальшої інвалідизації пацієнта. Ендопротезування стало стандартом лікування хворих з термінальною стадією дегенеративно-дистрофічних захворювань кульшового суглоба. Тотальне ендопротезування є високоєфективною хірургічною методикою лікування деформуючого артрозу кульшового суглоба, що дозволяє досягти значного поліпшення якості життя

хворих, позбавити їх болю, повернути втрачений рівень фізичної активності [12]. Щорічно у світі виконується до 1,5 млн операцій з тотального ендопротезування. За оцінками експертів ця цифра збільшуватиметься з кожним роком та досягне до 2030 р. 3 млн операцій на рік, що пов'язано з технічним прогресом, розширенням показань до ендопротезування та збільшенням тривалості життя популяції [1].

Ефективність оперативного втручання артропластики, тенденція до збільшення тривалості життя та старіння населення у світі неминуче призведуть до того, що частота виконання цієї операції лише зростатиме. Так, нині частота ендопротезування становить близько 100 випадків на 100 тисяч населення за рік, за даними X. Jin et al. (2022) [3], а S. Kurtz et al. (2018) встановив, що до 2030 року кількість виконуваних артропластик кульшового суглоба зросте на 174% [7]. Незважаючи на те, що ендопротезування кульшового

© П. В. Танасієнко, Р. А. Козак, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



суглоба дозволяє позбавити пацієнта від больового синдрому і кардинально покращити якість його життя, це втручання може бути пов'язане з такими грізними ускладненнями, як можливість інфікування, нестабільності та асептичне розхитування компонентів ендопротеза [1]. Ці проблеми, а також той факт, що велика кількість пацієнтів молодого віку, що перенесли операцію ендопротезування кульшового суглоба, у майбутньому стикнуться з ревізійним втручанням, призводять до того, що кількість подібних операцій також буде збільшуватися вслід за первинною артропластикою. Так, частота ревізійних втручань у США становить 25% від загальної кількості операцій тотального ендопротезування кульшового суглоба [11].

Успішне лікування перипротезної інфекції включає комбінацію адекватної хірургічної тактики та етіотропної антимікробної терапії, активної щодо збудників такого інфекційного процесу. Найчастішими причинами персистуючої та рецидивуючої інфекції є вибір неправильної хірургічної тактики та/або нераціональне застосування антибіотиків [3].

**Метою** нашого дослідження було визначення пріоритетної тактики оперативного лікування перипротезної інфекції кульшового суглоба

#### **Матеріали та методи дослідження**

Для виконання нашого дослідження нами було проведено ретроспективний аналіз 114 випадків перипротезної інфекції кульшового суглоба пацієнтів, що перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», за 2014–2023 роки. Пацієнти були поділені на дві групи, які були статистично зрівнювані. До першої групи були віднесені 46 пацієнтів з перипротезною інфекцією, яким проведена одноетапна тактика оперативного лікування перипротезної інфекції кульшового суглоба. До другої групи були віднесені 68 пацієнтів з перипротезною інфекцією, яким проведена двоетапна тактика оперативного лікування перипротезної інфекції кульшового суглоба. У першій групі чоловіків було 29, що становило 63,0% групи, осіб жіночої статі у першій групі було 17, що становило 37,0% групи. У другій групі чоловіків було 47, що становило 69,1% групи, осіб жіночої статі у другій групі було 21, що становило 30,9% групи. У дослідженні дотримано принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінської декларації) щодо досліджень, до яких долучають людей. У зв'язку з тим, що наше дослідження мало ретроспективний характер згода пацієнтів на участь у дослідженні не отримувалась. Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова на засіданні 11.11.2025 протокол № 7 розглянуто матеріали наукового дослідження. Встановлено, що матеріали дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та

інших наукових цілях, від 18.03.1986 р., Директиві ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Робота є фрагментом НДР «Обґрунтування та розробка інноваційних методик діагностики, хірургічного лікування і профілактики ускладнень при захворюваннях і пораненнях органів грудної та черевної порожнини», Державна реєстрація № 0124U001265.

Отримані дані піддавались статистичній обробці на персональному комп'ютері за допомогою програмного пакета Microsoft Excel 2013 (США) з використанням вбудованих функцій статистичної обробки. З огляду на чисельність ознак, що аналізуються, та необхідність забезпечення одноманітності результативних показників для здійснення коректного порівняння нами була вибрана методика обрахування коефіцієнта поліхоричного показника зв'язку, що запропонована К. Пірсоном. Розраховані значення критерію вірогідності Пірсона порівнювалися з критичними значеннями його в таблицях Снедекора із застосуванням обсягу помилки в 5% та ступеня свободи ( $K=1$ ), що зумовлене впливом закону диз'юнкції. За статистично значущі зміни брали рівень достовірності  $p < 0,05$ .

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Вибір лікування перипротезної інфекції зазвичай залежить від низки факторів, у тому числі місцевих факторів, пов'язаних зі станом кістки та м'язих тканин, фіксацією та стабільністю компонентів, хронічним характером інфекції, типом організму і загального стану хворого. Якщо перипротезна інфекція гостра з несформованою біоплівкою, то можна врятувати встановлений імплант шляхом виконання дебридменту (DAIR D=Debridment, дебридмент – видалення всіх нежиттєздатних тканин, A=Antibiotics – антибіотикотерапія, IR=Implant Retention – збереження компонентів ендопротезу). Дебридмент є сануючою операцією зі збереженням стабільних компонентів ендопротеза, але за такого підходу необхідна обов'язкова заміна пари тертя. Ми вважали можливим використання одномоментної тактики, що включала у себе вилучення некротизованих тканин, промивання інфікованого ендопротеза кульшового суглоба та його збереження тільки у разі раннього інфікування протягом перших 4 тижнів після первинної операції та у разі гематогенних інфекцій з максимальною тривалістю симптомів 3 тижні.

Двоетапна заміна ендопротеза у разі хронічної перипротезної інфекції є методом лікування, який передбачає видалення ендопротеза з наступним курсом антибактеріальної терапії та повторне ревізійне втручання для встановлення нового ендопротеза. Принципово важливим є повне видалення всіх компонентів ендопротеза та залишків кісткового цементу за його наявності.

У нашому дослідженні в обох групах спостереження превалювали пацієнти з обтяженим коморбідним фоном. Також відрізнявся в обох групах індекс коморбідності Charlson. Якщо у першій групі цей індекс коливався від 2 до 10 і у середньому становив 5, то у другій групі цей індекс коливався від 3 до 14 і у середньому становив 8. Перед початком лікування було проведено мікробіологічне дослідження пунктату враженого

суглоба. У 7 випадках першої групи (15,2%) дослідження мало негативний результат. У другій групі подібна ситуація була виявлена у 6 пацієнтів, що становило 8,8% масиву групи. Варто зауважити, що у 5 (71,4%) пацієнтів першої групи у подальшому інтраопераційно збудник усе ж був виявлений. У другій групі інтраопераційно було знайдено збудник у 5 (83,3%) випадків.

У таблиці 1 наведено результати мікробіологічного дослідження пунктату кульшового суглоба в групах спостереження.

Проведений аналіз біоптату кульшового суглоба вказав на різницю у мікробіологічній структурі серед пацієнтів груп спостереження. Так, серед пацієнтів з двоетапною тактикою частіше виявлявся *S. Aureus*, різниця між групами становила майже 10%. Кількість MRSA штамів серед пацієнтів другої групи становила 34,6%, тоді як у першій групі лише 23,1%. У другій групі виявлено переважання грампозитивної флори, що проявлялось у виявленні її у 58,8% випадків. На відміну від другої групи, у першій групі таких пацієнтів було лише 54,4%. Було виявлено переважання пацієнтів з висіяною грамнегативною флорою у першій групі. Якщо у першій групі подібних пацієнтів було 28,3%, то у другій групі – 26,4%. Більш показовим була кількість висіяних асоціацій, яка більш ніж удвічі перевищувала у другій групі. Так само майже удвічі була кількість стерильних пунктатів серед пацієнтів першої групи. Варто зауважити, що інтраопераційно серед пацієнтів першої групи з негативним результатом була висіяна культура у 42,8% випадків, а у другій групі – у 16,7% випадків.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення  $\phi^2$  0,73, поліхоричний показник зв'язку  $C$  0,65, критерій вірогідності Пірсона  $\chi^2$  91,7472. Вказані показники свідчать, що між вказаними ознаками існує прямий, позитивний сильний зв'язок, а вказані положення перебувають у межах поля вірогідності ( $\chi^2$  83.22  $\geq$   $\chi^2$ st 21,7) ( $p < 0,01$ ).

Результат лікування у групах спостереження через пів року мав деякі відмінності. Так, серед пацієнтів першої групи позитивний результат у вигляді функціонуючого ендопротеза кульшового суглоба без ознак

інфекції було виявлено у 82,6% випадків. Всі 8 (17,3%) пацієнтів першої групи з незадовільним результатом були переведені у когорту двоетапного лікування перипротезної інфекції і починали його з початку. У другій групі позитивний результат був виявлений у 97,1% випадків. Негативний результат спостерігався у 2 пацієнтів, причому в одного з них було виявлено онкологічне захворювання з отриманням хіміотерапевтичного імуносупресивного лікування під час паузи між етапами ортопедичного лікування.

Вибір лікування перипротезної інфекції зазвичай залежить від низки факторів, у тому числі місцевих факторів, пов'язаних зі станом кістки та м'яких тканин, фіксацією та стабільністю компонентів, хронічним характером інфекції, типом організму і загального стану хворого. У разі ранньої інфекції протягом 4–12 тижнів після операції початковим лікуванням може бути санація, антибіотики та ретенція імплантату (DAIR). Проте частка пацієнтів, які відповідають на DAIR, коливається від 14% до 100% [6]. На думку D. Morcillo et al. (2020), видалення некротизованих тканин, промивання інфікованого тазостегнового ендопротезу та його збереження, з погляду поданих вище даних, доцільні тільки у разі раннього інфікування протягом перших 4 тижнів після операції та у разі гематогенних інфекцій з максимальною тривалістю симптомів 3 тижні [8]. Процедури DAIR менш травматичні, ніж двоетапні процедури реімплантації, але їх успіх може бути різним. Крім того, перед операцією рекомендується ідентифікація патогенів. Деякі мікроорганізми, такі як *Pseudomonas aeruginosa* та метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MRSA), пов'язані з вищою частотою невдач при DAIR, тому передопераційні культури повинні бути отримані та обстежені в обов'язковому порядку [1]. Для використання такого методу лікування перипротезної інфекції є низка чітких показань:

- наявність першого типу перипротезної інфекції по Coventry та Tsukayama;
- стабільність компонентів ендопротеза;
- відсутність тяжкої соматичної патології;
- відсутність клінічних проявів у м'яких тканинах [8].

Таблиця 1

Мікробіологічна структура пунктату кульшового суглоба у пацієнтів дослідних груп

Вид мікроорганізму	1 гр. Абс.	1 гр. %	Ранг	2 гр. Абс.	2 гр. %	Ранг
<i>S. aureus</i> (з MRSA)	13	28.3	1	26	38.2	1
<i>Enterococcus spp</i>	5	10.9	4	8	11.8	2
<i>Enterobacter spp.</i>	5	10.9	4	2	2.9	8
<i>Streptococcus spp</i>	7	15.2	3	5	7.3	5
<i>E. coli</i>	8	17.4	2	6	8.8	4
<i>K. pneumoniae</i>	–	–	–	3	4.4	7
<i>P. aeruginosa</i>	–	–	–	7	10.3	3
<i>Pediococcus pentosaceus</i>	–	–	–	1	1.5	9
Асоціації	1	2.3	5	4	5.9	6
Негативний результат	7	15.2	3	6	8.8	4
Загалом	46	100	–	68	100.0	–

F. Olearo et al. (2023) вказують, що метод DAIR для оперативного лікування перипротезної інфекції може використовуватись декілька разів неодноразово. Для деяких пацієнтів з гострою як ранньою, так і пізньою гематогенною інфекцією на тлі стабільного ендопротеза можливе успішне лікування зі збереженням імпланту за рахунок виконання повноцінної хірургічної обробки та дренування гнійного вогнища. Автори у своїй роботі демонструють 56,5% ефективність під час використання цього методу лікування, однак вказують, що це залежить від низки факторів, таких як час маніфестації інфекції, вид мікрофлори або мікробних асоціацій, активність інфекційного процесу та адекватність антибіотикотерапії [9].

Фактори ризику невдачі DAIR також були широко вивчені. Наявні певні фактори, які важливо врахувати перед виконанням DAIR. Було показано, що ревматоїдний артрит є фактором ризику невдачі DAIR. Вік асоціюється з гіршими результатами, особливо у пацієнтів старше 80 років. Це ж дослідження показало вищий рівень невдач і серед чоловіків. Хронічна ниркова недостатність, цироз печінки та хронічне обструктивне захворювання легень також пов'язані з вищим рівнем невдач. Природно, з огляду на відносну імунодефіцитну природу цих супутніх захворювань інтуїтивно зрозуміло, що люди з цими захворюваннями будуть піддані більшому ризику невдачі [6].

Велика кількість учених вважають, що саме двоетапне ревізійне ендопротезування вважається «Золотим стандартом» лікування глибокої перипротезної інфекції. За різними даними відсоток випадків успішного лікування може становити від 62% до 94% [3; 5; 10]. Їх перевагами є можливість локальної антибіотикотерапії, відсутність необхідності ушивання навколосуглобових м'яких тканин та скорочення обсягу мертвого простору. C.W. Jones et al. (2019) у своєму дослідженні вказують, що під час 2-етапного тотального ендопротезування кульшового суглоба цементні спейсери, навантажені антибіотиками, мали загальний рівень ускладнень у 26% [4]. D. Flaten et al. (2023) повідомляють, що у разі використання різних цементних спейсерів рівень післяопераційних ускладнень сягав 26–28% залежно від виду спейсера. Автори відзначають серед причин ускладнень можливість виникнення перипротезних переломів, зміщення спейсера часто з вираженими вертлюговими дефектами [2].

Відзначаються розбіжності серед хірургів, який вид фіксації ендопротезів краще використовувати після проведення першого етапу лікування (викорінення інфекції) [1]. В одних публікаціях є відомості про успішну імплантацію цементних ендопротезів, просочених антибіотиками, інші демонструють 100% контроль над інфекцією після використання безцементних (press-fit) протезів [3; 9]. Треті ж стверджують, що спосіб фіксації компонентів ендопротеза має бути заснований на інтраопераційному баченні хірурга, позаяк безцементні або цементні типи фіксації не корелюють з ризиком рецидиву інфекції та ослабленням стабільності імплантату [11; 12].

Наявні публікації, що свідчать про ефективність двоетапного варіанту лікування уражених суглобів навіть у хворих зі значними кістковими дефектами. У такій ситуації стає необхідним використання масивних кісткових алотрансплантатів, які з точки зору рецидиву інфекції, на думку одних, є абсолютно безпечними, а на думку інших, – високим ризиком навіть у разі асептичних ревізій. Аналіз результатів лікування у разі використання методики двоетапної ревізії дає обнадійливі результати ерадикації інфекції від 75 до 100% з високими функціональними результатами [9].

Щодо вибору між одноетапним та двоетапним методом лікування перипротезної інфекції наукові дискусії у світі точаться і нині. Так, A. Zahar et al. (2019) вказують, що у разі використання одноетапної стратегії лікування 10-річна виживаність без інфекції становила 94%, а виживаність без операції – 75,9%. Показники Harris Hip покращилися з 43 (діапазон 3–91) до 75 (діапазон 10–91). Основним показанням до повторної ревізії після 1-етапного обміну була нестабільність ендопротеза [12]. K. Veerman et al. (2019) повідомляють, що загальний рівень успіху DAIR щодо збереження компонентів і лікування інфекції становив 68% через два роки. Однак підкреслюють, що DAIR, виконане з інтервалом > 30 днів після процедури первинної імплантації, повторне DAIR протягом 90 днів і застосування імуносупресивного засобу, асоціювалися зі значно зниженим рівнем успіху [11].

N. Shohat et al. (2019) виявили, що іригація та санация дали хороші результати порівняно з попередніми опублікованими дослідженнями. Хоча 1-етапна ревізія призвела до чотириразового збільшення ризику наступної ревізії порівняно з 2-етапною ревізією у літніх пацієнтів, загальні результати після 1-етапної та 2-етапної ревізій були подібними [10].

На відміну від попередніх авторів, E. Kozaily et al. (2020) відзначають, що двоетапна стратегія лікування перипротезної інфекції визначена як золотий стандарт, особливо для DTT (Difficult-To-Treat) тяжких для лікування збудників) мікроорганізмів, таких як ентерококи або гриби тощо. Автори пояснюють свою думку тим, що рівень успіху двох етапів зазвичай >90%, але повторне зараження є важливим: частота повторного його на одній та двох стадіях, згідно з мета-аналізом, показує 8,2% проти 7,9% [5].

### **Висновки**

Лікування перипротезної інфекції – це тяжке, багатоетапне лікування соматично обтяжених пацієнтів, яким потрібне тривале динамічне спостереження. Тому для кожного пацієнта такої групи воно має бути індивідуальним, що потребує мультидисциплінарного підходу. В оцінці двох тактик лікування перипротезної інфекції після ендопротезування кульшового суглоба виявлено значні переваги використання двоетапної тактики лікування. Незважаючи на легший преморбідний фон пацієнтів, а також менш тяжке мікробіологічне навантаження у пацієнтів з одноетапною тактикою лікування результати лікування значно кращі у разі використання двоетапної тактики лікування перипротезної інфекції.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Deirmengian C, McLaren A, Higuera C, Levine BR. Physician Use of Multiple Criteria to Diagnose Periprosthetic Joint Infection May Be Less Accurate Than the Use of an Individual Test. *Cureus*. 2022 Nov 12;14(11):e31418. doi: 10.7759/cureus.31418. PMID: 36382315; PMCID: PMC9653271.
2. Flaten D, Berrigan L, Spirikina A, Gin A. Risk of Treatment Failure for Prosthetic Joint Infections: Retrospective Chart Review in an Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Program. *Can J Hosp Pharm*. 2023 Jan 9;76(1):14–22. doi: 10.4212/cjhp.3264. PMID: 36683659; PMCID: PMC9817224.
3. Jin X, Gallego Luxan B, Hanly M, et al. Estimating incidence rates of periprosthetic joint infection after hip and knee arthroplasty for osteoarthritis using linked registry and administrative health data. *Bone Joint J*. 2022 Sep;104-B(9):1060–1066. doi: 10.1302/0301-620X.104B9.BJJ-2022-0116.R1. PMID: 36047015; PMCID: PMC9948458.
4. Jones CW, Selemon N, Nocon A, Bostrom M, Westrich G, Sculco PK. The Influence of Spacer Design on the Rate of Complications in Two-Stage Revision Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2019 Jun;34(6):1201–1206. doi: 10.1016/j.arth.2019.02.012. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30879874.
5. Kozaily ME, Timothy L, Tan M, et al. Interim spacer exchange for treatment of periprosthetic joint infection: almost half the patients fail subsequently. *J Arthroplasty*. 2021; 37(1): 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2021.08.028>.
6. Kunutsor SK, Beswick AD, Whitehouse MR, Wylde V, Blom AW. Debridement, antibiotics and implant retention for periprosthetic joint infections: A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *J Infect*. 2018 Dec;77(6):479–488. doi: 10.1016/j.jinf.2018.08.017. PMID: 30205122.
7. Kurtz SM, Lau EC, Son M-S, Chang ET, Zimmerli W, Parvizi J. Are We Winning or Losing the Battle With Periprosthetic Joint Infection: Trends in Periprosthetic Joint Infection and Mortality Risk for the Medicare Population. *J Arthroplasty*. 2018;33(10):3238–3245. doi: 10.1016/j.arth.2018.05.042.
8. Morcillo D, Detrembleur C, Poilvache H, Van Cauter M, Cyr Yombi J, Cornu O. Debridement, antibiotics, irrigation and retention in prosthetic joint infection: predictive tools of failure. *Acta Orthop Belg*. 2020 Dec;86(4):636–643. PMID: 33861911.
9. Olearo F, Zanichelli V, Exarchakou A, et al. The Impact of Antimicrobial Therapy Duration in the Treatment of Prosthetic Joint Infections Depending on Surgical Strategies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2023 May 7;10(5):ofad246. doi: 10.1093/ofid/ofad246. PMID: 37265666; PMCID: PMC10230567.
10. Shohat N, Bauer T, Buttaro M, et al. Hip and knee section, what is the definition of a periprosthetic joint infection (PJI) of the knee and the hip? Can the same criteria be used for both joints? Proceedings of international consensus on orthopedic infections. *J Arthroplasty*. 2019;34:S325–S327. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.09.045>.
11. Veerman K, Raessens J, Telgt D, Smulders K, Goosen JHM. Debridement, antibiotics, and implant retention after revision arthroplasty: antibiotic mismatch, timing, and repeated DAIR associated with poor outcome. *Bone Joint J*. 2022 Apr;104-B(4):464–471. doi: 10.1302/0301-620X.104B4.BJJ-2021-1264.R1. PMID: 35360944.
12. Zahar A, Klaber I, Gerken A-M, et al. Ten-Year Results Following One-Stage Septic Hip Exchange in the Management of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2019;34(6):1221–1226. doi: 10.1016/j.arth.2019.02.021.

Надійшла до редакції 06.06.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування [radix.vn@ukr.net](mailto:radix.vn@ukr.net)

UDC 616.12-007.2-053.1-053.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-6-11>

*M. H. Melnychenko <https://orcid.org/0000-0001-9066-4801>*

*V. P. Buzovskyi <https://orcid.org/0000-0002-4505-2731>*

*I. V. Yurchenko <https://orcid.org/0009-0002-7316-4359>*

## CONGENITAL HEART DEFECTS IN CHILDREN: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND CHALLENGES FOR THE HEALTHCARE SYSTEM

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.12-007.2-053.1-053.2

**M. H. Melnychenko, V. P. Buzovskyi, I. V. Yurchenko**

### CONGENITAL HEART DEFECTS IN CHILDREN: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND CHALLENGES FOR THE HEALTHCARE SYSTEM

*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

**Background.** Congenital heart defects (CHDs) are among the most common congenital anomalies worldwide. They adversely affect human health, lead to disability, and remain a leading cause of infant mortality.

**Objective.** To summarize the global prevalence of CHDs among live-born children and worldwide trends in improving diagnosis and treatment. The term “trends” refers to temporal changes in the reported prevalence of CHDs and mortality rates, which depend on healthcare system factors, including screening organization, case registration, and access to treatment.

**Results.** The global prevalence of CHDs ranges from 8 to 12 ‰. Structurally, the most common defects are VSD (40%), ASD (14%), PDA (10%), PS (7.6%), TOF (5.5%), CoA (4.7%), TGA (3.7%), HLHS (2.6%). With timely surgical intervention, up to 95% of affected children survive. In Ukraine, approximately 4.500 children with CHDs are born annually, of whom about 30–40% require surgical treatment during the first year of life.

**Keywords:** congenital heart defects, children, healthcare system, challenges for the healthcare system.

УДК 616.12-007.2-053.1-053.2

**М. Г. Мельниченко, В. П. Бузовський, І. В. Юрченко**

### ВРОДЖЕНІ ВАДИ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ВИКЛИКИ ДЛЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

**Актуальність.** Однією з найчастіших вроджених аномалій у світі є вроджені вади серця (ВВС), які завдають шкоди здоров'ю людини, призводять до інвалідизації і є основною причиною летальності немовлят.

**Мета** – узагальнення глобальної поширеності ВВС серед живонароджених дітей та тенденцій щодо поліпшення діагностики та лікування у світі. Під «тенденціями» розуміли часові зміни зареєстрованої частоти ВВС та показників смертності, які залежать від системи – організації скринінгу, реєстрації випадків і доступності лікування.

**Результат.** Частота ВВС у світі коливається в межах 8–12‰. За структурою найпоширенішими дефектами є: VSD (40%), ASD (14%), PDA (10%), PS (7,6%), TOF (5,5%), CoA (4,7%), TGA (3,7%), HLHS (2,6%). За умови своєчасної хірургічної допомоги 95% дітей виживають. В Україні щороку народжується близько 4500 дітей із ВВС, з яких приблизно 30–40% потребують хірургічного втручання у перший рік життя.

**Ключові слова:** вроджені вади серця, діти, стан проблеми, виклики системи.

#### Introduction

One of the most important and frequent congenital anomalies in all countries of the world is congenital heart defects (CHD), which not only harms human health and often leads to disability, but is also the leading cause of infant mortality worldwide [3; 9; 13; 18; 34; 53; 56]. According to many authors, CHDs account for 30% of all congenital malformations [4; 16; 25; 29; 54]. The

prevalence of CHDs at the global level, according to N. Salari et al. (2023), varies greatly [46]. In a systematic review and meta-analysis, the authors demonstrated that the incidence of CHDs increased significantly from 1970 to 2017, reaching a maximum in 2010–2017 (9.4 per 1.000 newborns) [3; 18; 29; 57]. At the present stage, the prevalence of CHDs varies from 4 to 50 per 1.000 newborns [3; 13; 30; 51], which, according to the authors, may be due not only to the level of economic development of the country, but also to the statistical capabilities of medicine [12; 23; 30]. A detailed understanding of the global, regional, and national distribution of CHDs is crucial not only for prevention but also for the development

© М. Н. Melnychenko, V. P. Buzovskyi, I. V. Yurchenko, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



of medical algorithms for early diagnosis and treatment of this pathology.

According to pediatric healthcare system in many countries, the causes of early neonatal and infant mortality are dominated by life-threatening congenital anomalies: almost 26% of perinatal and neonatal deaths are associated with congenital pathology of the child [3; 12; 21; 32; 40]. CHDs remain the leading cause of infant and neonatal mortality. In addition, heart defects rank first among diseases that lead to early disability. Improvement of diagnostic techniques and increase in the number of ultrasound diagnosticians predicts a further increase in the prevalence of CHDs in children due to the increased visualization capabilities of modern technologies.

Therefore, it remains important to study all aspects of the problem of CHDs in children, including the high incidence of children with prognostically unfavorable forms, the need for surgical treatment at an early age, under conditions of anatomical and morphological immaturity of all organs and systems of the child [10; 18; 26; 45; 55]. Not only the qualification of a specialist, but also the capabilities of modern diagnostic equipment play a decisive role in the timely detection of cardiovascular system (CVS) anomalies, in determining timely surgical or conservative treatment, their prospects and prevention of possible postoperative complications [9; 14; 32; 48].

**The aim of the study** was to summarize the global prevalence of congenital heart disease (CHD) among live-born children and worldwide trends in improving diagnosis and treatment. The term “trends” refers to temporal changes in the reported incidence of CHD and mortality indicators, which depend on system-related factors, including the organization of screening, case registration, and access to treatment.

### Materials and methods

The study was conducted using an analytical review design in the form of a thematic narrative review of scientific publications, with elements of descriptive synthesis of data from international epidemiological studies. The literature search was performed manually in the scientometric databases PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar. The primary focus was on sources published between 2021 and 2025; however, to ensure a comprehensive contextual understanding of the problem, key publications from earlier years were also included (official documents, foundational reviews, and studies describing the development of approaches to global epidemiological surveillance and the organization of care). Search queries were structured into several thematic clusters (English and Ukrainian language equivalents):

- epidemiology/burden of CHD: “congenital heart disease”, “congenital heart defects”, “incidence”, “prevalence”, “mortality”, “DALYs”, “global burden”, “trends”, “live births”, “children”;

- organization of care and systemic challenges: “health system”, “access”, “inequity”, “screening”, “prenatal diagnosis”, “pulse oximetry screening”, “registries”, “pediatric cardiac surgery capacity”, “workforce”, “referral”;

- clinical outcomes and patient pathways: “pediatric cardiac surgery outcomes”, “postoperative care”, “ICU”, “low cardiac output”, “complications”.

The review included systematic reviews/meta-analyses, large cohort and registry studies, international guidelines, and publications containing comparable data on the prevalence and outcomes of CHD and/or describing barriers to access to cardiac surgical care. Study selection was conducted in two stages (screening of titles/abstracts and full-text assessment), with a focus on relevance to the article topic and data reproducibility. The final analysis included 58 sources, 34 of which were published between 2021 and 2025. The presented data covered 204 countries and territories; however, these were not primary data collected by the authors but rather synthesized international epidemiological estimates reported in relevant global studies that model indicators for cross-country comparisons. No statistical processing in the form of a meta-analysis was performed; the results were summarized using a narrative synthesis approach with a description of key directions and comparison of data across sources.

### Research results and their discussion

CHDs are structural anomalies of the heart that occur at the stage of embryonic development in the period of 2–8 weeks of pregnancy against the background of hereditary predisposition or under the influence of adverse factors of the external (viruses, toxic substances, radiation) and internal (products of altered metabolism) environment, and can vary in type and severity, affecting the function of the CVS in childhood. CHDs comprise anomalies of the position and morphological structure of the heart and large vessels. A significant number of CHDs form pathological conditions of general and intracardiac hemodynamics that affect vital activity.

There were mentions of CHDs as early as the 17th century and by the end of the 19th century most of the main forms of anomalies were described in the literature. The scientific concept of their genesis was formed in the first third of the 20th century, when the ontogenetic theory of the origin of these anomalies was proposed. Further advances in embryology and modern genetic research have significantly supplemented these ideas, but to this day, most of the issues of the genesis of CHDs remain unexplored. According to the authors of [13; 21; 26; 32; 40], 1.27% (1.3–2.0%) of newborns born to mothers with heart disease have CHD, which is ten times more common than the population average. Risk factors for the birth of a child with CHDs are: maternal age, endocrine disorders in the parents, severe nausea and vomiting in early pregnancy and the threat of pregnancy termination, a history of stillbirths, the existence of other children with congenital malformations, a woman taking endocrine drugs to maintain pregnancy, smoking, alcohol consumption, obesity, diabetes, folic acid deficiency, various viruses and infections such as rubella and chlamydia infection. Current research suggests a combination of genetic, epigenetic, and environmental factors as the causal mechanisms underlying the onset of CHDs [31; 40; 44]. In particular, a number of researchers suggest a connection with the immune system. It has been

proven that children with CHDs have an increased risk of infectious diseases with the development of severe complications [14; 39; 42; 48; 58].

Despite significant improvements in the treatment and survival rates of CHDs, there is still little convincing evidence regarding their specific etiology.

The relevance of CHDs poses challenges both medically and socially: the difficulty of diagnosis in the first weeks and months of a child's life is due to the fact that antenatal diagnosis provides detection of approximately 47% of cases of malformations at birth, and 93% by the age of one year; late detection of the defect contributes to complications before and during treatment; 55% to 70% of such children do not survive to the age of 1 without surgical correction; timely referral of patients with CHDs for surgical correction is vital, as prompt surgical intervention allows for the survival of up to 95% of operated patients.

Importantly, the significance of individual risk factors and the possibilities for their control differ depending on the resource capacity of the health care system and the organization of care. In high-income countries, a larger proportion of CHD cases is detected at the prenatal or early postnatal stage, which shifts the focus of system-level solutions toward the quality of screening, timely patient referral pathways, and long-term follow-up of children who survive after correction. In contrast, low- and middle-income countries more often report late detection, limited access to specialized cardiac surgical care, and fragmented registries, as a result of which even potentially modifiable risks (maternal infections, uncontrolled metabolic conditions, nutritional deficiencies, harmful exposures) do not translate into systematic prevention. In this context, "systemic problems" are manifested not so much by differences in the list of risk factors as by differences in the system's capacity to identify them in a timely manner, mitigate them, and ensure a continuous patient care pathway.

Thus, the structure of health system resource capacity can be outlined as follows:

- high-resource systems: priorities include the quality of prenatal diagnosis, neonatal screening, rapid referral pathways, monitoring of postoperative outcomes, and quality of life;

- resource-limited systems: priorities include basic access to diagnostics, regional referral pathways, concentration of surgical capacity, transport/referral mechanisms, minimum standards of intensive care, and registries;

- a universal component for all systems: registries/monitoring, standardized screening and referral protocols, and workforce training.

#### **Prevalence and structure of CHDs**

According to the latest available sources (as of 2024), the rate and structure of CHDs in countries around the world are as follows [1; 12; 18; 21; 39; 41; 43; 44; 55]. For example, in the United States, according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the average incidence of CHDs is approximately 8–10 cases per 1.000 live births, and about 40.000 children with CHDs are born in the United States annually. According to the *Canadian Congenital Heart Alliance* and the *Public Health Agency of Canada*, the country has 9–10 cases of CHDs per 1.000

live births, approximately 4000 new cases annually, and more than 250.000 people with CHDs, including adults and children, live in Canada. In England (UK), the average frequency in Europe is about 7.9 per 1.000 births. The Western European rate is also around 7–9 per 1.000 births, but France has one of the lowest rates in the European Union (next to Portugal at 6.7 per 1.000 births, Qatar, etc.). In Germany, about 6.000 children with CHDs are born every year, which, with 750.000 births per year, is 8 per 1.000 births. As for the incidence of CHDs for Asian countries, the average number is approximately 9.3 per 1.000 live births. According to a recent global survey, the highest prevalence of CHDs among live births was reported in India (19 per 1.000 births). In China, the rate of CHDs is 9.3 per 1.000 births (or about 139.500 cases per 15 million births annually), with prenatal diagnosis (2.45 million pregnancies) accounting for 7.41 per 1.000 births of all cases detected. In Israel, there are no publicly available detailed statistics, but a similar frequency to Western Europe is expected 8–10 per 1.000 births. In Japan, the overall frequency is about 9–10 per 1.000 births. In the African region, there is a great deal of variability due to underdiagnosis, but the available meta-analysis shows the lowest reported rates: approximately 2.3 per 1.000 births, but these data unfortunately indicate underreporting and low diagnosis of CHDs in many African countries [3; 14; 39].

According to various sources in Ukraine, CHDs are detected in 2 to 12 per 1.000 live births [20; 49]. Different presentations indicate a rate of 6.6 per 1.000 births, which corresponds to approximately 38–40 thousand children with CHDs annually, but according to Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery: 10 children per 1.000 are born with heart defects (10/1.000). So, in Ukraine, the level of CHDs among live births is comparable to that reported in many countries and the estimate ranges from 6–10 cases per 1.000, which is consistent with European indicators.

Of all the CHDs [12; 28; 31; 44; 55], septal defects are the most commonly diagnosed, accounting for 51% of cases. The most common CHD is the ventricular septal defect (VSD), which can be isolated or part of a complex defect. The nature and degree of hemodynamic disturbances in VSD depend on its size, number and location of defects, duration of the disease, timing of surgical correction, as well as the course and possible complications of the early and long-term postoperative period. Atrial septal defect (ASD) is in second place, which is detected later due to its asymptomatic course at an early age. The third place is occupied by the patent ductus arteriosus (PDA), which closes at birth in about 1/3 of cases. If persistent in preterm infants, a significant PDA can lead to heart failure, exacerbation of pulmonary disease, pulmonary bleeding, renal failure, food intolerance, necrotizing enterocolitis, and even death. Tetralogy of Fallot (TOF) is the fourth most common cyanotic heart defect, requiring a mandatory surgical intervention. It is believed that radical correction of TOF in the newborn period can limit the long-term impact of the load on the right ventricle and reduce the impact of hypoxic syndrome on the function of vital organs and tissues [15]. The fifth place belongs to aortic coarctation

(CoA), which is a narrowing of the aorta that is often associated with Turner syndrome. Violation of the normal development of the aorta forms a local narrowing of the lumen of the aortic arch in the projection of its isthmus up to complete interruption. Pulmonary stenosis (PS), which is often found with other defects or genetic syndromes, is characterized by the presence of obstacles that slow down the overall blood flow in the valve area of the pulmonary trunk. The next life-threatening defect that requires surgical intervention in the first weeks of life is transposition of the great arteries (TGA). The last place is occupied by an extremely severe defect – hypoplasia of the left heart (HLHS), which is treated by staged surgery [2; 6; 14; 26; 35]. A number of other anomalies, such as a single ventricle, Ebstein's anomaly, valve damage in Marfan syndrome or obstruction due to hypertrophic cardiomyopathy, and other anomalies are relatively rare and have a minor impact on the overall incidence of congenital heart disease.

Based on the latest available data, the structured incidence of CHDs in these countries is presented in Table 1.

According to the data presented, simple forms such as VSD and ASD are more common. In North America (USA, Canada), there are general trends in improving prenatal diagnosis and neonatal cardiac surgery, which has led to an increase in survival rates with CHDs, and most children survive to adulthood. More than 50% of severe CHDs cases are detected prenatally, but there is an increasing number of adult patients with CHDs, which creates a need for specialized cardiac centers. The structure of CHDs in France is similar to Western Europe: VSD > ASD > PDA > other. In Germany, the structure reflects the trends in Central Europe: VSD – 31%, ASD, PDA, PS – 7% each defect; CoA – 5–8%, TOF – 5.5%, TGA – 4.5%, HLHS – 3.8%. In China, the structure of prenatal cases is as follows: VSD – 17%, TOF – 9.7%, TGA – 3.8%, HLHS – 2.8%, CoA – 2.7%, PTA – 2.7%. Features of the structure in

Japan: VSD is more frequent (60% of cases); ASD (5%); PS (9.6%); PDA (3.6%). The structure for African countries is not available in the publications. In Ukraine, unfortunately, there are no clear national statistics yet, Table 1 provides data from Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery: VSD (40%), ASD (10%), TOF (5%), CoA (5%), HLHS (2.5%).

#### Mortality from CHDs

As for the CHD-related infant mortality, as an indicator of the quality and effectiveness of medical care, in children under 1 year of age, according to the Global Burden of Disease Study (1990–2021), in 2021 it was 132.6 per 100,000 (1.33‰) worldwide, a decrease of 54% compared to 1990. Table 2 shows the data on CHD-related mortality in the main regions of the world [3; 12; 18; 39; 56; 57].

As Table 2 shows, in North America there are approximately 0.61 deaths per 1.000 live births with CHD; in Western Europe (including Germany, England, France) – 0.70‰, and in Europe as a whole, including Ukraine, the rate is 0.68 per 1.000 live births. The mortality rate in East Asia (Japan/High-income Asia Pacific: 0.685‰) is at the same level, in China it is slightly lower (0.514‰). As for the indicators of India (0.403‰) and Africa (0.31‰), the mortality rate is actually higher due to insufficient access to surgery.

So, in highly developed countries (<0.7‰), mortality in children under one year of age with CHDs is significantly lower, which is explained by access to early diagnosis and cardiac surgery; in Eastern Europe and Ukraine (0.68‰), the rate is higher, but still below the global average; in middle-income Asian countries and Africa, mortality is significantly higher due to limited access to treatment. All of the above data relate to mortality from all clinically significant forms of CHDs, including infant mortality, primarily driven by critical CHDs that require intervention in the first months of life [16; 39; 47].

Table 1

Structured frequency of the most common congenital heart disease in countries

Country of the world (2024)	Total proportion of CHD, ‰	VSD, %	ASD, %	PDA, %	TOF, %	CoA, %	PS, %	TGA, %	HLHS, %
North America	8–10	25–30	10–15	19	5–7	5–8	8–10	3–5	2–3
Europe	7.9	31	7	7	5.5	5–8	7	4.5	3.8
Germany	8	31	17	4.3	2.5	3.6	6.1	2.2	1.4
England	7.9	30	25	–	–	–	–	–	–
France	7–9	10	–	–	–	1.7	–	–	–
Ukraine	6–10	40	10	–	5	5	–	–	2.5
Asia	9.3	30	15.4	10.2	4.4	3.6	–	–	–
Saudi Arabia	2.1–10.7	30–40	9–18	–	6	–	6–12	–	–
China	9.3	17	22	13.8	9.7	2.7	2.7	3.8	2.8
India (Kanpur)	19	33	19	14.6	4.6	–	–	–	–
Japan	9–10	60	5	3.6	–	–	9.6	–	–
Africa	2.3	–	–	–	–	–	–	–	–

CHD-related mortality in children under 1 year of age in selected regions and countries

Region/country*	CHD mortality in children < 1 year (per 100.000)	Per ‰ (per 1.000)
North America (high-income)	61.0	0.61
Western Europe (incl. Germany, England, France)	70.0	0.70
Eastern Europe (Ukraine)	68.0	0.68
Japan	68.5	0.685
China (East Asia)	51.4	0.514
India (South Asia)	40.3	0.403
Saudi Arabia/Middle East	56.0	0.56
Central Sub-Saharan Africa	310.0	3.10

\* The indicators are presented according to published sources (reviews/global estimates/reporting materials). The values are aggregated (estimated) and depend on the methodology of the primary sources and the year of estimation; they are not the result of the authors' own calculations based on primary datasets. Additional statistical estimates (SE/95% CI) were not calculated, as the study is of a review nature and does not use primary individual-level data.

However, it should be emphasized that over the past 30 years, the global mortality rate from CHDs among children under 1 year of age has decreased by about 52–56%: from 289.5 to 132.6 cases per 100.000 (1.33‰).

#### Access to CHDs treatment

In this study, “access to CHD treatment” is considered a system-level category that includes the availability of specialized centers and teams, geographic accessibility of services, financial barriers/coverage, and the actual coverage of children with timely care. Due to differences in data sources and reporting formats across countries, the literature most often provides proxy indicators (such as the number of programs/centers, workforce capacity, and estimates of the proportion of children receiving interventions). Therefore, the examples presented below illustrate different components of access rather than constituting a direct comparison of a single unified indicator across countries.

Advances in diagnosis, surgical and medical treatment have contributed to a significant increase in the survival rate of children with CHDs [2; 12; 16; 21; 39; 43; 53]. Every year, the number of open surgeries for CHDs is increasing worldwide; however, despite the introduction of new technologies, complications from cardiac anomalies remain a significant problem, for example: infections, vascular disorders, arrhythmias, reduced exercise tolerance and cardiorespiratory endurance, and many other in these patients can persist for a long time, which complicates the long-term prognosis [7; 10; 19; 27; 36; 50].

In addition, in most cases, CHDs manifest themselves in combination with other congenital malformations, which in practice complicates the clinical picture [33; 41; 49; 55]. About 1/3 of the cases of CHDs are combined with abnormalities of the central nervous system, musculoskeletal system, gastrointestinal tract, genitourinary system, as well as with immunodeficiency states [15; 21; 48; 58].

The availability (Table 3) of pediatric cardiac care varies in different parts of the world [6; 7; 11; 16; 19; 21; 24; 34; 38; 54]. In most countries, there is a shortage of pediatric cardiac surgery services. Approximately 90% of children with CHDs are born in countries where pediatric cardiac surgery is either unavailable or almost unavailable. It is estimated that 80 to 90% of children worldwide do

not receive adequate cardiac care for CHDs. North America (USA and Canada) has more than 40 leading centers, these are Group 1 countries where medical care for all children with CHDs is available through public or insurance funding. Interventions for infants and children in Group 1 countries are available everywhere due to the high level of medical development. Europe is provided with more than 210 pediatric cardiac surgery centers in 35 EU/EFTA countries according to the ECHSA database [21; 23; 37]. Most of these countries belong to Group 1 – accessibility and funding by the public system. Germany is one of the countries in Europe that meets Group 1 standards. In England, there are at least 11 children's centers, including Great Ormond Street, Birmingham, Alder Hey, etc., with excellent access and funding. In France, there are no exact figures for the number of cardiac surgery centers, but as an EU country, the accessibility of medical care for children with CHDs is high, provided by public funding, Group 1. There is a great difference in Asian countries: some countries are Group 2, others are Group 3 or even Group 4. China and India fall into Group 2. In China, there are more than 15 high-level clinics, including Fuwai Hospital (National Cardiovascular Center), but cardiac surgery is available only in large cities. India has only about 150 practicing cardiac surgeons; each year, only less than 5% of newborns with critical CHDs receive timely intervention – Group 2 position with limited access and regional focus. Japan, as a high-income country (Group 1), has several high-class pediatric cardiac centers available to all children; three centers are reported in the literature. In Saudi Arabia, there are enough specialized pediatric cardiac surgery centers (King Faisal et al.), the country is rated as excellent (Group 1), although detailed pediatric-specific data are limited. Most countries in Africa are in Group 3 or even 4, meaning that cardiac surgery is only humanitarian or absent. The level of capacity is heterogeneous: while some countries have well-developed cardiac surgical programs, in a substantial proportion of Sub-Saharan African countries specialized care remains limited or episodic.

In order to promote global capacity to increase the number of pediatric cardiac care centers, support is needed to train and strengthen the system to establish independent pediatric cardiac care centers to provide free screening,

Table 3

**Estimated availability of cardiac surgical programs/centers and level of access to care for children with CHD (based on review sources)**

Region/country	Approximate number of cardiac surgical programs/centers	Level of access (qualitative)	Comment (organization/geography/coverage)
North America (USA, Canada)	~40+	High (group 1)	Broad coverage; network of highly specialized centers
Europe (EU/EFTA)	>210 in 35 countries	High (group 1)	Well-developed network of centers; access usually supported by public/insurance systems
Germany	Dozens	High (group 1)	Centers distributed across regions; high level of specialization
United Kingdom	≥11	High (group 1)	National-level centers; stable funding
France	Several/a dozen (mainly in large cities)	High (group 1)	Urban concentration of centers with high overall accessibility
Ukraine	28 (25 in EU/ECHSA)	Limited (group 3)	“Center-based” model; access is heterogeneous across regions
China	~30 high-level centers/programs	Partial (group 2)	High capacity in megacities; marked territorial inequity in access
India	~14 regional programs/centers	Limited (group 2)	Interventions are unevenly available; coverage of critical CHD remains insufficient
Japan	~3 leading pediatric cardiac centers	High (group 1)	High level of care; organized referral pathways
Saudi Arabia	7	High (group 1)	Government specialized centers; high access in key regions
Turkey	26	Variable	Centers are available, but access and coverage may differ between regions
Sub-Saharan Africa (overall)	Isolated programs; a large share of needs covered by missions	Low (group 3–4)	High regional heterogeneity; shortage of specialized programs
South Africa (example of a higher-capacity country)	Specialized programs available	Higher than the regional average	Highlights the heterogeneity of the African continent

*Note:* A “program/center” refers to a facility performing cardiac surgical interventions in children; the figures presented are aggregated estimates based on published sources/reviews and do not represent a complete registry for all countries.

outpatient and surgical care for children with CHDs [5; 7; 16; 19; 22; 37; 52]. Undoubtedly, many countries offer the possibility of providing free surgeries to treat CHDs [8; 11; 17; 24; 36]. In pursuit of this noble goal, it is time for the world to unite, accept the challenges, and pave the way for a future where every child, regardless of socioeconomic background, can receive the vital care they deserve.

#### **Cardiac surgery service in Ukraine**

In Ukraine, significant positive changes have recently occurred in provision of care for newborns with CHDs [20; 49; 50]. The issues of early diagnosis, optimal management of newborns with CHDs, and timely surgical correction are relevant. Programs are being implemented to improve the quality of prenatal and early neonatal diagnosis of congenital heart disease. Significant progress has been made with the use of prenatal Doppler echocardiography, which allows diagnosing or suspecting a fetal heart disease as early as 12–18 weeks of gestation, and in the group of high-risk pregnant women, CHDs are detected with a frequency of 0.4%. Prenatal echocardiography, as an accurate and safe diagnostic method, significantly affects the possibility and effectiveness of timely treatment for most heart defects, especially critical ones.

In Ukraine, about 4.500 children with CHDs are born every year, of whom approximately 30–40% require surgery

in the first year of life [20; 50]. The best medical care for children with CHDs is provided by centers and hospitals equipped with advanced technology, staffed by exemplary teams of pediatric cardiologists, pediatric cardiac surgeons, skilled nursing staff, and paramedical teams who are deeply committed to meeting the needs of children. The hospitals provide a full range of pediatric cardiac services to families seeking care, including outpatient consultations, echocardiography, radiology, pre-hospital care, surgical or minimally invasive procedures, post-operative care, laboratory testing, medications and other consultation services.

With regard to the availability of specialized care for children with CHDs in our country, the analysis of the main selected parameters and the state of their implementation is presented in Table 4. In this study, the concept of access to specialized care is not considered synonymous with “quality of treatment”, but rather as a set of structural and organizational conditions that ensure timely arrival of the patient at a specialized center and the ability to receive high-cost interventions. Therefore, the components presented below focus not on clinical outcomes but on aspects of access: geographic/logistical, diagnostic, resource-based, and partnership/financial.

Components of access to specialized care for children with CHD in Ukraine

Access component	Indicator	Current status/Comment
Geographic access	Access to neonatal surgery	Uneven across regions; high-level specialized care concentrated in major centers (notably Kyiv)
Logistical access	Transport/referral of neonates with CHD	No state air-medical service; relies on local transport capabilities and inter-facility coordination
Diagnostic access	Prenatal diagnosis (coverage)	Operational; coverage estimated at ~47–60% of cases, with substantial regional variability
Resource-based access	Provision of consumables	Unstable; dependent on budget/procurement; affects the ability to perform high-cost interventions in a timely manner
Partnership/financial mechanisms	Collaboration with international foundations/initiatives	Active (e.g., UWCF, “Heart on the Palm”); used as a tool to expand access and cover resource gaps

*Note:* The table reflects systemic conditions that determine access to care and does not assess “quality of treatment” in terms of clinical outcomes.

The components presented correspond to the structural-organizational level of analysis and help explain the reasons for regional disparities in the timely treatment of CHD.

In total, there are 28 cardiac surgery centers in Ukraine, 6 of which specialize in pediatric patients. Here are the main cardiac surgery centers in Ukraine that provide specialized care for children with CHDs:

1. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery (Kyiv), which is considered one of the leading institutions in Eastern Europe, has a specialized department for newborns and children under 1 year of age and performs more than 2.800 cardiac surgical interventions annually, of which ~700 are for children.

2. The Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (Kyiv) is one of the most active centers, performing up to 2000 operations annually, with its own neonatal unit, intensive care unit, ultrasound, and catheterization laboratory.

3. The Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine (Kyiv) also performs pediatric cardiac surgery.

4. Regional centers: Lviv, Kharkiv, Odesa, Dnipro, Ivano-Frankivsk, Zaporizhzhia, Vinnytsia, Ternopil, and others.

At the present stage, these centers perform basic and specialized types of interventions, including open heart surgery with artificial circulation in newborns with critical CHDs: TGA, TOF, HLHS; palliative interventions (shunts, pulmonary artery banding); catheterization and endovascular methods: closure of defects (ASD, VSD), stenting, balloon dilation; less often hybrid interventions.

With timely diagnosis and surgical rehabilitation, 95% of children live a full life. Mortality after heart surgery in children in leading centers of Ukraine is <3%. The survival rate, timeliness of surgical intervention, and complications are affected by such problems as delayed detection, especially in the regions, insufficient qualifications of medical personnel, and limited modern technical diagnostic facilities.

At the same time, the domestic cardiac surgery industry has gaps that hinder rendering effective medical care for children with CHDs. The system’s challenges include uneven access to qualified care between centers and regions, a lack of specialized neonatal teams and transport, limited procurement of consumables (oxygenators, prostheses,

valves), and low coverage of prenatal ultrasound screening – in many areas, it is not conducted at all. The war has also created challenges in logistics, evacuation of children, and provision of medicines. The identified shortcomings in providing timely care to patients with CHDs can be considered one of the reserves for improving the quality of their treatment.

The development of a full-fledged world-class pediatric cardiac surgery system in Ukraine, albeit with uneven access, is an undoubted achievement and a positive prospect for improving the quality and effectiveness of cardiac rehabilitation for children with CHDs. The specialized centers have modern equipment and surgeons who have been trained in Germany, Poland, and Israel. Telemedicine, consultations with international specialists, and experience exchange have been introduced and are being spread. The potential for development lies in raising the regional level and prenatal screening, and the survival of infants with CHDs largely depends on the complexity of the cardiovascular anomaly, the presence of concomitant extracardiac anomalies, and the patient’s age at the time of congenital pathology detection.

Thus, CHDs in infants under 1 year of age has attracted considerable attention worldwide and remains a significant and rapidly growing global problem in the field of child health. However, it has received insufficient attention in public health research. Although the prevalence of CHDs among infants has not decreased markedly globally, the significant decline in mortality reflects progress in medical interventions, improved access to health care, and increased awareness, which has contributed to better outcomes for infants with CHDs. Technical advances in modern medicine have allowed for increasingly more frequent diagnoses of CHDs, including simple and sometimes asymptomatic diagnoses, which may make these conditions more common. On the other hand, the possibility of prenatal diagnosis has influenced both the prevalence of CHDs and the associated mortality and comorbidities. The focus should be on improving the survival rates and quality of life of affected infants. Further research is needed to remove existing disparities and to develop targeted healthcare strategies to sustain and enhance these positive trends worldwide. A comprehensive approach to CHDs is the foundation of a comprehensive strategy to treat these anomalies by

implementing a multifaceted approach that includes a variety of initiatives aimed at prevention, early detection, treatment, education and research to solve the problem with the prevalence of CHDs. A child's life is more important and valuable than the money invested in saving it. By saving a child, doctors restore humanity and faith in each other. Only the desire and means to save lives make sense.

### Conclusions

1. The prevalence of CHD among live-born children worldwide, based on aggregated data, is 8–12%, with interregional differences largely driven by variability in the quality of screening and case registration.

2. The CHD spectrum is dominated by “simple” left-to-right shunt defects: VSD (40%), ASD (14%), PDA (10%); meanwhile, critical/complex forms (TOF, CoA, TGA, HLHS) account for the main contribution to early mortality and the need for highly specialized care.

3. The main global “trend” in recent decades is a reduction in mortality rather than a decrease in CHD incidence: according to global estimates (GBD), mortality from CHD in children <1 year in 2021 was 132.6 per 100,000, representing an approximate 54% decrease compared with 1990.

4. Inequities in indicators (low values in high-income regions around 0.61–0.70‰ versus much higher values in parts of Sub-Saharan Africa around 3.10‰) primarily reflect systemic barriers: access to screening, referral/transportation, specialized centers, and funding, as well as the quality of statistical reporting.

5. For Ukraine, systemic challenges in timely care remain relevant: approximately 4,500 children with CHD are born each year, of whom 30–40% require intervention within the first year; priorities include increasing coverage with prenatal diagnosis, regional referral pathways and neonatal transport, stable resource provision, and development of a network of specialized care.

6. Therefore, improving CHD outcomes globally is most realistically achieved by strengthening system-level components: standardized prenatal and neonatal screening, functional registries/reporting, referral pathways and transport, concentration of complex interventions in centers with appropriate capacity, workforce training, and financial mechanisms to ensure access. These directions form a practical framework for supporting positive trends in survival and quality of life for children with CHD.

### BIBLIOGRAPHY

1. Alabdulgader A. Higher incidence of Congenital Aortic Valve Stenosis in higher Magnetic latitude countries: New Insights and Potential Therapies. *Arch Clin Biomed Res.* 2025;9(2):156–164. <https://doi.org/10.26502/acbr.50170447>.
2. Al-Hijji MA, Lennon RJ, Gulati R et al. Safety and Risk of Major Complications With Diagnostic Cardiac Catheterization. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(7): e007791. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007791.
3. Bai Z, Han J, An J et al. The global, regional, and national patterns of change in the burden of congenital birth defects, 1990–2021: an analysis of the global burden of disease study 2021 and forecast to 2040. *EClinicalMedicine.* 2024; 77:102873. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102873.
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10): e56–e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659. Erratum in: *Circulation.* 2020;141(2): e33. doi: 10.1161/CIR.0000000000000746.
5. Bertsimas D, Zhuo J, Dunn J et al. Adverse Outcomes Prediction for Congenital Heart Surgery: A Machine Learning Approach. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2021;12(4):453–460. doi: 10.1177/21501351211007106.
6. Bertsimas D, Zhuo D, Levine J et al. Benchmarking in Congenital Heart Surgery Using Machine Learning-Derived Optimal Classification Trees. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2021;13(1):23–35. <https://doi.org/10.1177/21501351211051227>.
7. Cardarelli M, Vaikunth S, Mills K, et al. Cost-effectiveness of Humanitarian Pediatric Cardiac Surgery Programs in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7): e184707. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4707>.
8. Chakraborty S, Chakraborty A, Mitra S, Gupta S, Lahiri A, Banerjee N. Evaluation of the Rashtriya Bal Swasthya Karyakram (RBSK): A national children healthcare program in a health district of West Bengal, India. *Indian J Public Health.* 2022;66(3):307–12. doi: 10.4103/ijph.ijph\_1690\_21.
9. Chen X, Zhao S, Dong X et al. Incidence, distribution, disease spectrum, and genetic deficits of congenital heart defects in China: implementation of prenatal ultrasound screening identified 18,171 affected fetuses from 2,452,249 pregnancies. *Cell Bioscience.* 2023; 13:229. <https://doi.org/10.1186/s13578-023-01172-7>.
10. Choubey M, Ramakrishnan S, Sachdeva S et al. Impact of COVID-19 pandemic on pediatric cardiac services in India. *Ann Pediatr Cardiol.* 2021;14(3):260–268. doi: 10.4103/apc.apc\_133\_21.
11. Comptroller and Auditor General of India, Govt of India. Report of the comptroller and auditor general of India on performance audit of Ayushman Bharat-Pradhan Mantri Jan Arogya Yojana. 2023. Available from: <https://cag.gov.in/en/audit-report/details/119060>.
12. Deng L, Li Q, Cheng Z. Evaluating the global, regional, and national burden of congenital heart disease in infants younger than 1 year: a 1990–2021 systematic analysis for the GBD study 2021. *Front pediatr.* 2025; 13:1467914. doi: 10.3389/fped.2025.1467914.
13. Francis J, Peng E, Corno AF. Beyond borders: an appraisal of the global congenital cardiac surgery workforce. *Transl Pediatr.* 2024;13(6):897–907. doi: 10.21037/tp-24-38.
14. Hasan BS, Bhatti A, Mohsin S et al. Recommendations for developing effective and safe pediatric and congenital heart disease services in low-income and middle-income countries: a public health framework. *BMJ Glob Health.* 2023;8(5):e012049. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2023-012049>.
15. Hayes-Lattin M, Salmi D. Educational Case: Tetralogy of Fallot and a Review of the Most Common Forms of Congenital Heart Disease. *Acad Pathol.* 2020; 7:2374289520934094. doi: 10.1177/2374289520934094.

16. Herbst C, Zhang H, Hu R et al. Pediatric Cardiac Surgical Patterns of Practice and Outcomes in Europe and China: An Analysis of the European Congenital Heart Surgeons Association Congenital Heart Surgery Database. *Congenit Heart Dis.* 2021;16(1):17–25. <https://doi.org/10.32604/CHD.2021.012982>.
17. Herbst C, Tobota Z, Urganci E et al. Ten Years of Data Verification: The European Congenital Heart Surgeons Association Congenital Database Audits. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2022;13(4):466–474. doi: 10.1177/21501351221103794.
18. Hoffman JI. The global burden of congenital heart disease. *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(4):141–5. doi: 10.5830/CVJA-2013-028.
19. Hörer J, Hirata Y, Tachimori H et al. Pediatric Cardiac Surgical Patterns of Practice and Outcomes in Japan and Europe. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2021;12(3):312–319. <https://doi.org/10.1177/2150135120988634>.
20. Iemets RM, Yemets HV, Pavlova AA, Chernyshuk SS, Zhovnir VA. Complex approach to the treatment of patients with congenital heart diseases and tracheobronchial alterations. *Pain, Anaesthesia and Intensive Care.* 2018; 2:87–90. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(83\).2018.135826](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(83).2018.135826).
21. Jacobs JP, Krasemann T, Herbst C et al. Combining Congenital Heart Surgical and Interventional Cardiology Outcome Data in a Single Database: The Development of a Patient-Centered Collaboration of the European Congenital Heart Surgeons Association (ECHSA) and the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2023;14(4):464–473. doi: 10.1177/21501351231168829.
22. Kansy A, Eulenburg CZ, Sarris G et al. Higher Programmatic Volume in Neonatal Heart Surgery Is Associated With Lower Early Mortality. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(5):1436–1440. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.11.028.
23. Katewa A. Pediatric cardiac surgery: a status report on availability, access, and funding across 193 countries. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;37(Suppl 1):190–192. doi: 10.1007/s12055-020-01115-8.
24. Kim S, Seshadrinathan S, Jenkins KJ, Murala JS. Can the Public–Private Business Model Provide a Sustainable Quality Pediatric Cardiac Surgery Program in Low- and Middle-Income Countries? *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2023;14(3):316–325. doi: 10.1177/21501351221151057.
25. Krasuski RA, Bashore TM. Congenital Heart Disease Epidemiology in the United States: Blindly Feeling for the Charging Elephant. *Circulation.* 2016;134(2):110–3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023370.
26. Kryvetskyi VV, Rotar HP, Protsak TV, Shafraniuk VP. Congenital heart defects: current state and present issues. *Clinical Anatomy and Operative Surgery.* 2018;17(1):108–113. doi: 10.24061/1727-0847.17.1.2018.18.
27. Ladak LA, Hasan BS, Gullick J, Gallagher R. Health-related quality of life in congenital heart disease surgery in children and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2019;104(4):340–347. doi: 10.1136/archdischild-2017-313653.
28. Liu A, Diller GP, Moons P, Daniels CJ, Jenkins KJ, Marelli A. Changing epidemiology of congenital heart disease: effect on outcomes and quality of care in adults. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(2):126–137. doi: 10.1038/s41569-022-00749-y.
29. Liu Y, Chen S, Zühlke L et al. Global prevalence of congenital heart disease in school-age children: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):488. doi: 10.1186/s12872-020-01781-x.
30. Lozano R, Fullman N, Mumford JE et al. Measuring universal health coverage based on an index of effective coverage of health services in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1250–84. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30750-9.
31. Maddhesiya J, Mohapatra B. Understanding the Genetic and Non-Genetic Interconnections in the Aetiology of Syndromic Congenital Heart Disease: An Updated Review: Part 2. *Curr Cardiol Rep.* 2024;26(3):167–178. doi: 10.1007/s11886-024-02020-x
32. Makkar N, Satou G, DeVore GR, Sklansky M. Prenatal Detection of Congenital Heart Disease: Importance of Fetal Echocardiography Following Normal Fetal Cardiac Screening. *Pediatr Cardiol.* 2022; 45:1203–1210 doi: 10.1007/s00246-022-03032-6.
33. Meller CH, Grinenco S, Aiello H et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(2):e149–e161. doi: 10.5546/aap.2020.eng.e149. PMID: 32199055.
34. Mitonga HK, Shilunga APK. International Health Care Systems: Models, Components, and Goals. *Handbook of Global Health.* 2020;1–20. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-05325-3\\_60-1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-05325-3_60-1).
35. Murni IK, Djer MM, Yanuarso PB et al. Outcome of pediatric cardiac surgery and predictors of major complication in a developing country. *Ann Pediatr Cardiol.* 2019;12(1):38–44. doi: 10.4103/apc.APC\_146\_17.
36. Murthy PR, Jandhyala S, Setty SP, Chodagam S. Free surgery for CHD through philanthropy – a sustainable model? *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024; 41:672–685. <https://doi.org/10.1007/s12055-024-01813-7>.
37. Nichani S, Nichani S. The Unexplored Benefits of Pediatric Cardiac Humanitarian Work in the Developing World. *Front Pediatr.* 2021; 9:555085. doi: 10.3389/fped.2021.555085.
38. Novick WM, Molloy F, Bowtell K et al. Pediatric Cardiac Service Development Programs for Low- and Middle-Income Countries in Need of Improving or Initiating Local Services. *Front Pediatr.* 2019; 7:359. doi: 10.3389/fped.2019.00359.
39. Oster ME, Pinto NM, Pramanik AK et al. Newborn Screening for Critical Congenital Heart Disease: A New Algorithm and Other Updated Recommendations: Clinical Report. *Pediatrics.* 2025;155(1): e2024069667. doi: 10.1542/peds.2024-069667.
40. Oliván-Gonzalvo G, Gracia-Balaguer J. Prevalencia de cardiopatías congénitas en niños adoptados internacionalmente. *An Pediatr (Barc).* 2021; 95:274–275. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.12.009>.
41. Pavlicek J, Klaskova E, Kapralova S et al. Major heart defects: the diagnostic evaluations of first-year-olds. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):528. doi: 10.1186/s12887-021-02997-2.
42. Protopapas EM, Rito ML, Vida VL et al. Early Impact of the COVID-19 Pandemic on Congenital Heart Surgery Programs Across the World: Assessment by a Global Multi-Societal Consortium. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2020;11(6):69–696. doi: 10.1177/2150135120949462.

43. Ramakrishnan S. Pediatric cardiology: Is India self-reliant? *Ann Pediatr Cardiol*. 2021 Jul-Sep;14(3):253–259. doi: 10.4103/apc.apc\_153\_21. Epub 2021 Aug 13.
44. Saad H, Casey F, Dolk H, Loane M. Prevalence and trends of congenital heart defects among live births from 2005 to 2014 in Northern Ireland. *Cardiol Young*. 2023;33(6):939–945. doi: 10.1017/S1047951122001937.
45. Şahan YÖ, Kılıçoğlu E, Tutar ZÜ. Evaluation of Children with Congenital Heart Disease Hospitalized with the Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infection. *J Pediatr Res*. 2018;5(1):32–36. doi: 10.4274/jpr.90532.
46. Saxena A. Pediatric cardiac care in India: current status and the way forward. *Future Cardiol*. 2018;14(1):1–4. doi: 10.2217/fca-2017-0084.
47. Singampalli KL, Jui E, Shani K, et al. Congenital Heart Disease: An Immunological Perspective. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8:701375. doi: 10.3389/fcvm.2021.701375.
48. Shargorodska Y. Congenital diseases of the heart among newborn children: genetic aspects. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University, Series "Medicine"*. 2019; 38:79–95. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-10>.
49. Sharhorodska YeB, Shkolnik OS, Makukh HV, Korinec YaM, Prokopchuk NM. Retrospective analysis of the spectrum of congenital heart defects in newborns and the timing of their diagnosis. *J Clin Exp Med Res*. 2018;6(3):315–322. doi: 10.21272/jcemr.2018.6(3):315–322.
50. Song X, Lu Y, Gu Q et al. An evaluation of a five-year program for newborn congenital heart disease screening in Jiangsu Province, 2019–2023. *BMC Public Health*. 2025; 25:552. doi: 10.1186/s12889-025-21698-4.
51. Sreenivas C, Prabhatha R, Ragini P, Anagha T, Shaun S. The Sri Sathya Sai Sanjeevani experience: 25.000 free procedures in 10 years. In: *8th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*. 2023 Aug 26 – Sept 1, Washington. Available from: <https://www.wcpccs2023.org/event/1da8563e-0f65-486c-88df-70c3db431af5/summary>.
52. Su Z, Zou Z, Hay SI et al. Global, regional, and national time trends in mortality for congenital heart disease, 1990–2019: An age-period-cohort analysis for the Global Burden of Disease 2019 study. *EClinicalMedicine*. 2022; 43:101249. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101249.
53. Triglia LT, Guariento A, Zanotto L et al. Anomalous left coronary artery from pulmonary artery repair: Outcomes from the European Congenital Heart Surgeons Association Database. *J Card Surg*. 2021;36(6):1910–1916. doi: 10.1111/jocs.15448.
54. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8): e93–e621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123. Erratum in: *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8): e622. doi: 10.1161/CIR.0000000000001137. Erratum in: *Circulation*. 2023 Jul 25;148(4): e4. doi: 10.1161/CIR.0000000000001167.
55. Uludağ Alkaya D, Öztürk B, Yüksel Ülker A et al. Congenital Heart Defects and Outcome in a Large Cohort of Down Syndrome: A Single-Center Experience from Turkey. *Turk Arch Pediatr*. 2023;58(5):473–479. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.23041.
56. Vos T, Lim SS, Abbafati C et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
57. Wu W, He J, Shao X. Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990–2017. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(23):e20593. doi: 10.1097/MD.00000000000020593.
58. Yoshida T, Hiraiwa A, Ibuki K et al. Neurodevelopmental outcomes at 3 years for infants with congenital heart disease and very-low birthweight. *Pediatr Int*. 2020;62(7):797–803. doi: 10.1111/ped.14160.

Надійшла до редакції 02.10.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування [marina64gm@gmail.com](mailto:marina64gm@gmail.com)

UDC 616-001.4-002.2-092.9:615.831

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-6-12>

V. V. Makarov <https://orcid.org/0000-0002-4224-0294>  
N. M. Babenko <https://orcid.org/0000-0003-3117-8146>  
M. V. Kumetchko <https://orcid.org/0000-0002-9153-2461>  
V. V. Komarchuk <https://orcid.org/0000-0003-1831-0325>  
S. B. Pavlov <https://orcid.org/0000-0002-3952-1511>

## REGULATORY EFFECTS OF 660 NM PHOTOBIMODULATION IN WOUND HEALING: TOWARD PARAMETER OPTIMIZATION

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

UDC 616-001.4-002.2-092.9:615.831

V. V. Makarov, N. M. Babenko, M. V. Kumetchko, V. V. Komarchuk, S. B. Pavlov

### REGULATORY EFFECTS OF 660 NM PHOTOBIMODULATION IN WOUND HEALING: TOWARD PARAMETER OPTIMIZATION

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

**Introduction.** Photobiomodulation (PBM) therapy is a promising approach to wound healing because of its potential to accelerate tissue repair. However, the mechanisms of light interaction with tissue are not fully understood.

The work **aims** to study the effect of PBM therapy on the expression of biomolecules regulating the repair processes of chronic wounds at the remodeling stage, using ROS, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, and TNF- $\alpha$  as examples.

**Materials and methods.** The experiment involved 18 rats randomized into intact, control, and experimental groups. The animals of the control and experimental groups have been modeled with a chronic wound. The wound defects of the rats in the experimental group were exposed to PBM therapy (wavelength 660 nm, power 50 mW, energy density 5 J/cm<sup>2</sup>). Animals were euthanized on day 21 of the experiment. ROS, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, and TNF- $\alpha$  levels were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay in the blood serum.

**Results.** Our study showed that PBM therapy increased levels of ROS, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, and TNF- $\alpha$  during the remodeling stage. Thus, in rats on the 21st day of the experiment, serum levels of ROS were increased 1.36-fold, IL-4 – 1.73-fold, IL-1 $\beta$  – 1.19-fold, TNF- $\alpha$  – 1.17-fold, and IL-6 – 1.53-fold compared to the same indices of animals with wounds without treatment.

**Conclusions.** PBM can increase the expression of biomolecules, regulating the processes of chronic wound repair during the remodeling stage.

**Keywords:** photobiomodulation, reparative process, wound healing, remodeling, cytokines.

УДК 616-001.4-002.2-092.9:615.831

В. В. Макаров, Н. М. Бабенко, М. В. Кумечко, В. В. Комарчук, С. Б. Павлов

### РЕГУЛЯТОРНІ ЕФЕКТИ ФОТОБІОМОДУЛЯЦІЇ З ДОВЖИНОЮ ХВИЛІ 660 НМ У ЗАГОЄННІ РАН: НА ШЛЯХУ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ ПАРАМЕТРІВ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Досліджено вплив фотобіомодуляційної (ФБМ) терапії на експресію біомолекул, що регулюють репараційні процеси хронічних ран, на стадії ремоделювання. В експерименті використано 18 шурів. Вплив ФБМ терапії вивчали на моделі хронічної рани. Застосовувалися такі параметри ФБМ терапії, як: довжина хвилі 660 нм, потужність 50 мВт, щільність енергії 5 Дж/см<sup>2</sup>. ФБМ терапія призвела до підвищення рівнів досліджуваних параметрів на 21-у добу експерименту, що демонструє дисбаланс експресії про- і протизапальних цитокінів на стадії ремоделювання загоєння ран.

**Ключові слова:** фотобіомодуляція, репаративний процес, загоєння ран, ремоделювання, цитокіни.

#### Introduction

Chronic wounds, despite advances in their treatment, negatively affect patients' quality of life and lead to socio-economic difficulties. Usually, these wounds commonly occur as a result of population aging, comorbidities, immune and endocrine system disorders, stress, etc. [1; 2].

The search for methods to influence wound healing remains highly relevant. Potential solutions to improve chronic wound care include negative pressure wound therapy, systemic hyperbaric oxygen therapy, nanotherapy, and stem cell therapy [3]. Physical methods have also found their way into the treatment of injuries [4; 5]. Photobiomodulation (PBM) therapy is a promising approach to wound healing because of its potential to accelerate tissue repair. PBM therapy has been applied in the treatment of many diseases [6]. However, the mechanisms of light interaction with tissue are not fully understood. It is also necessary to

© V. V. Makarov, N. M. Babenko, M. V. Kumetchko et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



determine the role and optimal settings of PBM parameters.

The **purpose** of the work is to study the effect of PBM therapy on the expression of biomolecules regulating the repair processes of chronic wounds at the remodeling stage, using reactive oxygen species (ROS), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-4 (IL-4), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) as examples.

### Materials and Methods

The study was performed on 18 rats weighing approximately 220 g, randomized into three groups (intact (Int), control (Con), and experimental (Exp)) with 6 animals in each group. Animals in the intact group received no interventions. The effect of PBM therapy was studied on the chronic wound model. For this purpose, the animals of the control and experimental groups were given a 2-cm-diameter wound. The surgical intervention was performed under aseptic conditions on a pre-depilated area of the rat's back. A perpendicular loop-shaped skin-fascial suture was applied along the edges of the wound. On the surface of the wound bed, the superficial fascia was incised with perpendicular incisions to form 5  $\times$  5 mm areas, which were sutured with U-shaped sutures. Anesthesia was used via intramuscular injection of zoletil solution (tiletamine hydrochloride and zolazepam hydrochloride) (Virbac, France) at a rate of 10 mg/kg body weight. The wound defects of the rats' experimental group were exposed to PBM therapy. The laser device Lika therapist M (Ukraine) was used. The following parameters were applied: continuous mode, wavelength 660 nm, power 50 mW, energy density 5 J/cm<sup>2</sup>, exposure time 314 s. PBM therapy was applied perpendicularly and covered the entire wound area for 5 days. During therapy, the laser tip was held at a distance of 3.53 cm from the animal's wound defect. The treatment was started on the next day after wound induction. Animals were euthanized on day 21 of the experiment. Blood sampling was performed by open cardiac puncture. ROS, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, and TNF- $\alpha$  levels were determined using enzyme immunoassay in the blood serum. Concentrations of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, and TNF- $\alpha$  were measured using Vector-Best reagent kits (Ukraine). ROS levels were determined using the Elabscience kit (USA). To assess the dynamics of wound size, digital macrophotographs of the wound surface were taken in animals from the control and experimental groups. The area of the wound surface was estimated from photographic images using ImageJ software (NIH, USA). The relative wound area ( $S$ ) was calculated according to the formula:

$$S = St / So \times 100 \%,$$

where  $So$  is the wound area after it has been inflicted;  $St$  is the surface area of the wound at a given healing period.

During the experiment, the animals were kept in the Kharkiv National Medical University vivarium with a controlled temperature regime, on a standard diet with free access to water and food, and a 12-hour day-night cycle. The experimental study was conducted by the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and the Law of Ukraine "On the Procedure for Conducting Experiments

and Experiments on Animals by Scientific Institutions" (No. 249 of 03/01/2012). The study was also approved by the Ethics and Bioethics Committee of Kharkiv National Medical University, Ukraine (Protocol No. 17, dated June 3, 2024).

Statistical analyses were performed using Statistica 12.0 software (StatSoft, USA). After checking the normality and homoscedasticity of the data, the effect of PBM on the selected parameters was analyzed using one-way ANOVA. Normality within each group was assessed using the Shapiro–Wilk test ( $p > 0.05$ ). The assumption of homogeneity of variances was verified using Levene's test ( $p > 0.05$ ). Therefore, despite the small sample size, it met the requirements for applying this statistical method. Tukey's HSD test was used to assess significant differences between groups. The obtained results were expressed as mean values  $\pm$  standard error (SE). The significance level for all tests was set at  $p < 0.05$ . Histogram plotting was performed in GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, USA).

### Research results and their discussion

Fig. 1 shows the concentrations of bioactive molecules in the animals' blood serum on the 21st day of the experiment.

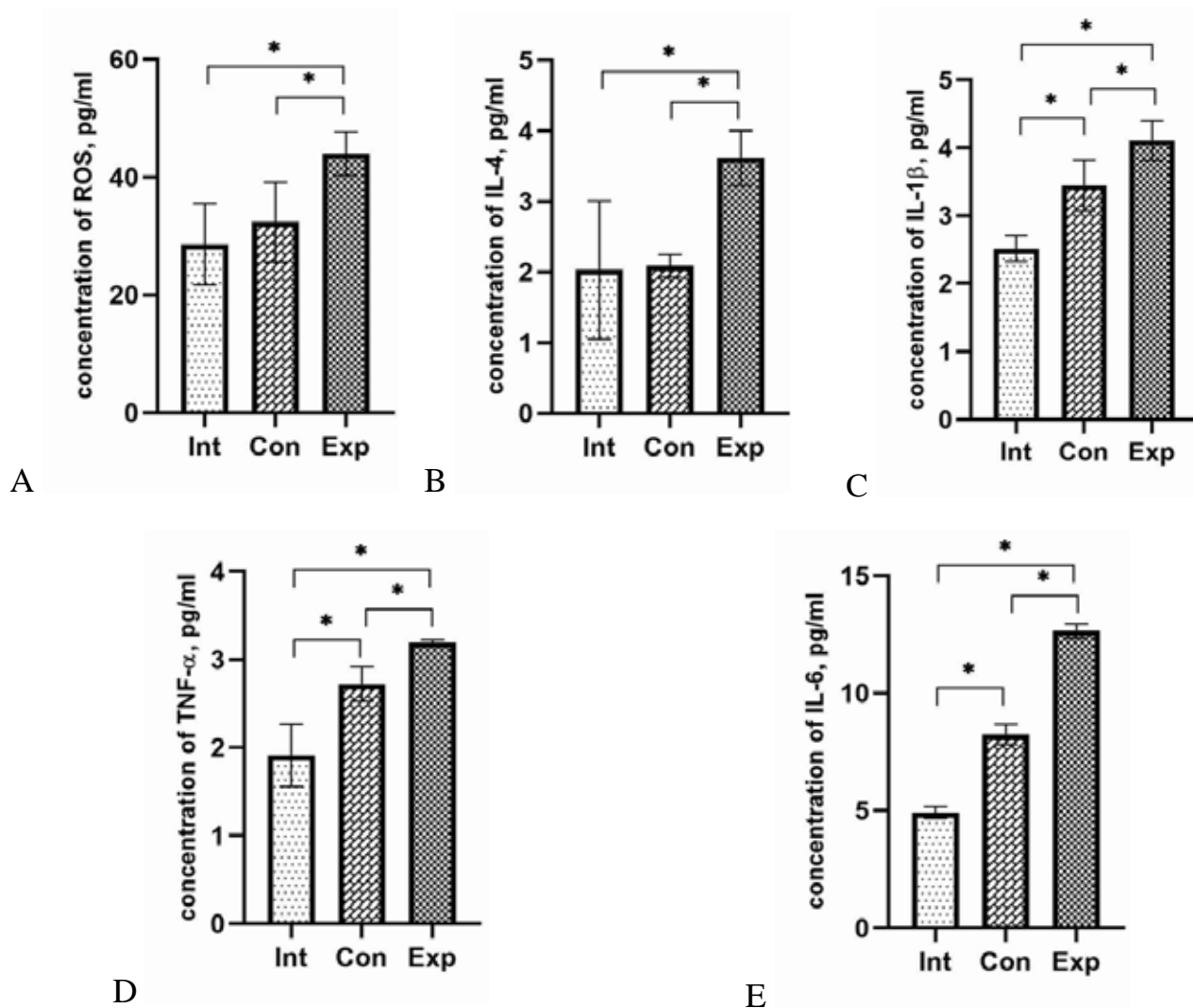
Our study showed that under the influence of PBM therapy, serum ROS levels were 1.36-fold higher ( $p < 0.01$ ) in rats on day 21 of the experiment compared to animals with wounds without treatment (Fig. 1A). It was also found that the ROS level in animals of the experimental group was elevated 1.54 times ( $p < 0.001$ ) compared to intact animals.

Animals exposed to PBM therapy showed a 1.73-fold ( $p < 0.001$ ) increase in serum IL-4 levels compared to the control group (Fig. 1B). At the same time, while the concentration of IL-4 in the experimental group increased by 1.78-fold ( $p < 0.001$ ) compared to intact animals, no differences in the indices of this cytokine in the control and intact groups were found.

In our study, 21 days after surgery, PBM therapy resulted in a 1.19-fold increase in serum levels of pro-inflammatory IL-1 $\beta$  ( $p < 0.01$ ) compared to animals without PBM therapy (Fig. 1C). It was also found that the IL-1 $\beta$  level in animals of the experimental group was elevated 1.63 times ( $p < 0.001$ ) compared to intact animals. At the same time, the concentration of this cytokine was 1.37-fold higher in the control group compared to intact rats ( $p < 0.001$ ).

According to the data obtained, there was an increase in TNF- $\alpha$  concentration on the 21st day after wound modeling in the group with PBM by 1.17 times ( $p < 0.01$ ) compared to animals without PBM therapy (Fig. 1D). It also showed an increase in TNF- $\alpha$  levels in animals of the experimental group by 1.67-fold ( $p < 0.001$ ) and control group by 1.42-fold ( $p < 0.001$ ) compared to intact animals.

The application of PBM therapy resulted in a 1.53-fold ( $p < 0.001$ ) increase in serum IL-6 levels in the experimental group compared to the control group and 2.57-fold ( $p < 0.001$ ) compared to intact animals (Fig. 1E). The concentration of this cytokine was 1.68-fold higher in the control group compared to the intact group ( $p < 0.001$ ).



**Fig. 1. Changing the levels of the studied biomarkers in the blood serum of animals: (A) ROS, (B) IL-4, (C) IL-1 $\beta$ , (D) TNF- $\alpha$ , (E) IL-6 (\*p < 0.05). Int – intact animals, Con – control group, Exp – experimental group. The error bars represent the standard error of the arithmetic mean for each indicator (n = 6)**

The results of measuring the relative area of the wound surface in the control and experimental groups of animals are presented in Table 1.

The results of our study demonstrated a reduction in wound healing time when using PBM therapy in the early stages of healing. On the third day, the wound area in the experimental group was significantly smaller than in the control group. However, starting from day 10 of the experiment, the relative area of the wound surface in the experimental group was greater than that of the control animals, although this difference was not statistically significant.

Wound healing progresses through several overlapping stages: inflammation, proliferation, and remodeling. Since the impact of PBM therapy in the early healing phase on the subsequent phases has not been sufficiently studied, we focused on investigating the remodeling phase. The remodeling phase of wound healing begins two to three weeks after the initial injury. During this phase, scar tissue develops, blood vessel density decreases, and collagen is organized and modified.

A wound model characterized by local hypoxia and impaired microcirculation was used to study reparation processes. Taking these criteria into account, as well as the prolonged inflammatory phase and impaired healing, the wound model can be regarded as chronic. Hypoxia is known to impair angiogenesis and reduce cell signaling, which can delay wound healing [7]. In our work, ROS levels increased in response to PBM therapy using the applied parameters. ROS are known to play a pleiotropic role in wound healing. Excessive levels of ROS can induce oxidative stress, contributing to the pathogenesis of chronic wounds. Moderate ROS levels promote the modulation of multiple cellular signaling pathways to promote fibroblast and keratinocyte proliferation, migration and differentiation, and angiogenesis, thereby promoting collagen remodeling and extracellular matrix formation [8].

IL-4 and IL-13 are known to promote effective angiogenesis and collagen synthesis by fibroblasts [9]. In our work, IL-4 levels were increased in the experimental group using PBM therapy. Previously, based on histological analysis, an increase in collagen production as well as a

Table 1

Changes in the relative area of the wound surface

Relative area of the wound surface in the groups, %	Days								
	3	5	7	10	12	14	16	18	21
Con	93.50 ± 1.64	82.90 ± 3.04	78.12 ± 3.11	65.60 ± 2.86	57.02 ± 2.46	47.83 ± 3.91	35.98 ± 5.00	23.15 ± 3.26	10.32 ± 2.30
Exp	84.58 ± 1.50*	75.63 ± 1.38	71.40 ± 1.00	66.30 ± 1.41	62.33 ± 1.36	56.78 ± 1.08	45.30 ± 1.80	29.62 ± 2.00	14.10 ± 1.32

\* – compared to the group Con.

decrease in the number of newly formed vessels in animals whose wounds were exposed to laser irradiation was shown at an earlier time compared to the control group [10].

Chronic wounds are prone to prolonged inflammation. A dynamic balance between pro- and anti-inflammatory mediators is necessary to prevent excessive inflammation and tissue damage. The levels of pro-inflammatory cytokine IL-1β were increased in our study after exposure to PBM therapy. IL-1β increases oxidative stress and induces inflammation, cell migration and proliferation, and endothelial dysfunction [11]. It has been previously shown that PBM therapy using different parameters (660 nm, 1 J/cm<sup>2</sup>, 10 mW power) during the remodeling phase did not alter ROS and IL-1β levels [12].

Our work shows that TNF-α levels increased after exposure to PBM therapy. TNF-α is a pleiotropic cytokine. It can inhibit the wound-healing process in high concentrations by degrading extracellular matrix formation during the remodeling phase of wound healing [13]. The literature reports conflicting findings on the effect of PBM therapy on TNF-α concentrations. Thus, using red light (625 nm, 4 J/cm<sup>2</sup>) for chronic venous ulcers did not reduce local TNF-α levels [14]. At the same time, there is data in the literature on reducing TNF-α levels after exposure to PBM therapy in wound healing [15].

The study of pleiotropic IL-6, a key regulator of inflammation and repair, has been important for wound healing [16]. IL-6 can regulate the differentiation of fibroblasts into myofibroblasts [17]. *In our study, the use of PBM therapy increased IL-6 levels in the serum of experimental animals.* The literature shows that PBM can alter IL-6 release dose-dependently: high doses suppress IL-6 production, while low doses enhance IL-6 release [18]. Thus, considering the dose-effect relationship of laser radiation, determining the optimal parameters is a crucial

task in the application of PBM therapy. New dosages should be tested to achieve better results.

The study of biomarker ratios, such as IL-1β/IL-1RA and CXCL8/CXCL10, at different stages of wound healing [19] represents a promising direction that may provide additional diagnostic and prognostic value in the assessment of impaired healing in the future.

An important prognostic factor for wound healing is the assessment of the wound surface area dynamics. In our study, on day 21 of the experiment, there were no statistically significant differences in wound reduction in rats in the experimental group compared to the control group. Similar results were obtained by C. de Loura Santana et al., where, beginning with day 8, by day 22 of the experiment, there were no statistically significant differences in injury area between the PBM groups and the control group [20]. The variety of parameters and methodologies complicates the comparison of research results and indicates the need for standardization in the use of PBM therapy.

### Conclusions

The use of PBM therapy resulted in increased levels of ROS, IL-1β, IL-6, IL-4, and TNF-α during the remodeling stage. This indicates an imbalance in the expression of pro- and anti-inflammatory cytokines.

There is a need to identify optimal parameters of PBM therapy for better wound healing. This will be the basis for further refinement and practical application of the findings in the development of a therapeutic approach.

**Conflicts of Interest.** The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

**Funding.** The Ministry of Health of Ukraine funded this research from the state budget (state registration No 0124U000579, 2024–2026).

### BIBLIOGRAPHY

1. Seliukova N, Misiura K, Khoroshun E, et al. Adrenal insufficiency in severely wounded men with combat gunshot injury. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2025;20(8):573–9. doi: 10.22141/2224-0721.20.8.2024.1463.
2. Babenko NM, Litvinova OB, Pavlov SB, Kumechko MV, Komarchuk VV. Problems of healing chronic wounds. *Modern Medical Technology*. 2023;3:66–70. doi: 10.34287/MMT.3(58).2023.10.
3. Mamun AA, Shao C, Geng P, Wang S, Xiao J. Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments. *Front Immunol*. 2024;15:1395479. doi: 10.3389/fimmu.2024.1395479.
4. Gorobets OYu, Rachek KO, Ryazanova AM. Effect of magnetic field and magnetic nanoparticles on choice of endothelial cell phenotype. *Innov Biosyst Bioeng*. 2024;8(3):29–34. doi: 10.20535/ibb.2024.8.3.292667.
5. Nizhelska OI, Marynchenko LV, Piasetskyi VI. Biological risks of using non-thermal non-ionizing electromagnetic fields. *Innov Biosyst Bioeng*. 2020;4(2):95–109. doi: 10.20535/ibb.2020.4.2.202452.
6. Hernández-Bule ML, Naharro-Rodríguez J, Bacci S, Fernández-Guarino M. Unlocking the Power of Light on the Skin: A Comprehensive Review on Photobiomodulation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4483. doi: 10.3390/ijms25084483.

7. Alberts A, Bratu AG, Niculescu A-G, Grumezescu AM. New Perspectives of Hydrogels in Chronic Wound Management. *Molecules*. 2025;30(3):686. doi: 10.3390/molecules30030686.
8. Hunt M, Torres M, Bachar-Wikstrom E, Wikstrom JD. Cellular and molecular roles of reactive oxygen species in wound healing. *Commun Biol*. 2024;7:1534. doi: 10.1038/s42003-024-07219-w.
9. Allen JE. IL-4 and IL-13: Regulators and Effectors of Wound Repair. *Annu Rev Immunol*. 2023;41:229–254. doi: 10.1146/annurev-immunol-101921-041206.
10. Shevchenko RS, Makarov VV, Pavlov SB, et al. Effect of photobiomodulation therapy on reparative processes of chronic wounds at the remodeling stage. *Arch Balk Med Union*. 2024;59(4):352–356. doi: 10.31688/ABMU.2024.59.4.04.
11. González-Carnicero Z, Hernanz R, Martínez-Casales M, Barrús MT, Martín Á, Alonso MJ. Regulation by Nrf2 of IL-1 $\beta$ -induced inflammatory and oxidative response in VSMC and its relationship with TLR4. *Front Pharmacol*. 2023;14:1058488. doi: 10.3389/fphar.2023.1058488.
12. Pavlov S, Babenko N, Kumetchko M, Litvinova O, Komarchuk I. Activation of reparative processes of chronic wounds using photobiomodulation therapy (experimental study). *Pol Merkur Lek*. 2024;52(3):261–267. doi: 10.36740/Merkur202403101.
13. Nirenjen S, Narayanan J, Tamilanban T, et al. Exploring the contribution of pro-inflammatory cytokines to impaired wound healing in diabetes. *Front Immunol*. 2023;14:1216321. doi: 10.3389/fimmu.2023.1216321.
14. Siqueira CP, de Paula Ramos S, Gobbi CA, et al. Effects of weekly LED therapy at 625 nm on the treatment of chronic lower ulcers. *Lasers Med Sci*. 2015;30(1):367–373. doi:10.1007/s10103-014-1666-5.
15. Pavlov S, Babenko N, Kumetchko M, Litvinova O, Valilshchikov M. Features of cellular and molecular mechanisms of regulation of reparative processes in chronic wounds using photobiomodulation therapy. *Folia Med (Plovdiv)*. 2022;64(2):260–266. doi: 10.3897/folmed.64.e61539.
16. Li Y, Zhao J, Yin Y, Li K, Zhang C, Zheng Y. The Role of IL-6 in Fibrotic Diseases: Molecular and Cellular Mechanisms. *Int J Biol Sci*. 2022;18(14):5405–5414. doi: 10.7150/ijbs.75876.
17. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. *Biomedicines*. 2020;8:101. doi: 10.3390/biomedicines8050101.
18. Harorli OT, Hatipoglu M, Erin N. Effect of Photobiomodulation on Secretion of IL-6 and IL-8 by Human Gingival Fibroblasts *In Vitro*. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019;37(8):457–464. doi: 10.1089/photob.2018.4589.
19. Rembe JD, Garabet W, Augustin M, et al. Immunomarker profiling in human chronic wound swabs reveals IL-1 beta/IL-1RA and CXCL8/CXCL10 ratios as potential biomarkers for wound healing, infection status and regenerative stage. *J Transl Med*. 2025;23:407. doi: 10.1186/s12967-025-06417-2.
20. de Loura Santana C, Silva Dde F, Deana AM, et al. Tissue responses to postoperative laser therapy in diabetic rats submitted to excisional wounds. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122042. doi: 10.1371/journal.pone.0122042.

Надійшла до редакції 21.04.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування [cnidl@med.edu.ua](mailto:cnidl@med.edu.ua)

# ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

УДК 616.72-009.7-009.26-056.7-053.6-039.42-07-085

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-6-13>

**О. Я. Гречаніна<sup>1,2</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-8196-1617>  
**Я. Р. Гречанін<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-5987-2765>  
**Д. В. Школьнікова<sup>2</sup>** <https://orcid.org/0009-0002-1343-293X>  
**Ю. М. Купріячук<sup>2</sup>** <https://orcid.org/0009-0003-7937-2893>  
**О. М. Клімова<sup>3</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-4007-6806>

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СИНДРОМУ ХОЙЄРАЛЛА – ХРЕЙДАРСОНА, ЩО МАНІФЕСТУВАВ У ПІДЛІТКОВОМУ ВІЦІ

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

<sup>2</sup> Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр – центр рідкісних (орфанних) захворювань», Харків, Україна

<sup>3</sup> Державна установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

УДК 616.72-009.7-009.26-056.7-053.6-039.42-07-085

**О. Я. Гречаніна<sup>1,2</sup>, Я. Р. Гречанін<sup>1</sup>, Д. В. Школьнікова<sup>2</sup>, Ю. М. Купріячук<sup>2</sup>, О. М. Клімова<sup>3</sup>**

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СИНДРОМУ ХОЙЄРАЛЛА – ХРЕЙДАРСОНА, ЩО МАНІФЕСТУВАВ У ПІДЛІТКОВОМУ ВІЦІ

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

<sup>2</sup> Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр – центр рідкісних (орфанних) захворювань», Харків, Україна

<sup>3</sup> Державна установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Проведено власне спостереження пацієнта з діагнозом синдром Хойєралла – Хрейдарссона (НН) мультидисциплінарною командою з 2020 по 2025 рік. Враховуючи скарги на лихоманку, вірусні інфекції, артралгії, висип на шкірі, гепато і спленомегалію, мозочкову атаксію, гіперкератоз, телеангіектазії, лейкоцитоз з В клітинним імунодефіцитом, результати секвенування геному Regulator of Telomere Elongation Helicase 1) с.3791G>A (р.Arg1264His), гетерозигота; CNV знахідка: дуплікація DOCK8 (Dedicator of Cytokinesis) (екзони 1–26, CN≈3) VUS (варіант невизначеного значення), у молодого дорослого встановлений діагноз синдрому НН.

Синдром НН може мати атипічний перебіг і проявлятися в підлітковому віці. Підтвердження діагнозу можливе з використанням методу секвенування. Мультидисциплінарний підхід сприяє стабілізації клінічних, гематологічних та біохімічних порушень при синдромі НН.

**Ключові слова:** Синдром Хойєралла – Хрейдарссона, RTEL1, атаксія, артралгії, DOCK8.

UDC 616.72-009.7-009.26-056.7-053.6-039.42-07-085

**O. Ya. Grechanina<sup>1,2</sup>, Ya. R. Grechanyn<sup>1</sup>, D. V. Shkolnikova<sup>2</sup>, Yu. M. Kupriyanchuk<sup>2</sup>, O. M. Klimova<sup>3</sup>**

### A CLINICAL CASE OF HOYERALL-HREIDARSSON SYNDROME MANIFESTING IN ADOLESCENCE

<sup>1</sup> Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> Municipal Non-commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council “Interregional Specialized Medical-Genetic Center for Rare (Orphan) Diseases”, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup> State Institution “Institute of General and Emergency Surgery named after V. T. Zaitsev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine

**Introduction.** Hoyerall–Hreidarsson syndrome (HH) is a rare genetic disease. The disease is caused by mutations in the genes of the telomerase complex, in particular RTEL1.

**The aim of the work** was to demonstrate the importance of identifying the rare genetic disease HH syndrome manifesting in adolescence, on the basis of clinical, metabolic and genetic parameters.

**Materials and Methods.** The actual observation of a patient diagnosed with HH syndrome during the dynamic monitoring by a multidisciplinary team from 2020 to 2025 years is presented. The data of the patient’s documentation, clinical manifestations, laboratory and instrumental studies and genetic testing (genome sequencing, screening for 21 rare genetic diseases) are demonstrated.

**Results and discussion.** Based on multisystem complaints on fever, persistent viral infections, arthralgias, skin rash, examination data (hepato and splenomegaly, cerebellar ataxia, hyperkeratosis, telangiectasias, leukocytosis with B cell immunodeficiency), genome sequencing

© О. Я. Гречаніна, Я. Р. Гречанін, Д. В. Школьнікова та ін., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



(RTEL1 Regulator of Telomere Elongation Helicase 1) c.3791G>A (p.Arg1264His), heterozygote; CNV finding: DOCK8 duplication (exons 1–26, CN≈3) VUS) in a young adult, a diagnosis of HN syndrome was established.

**Conclusions.** Hoyerall-Hreidarsson syndrome may manifest itself as atypical in adolescence. Confirmation of the diagnosis is possible using the molecular genetics method of sequencing.

**Keywords:** Hoyerall-Hreidarsson syndrome; RTEL1; ataxia, arthralgia; DOCK8.

### Вступ

Синдром Хойералла – Хрейдарссона (HN) – надзвичайно рідке генетичне захворювання, що характеризується внутрішньоутробною затримкою росту плода, вираженою мікроцефалією, гіпоплазією мозочка (що проявляється мозочковою атаксією, руховою координаційною недостатністю), а також комбінованим імунodefіцитом із раннім розвитком тяжких інфекцій. У новонароджених і дітей раннього віку це може проявлятися синдромом відставання у фізичному розвитку, частими інфекціями та неврологічними відхиленнями [1].

Синдром HN пов'язаний із мутаціями генів, що відповідають за підтримання теломер, зокрема гетерозиготними мутаціями в гені TINF2 (аутосомно-домінантний тип), а також біалельними (аутосомно-рецесивний тип) мутаціями в генах TERT, TERC, RTEL1 Regulator of Telomere Elongation Helicase 1) та PARN [2; 3].

За даними літератури представлено роботи, що присвячені клінічним випадкам синдрому HN [4; 5]. При цьому характеристиці клінічних і метаболічних змін у підлітковому та молодому віці, що супроводжують синдром HN, присвячено мало уваги [6].

Кінцевий діагноз синдрому HN встановлюється на підставі поєднання клінічних ознак і підтверджується молекулярно-генетичним тестуванням, яке виявляє мутації в генах теломерного комплексу.

**Метою дослідження** було продемонструвати важливість виявлення складного генетичного захворювання синдрому HN, що проявилось у підлітковому віці, на підставі клінічних, метаболічних і генетичних параметрів та визначити можливість індивідуальної корекції виявлених біохімічних порушень.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено ретельний аналіз анамнезу та клінічних проявів пацієнта за допомогою соматогенетичного обстеження із синдромологічним аналізом, який поданий у роботу КНП ХОР «МСМГЦ-ЦР(О) 3» з моменту його заснування. Ретельні фізикальні обстеження виконані суміжними спеціалістами (неврологом, імунологом, ревматологом, генетиком). Лабораторні дослідження передбачали розгорнутий клінічний аналіз крові, біохімічні показники, імунологічний профіль (імуноглобуліни, субпопуляції лімфоцитів), вірусологічні тести (ПЛР та серологія на EBV, CMV, HSV) та метаболічний скринінг на 21 рідкісне захворювання. Інструментальні методи охоплювали комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки й ультразвукове дослідження (УЗД); офтальмологічне обстеження; консультацію ортопеда з рентгенографією хребта. Вирішальним етапом діагностики стало молекулярно-генетичне обстеження: проведено секвенування всього екзому (WES). Отримані варіанти аналізувались із використанням баз даних ClinVar, OMIM, gnomAD, а їх пато-

генність інтерпретовано за сучасними керівництвами ACMG/AMP [7].

Діагноз синдрому HN у цьому дослідженні був встановлений відповідно до діагностичних критеріїв, запропонованих Niewisch [8]. Дослідження було проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2024) та Директиви Європейського Співтовариства 86/609 щодо участі людей у біомедичних дослідженнях. Пацієнт та його родичі надали інформовану згоду на участь у дослідженні, яке здійснювалося з дотриманням принципів Етичного кодексу. Проведено засідання Комісії з питань біоетики ХНМУ (протокол № 01-13/376 від 05.02.2026).

*Визначення вільних амінокислот* проводили в сироватці крові за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Білки видаляли з 200 мкл зразка шляхом осадження 100 мкл розчином 5-сульфосаліцилової кислоти (5-SSA). Фракцію супернатанту, що містила амінокислоти, що реагували з фенілтіоізоціанатом (FITC) у суміші метанолу та третиламіну (ТЕА), центрифугували. Реакцію проводили за лужного рН протягом 25 хвилин за кімнатної температури. Надлишок реагенту видаляли під вакуумом, а залишок розчиняли в невеликому об'ємі зразка розчинника. Площу піку інтегрували для кожної амінокислоти.

*Визначення С-реактивного білка* проводили за допомогою комерційного набору (Felicit, Україна).

*Гомоцистеїн* виявляли за допомогою набору ELISA для визначення гомоцистеїну людини (MyBioSource, США).

### Генетичні дослідження

*Збір зразків та екстракція ДНК.* Венозну кров (4 мл) збирали у стерильні пробірки з ЕДТА. Мононуклеарні клітини периферичної крові виділяли центрифугуванням у градієнті щільності з використанням Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare, Чикаго, США). Геному ДНК екстрагували за допомогою набору QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Хільден, Німеччина) згідно з інструкціями виробника.

*Концентрацію та чистоту ДНК* оцінювали за допомогою NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США) та флуорометра Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Цілісність ДНК оцінювали за допомогою електрофорезу на 1%-му агарозному гелі.

*Секвенування* проводилося на платформі Illumina, забезпечуючи середнє покриття  $\geq 50\times$  по всіх цільових регіонах [9].

### Біоінформатичний аналіз

Зчитування були узгоджені з референтним геномом GRCh37/hg19.

Варіанти були класифіковані як патогенні, ймовірно патогенні, варіант з невизначеним значенням (VUS), ймовірно доброякісні або доброякісні.

Отримана інформована згода від цього пацієнта та його родичів.

**Результати дослідження та їх обговорення**

*Анамнез та симптоми.* Пацієнт народився від неускладненої доношеної вагітності, масою 3500 г і зростом 56 см. До 9 років вважався здоровим, окрім наявності хронічного тонзиліту із частими ангінами. У 9-річному віці вперше відзначено підвищення температури тіла до фебрильних цифр (38–39 °С) протягом кількох днів, яке супроводжувалося загальною слабкістю (таблиця 1, рисунок 1).

Первинне обстеження виявило позитивні IgM до *Toxoplasma gondii*, у зв'язку із чим був встановлений діагноз токсоплазмоз (таблиця 2). У 15-річному віці відзначено хвилю підйому температури до 38–39 °С,

що була асоційована із шкірними висипаннями. Висип мав erythema multiforme-подібний характер (еритематозні макуло-папули на тулубі та кінцівках) і корелював із періодами лихоманки.

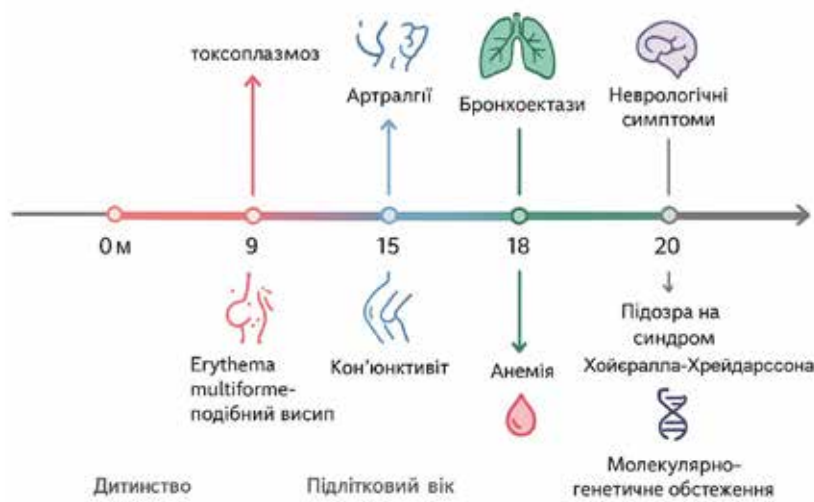
У 16–18 років клінічна картина включала персистуючий субфебрилітет, артралгії (біль у колінних суглобах), періодичний кон'юнктивіт і склерит, висип на шкірі під час епізодів високої температури, схильність до тахікардії. Лабораторно відзначався помірний лейкоцитоз ( $10 \times 10^9/\text{л}$ ), анемія легкого ступеня (Hb: 110 г/л), зростання швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Пацієнту було встановлено попередній діагноз: *недиференційоване дифузне захворювання сполучної тканини (НДЗСТ)*.

Таблиця 1

**Симптоматична характеристика онтогенезу хворого**

Вік, років	Клінічні прояви
0–9	Хронічний тонзиліт, рецидивуючі ангіни
9	Фебрильна температура (38–39 °С), загальна слабкість. Виявлено токсоплазмоз
15	Фебрильна температура до 38–39 °С, висипання erythema multiforme-подібного типу (еритематозні макуло-папули на тулубі й кінцівках), що корелювали з періодами лихоманки
16–18	Субфебрильна температура, артралгії, кон'юнктивіт, склерит, шкірний висип, схильність до тахікардії. Попередній діагноз – недиференційоване дифузне захворювання сполучної тканини
20	Періодичний субфебрилітет із підйомами температури до 39–40 °С, ломота в тілі, виражений біль у колінних суглобах*

\* Попередній діагноз – недиференційоване дифузне захворювання сполучної тканини.



**Рис. 1. Моніторинг пацієнта**

У 20 років стався новий епізод погіршення: протягом кількох тижнів субфебрильна температура, періодичні «стрибки» до 39–40 °С, ломота в тілі, різкий біль у колінних суглобах. Суглоби болючі під час пальпації колін. Сколіоз грудного відділу хребта S-подібної форми, I ступеня. Сухість кон'юнктиви, ін'єкція судин склер, діагностовано сухий кератокон'юнктивіт. На КТ органів грудної клітки: у середніх та нижніх відділах ознаки помірних бронхоектазів дрібних бронхів (таблиця 3).

За даними клінічного аналізу крові: лейкоцити  $14 \times 10^9/\text{л}$  (нейтрофіли: 80%, лімфоцити: 10%), Hb: 115 г/л, тромбоцити:  $180 \times 10^9/\text{л}$ ; ШОЕ: 28 мм/год; СРБ: 24 мг/л. Встановлено підвищення лейкоци-

тів, нейтрофілів, ШОЕ та зниження гемоглобіну та лімфоцитів (таблиця 4).

Виявлено підвищені IgM до *Toxoplasma gondii*, високоавідні IgG антитіла до вірусу Епштейна – Барр (EBV) та цитомегаловірусу (CMV). На основі сумарної оцінки даних ревматологічний діагноз було визначено як *недиференційована хвороба сполучної тканини, активна фаза*, з ураженням суглобів (артралгічний синдром без рентген-ознаків артриту), очей (сухий кератокон'юнктивіт), шкіри (ліхеноподібний висип на фоні лихоманки).

Під час надходження до медико-генетичного центру визначено скарги на субфебрилітет до 37,5 °С, швидку стомлюваність, періодичне затуманення зору та різь

Динаміка виявлення персистуючих інфекцій

Вік, років	Показник	Результат
9	<i>Toxoplasma gondii</i>	Позитивні IgM-антитіла
20	Віруси Епштейна – Барр (EBV) і цитомегаловірус (CMV)	Високоавідні IgG-антитіла

Таблиця 3

Результати інструментальних досліджень

Вік, років	Метод	Результат
20	КТ органів грудної клітки	Ознаки помірних бронхоектазів у середніх та нижніх відділах легень
20	УЗД органів черевної порожнини	Гепатомегалія, спленомегалія*

\* Гематологічні показники відрізнялися від діапазону норми: лейкоцити були відповідно  $14 \times 10^9/\text{л}$ , Hb 110 г/л, нейтрофіли 80%, ШОЕ 40 мм/год (у періоди загострень).

в очах, хиткість ходи. Виявлено дефіцит маси: 10 кг, ІМТ: 19,8 кг/м<sup>2</sup>. На долонях і підшвах відзначено ділянки гіперкератозу, нігті рук тонкі, ламкі, з поздовжніми гребінцями (оніходистрофія). На слизовій оболонці нижньої губи – білувата пляма до 3 мм (лейкоплакія), у роті – хронічний катаральний фарингіт, після нещодавно перенесеної тонзилектомії мигдалики відсутні. У постійних зубах емаль на різцях та іклах тонка з ділянками гіпоплазії. Грудна клітка нормостенічна, сколіоз грудного відділу I–II ст. (S-форма). Печінка +1 см, селезінка +2 см.

Встановлено мозочкову атаксію легкого ступеня, наявність пірамідної недостатності двобічно (помірна спастичність ніг, гіперрефлексія) та мозочкового синдрому (легка статична та кінетична атаксія) на тлі загальної астенії.

**Результати лабораторних досліджень.** Визначено помірний нейтрофіліоз (лейкоцити:  $11,2 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофіли: 72 %), лімфоцити: 18 %, Hb: 130 г/л, тромбоцити:  $210 \times 10^9/\text{л}$ . У 20 років виявлено підвищення СРБ, АСТ, АЛТ, ЛДГ, креатиніну, сечовини, феритину, інтерлейкіну-6, глутаміну, аміаку та зниження вітамінів B2, B9 (таблиця 5). Біохімічно – підвищення активності АСТ: 58 Од/л, АЛТ: 60 Од/л, ЛДГ: 480 Од/л. Креатинін:

120 мкмоль/л, сечовина: 8,2 ммоль/л. Показники запалення – СРБ: 18 мг/л, феритин: 350 нг/мл, інтерлейкін-6: 15 пг/мл. Знижений рівень вітамінів B2, B5, B9 (відповідно 8, 20 і 2 нг/мл за норми > 10, > 30 і > 4 нг/мл).

*Аналіз амінокислот крові* показав підвищення рівня глутаміну (820 мкМ, норма до 600 мкМ) та аміаку (50 мкМ, норма < 50 мкМ).

**Імунологічне дослідження.** Встановлено підвищення інтерлейкіну-6, рівня IgE, природних кіллерів (таблиця 6). Рівні імуноглобулінів IgG, IgA, IgM були в межах вікової норми; рівень IgE: 220 МО/мл (норма < 100 МО/мл). Виявлено зниження кількості В-лімфоцитів CD19+: 5%, природних кіллерів CD3–CD16+CD56+: 4%; Т-лімфоцитів CD3+: 75%, за нормального співвідношення CD4/CD8. Таким чином, мала місце комбінована лімфопенія В- та NK-клітин, що узгоджується з імунним фенотипом теломерних порушень. Тест на клітинну радіочутливість (пошкодження хромосом після опромінення) – без значних відхилень, що робить діагноз атаксії-телеангіектазії малоімовірним.

**Генетичні дослідження**

*RTEL1.* Виявлено гетерозиготну точкову мутацію c.3791G>A(p.Arg1264His).

Таблиця 4

Гематологічні показники

Вік, років	Показник	Дані обстеження	Норма
9	IgM до <i>Toxoplasma gondii</i>	Позитивні	–
16–18	Лейкоцити	$10 \times 10^9/\text{л}$	$4-9 \times 10^9/\text{л}$
	Hb	110 г/л	120–160 г/л
	ШОЕ	40 мм/год (у періоди загострень)	< 20 мм/год
20	Лейкоцити	$14 \times 10^9/\text{л}$	$4-9 \times 10^9/\text{л}$
	Нейтрофіли	80%	45–75%
	Лімфоцити	10%	20–45%
	Hb	115 г/л	120–160 г/л
	Тромбоцити	$180 \times 10^9/\text{л}$	$150-400 \times 10^9/\text{л}$
	ШОЕ	28 мм/год	< 20 мм/год
	Лейкоцити	$11,2 \times 10^9/\text{л}$	$4-9 \times 10^9/\text{л}$
20–21	Нейтрофіли	72%	45–75%
	Лімфоцити	18%	20–45%
	Hb	130 г/л	120–160 г/л
	Тромбоцити	$210 \times 10^9/\text{л}$	$150-400 \times 10^9/\text{л}$

Таблиця 5

Біохімічні показники

Вік, років	Показник	Дані	Норма
20	C-реактивний білок (СРБ)	24 мг/л	< 5 мг/л
20–21	АСТ	58 Од/л	< 40 Од/л
	АЛТ	60 Од/л	< 40 Од/л
	ЛДГ	480 Од/л	135–225 Од/л
	Креатинін	120 мкмоль/л	64–115 мкмоль/л
	Сечовина	8,2 ммоль/л	2,1–7,1 ммоль/л
	СРБ	18 мг/л	< 5 мг/л
	Феритин	350 нг/мл	20–250 нг/мл
	Інтерлейкін-6	15 пг/мл	7–10 пг/мл
	Вітамін В2	8 нг/мл	0,2–1,8 нг/мл
	Вітамін В5	20 нг/мл	3–20 нг/мл
	Вітамін В9	2 нг/мл	3–20 нг/мл
	Глутамін	820 мкМ	< 600 мкМ
	Аміак	50 мкМ	< 5 мкМ

Таблиця 6

Імунологічні показники

Вік, років	Показник	Дані	Норма
20–21	Інтерлейкін-6	15 пг/мл	7–10 пг/мл
	IgE	220 МО/мл	< 100 МО/мл
	В-лімфоцити CD19 <sup>+</sup>	5%	5–30%
	Природні кілери CD3–CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	4%	< 1%
	T-лімфоцити CD3 <sup>+</sup>	75%	60–89%

*DOCK8*: в гені *DOCK8* (Dedicator of Cytokinesis 8) виявлено варіант копій числа – дуплікація екзонів 1–26 в одній алелі (gain із числом копій 3 для ділянки 9p24.3).

*NOS1*: відзначено гетерозиготний варіант у гені *NOS1* (нейрональна NO-синтаза) (таблиця 7).

*RTEL1*: гетерозиготна точкова мутація *c.3791G>A* (*p.Arg1264His*) – за даними баз ClinVar та літератури, патогенний варіант, пов'язаний з аутосомно-рецесивним дискеротозом і синдромом НН. У міжнародних реєстрах описано щонайменше 4 хворих із синдромом НН, що були гомозиготними за *p.Arg1264His*, а також випадок компунд-гетерозиготи (поєднання *Arg1264His* з іншим варіантом *RTEL1*) у пацієнта з НН [10; 11; 12]. Представлений пацієнт є носієм патогенного варіанта *RTEL1*. Однак фенотип хворого при цьому відповідає повноцінному синдрому НН, що окреслює незвичайний механізм патогенезу.

• *DOCK8*: у гені *DOCK8* (Dedicator of Cytokinesis 8) виявлено варіант копій числа – дуплікація екзонів 1–26 в одній алелі (gain із числом копій 3 для ділянки 9p24.3). Цей структурний варіант інтерпретовано як варіант із невизначеним значенням (VUS), оскільки відсутні дані про патологічний вплив подібної дуплікації [13]. Біалельні інактиваційні мутації *DOCK8* призводять до аутосомно-рецесивного синдрому гіпер-IgE (імунodefіциту *DOCK8*), що характеризується тяжкими рекурентними інфекціями, шкірними абсцесами, атопією, еозинофілією та високим IgE. У нашого пацієнта клінічних ознак гіпер-IgE синдрому не було (рівень IgE лише помірно підвищений, еозинофілія відсутня). Таким чином, виявлена дуплікація *DOCK8* розглядається як генетична знахідка невизначеного значення, що потребує клініко-генетичного кореляційного аналізу. Можна припустити, що ця аномалія могла певною мірою моди-

Таблиця 7

Результати повногеномного секвенування екзому

Ген	Повна назва	Повна назва	Функція	Тип варіанта	Нотація	Опис
RTEL1	Regulator of Telomere Elongation Helicase 1	Регулятор подовження теломер гелікази 1	Участь у підтриманні довжини теломер і стабільності ДНК	Гетерозиготна точкова мутація	<i>c.3791G&gt;A</i> ( <i>p.Arg1264His</i> )	Заміна аргініну на гістидин у позиції 1264 білка
DOCK8	Dedicator of Cytokinesis 8	Дедикатор цитокінезу 8	Регуляція клітинного цитоскелета та імунної відповіді	Дуплікація екзонів 1–26 (gain, CN = 3)	9p24.3	Підвищення копійності ділянки гена в одній алелі
NOS1	Nitric Oxide Synthase 1	Кодує фермент нейрональної синтази 1 оксиду азоту	Синтез оксиду азоту в нейронах	Гетерозиготний варіант	–	Виявлено варіант невизначеного значення, потребує уточнення

фікувати імунний статус хворого (знижувати резерви імунної системи), роблячи його більш вразливим до вірусних інфекцій.

- *GAD1*: у гені *GAD1* (глутаматдекарбоксилаза 1) виявлено рідкісний варіант (номенклатура варіанта опущена з етичних міркувань) у *гомозиготному стані*. Цей ген кодує фермент синтезу ГАМК (γ-аміномасляної кислоти) у нейронах головного мозку. Деякі біалельні мутації *GAD1* описані в літературі як причина ауто-сомно-рецесивної енцефалопатії з раннім початком епілептичних нападів [14]. Пацієнт, будучи гомозиготою за *GAD1*-варіантом, *не мав* епілептичних нападів чи глибокої затримки розвитку, тому припускаємо, що знайдений варіант є або гіпоморфним (частково зберігає функцію ферменту), або взагалі доброякісним поліморфізмом. У базі ClinVar цей варіант значився як VUS [15]. Утім, враховуючи наявність у хворого деяких неврологічних симптомів, пов'язаних із моторною координацією і тонусом, можна припустити певний *модифікуючий вплив GAD1*. Можливо, гомозиготна особливість *GAD1* призводить до відносного дисбалансу збудливих / гальмівних медіаторів у ЦНС, що може посилювати мозочкову атаку або спричиняти підвищену тривожність та м'язову гіпотонію.

- *NOS1*: окремо серед результатів WES відзначено гетерозиготний варіант у гені *NOS1* (нейрональна NO-синтаза), класифікований як доброякісний. Він не стосується фенотипу пацієнта й розглядається як випадкова знахідка.

*Лікування та подальший перебіг.* У віці 16 років було розпочато емпіричну імуносупресивну терапію: системний глюкокортикоїд (метилпреднізолон) у середній дозі з поступовим додаванням метотрексату (п/ш 20 мг щотижня). На тлі імуносупресії спостерігалося відносно поліпшення – висип і періоди лихоманки стали рідшими, показники запалення знизилися.

У 21 рік проведено профілактичну *двовічну тонзилектомію*. Після видалення мигдаликів частота епізодів гарячки суттєво зменшилася. Призначено курс імунотулюючої та антиоксидантної терапії для корекції метаболічних порушень, місцеві антисептики для санації ротоглотки. Скориговано дієту з підвищеним вмістом білка та вітамінів, призначено вітаміни групи В та вітамін D.

Після 2 місяців реабілітаційної терапії відзначено *покращення самопочуття*: субфебрилітет майже зник, маса тіла дещо збільшилася (+3 кг), зменшилися скарги на суглобовий біль і кон'юнктивіт. Неврологічний статус суттєво не змінився, проте пацієнт суб'єктивно відчував більшу стійкість під час ходьби.

Станом на 2025 р. пацієнт перебуває під наглядом мультидисциплінарної команди. Гематологічні показники залишаються відносно стабільними: легка цитопенія змінюється періодами нормальних аналізів, ознак прогресуючої апластичної анемії поки немає (кістковий мозок компенсує кровотворення).

Неврологічні зміни залишаються помірними і не прогресують швидко.

Представлений клінічний випадок є нетиповим прикладом синдрому НН, оскільки класично для розвитку повної картини НН потрібні біалельні (дві)

мутації теломерного гена, тоді як у цього пацієнта виявлено лише *один* патогенний варіант *RTEL1*. Мутація с.3791G>A (p.Arg1264His) у гені *RTEL1* однозначно є хвороботворною. У носіїв цієї алелі (*RTEL1* Arg1264His) спостерігається неповна пенетрантність: гетерозиготи зазвичай фенотипово здорові й лише в поодиноких випадках у дорослому віці в них розвивається ізольований легеневий фіброз [16; 17]. Натомість у гомозигот або комбінованих гетерозигот Arg1264His проявляється класичний дискератоз чи синдром НН ще в дитинстві. Чому ж наш пацієнт, будучи гетерозиготою, фактично продемонстрував фенотип синдрому НН? Одна з можливих причин – це явище *синергічної гетерозиготності* (олігогенна етіологія), яка за останні роки визнається все частіше симптоматичною. Наш особистий досвід великої кількості обстежень пацієнтів із рідкісними хворобами сформував наше особисте ставлення до синергічної гетерозиготності: під час динамічного спостереження за сім'єю ми стикаємося з поєднаним клінічним ефектом – різницею варіантів гетерозигот. Це дало нам підставу погодитися з думкою *Сіддгартха Мукерджі*: «*Не існує хвороб моногенних. Усі хвороби генно-моногенні*» [18]. Виявлені в пацієнта додаткові мутації (дуплікація *DOCK8* та варіант *GAD1*) могли модифікувати прояви основної теломерної мутації, погіршуючи імунну функцію та неврологічний розвиток. Така взаємодія генів призвела до того, що навіть за наявності лише однієї дефектної алелі *RTEL1* клітинний резерв кісткового мозку й імунітету в пацієнта істотно знизився, що й спричинило клінічну картину, сумісну з НН. Подібні випадки складної генетичної етіології теломерних захворювань починають описуватися в літературі, що вказує на необхідність ширшого застосування екзомного та геномного секвенування й обережності в інтерпретації «ізольованих» варіантів [19].

Роль мутації *RTEL1 p.Arg1264His* як головного етіологічного чинника підтверджується її присутністю в багатьох раніше описаних випадках тяжкого дискератозу [20].

У диференційно-діагностичному плані описаний випадок продемонстрував, наскільки складним може бути шлях до правильного діагнозу. Пацієнт понад 5 років лікувався від неіснуючої аутоімунної хвороби (НДЗСТ), що відтермінувало встановлення істинного генетичного синдрому. Лише *застосування сучасних молекулярних методів (WES)* дало можливість розкрити приховану теломерну патологію, яка маскувалася під симптомами ревматологічного й імунологічного спектра. Це збігається з висновками інших авторів, що в разі атіпових або незрозумілих коморбідних станів у молодих пацієнтів доцільно проводити широкопанельне або екзомне секвенування, яке нерідко виявляє рідкісні синдроми та змінює подальшу тактику лікування.

З погляду клінічного перебігу цей пацієнт демонструє відносно повільне прогресування теломерного синдрому. У нього збережена кровотворна функція. Можливо, гетерозиготність *RTEL1* у поєднанні з модифікуючими варіантами призводить до трохи менш вираженої теломерної дисфункції, ніж повна біалельна

мутація, тому пацієнт дожив до 20 років без трансплантації кісткового мозку. Це можна порівняти зі спостереженнями інших авторів: описані випадки типу домінантного дискеротозу, коли гетерозиготні мутації у генах теломери (TERT, TERC) викликали більш пізні прояви теломеропатії (наприклад, ізольований легеневий фіброз або апластичну анемію в дорослих). У нашого ж пацієнта наявність імунного та неврологічного компонентів – результат, вірогідно, комбінованого порушення кількох генів. Цей випадок є ілюстрацією принципу, що в генетиці не завжди працює простий підхід, до один ген визначає одне захворювання. Іноді фенотип формується спільною дією кількох генетичних подій.

**Мультидисциплінарний підхід:** ведення хворого із синдромом НН має здійснюватися командою спеціалістів, що забезпечує всебічну оцінку стану пацієнта й координацію лікування.

**Подальші перспективи лікування:** хоча на сьогодні радикально вилікувати теломерні хвороби неможливо (крім трансплантації кісткового мозку для подолання апластичної анемії), у наукових дослідженнях з'являються нові підходи. Зокрема, ведуться спроби генної терапії (редагування генома, введення здорових копій генів теломери), розробляються медикаменти, здатні подовжувати теломери (теломеразні активатори). Для синдрому НН, як крайнього прояву теломерної дисфункції, такі підходи можуть стати рятівними в майбутньому. Тому рекомендується пацієнтам та їхнім лікарям підтримувати зв'язок із науковими центрами, брати участь у реєстрах теломерних хвороб, щоб мати доступ до новітніх методів лікування, щойно їх буде доведено як безпечні й ефективні.

### Висновки

1. Етіологічними факторами синдрому Хойерала – Хрейдарссона може бути велика сукупність генетичних мутацій генів-кандидатів, які торкаються великої кіль-

кості різних метаболічних показників та фізіологічних параметрів. Синергічні варіанти мутацій окремих генів-кандидатів можуть формувати різні особливості цього синдрому.

2. Одним із механізмів формування симптомів може бути ефект взаємодії алельних та неалельних генів, що змінює їх синергічну експресію.

3. Зміна рівня експресії мутантних генів-кандидатів, які визначають дисфункцію певних фізіологічних систем, може проявлятися на різних етапах онтогенезу.

4. Превалююча маніфестація тих чи інших симптомів, яка потребує емпіричної корекції на певних етапах онтогенезу, в перспективі повинна бути замінена патогенетично обґрунтованими методами персоналізованого лікування.

5. Наявність аутоімунного компонента може бути наслідком локальної чи системної запальної реакції (тонзиліт, гепатоспленомегалія, субфебрилітет), що потребує застосування терапії проти персистуючих вірусів, нестероїдних протизапальних засобів, трансплантації регуляторних Т-лімфоцитів (Treg) CD4+CD25+CD127-, активаторів В-лімфоцитів та НК-клітин, використання інгібіторів прозапальних факторів, які сприяють формуванню так званого мембраноатакуючого комплексу (наприклад, інгібіторів комплементу).

Отже, вчасна діагностика синдрому НН можлива лише за умов високої настороженості лікаря та використання сучасних методів молекулярної генетики (панельні секвенування, WES). Представлений клінічний випадок демонструє, що навіть гетерозиготна мутація RTEL1 Arg1264His у поєднанні з іншими генетичними варіантами може призвести до фенотипу синдрому НН.

### Фінансування та конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Спеціального фінансування на дослідження не виділялося.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Rolles B, Tometten M, Meyer R, et al. Inherited Telomere Biology Disorders: Pathophysiology, Clinical Presentation, Diagnostics, and Treatment. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2024; 51(5): 292–309. <https://doi.org/10.1159/000540109>.
2. Speckmann C, Sahoo SS, Rizzi M, et al. Clinical and Molecular Heterogeneity of RTEL1 Deficiency. *Frontiers in Immunology*. 2017; 8: 449. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00449>.
3. Hourvitz N, Awad A, Tzfati Y. The many faces of the helicase RTEL1 at telomeres and beyond. *Trends in Cell Biology*. 2024; 34(2): 109–121. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.07.002>.
4. Walne AJ, Vulliamy T, Kirwan M, Plagnol V, Dokal I. Constitutional mutations in RTEL1 cause severe dyskeratosis congenita. *The American Journal of Human Genetics*. 2013; 92(3): 448–453. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.02.001>.
5. Nisar H, Khan M, Chaudhry QUN, Iftikhar R, Ghafoor T. Case report: A novel mutation in RTEL1 gene in dyskeratosis congenita. *Frontiers in Oncology*. 2023; 13: 1098876. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1098876>.
6. DeBoy EA, Tassia MG, Schratz KE, et al. Familial clonal hematopoiesis in a long telomere syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2023; 388: 2422–2433. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300503>.
7. Revy P, Kannengiesser C, Bertuch AA. Genetics of human telomere biology disorders. *Nature Reviews Genetics*. 2023; 24: 86–108. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00527-z>.
8. Niewisch MR, Beier F, Savage SA. Clinical manifestations of telomere biology disorders in adults. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2023; 2023(1): 563–572. <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000490>.
9. Stevens JB, Raj HA, Carson H, Savage SA. Publication of Second Edition Telomere Biology Disorders: Diagnosis and Management Guidelines. *Blood*. 2022; 140(1): 13078–13078. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-171040>.
10. Thompson AS, Niewisch MR, Giri N, McReynolds LJ, Savage SA. Germline RTEL1 Variants in Telomere Biology Disorders. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2025; 197(2): e63882. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63882>.
11. Xu HP, Niu H, Wang H, Lin J, Yao JJ. Knockdown of RTEL1 Alleviates Chronic Obstructive Pulmonary Disease by

## ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

- Modulating M1, M2 Macrophage Polarization and Inflammation. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2024; 21(1): 2316607. <https://doi.org/10.1080/15412555.2024.2316607>.
12. Ballew BJ, Yeager M, Jacobs K, et al. Germline mutations of regulator of telomere elongation helicase 1, RTEL1, in Dyskeratosis congenita. *Human Genetics*. 2013; 132(4): 473–480. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1265-8>.
  13. AlSabbagh M. Dyskeratosis Congenita: A Literature Review. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2020; 18(9): 943–967. <https://doi.org/10.1111/ddg.14268>.
  14. Chatron N, Becker F, Morsy H, et al. Bi-allelic GAD1 variants cause a neonatal onset syndromic developmental and epileptic encephalopathy. *Brain*. 2020; 143(5): 1447–1461. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa085>.
  15. Niewisch MR, Savage SA. An update on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Review of Hematology*. 2019; 12(12): 1037–1052. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1662720>.
  16. Armanios M. The role of telomeres in human disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2022; 23: 363–381. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-010422-091101>.
  17. Banaszak LG, Fiala E, Ceyhan-Birsoy O, et al. Subclinical Telomere Biology Disorder in Cancer Patients Heterozygous for the RTEL1 R1264H Founder Variant. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2025. <https://doi.org/10.1002/ajmga.70032>.
  18. Morris ED. An Appreciation of The Gene: An Intimate History by Siddhartha Mukherjee and a Call for Expanded Training in the Responsible Conduct of Research. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 2017; 90(4): 661–665. PMID: 29259530; PMCID: PMC5733861.
  19. Deepthi K, Krishna MG, Santosh MP, Sakthivadivel V, Rao KR, Arvind M. Dyskeratosis Congenita: Beyond the Triad and Beyond the Cause. *International Journal of Dermatology and Venereology*. 2025; 8(3): 178–180. <https://doi.org/10.1097/JD9.0000000000000367>.
  20. Peng YL, Qian XT, Tian YQ, et al. Dyskeratosis congenita combined with myeloproliferative disorder and trilineage cytopenia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2025; 48(6): 540–547. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20241010-00593>.

Надійшла до редакції 01.11.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування [egrechanina@ukr.net](mailto:egrechanina@ukr.net)

УДК 616.716.4:616-006.328-071-085

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-6-14>*М. А. Коросташова* <https://orcid.org/0000-0002-0520-557X>*К. А. Таряник* <https://orcid.org/0000-0003-4606-5398>*А. І. Панькевич* <https://orcid.org/0000-0002-0805-333X>*А. М. Гоголь* <https://orcid.org/0000-0001-7979-6870>*І. А. Колісник* <https://orcid.org/0000-0003-3620-8527>*В. М. Новіков* <https://orcid.org/0000-0002-7131-8791>

## СИНЕРГІЗМ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ДИСФУНКЦІЇ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА ТА МЕНІНГІОМИ. ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ Й ЛІКУВАННЯ

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

УДК 616.716.4:616-006.328-071-085

*М. А. Коросташова, К. А. Таряник, А. І. Панькевич, А. М. Гоголь, І. А. Колісник, В. М. Новіков*

### СИНЕРГІЗМ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ДИСФУНКЦІЇ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА ТА МЕНІНГІОМИ. ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ Й ЛІКУВАННЯ

*Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна*

Дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба зазвичай пов'язана з оклюзійними, м'язовими та психоемоційними факторами. Однак здебільшого вона може бути проявом супутніх патологій. Представлено клінічний випадок, у якому застосовано мультидисциплінарний підхід за участю ортопеда-стоматолога, невролога, епілептолога та нейрохірурга. У пацієнтки спостерігалася больова дисфункція СНЩС, симптоми якої тимчасово зменшувалися після шинної терапії, але згодом відновилися. Додаткове обстеження виявило менінгіому, після хірургічного лікування якої симптоматика повністю зникла на фоні продовження використання оклюзійної капи. Цей випадок підкреслює важливість диференційної діагностики больового синдрому СНЩС та необхідність комплексного підходу до оцінки таких пацієнтів.

**Ключові слова:** дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, менінгіома, клінічний випадок.

UDC 616.716.4:616-006.328-071-085

*М. А. Korostashova, K. A. Taryanik, A. I. Pankevych, A. M. Hohol, I. A. Kolisnyk, V. M. Novikov*

### SYNERGISM OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION AND MENINGIOMA. DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGES

*Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine*

**The aim of the study is** to demonstrate the complexity of differential diagnosis and the need for a multidisciplinary approach for accurate identification of pathology and selection of effective treatment tactics. A clinical case of an atypical course of temporomandibular joint dysfunction in patients with a meningioma, the manifestations of which overlapped with the symptoms of the underlying disease, is described.

**Materials and methods.** A multidisciplinary approach was applied in managing the patient with atypical facial pain, involving gnathologists, neurologists, epileptologist and neurosurgeons.

**Results.** Temporomandibular joint dysfunction (TMD) is commonly associated with occlusal, muscular, and psycho-emotional factors. However, in some cases, it may indicate concomitant pathologies.

A female patient with persistent temporomandibular pain initially experienced symptom relief with splint therapy. However, the pain recurred despite ongoing treatment. Additional neurological evaluation and MRI revealed the presence of a meningioma. The patient underwent surgical tumor removal. Following meningioma resection, the patient's TMD symptoms completely resolved, suggesting a secondary origin of the dysfunction. This case underlines the complex and multifactorial nature of TMD and the necessity of differential diagnosis in persistent or atypical cases. TMD can sometimes be an early sign of severe neurological conditions. This case emphasizes the importance of interdisciplinary collaboration between dentists, neurologists, and radiologists in cases of chronic or treatment-resistant temporomandibular disorders. Early diagnosis of concomitant conditions can significantly improve patient outcomes.

**Keywords:** temporomandibular joint dysfunction, meningioma, clinical case.

#### Вступ

Діагностика дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба (ДСНЩС) є непростим завданням через можливість її поєднання з іншими патологіями. Мультидисциплінарний підхід є ефективним методом діагностики і лікування ДСНЩС [1]. Диференційна діа-

гностика дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба передбачає виключення інших патологій, які можуть мати схожу клінічну картину, адже патології ЛОР-органів, ревматичні захворювання, неврологічні проблеми та інші стани можуть ускладнювати діагностику для клініцистів [2]. Тому диференційна діагностика ДСНЩС складна в практичній охороні здоров'я.

Окрему увагу слід приділити синдрому Костена, який є однією з форм ДСНЩС та характеризується болем у ділянці скронево-нижньощелепного суглоба з іррадіацією у вуха, скроню, головним болем, шумом

© М. А. Коросташова, К. А. Таряник, А. І. Панькевич та ін., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



у вухах, запамороченням та порушенням слуху [3]. Цей синдром нерідко імітує неврологічні або отоларингологічні патології, що може ускладнювати постановку правильного діагнозу.

Крім місцевих причин виникнення дисфункції, можуть приєднуватися й інші фактори системного характеру. Не менш значущим може бути зв'язок із неврологічними та психоемоційними факторами, зокрема стресом та порушеннями циркадного ритму, що описано в літературі [4]. Крім того, порушення в регуляції мелатонінових рецепторів можуть впливати на больову чутливість та емоційний стан пацієнтів із хронічними болями [5]. Оксидативний стрес і запальні процеси відіграють важливу роль у розвитку патологій кісткової та сполучної тканини, що також може мати значення у формуванні симптоматики ДСНЩС [6].

Клінічна картина захворювання досить підступна і часто може нагадувати перебіг інших процесів. Такі неврологічні симптоми, як біль у ділянці суглоба, іррадіація болю у вухо, скроню, головний біль, дуже схожі на прояви дисфункції. Крім того, проблеми зі слухом і відчуття закладеності у вусі часто спонукають пацієнта звернутися до оториноларинголога.

Тому наявність такої варіації симптомів спонукає лікаря до діагностики ДСНЩС. Зазвичай результати МРТ СНЩС підтверджують діагноз ДСНЩС, після чого розпочинається лікування. Одним із основних методів лікування є використання кап з жорстким базисом, які сприяють розвантаженню суглоба шляхом зниження патологічного тону м'язів жувальної групи і у результаті зменшення больового симптому [7].

Клінічний випадок, описаний у цій статті, вимагав розширеного діагностичного пошуку через неефективність стандартного підходу до лікування дисфункції СНЩС. У пацієнтки спостерігалися стійкі неврологічні симптоми, що не зникли після використання капи. В результаті пошуку причини було виявлено рідкісний клінічний випадок, що потребував зміни діагностичної та лікувальної тактики.

**Мета роботи** – продемонструвати складність диференційної діагностики та необхідність мультидисциплінарного підходу для точної ідентифікації патології та вибору ефективної тактики лікування на прикладі розбору клінічного випадку нетипового перебігу дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба у пацієнтки з менінгіомою, прояви якої накладалися на симптоми основного захворювання.

### Матеріали та методи дослідження

Робота є фрагментом комплексної ініціативної теми кафедри пропедевтики хірургічної стоматології Полтавського державного медичного університету «Обґрунтування та впровадження аспектів комплексного лікування функціональних порушень з удосконаленням технологій оперативних втручань при захворюваннях щелепно-лицевої ділянки» (номер державної реєстрації 0120U105551).

Це дослідження відповідає Правилам гуманного поводження з пацієнтами відповідно до вимог Декларації Всесвітньої медичної асоціації Токіо, міжнародних рекомендацій Гельсінської декларації з прав

людини, Конвенції з прав людини та біомедицини Ради Європи [8], законів України, наказів МОЗ України та вимог Кодексу етики лікаря України. Пацієнтка надала інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідженні представлений мультидисциплінарний підхід до лікування пацієнтки Ж., 41 рік, з нетиповим болем в обличчі. Пацієнтка була оглянута спеціалістами: ортопедом-стоматологом, неврологом, епілептологом та нейрохірургом. Термін спостереження – із січня 2024 року по лютий 2025 року. Оцінювалася динаміка симптомів до і після хірургічного втручання та ефективність ортопедичного лікування в післяопераційний період.

Крім клінічного обстеження, були використані інструментальні методи дослідження: МРТ СНЩС на апараті Siemens Magnetom Avanto, Німеччина, 1,5 Тесла; МРТ головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням на апараті Siemens Magnetom Avanto Fit, Німеччина, 1,5 Тесла; електроенцефалографія (ЕЕГ).

У процесі ортопедичного лікування було виготовлено капу з жорстким базисом на верхню щелепу, а згодом – м'яку еластичну капу на нижню щелепу. Їхня ефективність оцінювалася клінічно. Крім апаратного лікування, пацієнтка отримувала медикаментозну терапію, а також було виконано хірургічне втручання з видаленням менінгіоми.

### Результати дослідження та їх обговорення

**Клінічний випадок.** Пацієнтка Ж., 41 рік, звернулася до ортопеда-стоматолога зі скаргами на тривалий больовий синдром у ділянці лівого скронево-нижньощелепного суглоба з іррадіацією у скроню, оніміння лівої половини тіла, неможливість спати на лівому боці, а також підвищену чутливість суглоба до холоду та стресових факторів. Больовий синдром посилювався під час фізичних навантажень; під впливом високої температури повітря; характер болю з лівого боку став інтенсивнішим після відновлення жувальної групи зубів композитними матеріалами.

**Анамнез захворювання.** Пацієнтка повідомила про перші прояви ще у віці 12–13 років, які супроводжувалися епізодами втрати свідомості та були визначені як неврологічні. Протягом 2008–2022 років дотримувалася дієти з обмеженим вмістом білка. За її словами, тимчасове поліпшення неврологічного стану спостерігалось після вживання курячого бульйону. У 2014 році у зв'язку з військовими діями пацієнтка змушена була виїхати з окупованої області України, що спричинило тривалий стресовий вплив. У 2022 році відзначалось значне погіршення стану, пацієнтка почала втрачати свідомість, мала судомну готовність (за даними електроенцефалографічного дослідження). Такий стан пов'язує з психо-емоційним напруженням та інтенсивними фізичними навантаженнями у спортзалі. Було з'ясовано, що з вересня 2023 року лікувалася у стоматолога з приводу карієсу, що теж могло стати тригером, позаяк у грудні 2023 року з'явилися болі у ділянці верхньої, а потім і нижньої щелепи зліва.

До звернення пацієнтка приймала такі медикаментозні препарати: анальгетики, вітаміни групи В, анти-

депресанти. Лікування тимчасово полегшувало патологічні симптоми.

*Анамнез життя.* Пацієнтка відзначає себорейний дерматит та алергічний сезонний риніт.

Було проведене МРТ СНЩС з метою виявлення внутрішньосуглобових патологій (рис. 1).

На основі клінічних та МРТ-досліджень встановлений діагноз, що відповідає критеріям DC/TMD (Axis I): міофасціальний біль у лівій жувальній мускулатурі, дискове зміщення без редукції та без обмеження відкривання рота, дегенеративний суглобовий розлад (сплощення суглобової головки).

Пацієнтці виготовлено капу Michigan-splint (рис. 2), сумісно з лікарем-терапевтом рекомендовано не приймати високі дози знеболюючих.

Перебіг захворювання та лікування після застосування шинної терапії 2024–2025 рр.

Деякі місяці після використання оклюзійної капи (лютий – квітень 2024 року).

1. Загострився больовий синдром, посилилися неврологічні прояви (оніміння в обличчі). Скерована на консультацію до невролога з метою виключення невралгії трійчастого нерву.

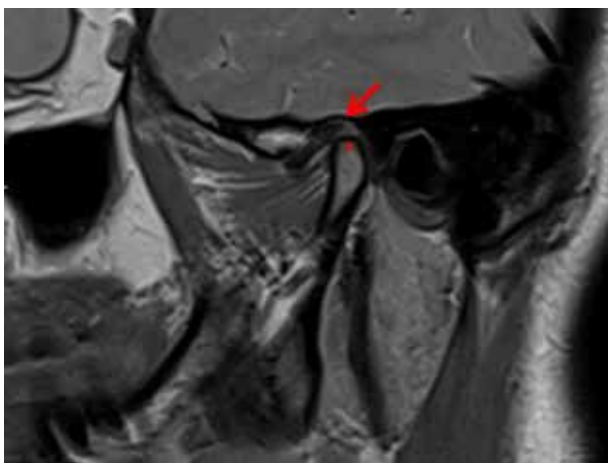
2. Міждисциплінарний підхід до діагностики та лікування спільно із неврологом, нейрохірургом, епілептологом та ортопедом-стоматологом (квітень – серпень 2024 рр.).

Лікування.

Зі сторони ортопеда-стоматолога: додаткове стоматологічне втручання – корекція оклюзії шляхом усунення суперконтактів у пломбах, що тимчасово полегшили біль. Виготовлення альтернативної м'якої капи на нижню щелепу.

Зі сторони невролога: даних про невралгію трійчастого нерва на момент огляду не встановлено. Корекція медикаментозного лікування із застосуванням прегаблінів та антидепресантів (дулоксетин).

Проводилося МРТ головного мозку та шийного відділу хребта, функціональна рентгенографія шийного відділу хребта. Після виключення невралгії



**Рис. 1.** МРТ лівого СНЩС при закритому роті пацієнтки Ж., 41 р. Стрілкою позначено переднє зміщення суглобового диска. Зірочкою позначена ділянка сплощеності суглобової головки



**Рис. 2.** Капа Michigan-splint пацієнтки Ж., 41 р.

пацієнтка продовжувала лікування у ортопеда-стоматолога, приймаючи симптоматичну терапію – антиконвульсанти (до 4-х разів на день), антидепресанти та нестероїдні протизапальні препарати, стан покращувався на деякий час.

На фоні стійкого больового синдрому з іррадіацією у щелепу та ліве вухо у травні 2024 року пацієнтка повторно направлена на МРТ головного мозку з прицільним оглядом внутрішнього вуха. Висновок: МР ознаки екстрааксіального оболонкового утворення лівої тім'яної ділянки розмірами 44\*39\*40 мм, локальне зміщення серпа мозку на 4 мм праворуч, із компресією речовини головного мозку. Пацієнтка оглянута неврологом, нейрохірургом, проведено ЕЕГ: пароксизмальна активність у вигляді гострих хвиль у тім'яно-потиличній області, рекомендовано оперативне лікування.

За період підготовки до операції біль став нестерпним, наростало оніміння обличчя (щоки), від болу почала втрачати свідомість, прийом антиконвульсантів до 8 таблеток на добу.

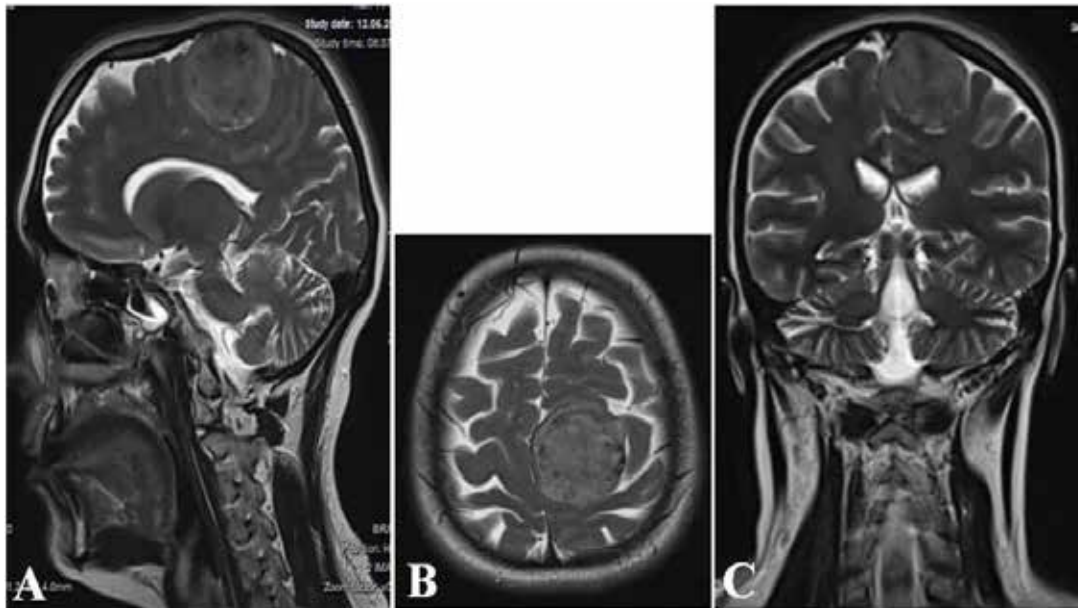
Проведено повторно МРТ головного мозку з внутрішньовенним підсиленням, підтверджено МР-ознаки екстрааксіального оболонкового утворення лівої тім'яної ділянки (менінгіоми) з компресією прилеглої речовини головного мозку, що накопичує контрастну речовину (рис. 3).

3. Післяопераційний період (серпень 2024 р. – січень 2025 р.).

У серпні 2024 року проведено тотальне видалення позамозкового об'ємного утворення лівої тім'яної ділянки. Гістологічне висновок: менінготеліальна менінгіома, Grade I.

На КТ головного мозку на наступний день після оперативного лікування діагностовано: пневмоцефалію, конвексально зліва – кістоподібну енцефаломаліацію. Даних про оклюзійну гідроцефалію не виявлено. Ускладнення відсутні.

Після хірургічного видалення менінгіоми у пацієнтки спостерігалось значне погіршення неврологічного стану, що проявлялося слабкістю в правій половині тіла, неможливістю виконувати дрібні моторні рухи правою рукою. У вересні 2024 року діагностовано правобічний геміпарез, що потребував подальшого неврологічно-нейрохірургічного дообстеження та втручання. Проведено дренуючу операцію, що сприяло зменшенню набряку та покращенню стану.



**Рис. 3. МРТ головного мозку з контрастуванням**  
**А – сагітальна проєкція; В – аксіальна проєкція; С – фронтальна проєкція**

Для запобігання розвитку післяопераційного набряку головного мозку було призначено кортикостероїдну терапію (дексаметазон) за схемою: 5 днів – тричі на добу, 5 днів – двічі на добу, 5 днів – один раз на добу. Однак, як з'ясувалося пізніше, пацієнтка не дотримувалася рекомендованого режиму прийому препарату, що призводило до періодичних загострень.

#### 4. Реабілітація. Початок 2025 року.

У січні 2025 року пацієнтка перенесла перший у житті епілептичний напад. Ознак продовженого росту пухлини не виявлено. На ЕЕГ встановлено пароксизмальну епілептиформну активність у центральнотім'яно-потиличній ділянці, переважно зліва, у вигляді гострих хвиль. Враховуючи зміни на ЕЕГ, консультувана епілептологом, встановлено діагноз: структурна епілепсія з фокальними джексоновськими сенсо-моторними правобічними нападами з вторинною генералізацією. Пацієнтці призначено протисудомну терапію: левітірацетам 500 мг 2 рази на день. Останній контакт з пацієнткою був у лютому 2025 року, напади відсутні, антиконвульсанти продовжує приймати.

Контроль у ортопеда-стоматолога: пацієнтка відзначає неефективність застосування м'якої капи, тому це змусило повернутися до застосування капи з жорстким базисом. Зі слів пацієнтки, саме капа Michigan-splint покращила стан суглоба. На той момент користується апаратом до 3 годин на добу. Крім того, пацієнтка помітила покращення стану суглоба у разі зміни положення язика (трохи вище до піднебіння).

Менінгіома є найпоширенішою первинною пухлиною центральної нервової системи, на яку припадає приблизно 50% усіх доброякісних пухлин головного мозку [9]. Доброякісні менінгіоми є найпоширенішим типом первинних незлоякісних пухлин головного мозку, становлячи 39,7% усіх внутрішньочерепних новоутворень та 55,4% серед незлоякісних пухлин [10].

Менінгіома та її типи походять з арахноїдальної оболонки. Здебільшого це доброякісна позамозкова пухлина, яка може виникати в будь-якій ділянці.

Залежно від типу клітин менінгіома поділяється на кілька підтипів ("grade"): Grade I – це доброякісні пухлини, що ростуть відносно повільно, трапляються найчастіше. Чим більший вік пацієнта, тим повільніше вони ростуть. Grade II – атипові менінгіоми. Відрізняються швидким ростом та схильністю до інвазії (обростання важливих судин, нервів та руйнуванням кісток черепа). Grade III – рідкісні менінгіоми, їх називають анапластичними, належать до злоякісних новоутворень та потребують обов'язкового використання променевої терапії. Визначення типу пухлини та ступеня її злоякісності можливе виключно завдяки патогістологічному та імуногістохімічному дослідженню тканини пухлини після її видалення.

Важливим фактором є також розмір пухлини. Чим більше новоутворення, тим складніше його хірургічне лікування. Особливо це стосується базальних менінгіом. Збільшуючись у розмірах, пухлина починає спочатку тиснути на стовбур мозку, а вже потім зміщувати його в протилежну сторону, викликаючи порушення кровообігу. Чим більша пухлина, тим більша ймовірність травматизації життєво важливих судин і черепних нервів.

Безсимптомні та повільно зростаючі менінгіоми зазвичай лікуються за допомогою спостереження разом із рутинною візуалізацією [11]. Однак для швидкозростаючих пухлин, великих пухлин або пацієнтів із симптомами хірургічне втручання залишається найоптимальнішим варіантом лікування.

Однак ускладнення і наслідки лікування дуже відмінні, за даними різних досліджень та в різних групах пацієнтів [12]. І якщо наслідки та результати хірургічного лікування в ранній післяопераційний період добре

вивчені, то віддалені результати хірургічного лікування потребують більш детального дослідження [13].

Диференційна діагностика між ДСНЩС та внутрішньочерепними пухлинами, такими як менінгіома, є складною через схожість клінічних проявів. Основною відмінністю, яку ми помітили під час первинного опитування пацієнтки, є наявність неврологічної симптоматики (оніміння), що частіше трапляється у разі менінгіоми.

Важливість мультидисциплінарного підходу підкреслюють випадки, коли стандартне лікування ДСНЩС не дає ефекту і потребує подальшої діагностики. Референтний біль є важливим механізмом, який пояснює можливе маскування менінгіоми під ДСНЩС, що підтверджується даними G. Har-El et al. (1987) [14]. Аналогічно у випадку F. Koumouira et al. (2000) пацієнтка мала біль у СНЩС, але лише МРТ головного мозку дозволила встановити правильний діагноз [15].

Подібний клінічний випадок описано в Region 11 Medical Journal (2019), де пацієнт також мав симптоматику дисфункції СНЩС на тлі менінгіоми [16]. Детальний аналіз МРТ головного мозку та СНЩС дозволив не лише виявити менінгіому, а й оцінити структурні зміни у суглобі, що могло впливати на перебіг симптоматики.

Судоми після хірургічного видалення менінгіоми є добре задокументованим явищем [17; 18]. У нашій пацієнтки їх виникнення, ймовірно, було пов'язане з недотриманням протинабрякової терапії, що призвело до повторних епізодів набряку, компресії мозкової тканини та вторинного підвищення нейрональної збудливості. Згодом стан нормалізувався, що може свідчити про ефективність реабілітаційної терапії та призначеного протиепілептичного лікування.

Зміна ефективності прегабаліну до та після видалення менінгіоми може бути пояснена впливом пухлини на нейрональну збудливість та больову модуляцію. Ймовірно, пухлина змінювала сприйняття та фармакокінетику препарату, що призводило до його низької ефективності. Після видалення менінгіоми відновлення нормальної нейрональної функції могло спричинити підвищену чутливість до препарату та розвиток побічних ефектів. Подібний ефект спостерігався у випадку, де після видалення внутрішньочерепного новоутворення змінювалася реакція організму на карбамазепін (Тегретол), що призводило до необхідності корекції терапії [16]. Тому слід врахувати, що пухлинні утворення можуть впливати на чутливість до нейротропних препаратів у післяопераційному періоді.

Для діагностики ДСНЩС у цієї пацієнтки було використано критерії DC/TMD (Axis I), оскільки цей підхід дозволяє об'єктивно оцінити структурні та функціональні порушення суглоба [19]. На основі клінічного обстеження та результатів МРТ СНЩС дозволило чітко визначити суглобові зміни та спланувати відповідне лікування.

Одним із основних методів лікування ДСНЩС є використання оклюзійних кап із жорстким базисом,

що сприяють розвантаженню суглоба та нормалізації м'язового тону. У цьому випадку пацієнтка спочатку відзначала позитивний ефект жорсткої капи (Michigan-splint), однак згодом симптоми болі поверталися, що вимагало подальшого розширення діагностичного пошуку. Альтернативний варіант – м'яка капа – не була ефективною, оскільки не забезпечувала стабілізацію суглоба і спричиняла напруження жувальних м'язів. Це підтверджує необхідність індивідуального підходу до вибору ортопедичного лікування, особливо у пацієнтів із поєднаною патологією, як у даному випадку.

Відповідно до результатів дослідження [20], яке демонструє значну взаємозалежність між типом прикусу та патологічними змінами краніофасіальної області, наші спостереження підкреслюють важливість ретельної оцінки у разі патогенетичного підходу до СНЩС. Наявність менінгіоми могла впливати на сприйняття больових сигналів та ефективність лікування, що також підкреслює важливість комплексного підходу в діагностиці ДСНЩС, включаючи не лише стоматологічне, а й неврологічне обстеження. Подібно до експериментальних даних, які вказують на роль запальних медіаторів у разі ДСНЩС, зокрема, підвищення концентрації С-реактивного білка та ІЛ-6 у сироватці під час індукованого запалення СНЩС.

Цікавим клінічним спостереженням у цьому випадку стало покращення стану СНЩС у пацієнтки у разі зміни положення язика ближче до піднебіння. Хоча подібні механізми не були широко описані в науковій літературі, можна припустити, що це явище може бути пов'язане з адаптаційною здатністю СНЩС до змін, спричинених лікувальним ефектом шинної терапії.

### Висновки

Представлений клінічний випадок демонструє складність диференційної діагностики у разі болі у ділянці СНЩС, особливо у разі супутньої неврологічної симптоматики. Початкова інтерпретація симптомів як проявів ДСНЩС призвела до частково ефективного ортопедичного лікування, однак згодом виявилось, що первинна симптоматика була зумовлена внутрішньочерепною патологією – менінгіою.

Клінічний випадок підкреслює необхідність мультидисциплінарного підходу до діагностики у разі атипового або резистентного до лікування перебігу захворювання. Спільна робота стоматолога, невролога, епілептолога та нейрохірурга дозволила точно встановити діагноз та вибрати ефективну тактику лікування, яка включала хірургічне втручання та подальший стоматологічний супровід.

Таким чином, своєчасне залучення суміжних спеціалістів та розширена діагностика є вирішальними у випадках, коли клінічна картина виходить за межі типової дисфункції СНЩС. Такий підхід дозволяє не лише уникнути помилок, але й зберегти здоров'я та якість життя пацієнта.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Garrigós-Pedron M, Elizagaray-García I, Domínguez-Gordillo AA, Del-Castillo-Pardo-de-Vera JL, Gil-Martínez A. Temporomandibular disorders: improving outcomes using a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc.* 2019 Sep 3;12:733–747. doi: 10.2147/JMDH.S178507.
2. Stepan L, Shaw CL, Oue S. Temporomandibular disorder in otolaryngology: systematic review. *J Laryngol Otol.* 2017;131(S1):S50–S56. doi: 10.1017/S0022215116009191.
3. Jaber M, Khalid A, Gamal A, Faisal R, Mathew A, Ingafou M. A comparative study of condylar bone pathology in patients with and without temporomandibular joint disorders using orthopantomography. *J Clin Med.* 2023 Sep 6;12(18):5802. doi: 10.3390/jcm12185802.
4. Boiko DI, Skrypnikov AM, Shkodina AD, Hasan MM, Ashraf GM, Rahman MH. Circadian rhythm disorder and anxiety as mental health complications in post-COVID-19. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022;29(19):28062–28069. doi: 10.1007/s11356-021-18384-4.
5. Boiko DI, Shkodina AD, Hasan MM, et al. Melatonergic receptors (Mt1/Mt2) as a potential additional target of novel drugs for depression. *Neurochem Res.* 2022;47(10):2909–2924. doi:10.1007/s11064-022-03646-5.
6. Yelins'ka AM, Akimov OY, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr Biochem J.* 2019;91(1):80–85. doi: 10.15407/ubj91.01.080.
7. Pihut M, Gorecka M, Ceranowicz P, Wieckiewicz M. The efficiency of anterior repositioning splints in the management of pain related to temporomandibular joint disc displacement with reduction. *Pain Res Manag.* 2018 Feb 21;2018:9089286. doi: 10.1155/2018/9089286.
8. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
9. Zeng L, Liang P, Jiao J, Chen J, Lei T. Will an Asymptomatic Meningioma Grow or Not Grow? A Meta-analysis. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2015;76(5):341–347. doi: 10.1055/s-0034-1543959.
10. Konakh VM, Komarova TM. Features of destructive and inflammatory processes of the anterior surface of the eye in patients after removal of cerebellopontine angle tumors. *Odesa Medical Journal.* 2024;5(190)46–50. (In Ukrainian). doi: 10.32782/2226-2008-2024-4-8.
11. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg.* 2015;122(1):4–23. doi: 10.3171/2014.7.JNS131644.
12. Sanai N, Polley MY, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *J Neurosurg.* 2010;112(1):1–9. doi: 10.3171/2009.6.JNS0952.
13. Alruwaili AA, De Jesus O. Meningioma. [Updated 2023 Aug 23]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560538/>.
14. Har-El G, Calderon S, Sandbank J. Angioblastic meningioma presenting as a pain in the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987;45(4):338–340. doi: 10.1016/0278-2391(87)90356-9.
15. Koumoura F, Contoes N. Meningioma manifested as temporomandibular joint disorder: a case report. *Int Dent J.* 2000;50(2):109–111. doi: 10.1002/j.1875-595x.2000.tb00808.x.
16. Chukiattiman K. The Temporomandibular Joint Disorder (TMD) with atypical odontalgia as the consequence of the intracranial tumor: a case report. *Region 11 Medical Journal.* 2019;33(3):529–540. (In Thai). Available from: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/Reg11MedJ/article/view/216966>.
17. Englot DJ, Magill ST, Han SJ, Chang EF, Berger MS, McDermott MW. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2016;124(6):1552–1561. doi: 10.3171/2015.4.JNS142742.
18. Kalladka M, Al Obaidi N, Babu LKT, Maloth S, Khan J. Medial sphenoid wing parasellar meningioma masquerading as temporomandibular joint disorder: A case report. *J Am Dent Assoc.* 2020;151(3):210–215. doi:10.1016/j.adaj.2020.01.016.
19. Minervini G, Marrapodi MM, Siurkel Y, Ciccì M, Ronsivalle V. Accuracy of temporomandibular disorders diagnosis evaluated through the diagnostic criteria for temporomandibular disorder (DC/TMD) Axis II compared to the Axis I evaluations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2024;24(1):299. doi: 10.1186/s12903-024-03983-7.
20. Vyzhenko Y, Kuroiedova V, Vyzhenko H, Makarova O, Stasiuk O. The relationship between malocclusion and craniofacial profile pathology. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2025;13(1):274–284. doi: 10.21272/eumj.2025;13(1):274-284.

Надійшла до редакції 29.05.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування [m.korostashova@pdmi.edu.ua](mailto:m.korostashova@pdmi.edu.ua)

UDC 615.1:546.284'161-32:547.82:544.16

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-6-15>

V. O. Gelmboldt<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>  
L. M. Ognichenko<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3344-6119>  
T. A. Sidelnykova<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0002-8339-1096>  
I. O. Shyshkin<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-5662-6374>  
V. E. Kuz'min<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2753-0453>

## ANALYSIS OF THE STRUCTURE INFLUENCE OF AMMONIUM HEXAFLUOROSILICATES ON THEIR ANTI-CARIES ACTIVITY

<sup>1</sup>Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

<sup>2</sup>O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odesa, Ukraine

UDC 615.1:546.284'161-32:547.82:544.16

V. O. Gelmboldt<sup>1</sup>, L. M. Ognichenko<sup>2</sup>, T. A. Sidelnykova<sup>2</sup>, I. O. Shyshkin<sup>1</sup>, V. E. Kuz'min<sup>2</sup>

### ANALYSIS OF THE STRUCTURE INFLUENCE OF AMMONIUM HEXAFLUOROSILICATES ON THEIR ANTI-CARIES ACTIVITY

<sup>1</sup>Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine;

<sup>2</sup>O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odesa, Ukraine

Currently, ammonium hexafluorosilicates (AHFS) are being studied as promising new type of fluorine-containing agents, which, due to their specific mechanism of anti-caries action, have some advantages compared to known fluoride preparations.

**The aim of this study** was to identify, on the basis of the developed QSAR models, the main structural factors of AHFS molecules that determine their anti-caries activity, in particular, caries preventive efficacy and mineralization index.

**Materials and methods.** A training set consisting of 22 AHFS with cations of different types was formed for build QSAR models. SiRMS approach based on the simplex representation of the molecular structure was used for calculate structural descriptors. The calculation of descriptors was carried out at the 2D level of molecular structure modeling. In this case, the molecule is represented by a structural formula, taking into account the connectivity of atoms in the simplex, the type of atoms and the nature of the bond (single, double, triple, aromatic). It should be noted that the structural parameters were calculated only for organic cations (ammonium fragments), since the anion was always the same – SiF<sub>6</sub><sup>2-</sup>.

**Results.** 3423 structural descriptors were calculated for each compound. Adequate QSAR PLS models were developed for the caries prevention efficacy and mineralization index of the studied salts. A randomization procedure (*Y-Scrambling*) was used to confirm the non-randomness of the developed QSAR models. An analysis of the relative contributions of different types of descriptors to the calculated values of the studied properties was performed.

**Conclusions.** As a result of the structural interpretation of the constructed QSAR models' information was obtained regarding the direction of modification of the structures of ammonium hexafluorosilicates to create more effective and promising caries prophylactic agents. Using molecular design, it was possible to construct a new molecule in which a certain balance of the influence of structural factors provides higher values of anti-caries activity characteristics than in the molecules of the training set.

**Keywords:** anti-caries agents, caries prevention efficacy, mineralization index, SiRMS – simplex representation of molecular structure, QSAR.

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82:544.16

В. О. Гельмбольдт<sup>1</sup>, Л. М. Огніченко<sup>2</sup>, Т. А. Сідельникова<sup>2</sup>, І. О. Шишкін<sup>1</sup>, В. Є. Кузьмін<sup>2</sup>

### АНАЛІЗ ВПЛИВУ БУДОВИ АМОНІЄВИХ ГЕКСАФТОРОСИЛІКАТІВ НА ЇХ АНТИКАРІЄСНУ АКТИВНІСТЬ

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

<sup>2</sup>Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського Національної академії наук України, Одеса, Україна

Мета роботи – на основі розроблених QSAR моделей виявити основні структурні чинники молекул амонієвих гексафторосилікатів (АГФС), що визначають їх антикарієсну активність, зокрема карієс-профілактичну ефективність (КПЕ) і мінералізуючий індекс (МІ). Об'єктом дослідження була вибірка з 22 АГФС. Використовуючи 2D-симплексний підхід, побудовано адекватні QSAR PLS-моделі для КПЕ і МІ досліджуваних солей. Проведено аналіз відносних внесків різних типів дескрипторів

© V. O. Gelmboldt, L. M. Ognichenko, T. A. Sidelnykova et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



у розрахункові величини досліджуваних властивостей. У результаті структурної інтерпретації побудованих QSAR моделей одержано інформацію щодо напрямку модифікації структур амонієвих гексафторосилікатів для створення більш ефективних та перспективних антикарієсних агентів. За допомогою молекулярного дизайну сконструйовано нову молекулу, у якій певний баланс впливу структурних чинників забезпечує більші значення показників антикарієсної активності, ніж у молекул навчальної вибірки.

**Ключові слова:** антикарієсні агенти, карієс-профілактична ефективність, мінералізуючий індекс, SiRMS – симплексне представлення молекулярної структури, QSAR.

### Introduction

As is well known, the so-called “fluoride revolution” [1], that is the widespread implementation of fluoride-based caries prevention methods at municipal and regional levels, the introduction of new fluoride materials and their application technologies in dental practice [2–4], and the elucidation of the mechanisms of the anti-caries action of fluorides [5–7], has led to significant improvements in the dental health status of populations in many countries worldwide. Despite ongoing active research on non-fluoride anti-caries agents (including antibacterial peptides, for example [8], silver nanoparticles [9; 10]), fluoride preparations continue to dominate caries treatment and prevention for caries. Moreover, interest from researchers and clinicians in this type of therapeutic agents has not diminished even after more than 100 years since their discovery [11]. Currently, ammonium hexafluorosilicates (AHFS) [12; 13] are being investigated as promising new fluoride-containing agents. Due to their specific mechanisms of anti-caries action, these compounds possess certain advantages compared to conventional fluoride preparations. It should be noted that both attempts to interpret existing research

results on the anti-caries activity of AHFS and predictions of the anti-caries characteristics for new compounds in this series encounter certain difficulties. In this context, studies aimed at identifying relationships between anti-caries activity indicators and the structural characteristics of AHFS using the QSAR formalism undoubtedly represent a valuable and promising research direction.

**The aim of the study** was to identify, based on the developed QSAR models, the main structural factors of AHFS molecules that determine their anti-caries activity, in particular, caries preventive efficacy (CPE, %) and mineralization index (MI) [14; 15].

### Materials and Methods

The dataset used for developing the QSAR models consisted of 22 AHFS with cations of various types, including 15 salts of N-containing heterocyclic cations and 7 arylammonium salts. The properties under study were caries prevention efficacy (CPE) and mineralization index (MI) of the above salts. The structures of the AHFS used in this study, along with their corresponding property values [12, 14, 16] are listed in Table 1.

Table 1

Structures and anti-caries characteristics of AHFS

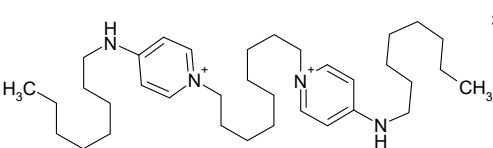
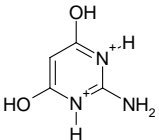
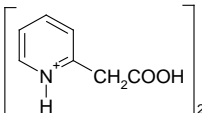
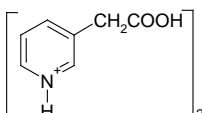
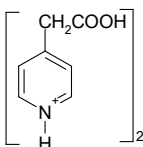
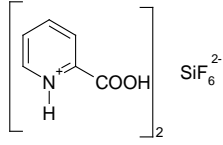
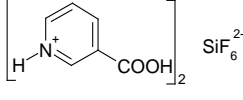
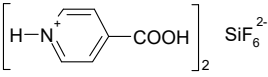
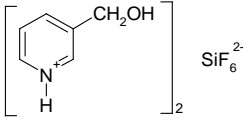
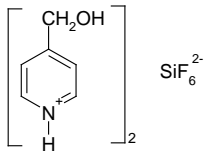
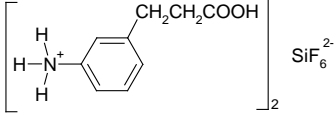
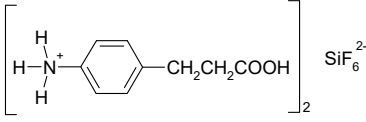
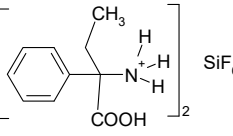
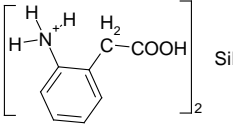
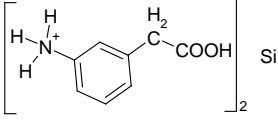
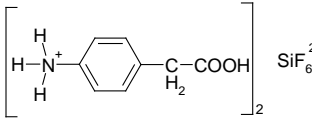
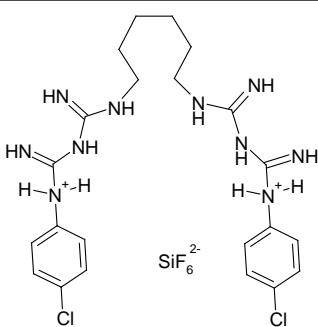
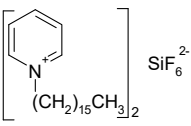
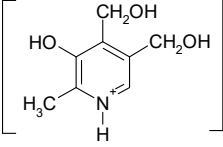
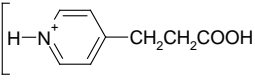
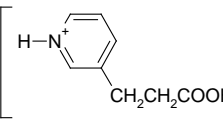
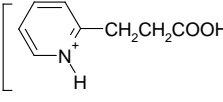
№	Structure of hexafluorosilicate	CPE, %	MI
1		36.4	27.8
2		45.5	39.2
3		6.8	84.6
4		11.4	76.1
5		45.5	50.5

Table 1

6		35.7	45.5
7		37.6	35
8		39.9	33
9		31.7	95.6
10		41.5	105.2
11		23.7	15.1
12		38.5	15.4
13		26.3	16.1
14		28.6	112.8
15		59.5	126.3
16		64.3	123.9

17		79.2	71.5
18		79.2	96.8
19		79.2	100.5
20		39.0	69.25
21		51.2	84.76
22		41.5	74.31

At the previous stage of this study, all molecular structures of the organic cations (ammonium fragments) were modeled using the Molecular Modeling System HyperChem<sup>TM</sup><sup>1</sup>. For all investigated compounds the structural parameters were calculated using the SiRMS<sup>2</sup> approach [17], which is based on the simplex representation of the molecular structure. This approach has proven effective for solving various QSAR/QSPR tasks [17], in particular, for building QSPR models for the water solubility of similar AHFS and analyzing the influence of H-bond on their water solubility [18].

The SiRMS approach involves isolating and counting different four-atom molecular fragments (simplexes) of fixed composition and structure. In addition to four-atoms, the fragments of other sizes (two-, three- etc.) can also be calculated.

The ability to perform variants of the differentiation of simplex vertexes (atoms) is an important feature

<sup>1</sup> HyperChem<sup>TM</sup>, (2002). HyperCube, Inc. URL: <http://www.hypercubeusa.com>

<sup>2</sup> SiRMS – Simplex Representation of Molecular Structure.

of this approach. The differentiation of atoms in these simplexes is performed not only by their labels (atom symbols), but also based on the different atom properties. Different physicochemical characteristics can be used for atom differentiation in a simplex, in particular: atom partial charge, lipophilicity, electronic polarizability, van der Waals (VDW) interaction parameters, the ability to be donor/acceptor of potential H-bond, etc. The details of the calculation of simplex descriptors are described in [17]. The QSAR models developed in the framework of this approach are easily interpreted.

In this study the following schemes of dividing the atom properties into intervals were used in the calculation of simplex descriptors:

- electronegativity (en):  $A < 2.19 \leq B < 2.5 \leq C < 3 \leq D$ ;
- electronic refraction (rf):  $A < 1.5 \leq B < 3 \leq C < 8 \leq D$ ;
- atomic charge (chg):  $A < -0.13 \leq B < -0.02 \leq C < 0.09 \leq D < 0.19 \leq E < 0.30 \leq F < 0.41 \leq G$ ;
- lipophilicity (lip):  $A < -1.51 \leq B < -0.96 \leq C < -0.42 \leq D < 0.13 \leq E < 0.68 \leq F < 1.23 \leq G$ ;
- VDW attraction (attr):  $A < 50 \leq B < 100 \leq C < 250 \leq D < 400 \leq E < 650 \leq F < 2000 \leq G$ ;

VDW repulsion (rep):  $A < 20.000 \leq B < 32.000 \leq C < 50.000 \leq D < 100.000 \leq E$ .

All atoms corresponding to simplex vertices were also divided into three groups: D – donors of potential H-bond, A – acceptors of potential H-bond and I – indifferent ones.

Integral descriptors, which characterize the molecule as a whole, were used in addition to the calculated local simplex descriptors, in particular, molecular mass, molecular refraction, lipophilicity, equalized electronegativity [17].

The calculation of descriptors was carried out at the 2D level of molecular structure modeling. In this case, the molecule is represented by a structural formula, taking into account the connectivity of atoms in the simplex, the type of atoms and the nature of the bond (single, double, triple, aromatic). It should be noted that the structural parameters were calculated only for organic cations (ammonium fragments) because the anion  $\text{SiF}_6^{2-}$  was the same in all cases. All values of structural parameters were multiplied by a coefficient (1 or 2) depending on the number of cations in each specific ammonium salt. Thus, a total of 3423 structural descriptors were calculated for the investigated molecules.

The relationships between calculated descriptors and investigated properties were established with the method of partial least squares (PLS) [19]. This statistical method has proven itself well for solving various QSAR/QSPR tasks.

### Research results and their discussion

To obtain PLS models, the procedures of Automatic Variable Selection (AVS) and Genetic Algorithm were used. To determine the influence of different structural factors on the CPE and MI in the construction of 2D PLS QSAR models **M1** and **M2**, respectively, all 22 studied hexafluorosilicate cations were included in the training set. Such models **M1** and **M2** are approximated. We tried to use the maximum of the available experimental information that was available to solve the interpretation problem.

At the previous stage mutually-correlated and constant parameters were eliminated and Trend Vector procedures were used to select the initial sets of descriptors for developing of PLS – models [20]. The use of these procedures reduces the count of variables by several times that allows to eliminate the “noise” from the excessive number of descriptors and to obtain more adequate models. Thus, after using the above procedures the number of most significant structural parameters for CPE was 71, and for MI – 68, respectively.

Model **M1** demonstrated the following statistical characteristics: number of latent variables  $A = 1$ , coefficient of determination  $R^2 = 0.73$ , coefficient of determination for cross-validation  $Q^2 = 0.66$ , standard error for training set  $S(\text{ws}) = 10.4$ , standard error for cross-validation  $S(\text{cv}) = 12.1$ .

The *Y-Scrambling* procedure [17] was used to confirm the “nonrandomness” of the developed QSAR models. This procedure consists in creating models by random permutation of the property values. The statistical characteristics of such random models should be significantly lower than statistical parameters for developed real QSAR models. One hundred iterations were carried out by mixing CPE values. The models obtained

using the *Y-Scrambling* procedure had low values of  $R^2_{(Y\text{-scr})} = 0.27 \pm 0.03$  and  $Q^2_{(Y\text{-scr})} = 0.11 \pm 0.08$ , indicating the non-randomness of the established relationship between the structure of compounds and their CPE values obtained from the previous model **M1**.

Model **M2** had the following adequate statistical characteristics:  $A = 1$ ,  $R^2 = 0.84$ ,  $Q^2 = 0.76$ ,  $S(\text{ws}) = 14.4$ ,  $S(\text{cv}) = 18.6$ . As a result of using the *Y-Scrambling* procedure during 100 iterations with random shuffling of MI values, models with low values of  $R^2_{(Y\text{-scr})} = 0.20 \pm 0.03$  and  $Q^2_{(Y\text{-scr})} = 0.09 \pm 0.03$ , respectively, were constructed. The results obtained in this case also indicate the non-randomness of the relationship between the structure and mineralization index of investigated compounds obtained from the model **M2**.

It is important to emphasize that models **M1** and **M2** were used for physicochemical and structural interpretation. The structural parameters, their relative contributions, and the total value of these contributions for each atomic property separately for the developed QSAR models **M1** and **M2** to assess the relative influence of various physicochemical factors on the properties of the studied compounds are listed in Table 2. Thus, the relative contribution of simplexes in which the differentiation of vertices corresponds to the atom charges reflects the role of electrostatic factors; the relative contribution of simplexes in which the atoms are differentiated by lipophilicity reflects the role of hydrophobic factors, etc.

An analysis of the relative contributions of different types of descriptors to the calculated CPE value (Model **M1**) (Table 2) showed that electrostatics has the greatest influence, accounting for approximately 79% of the effect on the CPE of the studied compounds. The importance of these factors is evident given the ionic nature of the investigated substances. A noticeable, though somewhat smaller, contribution comes from van der Waals interactions – around 16%.

In the case of MI (Model **M2**), the most significant contribution comes from the nature of the atoms, which reflects the individuality of atoms with their full set of properties; this factor accounts for 58% of the influence. Electrostatic interactions also play a substantial role, contributing approximately 33%. Unlike CPE, MI is additionally influenced by lipophilicity, which contributes about 9%.

**A structural interpretation of the QSAR models M1 and M2 was subsequently carried out.** The relative influence on CPE and MI of certain substituents in the aromatic and heteroaromatic core (Fig. 1), substituents at the quaternary Nitrogen atom (Fig. 2), and the relative position of substituents in the aromatic (heteroaromatic) core (Fig. 3) was analyzed. The provided information clearly shows that the influence of various structural fragments on CPE and MI does not correlate with each other. Therefore, when designing new promising caries-preventive agents, if one seeks to maximize one of the two activity indicators (CPE or MI), the other becomes relatively less significant (Fig. 4).

Nevertheless, through molecular design, we succeeded in identifying a balance of structural factors influencing caries-preventive activity, such that the designed compound

Relative influence of some structural parameters on CPE (model M1) and MI (model M2)

Atom property	Model M1		Model M2	
	Descriptor	Contribution, %	Descriptor	Contribution, %
Charge	B-B B=C	15.0		18.6
	A-D C-C	14.8	E-E C-C	8.2
		13.0	-	
		11.4	-	
	B=C C-C	7.8	-	
	C=E C=E	6.6	-	
Total		68.6		26.8
Type <sup>1</sup>		5.2		20.0
				11.6
				15.9
	-			10.6
Total		5.2		58.1
Lipophilicity	-			9.2
Electronegativity	-			5.9
VDW repulsion	D-B-B •B	11.3	-	
	B-B-B •C	5.0		
Total		16.3		
Electronic refraction	A-B-A	9.9		

<sup>1</sup> Reflects the individuality of atom with its full set of properties

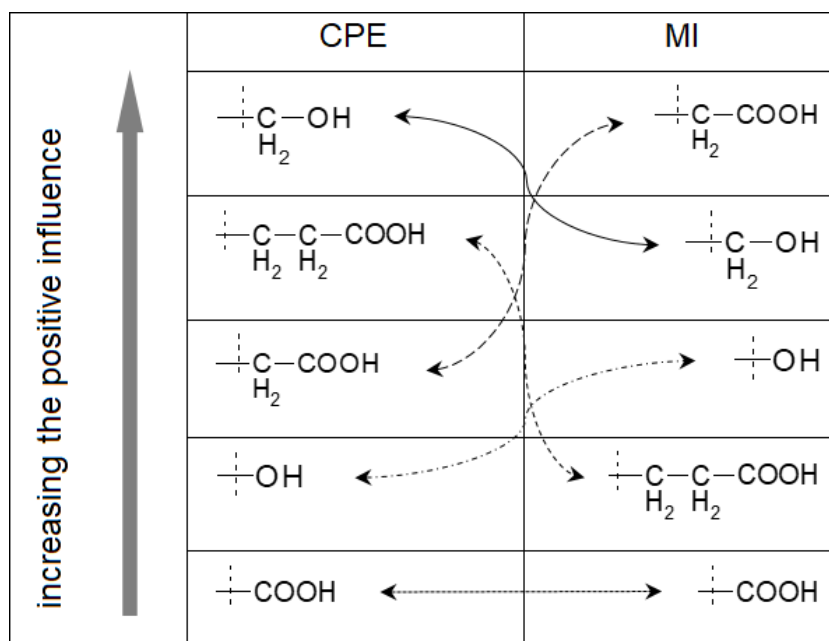


Fig. 1. Relative influence of substituents in the aromatic or heteroaromatic cation core on CPE and MI for investigated salts

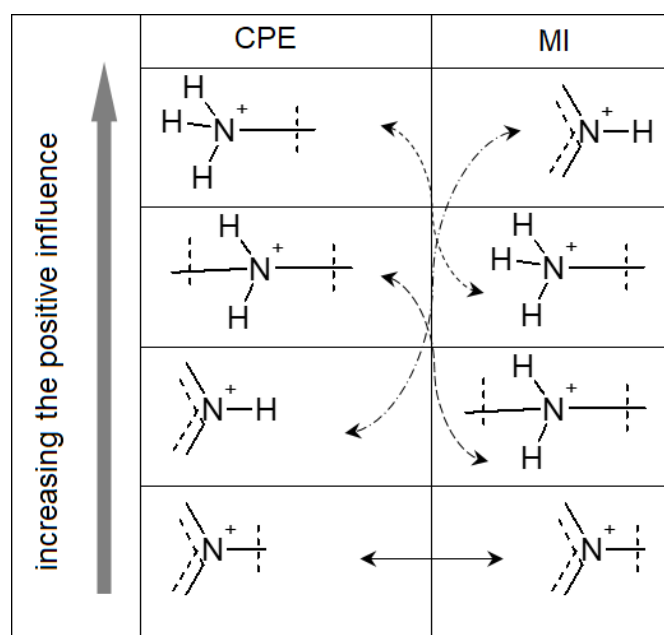


Fig. 2. The sequence of changes in the relative influence of substituents in the N<sup>+</sup>-containing fragment on CPE and MI

(see Fig. 4, B) exhibits relatively high activity with respect to both parameters.

It should be noted that, in order to assess the parameters of CPE and MI for new substances not included in the training set, QSAR models with proven predictive ability are required. In fact, it is necessary to demonstrate the adequacy of the QSAR models for test sets. For this purpose, a portion of the molecules (specifically, 20% of the total number of molecules in the dataset) is excluded from the model-building process, and the remaining molecules form the training set. After

the model is built, it is used to predict the properties of the test compounds.

Given that the full set of studied compounds is relatively small, the method used to evaluate the predictive ability of the constructed QSAR models was based on the formation of test sets using a structural dissimilarity (SD) matrix of the molecules. After calculating the descriptors for all compounds in the sets, the SD matrix was constructed. The measure of SD between molecules M and M' is the Euclidean distance between the molecules in the space of structural parameters S:






R	CPE		MI	
				
$\text{---COOH}$	$p > m > o$		$o > p = m$	
$\text{---C-OH}$ $\text{H}_2$	$p > m$		$p = m$	
				
$\text{---C-COOH}$ $\text{H}_2$	$p > m > o$	$p > m > o$	$m > o > p$	$p > m = o$
$\text{---C-C-COOH}$ $\text{H}_2 \quad \text{H}_2$	$p > m > o$	$p > m$	$o > m = p$	$m = p$

Fig. 3. Relative influence of some substituents in the aromatic or heteroaromatic cation core on anti-caries activity (CPE and MI) for investigated salts

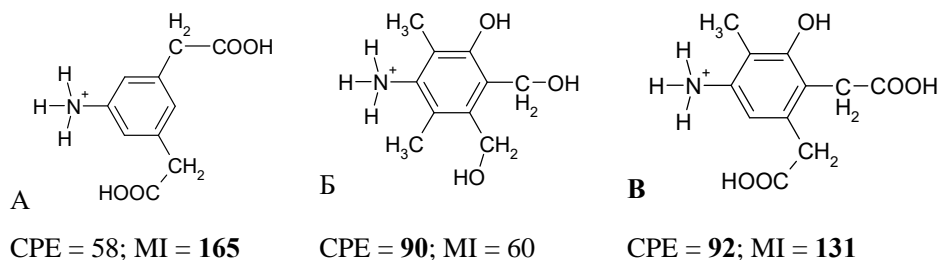


Fig. 4. Predicted CPE and MI values for new designed molecules

$$SD(M, M') = \sqrt{\sum_{i=1}^n (S_i - S'_i)^2}$$

where n – a count of molecules in the studies set.

The entire range of values of the studied properties is divided into specific groups. The number of groups is a tunable parameter; in this study, the number of groups was set to 4, as 20% of the molecules needed to be included in the test set. The test set included compounds from different activity groups that exhibited the minimum total structural dissimilarity (SD) with all structures in the studied dataset. This method of forming the test set ensures representative and diverse training sets, which allows for model building without significant loss of structural information.

Thus, for each property, datasets containing training and test sets were formed. The developed models **M3** (for CPE) and **M4** (for MI) demonstrate sufficient predictive capability. For CPE, model **M3** demonstrated the following statistical characteristics: number of latent variables  $A = 1$ , coefficient of determination  $R^2 = 0.81$ , cross-validated coefficient of determination  $Q^2 = 0.61$ , coefficient of determination for the test set  $R^2_{\text{test}} = 0.60$ , standard error for the training set  $S(\text{ws}) = 9.0$ , standard error for

cross-validation  $S(\text{cv}) = 13.6$ , and standard error for the test set  $S(\text{ts}) = 12.3$ .

For MI, model **M4** showed the following statistical characteristics:  $A = 1$ ,  $R^2 = 0.82$ ,  $Q^2 = 0.71$ ,  $R^2_{\text{test}} = 0.74$ ,  $S(\text{ws}) = 15.9$ ,  $S(\text{cv}) = 21.3$ , and  $S(\text{ts}) = 16.6$ .

### Conclusions

As a result of the study, adequate 2D PLS QSAR models were developed, which not only qualitatively describe the influence of molecular structure on caries-preventive activity (CPE and MI), but also satisfactorily predict the values of these properties for new molecules that are structurally similar to those in the training set.

Through molecular design, a new compound was designed in which a certain balance of structural factors leads to predicted CPE and MI values exceeding those of the molecules in the training set. It is anticipated that future experimental studies will confirm these predictions obtained from the QSAR models.

Thus, the insights gained from the interpretation of the QSAR models highlight potential directions for modifying AHFS structures in order to develop more effective and promising caries-preventive agents.

## BIBLIOGRAPHY

1. Whelton HP, Spencer AJ, Do LG, Rugg-Gunn AJ. Fluoride revolution and dental caries: evolution of policies for global use. *J Dent Res*. 2019;98(8):837–846. doi: 10.1177/0022034519843495.
2. Zhou W, Chen H, Weir MD, et al. Novel bioactive dental restorations to inhibit secondary caries in enamel and dentin under oral biofilms. *J Dent*. 2023;133:104497. doi: 10.1016/j.jdent.2023.104497.
3. Alhussein A, Alsahafi R, Balhaddad AA, et al. Novel bioactive nanocomposites containing calcium fluoride and calcium phosphate with antibacterial and low-shrinkage-stress capabilities to inhibit dental caries. *Bioengineering*. 2023;10(9):991. doi: 10.3390/bioengineering10090991.
4. Mankar N, Kumbhare S, Nikhade P, Mahapatra J, Agrawal P. Role of fluoride in dentistry: A narrative review. *Cureus*. 2023;15(12):e50884. doi: 10.7759/cureus.50884.
5. Yeh C-H, Wang Y-L, Vo TTT, Lee Y-C, Lee I-T. Fluoride in dental caries prevention and treatment: Mechanisms, clinical evidence, and public health perspectives. *Healthcare*. 2025;13(17):2246. doi: 10.3390/healthcare13172246.
6. Baik A, Alamoudi N, El-Housseiny A, Altuwirqi A. Fluoride varnishes for preventing occlusal dental caries: A review. *Dent J*. 2021;9(6):64. doi: 10.3390/dj9060064.
7. Kakkar M, Kapoor V, Singla SK, Jethi RK. Fluoride and biological mineralization II: Mechanism of action of fluoride to influence the collagen-induced in vitro mineralization and demineralization reactions. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199:4145–4153. doi: 10.1007/s12011-020-02544-7.
8. Cui T, Luo W, Xu L, Yang B, Zhao W, Cang H. Progress of antimicrobial discovery against the major cariogenic pathogen *Streptococcus mutans*. *Curr Issues Mol Biol*. 2019;32:601–644. doi: 10.21775/cimb.032.601.
9. Burduşel A-C, Gherasim O, Grumezescu AM, Mogoantă L, Ficăi A, Andronescu E. Biomedical application of silver nanoparticles: an up-to-date overview. *Nanomaterials*. 2018;8(9):681. doi: 10.3390/nano8090681.
10. Hosny S, Gaber GA, Ragab MS, Ragheb MA, Anter M, Mohamed LZ. A comprehensive review of silver nanoparticles (AgNPs): Synthesis strategies, toxicity concerns, biomedical applications, AI-driven advancements, challenges, and future perspectives. *Arab J Sci Eng*. 2025. doi: 10.1007/s13369-025-10612-0.
11. Duffin S, Duffin M, Grootweld M. Revisiting fluoride in the twenty-first century: safety and efficacy considerations. *Front Oral Health*. 2022; 3: 873157. doi: 10.3389/froh.2022.873157.
12. Gelmboldt VO, Kravtsov VCh, Fonari MS. Ammonium hexafluoridosilicates: Synthesis, structures, properties, applications. *J Fluorine Chem*. 2019;221(5):91–102. doi: 10.1016/j.jfluchem.2019.04.005.
13. Politz AR, Scott L, Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride. *Undergraduate Research Scholars Program*. 2020. Available from: <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>.
14. Prodan OV. Syntez, fizyko-khimichni vlastyvoli ta biolohichna aktyvnist «oniievkykh» heksafluorosylkativ [Synthesis, physico-chemical properties and biological activity of “onium” hexafluorosilicates]: Abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Pharmaceutical Science: 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. Lviv, 2017. 20 p. (in Ukrainian).
15. Levitsky AP, Makarenko OA, Khodakov IV, Zelenina YuV. Fermentatyvnyi metod otsinky stanu kistkovoï tkanyny [Enzymatic method of the estimation of bone tissue state]. *Odesa Med J*. 2006;3:17–21 (in Ukrainian).
16. Gelmboldt VO, Khromagina LM, Nikitin OV, Fizor NS. Biological activity of 3-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate monohydrate and 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate as candidates for anticaries agents. *Odesa Med J*. 2024;2:75–80. doi: 10.32782/2226-2008-2024-2-13.
17. Kuz'min V, Artemenko A, Ognichenko L, et al. Simplex representation of molecular structure as universal QSAR/QSPR tool. *Struct Chem*. 2021;32(4):1365–1392. doi: 10.1007/s11224-021-01793-z.
18. Gelmboldt V, Ognichenko L, Shyshkin I, Kuz'min V. QSPR models for water solubility of ammonium hexafluorosilicates: analysis of the effects of hydrogen bonds. *Struct Chem*. 2021;32(1):309–319. doi: 10.1007/s11224-020-01652-3.
19. Rännar S, Lindgren F, Geladi P, Wold S. A PLS kernel algorithm for data sets with many variables and fewer objects. Part 1: Theory and algorithm. *J Chemometrics*. 1994;8:111–125. doi: 10.1002/cem.1180080204.
20. Carhart RE, Smith DH, Venkataraghavan R. Atom pairs as molecular features in structure – activity studies. Definition and application. *J Chem Inf Comput Sci*. 1985;25:64–73. doi: 10.1021/ci00046a002.

Надійшла до редакції 02.06.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування [volodymyr.gelmboldt@onmedu.edu.ua](mailto:volodymyr.gelmboldt@onmedu.edu.ua)

*I. В. Вишницька <https://orcid.org/0000-0002-0467-3988>*

*О. А. Степанова <https://orcid.org/0000-0003-3218-2702>*

*І. Б. Петкова <https://orcid.org/0000-0002-6438-0896>*

*Н. А. Сушук <https://orcid.org/0000-0002-2364-3282>*

*А. І. Крилова <https://orcid.org/0009-0008-8814-5111>*

## НОРМАТИВНО-ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДИСТРИБУЦІЇ В УКРАЇНІ: ГАРМОНІЗАЦІЯ З ВИМОГАМИ ЄС ТА ВИКЛИКИ ВПРОВАДЖЕННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 34:615.1:614.27(477)(4-67ЄС)

**I. В. Вишницька, О. А. Степанова, І. Б. Петкова, Н. А. Сушук, А. І. Крилова**

### НОРМАТИВНО-ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДИСТРИБУЦІЇ В УКРАЇНІ: ГАРМОНІЗАЦІЯ З ВИМОГАМИ ЄС ТА ВИКЛИКИ ВПРОВАДЖЕННЯ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

У статті проаналізовано динаміку нормативно-правового регулювання фармацевтичної дистрибуції в Україні за 1992–2025 рр. в контексті гармонізації з вимогами ЄС та стандартами PIC/S. Встановлено формальну відповідність національної нормативної бази чинним вимогам GDP ЄС, при цьому зберігається фрагментарність регулювання. Розповсюдженість сертифікації суб'єктів фармацевтичної дистрибуції України на відповідність вимогам GDP становить близько 10% від загальної кількості місць провадження діяльності з оптової торгівлі лікарськими засобами (ЛЗ). Обґрунтовано ключові стримувальні чинники та запропоновано впровадження комплексної системи стимулів сертифікації фармацевтичних дистриб'юторів на відповідність вимогам GDP.

**Ключові слова:** належна практика дистрибуції (GDP), фармацевтична дистрибуція, нормативно-правове регулювання, сертифікація, лікарські засоби.

UDC 34:615.1:614.27(477)(4-67EU)

**I. V. Vyshnytska, O. A. Stepanova, I. B. Pietkova, N. A. Sushchuk, A. I. Krylova**

### REGULATORY FRAMEWORK FOR PHARMACEUTICAL DISTRIBUTION IN UKRAINE: HARMONIZATION WITH EU STANDARDS AND CHALLENGES OF IMPLEMENTATION

*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

**Introduction.** Pharmaceutical distribution is a key component of the integrated supply chain, ensuring the quality and safety of medicinal products.

**The aim of the work.** To analyse the dynamics of regulatory and legal regulation of pharmaceutical distribution in Ukraine in the context of harmonization with EU requirements.

**Materials and methods.** The study analysed Ukrainian and EU regulatory documents governing pharmaceutical distribution for 1992–2025 from official sources. Data of the State Service of Ukraine on Medicines and Drugs Control on GDP certification, information on the distribution of wholesale and retail market segments, and relevant scientific literature were processed using systematisation, generalisation, comparative and content analysis.

**Results and discussion.** The evolution of Ukraine's GDP regulatory framework under EU harmonisation was analysed. Formal compliance with EU GDP requirements was established, while regulatory fragmentation. The slow modernization of GDP certification procedures reflects the adaptation of public policy to economic, institutional, and crisis challenges. The percentage of pharmaceutical distribution entities in Ukraine certified as compliant with GDP requirements remains low, accounting for about 10% of the total number of wholesale drug distribution sites at the end of 2025. Key barriers to certification were identified, and a comprehensive system of regulatory, economic and organisational incentives was proposed.

**Conclusions.** Despite formal compliance with EU GDP and PIC/S standards, the effectiveness of pharmaceutical distribution regulation in Ukraine is limited by voluntary certification, low coverage of certified warehouses and the lack of systemic incentives, indicating the need for comprehensive regulatory reform.

**Keywords:** Good Distribution Practice, pharmaceutical distribution, regulatory framework, certification, medicinal products.

#### Вступ

Дистрибуція ЛЗ становить невід'ємну складову інтегрованої системи управління ланцюгом постачання, спрямованої на гарантування належної якості та безпечності продукції. Сучасна дистрибуційна система

ЛЗ демонструє тенденцію до ускладнення своєї структури внаслідок розширення кількості суб'єктів, залучених до процесу обігу. Згідно зі статтею 1 (17) Директиви 2001/83/ЄС, дистрибуція ЛЗ – це вся діяльність, яка передбачає придбання, зберігання, постачання або експорт ЛЗ, окрім постачання ЛЗ населенню, здійснюється разом із виробниками або їх представниками, імпортерами, іншими дистриб'юторами або фармацевтами [1]. GDP описує стандарти, яких повинен дотри-

© I. В. Вишницька, О. А. Степанова, І. Б. Петкова та ін., 2025



Стаття поширюється на умовах ліцензії

муватися оптовий дистриб'ютор, щоб забезпечити збереження якості та цілісності ЛЗ у всьому ланцюзі постачання [2].

Українські вчені проводили дослідження щодо різних аспектів GDP. У роботі С. Г. Убогова, В. В. Трохимчука, Г. В. Загорія, Л. О. Федорової [3] досліджено стан впровадження та географію поширення сертифікованих систем GDP і управління якістю на фармацевтичних підприємствах України. У серії робіт Р. О. Гуржія [4–6] здійснено ґрунтовний аналіз аспектів, що мають ключове значення для забезпечення якості ЛЗ у системі дистрибуції, досліджено вимоги до уповноваженої особи дистриб'юторської компанії, окреслено компетентності, знання та професійний досвід, необхідні для ефективного виконання її обов'язків, а також питання організації навчання працівників, залучених до процесів оптової реалізації ЛЗ; підкреслено, що впровадження фармацевтичної системи якості відповідно до вимог GDP є дієвим засобом запобігання потраплянню фальсифікованих лікарських засобів у легальний ланцюг постачання та мінімізації ризиків, що впливають на якість продукції. У статті В. О. Лебединця та О. С. Ромелашвілі здійснено аналіз положень настанови СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції». Авторами виділено раціональні нововведення, окремі терміни та вимоги, які, на їхню думку, потребують перегляду для уточнення формулювань або узгодження з іншими галузевими нормативними актами [7]. У дослідженні А. Ю. Могилівої здійснено системне визначення основних функцій фармацевтичного дистриб'ютора, охарактеризовано ключових учасників фармацевтичного ринку, проаналізовано їхню ринкову частку та темпи зростання, а також окреслено критерії ефективності діяльності та перспективи розвитку фармацевтичних дистриб'юторських структур [8].

Нормативно-правове регулювання фармацевтичної дистрибуції є ключовим інструментом забезпечення якості, безпеки, простежуваності ЛЗ і запобігання потраплянню фальсифікованої продукції в легальний обіг. Упродовж останніх десятиліть в Україні відбувалося поетапне наближення регуляторної бази до вимог ЄС. Водночас сучасні виклики, зокрема порушення логістичних ланцюгів постачання, ризики обігу неякісних ЛЗ та вплив воєнних і соціально-економічних факторів, підвищують значення ефективності практичного впровадження регуляторних вимог, що зумовлює потребу в системному аналізі розвитку нормативно-правового регулювання фармацевтичної дистрибуції.

**Мета роботи** – проаналізувати динаміку нормативно-правового регулювання фармацевтичної дистрибуції в Україні в контексті гармонізації з вимогами ЄС.

#### Матеріали та методи дослідження

Для проведення дослідження проаналізовано нормативно-правову базу України та ЄС з державних офіційних джерел щодо регулювання фармацевтичної дистрибуції в період з 1992 по 2025 рік. Опрацьовано дані Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужби) щодо сертифікованих складів GDP, дані регіонального розподілу

оптового та роздрібного сегмента фармацевтичного ринку, релевантну літературу за темою. Методи дослідження: систематизація, узагальнення, порівняльний та контент-аналіз.

#### Результати дослідження та їх обговорення

У країнах ЄС нормативно-правове регулювання, зокрема у сфері дистрибуції ЛЗ, ґрунтується на єдиних вимогах, встановлених відповідними директивами та стандартами. Керівні принципи GDP для ЛЗ базуються на статті 84 та статті 85b (3) Директиви 2001/83/ЄС [1], яка є основною правовою базою для регулювання обігу ЛЗ в ЄС. Єдині принципи та правила дистрибуції ЛЗ для людини були сформовані в межах ЄС відповідно до статті 10 Директиви Ради 92/25/ЄЕС від 31 березня 1992 року [9] та офіційно запроваджені в 1994 році через Настанову з належної практики дистрибуції ЛЗ для застосування людиною (94/С 63/03) [10], яка стала першим базовим документом з GDP у ЄС. Вона була переглянута у 2013 році з урахуванням останніх досягнень у практиці та технологіях, а також нових вимог, уведених Директивою 2011/62/EU [11], яка спрямована на запобігання потраплянню в обіг фальсифікованих ЛЗ. Оновлена Настанова GDP (2013/С 343/01) [12] набула чинності в ЄС у вересні 2013 року. Вона спрямована на забезпечення результативності всіх видів діяльності, пов'язаних із розподілом ЛЗ (забезпечення належних умов зберігання, транспортування тощо) і використовується сьогодні дистриб'юторами фармацевтичних препаратів у ЄС. У Великій Британії вона використовувалася навіть після Brexit до кінця 2024 року, а з 1 січня 2025 року застосовують Настанови для оптових постачальників та виробників після узгодження Віндзорської рамкової угоди (Windsor Framework, оновлено 11 березня 2025 р.) [13]. Досвід Великої Британії після Brexit демонструє, що трансформація фармацевтичного регулювання в умовах виходу з наднаціональної системи може супроводжуватися як регуляторними ризиками, так і новими можливостями для формування суверенної та більш гнучкої моделі управління. Зазначений досвід свідчить про доцільність розвитку адаптивної, ризик-орієнтованої та міжнародно інтегрованої системи регулювання обігу ЛЗ [14].

Таким чином, Директива 2001/83/ЄС [1] та Регламент 2019/6-EN-EUR-Lex (ветеринарні ЛЗ) [15] наразі встановлюють положення щодо дистрибуції ЛЗ в ЄС. Додатково дві настанови Європейської комісії встановлюють вимоги до GDP: Настанова щодо GDP ЛЗ для застосування у людей (2013/С 343/01) [12] та Настанова щодо принципів GDP для активних речовин ЛЗ для застосування у людей (2015/С 95/01) [16]. А також робоча група інспекторів з GMP/GDP надає додаткове тлумачення настанов ЄС щодо GMP та GDP у формі запитань та відповідей (Q&A) [17].

Упродовж останніх п'яти десятиліть Система співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S) утвердилася як провідна міжнародна платформа для гармонізації вимог належної виробничої практики (GMP) серед регуляторних органів на глобальному рівні. Вона також надала їм можливість об'єднатися в інших інспекційних заходах GxP, включно з Належною прак-

тикою дистрибуції (GDP), Належними практиками фармаконагляду (GVP) та Належною клінічною практикою (GCP). Діяльність у сфері GDP вже добре налагоджена в рамках PIC/S і продовжується через Експертне коло PIC/S з GDP [18; 19].

PIC/S опублікувала нові документи англійською мовою для інспекторів GDP, які набрали чинності 01.02.2023: «Пам'ятка щодо інспекції належної практики дистрибуції (GDP) лікарських засобів у ланцюзі постачання», що містить загальні аспекти та конкретні питання, які слід враховувати під час інспекції GDP; «Документ з питаннями та відповідями щодо Настанови PIC/S з GDP (PE 011-1)» з питаннями та відповідями, які стосуються «Настанови PIC/S з належної практики дистрибуції (GDP) лікарських засобів» від червня 2014 року [20]. Ці документи є дієвим інструментом для поліпшення розуміння й ефективності роботи інспекторів, передбачають добровільний характер для інспекторів GDP, які проводять інспекції відповідно до Керівництва PIC/S GDP. Керівництво PIC/S GDP не є юридично обов'язковим, якщо воно не було оголошено юридичним стандартом у юрисдикції учасниці.

Інтеграція України до PIC/S є ключовим досягненням у реформуванні національної системи контролю якості ЛЗ та гармонізації її з міжнародними стандартами. Ухвалення Кабінетом Міністрів України (КМУ) стратегічних документів, починаючи з 2004 р., створило нормативну базу для переходу на стандарти GxP; українське законодавство в сфері обігу ЛЗ було поступово узгоджено з вимогами PIC/S та директив ЄС. Завдяки поетапній підготовці та гармонізації з європейськими вимогами з 01.01.2011 відбулося офіційне набуття членства України у PIC/S. Модернізація інспекційної системи управління якістю (СУЯ) в Держлікслужбі на рівні міжнародних стандартів підтверджена міжнародним аудитом СУЯ центрального апарату Держлікслужби, законодавства у сфері обігу ЛЗ : та аудитом процесу інспектування вітчизняних виробників ЛЗ (2010 р.), а також повторною оцінкою (2018 р.). У Держлікслужбі СУЯ впроваджено з врахуванням вимог ДСТУ EN ISO 9001:2018 «Системи управління якістю. Вимоги» (EN ISO 9001:2018 Quality management systems – Requirements) та рекомендацій PIC/S, зокрема вимог документа PI 002-3 «Рекомендації PIC/S щодо вимог до системи управління якістю фармацевтичних інспекторатів» (PI 002-3 Recommendation on Quality Systems Requirements for Pharmaceutical Inspectorates), ВООЗ TRS 902, Додаток 8 «Вимоги до систем якості національних GMP інспекторатів» (WHO TRS 902, Annex 8 Quality Systems Requirements for National Good Manufacturing Practice Inspectorates). У 2024 році Держлікслужба успішно пройшла ресертифікаційний аудит і підтвердила відповідність вимогам міжнародного стандарту ДСТУ EN ISO 9001:2018 «Системи управління якістю. Вимоги». СУЯ Держлікслужби охоплює діяльність з організації державного контролю та безпеки ЛЗ та медичних виробів в обігу, ліцензування та сертифікації виробництва й імпорту ЛЗ, оптової та роздрібною торгівлі ЛЗ [21; 22].

Проведено ретроспективний аналіз нормативно-правових актів (НПА), що затверджують Настанови «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» в Україні за 2002–2025 рр. з метою простеження динаміки оновлення [23; 25–28]. Уперше в Україні Настанову 42-01-2002 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» було розроблено на підставі Настанови з GDP ЄС і затверджено наказом МОЗ України від 19.03.2002 № 103 з метою виконання положень Указів Президента України від 24.02.1998 № 148/98 «Про забезпечення виконання Угоди про партнерство і співробітництво між Україною та Європейським Співтовариством (Європейським Союзом) і вдосконалення механізму співробітництва з Європейським Співтовариством (Європейським Союзом)», від 11.06.1998 № 615/98 «Про затвердження стратегії інтеграції України до Європейського Союзу», від 26.03.2001 № 113/2001 «Про заходи щодо підвищення якості вітчизняної продукції», а також на виконання постанов КМУ від 16.08.1999 № 1496 «Про концепцію адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу» та від 19.03.1997 № 244 «Про заходи щодо поетапного впровадження в Україні вимог директив ЄС, санітарних, екологічних, ветеринарних, фіто-санітарних норм та міжнародних і європейських стандартів» [23].

Міністерству охорони здоров'я було доручено забезпечити, починаючи з 1 січня 2009 р., обіг ЛЗ відповідно до вимог належної виробничої, дистрибуторської, лабораторної та клінічної практики, гармонізованої з відповідними директивами ЄС і ВООЗ; вжити заходів для забезпечення вступу зазначеної Служби до міжнародної системи співробітництва фармацевтичних інспекцій [24].

У зв'язку з трансформацією чинних правових вимог, необхідністю узгодження національної нормативної бази з гармонізованими європейськими документами, змінами у потребах фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України опрацьовано й затверджено наказом МОЗ України від 16.02.2009 № 95 Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції». Основні відмінності нової редакції: структуризація процедур GDP, розширення документального контролю, посилення регламентації логістики [25].

Настанову «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2014» (наказ МОЗ України від 05.02.2014 № 100 «Про внесення змін до Настанови «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008») [26] адаптовано відповідно до вимог чинної настанови ЄС з GDP, проте скасовано наказом МОЗ України від 13.03.2014 № 180 через відсутність державної реєстрації в Міністерстві юстиції України. Згідно з поясненням останнього нормативно-технічні документи (НТД) не підлягають державній реєстрації відповідно до п. 5 постанови КМУ від 28.12.1992 № 731. У цьому контексті наказ МОЗ України від 16.02.2009 № 95, яким було затверджено попередню редакцію настанови, віднесено саме до категорії НТД.

На основі нової редакції Настанови з GDP ЄС (2013/C 343/01), а також Guide to Good Distribution

Practice for Medicinal Products, побудованої на положеннях GDP ЄС, яка затверджена на засіданні Комітету PIC/S (15–21.05.2014) і набрала чинності з 01.06.2014, Держлікслужбою України було розроблено національну Настанову «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014» і введено в дію наказом МОЗ України від 22.08.2014 № 593. Характерні риси: впровадження QMS, введення управління ризиками, повна відповідність GDP ЄС, фокус на інтеграцію у європейський регуляторний простір [27].

Через 11 років опрацьовано наступну редакцію Настанови «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2025» і затверджено наказом МОЗ України від 01.05.2025 № 759. У ній акцентовано увагу на здійсненні діяльності дистриб'юторами та запобіганні потраплянню фальсифікованих ЛЗ до легального обігу, забезпеченні контролю над ланцюгом дистрибуції, збереженні якості ЛЗ. Ця Настанова поширюється на суб'єктів господарювання (далі – дистриб'ютори), які провадять діяльність з оптової торгівлі ЛЗ на території України, включно з підприємствами, що виробляють ЛЗ, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також на осіб, що займаються брокерською діяльністю. Настанова використовується як базовий документ під час аудитів, інспектування, сертифікації підприємств на відповідність вимогам GDP, у процесі ліцензування діяльності з оптової торгівлі ЛЗ та під час реєстрації брокерів. При цьому вона не регламентує діяльність з роздрібною торгівлю ЛЗ, питання фінансового, виробничого й екологічного характеру, що визначаються іншими НПА. Основні характеристики: повна інтеграція QRM, цифровізація GDP, посилення supply chain security, фокус на формуванні сучасної інтегрованої системи GDP [28]. Еволюція GDP України демонструє поетапний перехід від імплементації європейських вимог до формування інтегрованої ризик-орієнтованої цифрової системи управління фармацевтичною дистрибуцією, що відповідає сучасним міжнародним стандартам забезпечення якості ЛЗ. Таким чином, частота оновлення нормативної бази обґрунтована частотою змін у нормативній базі ЄС, адже євроінтеграційний курс передбачає синхронізацію НПА України з ЄС.

У таблиці 1 наведено результати аналізу основних НПА в чинних редакціях, які регулюють оптову торгівлю ЛЗ (дистрибуцію) в Україні, з коротким описом їх правового значення [29–40].

Варто зазначити, що більшість проаналізованих НПА достатньо часто оновлювалися. Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва ЛЗ, оптової та роздрібною торгівлі ЛЗ, імпорту ЛЗ (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) (далі – Ліцензійні умови) [36], які є базовим і обов'язковим НПА для всіх суб'єктів господарювання фармацевтичного ринку, оновлювалися 26 разів з моменту їх затвердження, зокрема 19 з них – протягом дії воєнного стану, введеного 24 лютого 2022 р. Часті зміни Ліцензійних умов свідчать про високу регуляторну динамічність, особливо в період воєнного стану, що відображає адаптацію державного регулювання до надзвичайних соціально-економічних умов і потреби в забезпеченні

безперервності постачання ЛЗ. Водночас нормативна нестабільність базових вимог, зокрема через запровадження тимчасових спрощень і перехідних режимів дотримання стандартів, формує адаптаційну модель регуляторної поведінки суб'єктів господарювання, попри формальну гармонізацію національного законодавства з нормами ЄС.

Сертифікація суб'єктів господарювання, які здійснюють оптову реалізацію (дистрибуцію) ЛЗ, на відповідність вимогам GDP проводиться Держлікслужбою та здійснюється на добровільних засадах згідно з Порядком проведення сертифікації підприємств, які здійснюють оптову реалізацію (дистрибуцію) ЛЗ (далі – Порядок). Сертифікація може проводитися як для всього підприємства, так і для його окремих структурних підрозділів [34]. Під час комплексного аналізу чинного Порядку виявлено наявність застарілих посилань на нормативні документи, які втратили актуальність як на європейському, так і на національному рівні. Використання положень Настанови з належної практики дистрибуції лікарських засобів для застосування людиною (94/C63/03) та рекомендацій ВООЗ у вигляді Настанови з належної практики зберігання лікарських засобів (WHO TRS № 908, 2003), а також застарілої настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 та Національного переліку лікарських засобів у редакції 2021 року свідчить про затримку оновлення регуляторної бази. Затримка оновлення Порядку сертифікації GDP є проявом інституційної асиметрії розвитку фармацевтичного регулювання, коли технічна гармонізація стандартів випереджає формування адміністративних механізмів їх запровадження. Повільна модернізація процедур сертифікації GDP не свідчить про слабкість регулювання, а відображає адаптацію державної політики до економічних, інституційних та кризових викликів.

З метою усунення виявлених невідповідностей доцільним є офіційний перегляд Порядку сертифікації із заміною застарілих положень актуальними документами ЄС (GDP 2013/C 343/01) [12], оновленими настановами ВООЗ (TRS № 1025 – Annex 7: Good storage and distribution practices for medical products) [41], Національного переліку в редакції постанови КМУ від 12.11.2024 № 1296 [42] та чинної редакції національної Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2025 [28]. Це забезпечить узгодженість НПА, підвищить рівень прозорості регуляторних процедур і сприятиме інтеграції України до єдиного європейського фармацевтичного простору.

У країнах ЄС сертифікація GDP є обов'язковою для всіх організацій, що займаються закупівлею, зберіганням, транспортуванням і дистрибуцією ЛЗ [43]. В Україні вона є добровільною [38] і виконує функцію зовнішнього підтвердження належного рівня запровадження стандартів.

Наявність сертифікації підтверджує належний рівень професійної компетентності, управлінської відповідальності та надійності суб'єктів фармацевтичної дистрибуції, сприяючи зміцненню довіри з боку регуляторних органів, партнерів і споживачів, додаткові конкурентні переваги, зокрема для імпортерів, адже іно-

Нормативно-правове забезпечення оптової торгівлі ЛЗ (дистрибуції) в Україні

№	Назва нормативно-правового акта	Вид НПА, номер та дата прийняття, чинна редакція	Положення, що регулюють дистрибуцію
1	2	3	4
1	Про лікарські засоби	Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР (редакція від 05.06.2025)	Основний закон у сфері обігу ЛЗ. Визначає вимоги до державної реєстрації, виробництва, контролю якості, зберігання, оптової (дистрибуції) торгівлі ЛЗ, обов'язковості виконання ліцензійних умов провадження певного виду діяльності, додержання вимог законодавства щодо якості ЛЗ, у тому числі правил здійснення належних практик (виробничої, дистрибуторської, зберігання, аптечної) на всіх етапах обігу, зокрема під час їх виробництва, зберігання, транспортування та реалізації суб'єктами господарської діяльності, утилізації та знищення
2	Про лікарські засоби	Закон України від 28.07.2022 № 2469-ІХ (редакція від 05.06.2025) набрав чинності у 2023 році з поступовим упровадженням положень до моменту вступу України до ЄС	Закон розроблений на основі Директиви 2001/83/ЄС та спрямований на гармонізацію вимог щодо реєстрації, виробництва, імпорту і дистрибуції, реклами, нагляду за ринком та післяреєстраційного моніторингу. Основні зміни передбачають: створення централізованого регуляторного органу, відповідального за надання реєстраційних посвідчень, нагляд за клінічними дослідженнями, фармаконагляд, інспекції щодо GMP/GDP/GCP, ринковий нагляд, який має діяти як національний аналог регуляторних органів країн – членів ЄС; обов'язкове використання електронного формату eCTD для всіх нових заяв на реєстрацію ЛЗ із серпня 2025 року; запровадження вимог щодо серіалізації з обов'язковим застосуванням унікальних ідентифікаторів GS1 DataMatrix та засобів захисту від несанкціонованого відкриття для всіх рецептурних ЛЗ з 1 січня 2028 року; власником реєстраційного посвідчення має бути резидент України, країни – члена ЄС або ЄАВТ (Європейської асоціації вільної торгівлі); ЛЗ, ввезені з ЄС та ЄАВТ, не вважаються імпортом і з погляду контролю якості прирівнюються до дистрибуції
3	Про ліцензування видів господарської діяльності	Закон України від 02.03.2015 № 222-VIII (редакція від 05.01.2025)	Установлює порядок отримання ліцензії для оптової торгівлі лікарськими засобами. Визначає, що ця діяльність є ліцензованою
4	Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори	Закон України від 15.02.1995 № 60/95-ВР (редакція від 16.08.2024)	Передбачає додаткові вимоги для дистрибуції контрольованих речовин: наявність спецліцензії, звітність, зберігання в ізованих умовах
5	Митний кодекс України	Митний кодекс України Кодекс України; Закон, Кодекс від 13.03.2012 № 4495-VI (редакція від 15.06.2025)	Регулює правила переміщення ЛЗ через кордон. Визначає поняття вільних складів, митного оформлення, експорту / імпорту ЛЗ
6	Про захист прав споживачів	Закон України від 12.05.1991 № 1023-XII (редакція від 24.12.2024)	Гарантує реалізацію підприємствами оптової торгівлі якісних товарів, що відповідають вимогам нормативно-правових актів стосовно безпеки для життя, здоров'я та майна споживачів і навколишнього природного середовища, відповідальність за реалізацію неякісних чи фальсифікованих ЛЗ (призупинення діяльності)

7	Про захист персональних даних	Закон України від 01.06.2010 № 2297-VI (редакція від 14.06.2025)	Регулює порядок обробки персональних даних, включно з обліком працівників, клієнтів, контрагентів тощо
8	Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)	Постанова КМУ від 30.11.2016 № 929 (редакція від 02.10.2025)	Установлює ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва, оптової торгівлі, імпорту ЛЗ (крім активних фармацевтичних інгредієнтів). Регламентує відповідність матеріально-технічної бази, технічних засобів та системи забезпечення якості ЛЗ під час їх дистрибуції встановленим вимогам, а також закріплює вимоги щодо зберігання ЛЗ із додержанням належної практики зберігання (GSP)
9	Про затвердження Порядку здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну	Постанова КМУ від 14.09.2005 № 902 (редакція від 05.09.2025)	Визначає механізм державного контролю якості ЛЗ, що ввозяться в Україну, зокрема як паралельний імпорт, який здійснюється з метою недопущення обігу фальсифікованих, неякісних та незареєстрованих ЛЗ
10	Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі	Наказ МОЗ України від 29.09.2014 № 677 (редакція від 01.12.2020)	Регламентує механізм проведення вхідного контролю та контролю якості ЛЗ суб'єктами господарювання, які мають ліцензії на провадження господарської діяльності з оптової торгівлі ЛЗ, та державного контролю якості ЛЗ під час оптової торгівлі
11	Про затвердження Порядку проведення сертифікації підприємств, які здійснюють оптову реалізацію (дистрибуцію) лікарських засобів	Наказ МОЗ України від 23.08.2005 № 421 (редакція від 09.09.2022)	Регламентує порядок проведення сертифікації підприємств, які здійснюють оптову реалізацію (дистрибуцію) ЛЗ
12	Настанова «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2025»	Наказ МОЗ України від 01.05.2025 № 759 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2009 року № 95»	Затверджує настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2025. Встановлює вимоги до системи якості, транспортування, контролю температури, навчання персоналу тощо
13	Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 «Лікарські засоби. Належна практика зберігання»	Наказ МОЗ України від 16.02.2009 № 95 «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів»	Встановлює вимоги до зберігання на всіх етапах життєвого циклу ЛЗ
14	«Фармацевтична продукція. Система стандартизації» СТ МОЗУ 42-1.0:2005	Наказ МОЗ України від 14.09.2005 № 471 «Про затвердження документів з питань стандартизації фармацевтичної продукції»	Містить основні положення щодо стандартизації у фармацевтичній галузі МОЗ України. Використовується як базовий стандарт

земні виробники надають переваги дистриб'юторам, сертифікованим відповідно до вимог GDP [44; 45].

Крім того, відповідність вимогам GDP розширює можливості міжсуб'єктної співпраці, зокрема щодо зберігання ЛЗ, що належать іншим ліцензіатам, та є необхідною умовою інтеграції в міжнародні ланцюги постачання, включно з фармацевтичним ринком ЄС [36].

На наступному етапі дослідження проведено аналіз сертифікації фармацевтичних дистриб'юторів України відповідно до вимог GDP за даними офіційного веб-сайту Держлікслужби, де представлені переліки чинних сертифікатів за період з 02.12.2021 по 26.12.2025 [46].

Протягом досліджуваного періоду сертифікати відповідності вимогам GDP отримали 56 аптечних складів. Водночас 13 суб'єктів господарювання не поновили сертифікацію після завершення строку дії сертифікатів.

Така динаміка може пояснюватися впливом воєнних чинників, оскільки в зазначений період частина інфраструктури фармацевтичних дистриб'юторів зазнала значних пошкоджень, а сукупні втрати галузі перевищили 10 млрд грн [47; 48].

Найбільшу кількість сертифікатів було видано у 2024 р. (n = 16), з яких 7 – повторні; найменшу – у 2022 р. (n = 1). Динаміка сертифікації GDP у **2022–2025 рр.** демонструє поетапне відновлення й інституційне посилення регуляторної спроможності держави в умовах воєнного стану. Якщо 2022 рік характеризувався мінімальною активністю через початкову фазу повномасштабної війни, зупинку логістичних процесів, фокус держави на забезпеченні безперервності постачання, мінімізації регуляторного навантаження, то у 2024 році спостерігається не лише зростання кількості інспекту-

## ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

вань і виданих сертифікатів, а й впровадження механізмів призупинення й анулювання, що свідчить про перехід до більш зрілої та контрольованої моделі сертифікації GDP [49].

Станом на 26.12.2025 чинну сертифікацію GDP мали 43 аптечні склади, що належать 31 фармацевтичній компанії. Аналіз територіального розподілу показав вищу концентрацію сертифікованих аптечних складів у північному (Київська область) та західному (Львівська область) регіонах України (рис. 1), що свідчить про регіональні відмінності в розміщенні фармацевтичних дистриб'юторів, сертифікованих за вимогами GDP. Це може бути пов'язано з демографічними та ринковими особливостями окремих регіонів України. За даними Forbes Ukraine, результати переоцінки регіональної структури населення у 2025 р. свідчать про інтенсивні міграційні процеси з концентрацією населення в Київській, Дніпропетровській та Львівській областях, а також в Одеській і Харківській [50]. Такі демографічні зміни потенційно впливають на потреби в ЛЗ і медичних виробів і розвиток дистриб'юторської інфраструктури. Аналітичні дані компанії Proxima Research показують, що найбільші обсяги реалізації ЛЗ у грошовому вираженні в червні 2025 р. були зафіксовані в м. Києві, Дніпропетровській, Харківській та Львівській областях [51]. Водночас найбільша кількість аптечних закладів зосереджена в Києві, Дніпрі та Львові, тоді як в Одесі та Харкові щільність аптечної мережі є нижчою. Особливо відчутні втрати – на

сході України, де аптечна присутність скоротилася на 30%, у центрі – мінус 8%, натомість у західних регіонах відбулося зростання на 2%, що є прямим наслідком міграції населення в безпечніші області [52]. Зазначені особливості фармацевтичного ринку можуть частково пояснювати концентрацію сертифікованих аптечних складів в окремих регіонах країни.

Крім того, фармацевтичний ринок України характеризується високим рівнем концентрації дистриб'юторського сегмента. Провідні позиції на ринку займають компанії СП «Оптіма-Фарм, ЛТД», ТОВ «БадМ» та ТОВ «ВЕНТА.ЛТД», які забезпечують близько 90% обсягу фармацевтичної дистрибуції та мають найбільшу кількість аптечних складів, сертифікованих за вимогами GDP (8, 4 та 3 відповідно). Така ситуація, з одного боку, сприяє стабільності ланцюгів постачання та впровадженню міжнародних стандартів якості, а з іншого – підкреслює асиметрію можливостей між великими та малими дистриб'юторами й потребує формування регуляторних механізмів, спрямованих на розширення практик GDP у всьому дистриб'юторському секторі.

Встановлено, що в Україні сертифікацію на відповідність вимогам GDP проходить обмежена кількість фармацевтичних дистриб'юторів. Здебільшого це підприємства, орієнтовані на впровадження високих стандартів якості або залучені до міжнародного співробітництва. Така ситуація зумовлює суттєвий розрив між загальною кількістю суб'єктів господарювання, які

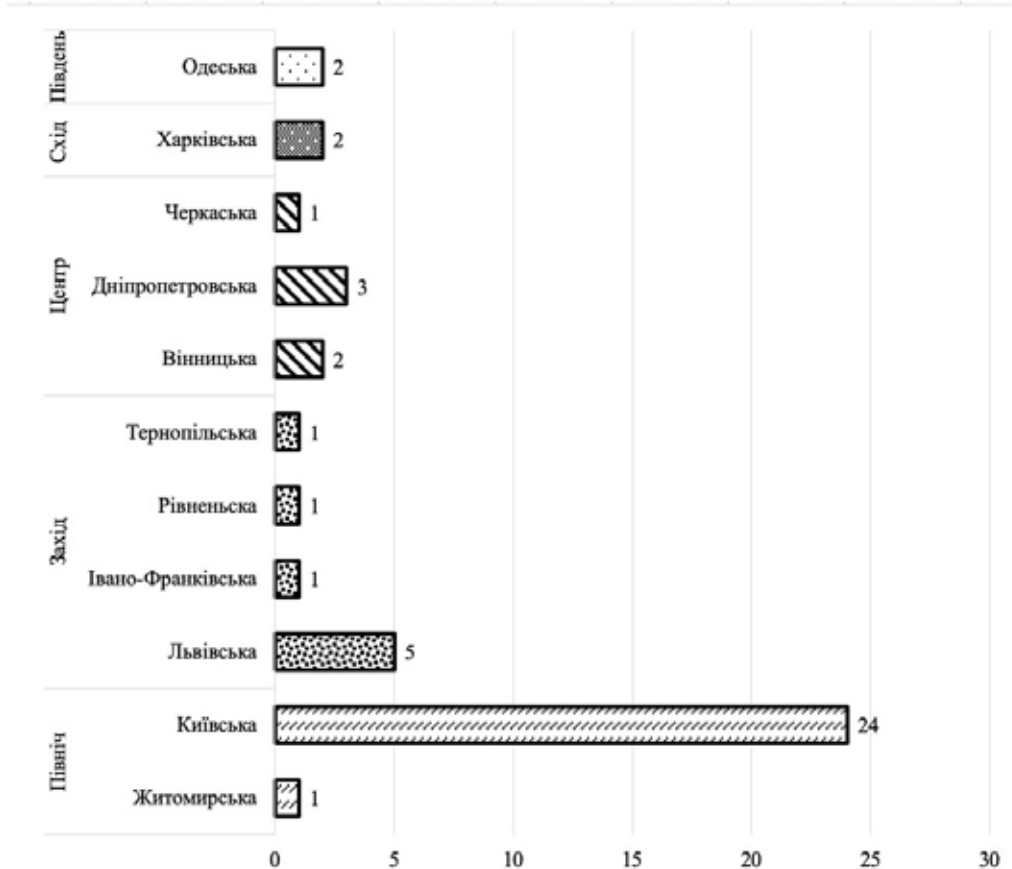


Рис. 1. Розподіл фармацевтичних складів, які мають сертифікацію GDP за областями України

мають ліцензію на провадження господарської діяльності з оптової торгівлі ЛЗ, та кількістю підприємств, сертифікованих за вимогами GDP. Наразі ліцензійні реєстри тимчасово закриті у зв'язку з воєнним станом, але згідно з даними Звіту про підсумки діяльності Держлікслужби станом на 31.12.2024 кількість ліцензіатів, що провадять діяльність з оптової торгівлі ЛЗ (аптечні склади), – 378 (місць провадження діяльності – 439) [53]. За основним класом КВЕД 46.46 «Оптова торгівля фармацевтичними товарами» зареєстровано 1851 компанію, що охоплює суб'єктів господарювання, які мають ліцензію на оптову торгівлю ЛЗ, а також суб'єктів господарювання, які здійснюють торгівлю суто медичними виробами та супутніми фармацевтичними товарами [54].

Аналіз результатів 87 перевірок аптечних складів, проведених Держлікслужбою та її територіальними органами у 2025 році [55], свідчить не лише про формальні невідповідності Ліцензійним умовам, а й про наявність системних проблем імплементації вимог GDP суб'єктами господарювання, що здійснюють оптову торгівлю ЛЗ (табл. 2).

Виявлені порушення мають не поодинокий процедурний характер, а відображають структурні недоліки функціонування СУЯ, кадрового забезпечення, інфраструктури, низький рівень ризик-орієнтованого підходу, слабку інтеграцію валідаційних та ІТ-процесів.

Процес сертифікації на відповідність вимогам GDP супроводжується низкою організаційних, фінансових і технічних труднощів. Підготовка до сертифікації є тривалою, складною та витратною і зазвичай потребує залучення спеціалізованих консалтингових організацій. Вартість таких послуг формується з урахуванням рівня готовності підприємства, масштабів діяльності та індивідуальних особливостей логістичних процесів.

Крім того, сертифікація GDP потребує удосконалення СУЯ, передбачає забезпечення її дієвості та належного стану матеріальної бази дистриб'ютора. За умов воєнного стану ці процеси ускладнюються обме-

женою доступністю кадрових ресурсів, підвищеним рівнем плинності персоналу та необхідністю поєднання операційної діяльності з виконанням заходів безпеки.

Згідно з вимогами сертифікації GDP [38] аптечні склади зобов'язані виконати поставку на замовлення аптечного або лікувального закладу будь-якого найменування ЛЗ з Національного переліку основних ЛЗ в будь-який населений пункт України протягом двох діб з моменту надходження замовлення (при цьому поставка може виконуватися з будь-якого структурного підрозділу підприємства), що може викликати певні труднощі в нинішніх умовах.

Окремим викликом для дотримання вимог GDP в умовах воєнного стану є нестабільність енергопостачання та ризики пошкодження логістичної інфраструктури. Перебої з електропостачанням створюють загрозу порушення температурних режимів зберігання ЛЗ, що зумовлює необхідність інвестування в резервні джерела енергії, системи автономного живлення та додаткові засоби моніторингу умов зберігання.

Отримані результати свідчать, що обмежене поширення сертифікації GDP серед фармацевтичних дистриб'юторів України зумовлене не лише відсутністю обов'язкових законодавчих вимог щодо проходження такої сертифікації, а й впливом воєнного стану, який суттєво змінює умови функціонування фармацевтичної логістики. Добровільний характер сертифікації за умов підвищених ризиків та фінансової нестабільності знижує мотивацію підприємств до інвестування в довгострокові системи якості.

Воєнний стан актуалізував низку додаткових ризиків функціонування фармацевтичної дистрибуції, зокрема значний дефіцит робочої сили та кваліфікованого персоналу через мобілізацію (вантажники, комірники, водії, експедитори та інші категорії працівників), обмеження доступу до окремих територій, порушення транспортно-логістичних маршрутів, зростання витрат на енергоресурси, страхування вантажів, зростання вартості оренди та забезпечення фізичної безпеки

Таблиця 2

**Систематизація проблем впровадження GDP, виявлених під час перевірок аптечних складів у 2025 році**

№	Група проблем	Типові порушення	Порушені принципи GDP	Потенційні ризики
1	Управління якістю	Відсутність відповідального керівництва; відсутність самоінспекцій	Чіткість відповідальності; внутрішній аудит	Формальне функціонування СУЯ
2	Документація	Неактуальні НПА; недоступність СОП; не визначені строки зберігання	Контрольована документація; простежуваність	Втрата контрольованості процесів
3	Персонал	Відсутність первинного / періодичного навчання; не всі працівники навчені GDP	Компетентність персоналу	Підвищений ризик людської помилки
4	Інфраструктура	Порушення санітарного режиму; неорганізовані зони	Вимоги до приміщень та обладнання	Контамінація, погіршення якості
5	Температурний контроль	Неврахування результатів валідації; відсутність сигналізації	Контроль умов зберігання; управління ризиками	Втрата стабільності ЛЗ
6	ІТ-системи	Відсутність опису комп'ютеризованих систем	Контроль та валідація КС	Порушення цілісності даних
7	Відкликання	Недоопрацьований план термінових дій	Управління відкликанням	Неготовність до кризових ситуацій

складських приміщень. Особливо складна ситуація у прифронтових регіонах, де кадровий резерв практично вичерпаний. Сукупність цих чинників ускладнює підготовку суб'єктів господарювання до сертифікації відповідності вимогам GDP, що підкреслює необхідність упровадження системних організаційних і регуляторних заходів для забезпечення стабільності ланцюга постачання ЛЗ.

На нашу думку, доцільним є запровадження системи стимулів, що впливатимуть на темпи та масштаби сертифікації GDP в Україні, а саме: економічні (податкові пільги, часткове відшкодування витрат на модернізацію інфраструктури, грантова підтримка навчання персоналу), регуляторні (спрощене ліцензування, пріоритет участі в публічних закупівлях), соціальні та репутаційні (публічне визнання сертифікованих підприємств, доступ до міжнародних партнерств), освітні та інституційні (тренінги, консультування, обмін досвідом), а також технічні (підтримка модернізації складів, забезпечення безперервного холодового ланцюга). Реалізація зазначених механізмів може здійснюватися за участю професійних асоціацій і галузевих об'єднань через освітні, консультативні та кооперативні інструменти. В умовах обмежених фінансових можливостей держави, зумовлених значним борговим навантаженням, поєднання корпоративних і галузевих ініціатив розглядається як системний чинник підвищення рівня впровадження стандартів GDP та зміцнення стійкості фармацевтичного ланцюга постачання в Україні.

## Висновки

Встановлено, що нормативно-правове регулювання фармацевтичної дистрибуції в Україні впродовж 1992–2025 рр. розвивалося шляхом поетапної гармонізації з вимогами ЄС та стандартами PIC/S, що відобразилося в еволюції настанов GDP, законодавчих і підзаконних актів у сфері обігу ЛЗ.

Показано, що, попри формальну відповідність національної нормативної бази чинним вимогам GDP ЄС, регулювання залишається фрагментарним, що свідчить про необхідність системного перегляду НПА шляхом узгодження їх з актуальними регуляторними документами й усунення посилань на застарілі редакції нормативних документів.

Встановлено, що охоплення сертифікацією суб'єктів фармацевтичної дистрибуції України на відповідність вимогам GDP залишається низьким: станом на кінець 2025 року чинні сертифікати мали 43 аптечні склади, що становить близько 10% від загальної кількості місць провадження діяльності з оптової торгівлі ЛЗ.

Обґрунтовано, що основними стримувальними чинниками проходження сертифікації на відповідність вимогам GDP є добровільний характер сертифікації, значні організаційні, фінансові та інфраструктурні витрати, а також вплив воєнного стану на функціонування системи фармацевтичної дистрибуції.

Запропоновано введення системи економічних, регуляторних, соціальних, репутаційних, освітніх, а також технічних стимулів сертифікації дистриб'юторів на відповідність вимогам GDP.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/2025-01-01>.
2. Good Distribution Practice. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/compliance-post-authorisation/good-distribution-practice>.
3. Ubohov SH, Trokhymchuk VV, Zagoriy GV, Fedorova LO. Study of the state of readiness of pharmaceutical institutions of Ukraine for implementation of integrated quality systems. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. 2019; 2: 3–12 (in Ukrainian). DOI: 10.32352/0367-3057.2.19.01.
4. Gurzhii RO, Lytvynenko NV. Some issues for implementing the requirements for good practices (GxP). Good distribution practice (GDP). *News of Pharmacy*. 2020; 2(100): 44–49 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.24959/nphj.20.21>.
5. Gurzhii RO. Some issues for implementing the requirements for good practices (GxP). Good distribution practice (GDP) (Part 2). *News of Pharmacy*. 2021; 1(101): 44–50 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.24959/nphj.21.47>.
6. Gurzhii RO. Some issues for implementing the requirements for good practices (GxP). Good distribution practice (GDP) (Part 3). *News of Pharmacy*. 2022; 2(104): 49–53 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.24959/nphj.22.59>.
7. Lebedynets VO., Romelashvili OS. The analysis of changed requirements concerning quality management of the updated version of National Guidelines of Good Distribution Practice of Medicinal Products. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*. 2014; 2: 22–27. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezyaf\\_2014\\_2\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezyaf_2014_2_6).
8. Mohylova A., Hryholaia Ya. Current state and prospects of distribution at the pharmaceutical market of Ukraine. *Efektivna ekonomika*, 2021; 1 (in Ukrainian). DOI: 10.32702/2307-2105-2021.1.2.
9. Council Directive 92/25/EEC of 31 March 1992 on the wholesale distribution of medicinal products for human use. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31992L0025>.
10. Guidelines On Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (94/C 63 /03) (Text with EEA relevance). Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:C:1994:063:FULL>.
11. Directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products (Text with EEA relevance). Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2011/62/oj/eng>.
12. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01). Available from: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:343:0001:014:EN:PDF>.

13. Wholesalers' and manufacturers' guidance following agreement of the Windsor Framework. Updated 11 March 2025. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/wholesalers-manufacturers-guidance-following-agreement-of-the-windsor-framework/wholesalers-manufacturers-guidance-following-agreement-of-the-windsor-framework>.
14. Filei YuV, Aleksieiev OH. Brexit and the UK pharmaceutical industry: regulatory measures, accessibility of medical technologies and experience for Ukraine. *Modern medical technology*. 2025; 17(4): 321–328 (in Ukrainian). DOI: 10.14739/mmt.2025.4.323347.
15. Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A32019R0006>.
16. Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2015/C 95/01). Available from: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0321\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0321(01)).
17. Guidance on Good Manufacturing Practice and Good Distribution Practice: Questions and answers. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers>.
18. GM(D)P Harmonisation. Available from: <https://picscheme.org/en/activites-gmdp-harmonisation>.
19. The PIC/S 2023-2027 Strategic Plan. PS/W 15/2022. Annex, 28 September 2022. 22 p. Available from: <https://picscheme.org/docview/4768>.
20. PIC/S Publications. Available from: <https://picscheme.org/en/publications>.
21. Khronolohiia vstupu Ukrainy do PIC/S (in Ukrainian). Available from: <https://www.dls.gov.ua/діяльність/pics/хронологія-вступу-україни-до-pic-s/>.
22. Sertyfikatsiia systemy upravlinnia yakistiu Derzhavnoi sluzhby Ukrainy z likarskykh zasobiv ta kontroliu za narkotykamy (in Ukrainian). Available from: <https://www.dls.gov.ua/діяльність-ца/система-якості-держлікслужби/сертифікаційний-аудит-системи-управ/>.
23. Pro zatverdzhennia Nاستanovy 42-01-2002 “Likarski zasoby. Nalezha praktyka dystrybutsii”: nakaz MOZ Ukrainy vid 19.03.2002 № 103 (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0103282-02#Text>.
24. Deiaci zakhody shchodo zabezpechennia yakosti likarskykh zasobiv: postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 28.10.2004 № 1419 (redaktsiia vid 26.05.2005) (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1419-2004-п#Text>.
25. Pro zatverdzhennia dokumentiv z pytan zabezpechennia yakosti likarskykh zasobiv: nakaz MOZ Ukrainy vid 16.02.2009 № 95 (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0095282-09#Text>.
26. Pro vnesennia zmin do Nاستanovy “Likarski zasoby. Nalezha praktyka dystrybutsii. ST-N MOZU 42-5.0:2008”: nakaz MOZ Ukrainy № 100 vid 05.02.2014 (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0100282-14#Text>.
27. Pro vnesennia zminy do nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 16 liutoho 2009 r. № 95: nakaz MOZ Ukrainy vid 22.08.2014 № 593 (in Ukrainian). Available from: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2019/06/Належна-практика-дистрибуції.pdf>.
28. Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 16 liutoho 2009 roku № 95: nakaz MOZ Ukrainy vid 01.05.2025 № 759 (in Ukrainian). Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-01-05-2025-759-pro-vnesennya-zmin-do-nakazu-ministerstva-okhoroni-zdorov-ya-ukrayini-vid-16-lyutogo-2009-roku-95>.
29. Pro likarski zasoby: Zakon Ukrainy vid 28.07.2022 № 2469-IX (redaktsiia vid 05.06.2025) (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20#Text>.
30. Pro likarski zasoby: Zakon Ukrainy vid 04.04.1996 № 123/96-VR (redaktsiia vid 05.06.2025) (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр#Text>.
31. Pro litsenzuvannia vydiv hospodarskoi diialnosti: Zakon Ukrainy vid 02.03.2015 № 222-VIII (redaktsiia vid 05.01.2025) (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/222-19#Text>.
32. Pro narkotychni zasoby, psykhotrojni rehovyny i prekursori: Zakon Ukrainy vid 15.02.1995 № 60/95-VR (redaktsiia vid 16.08.2024) (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/60/95-вр#Text>.
33. Mytnyi kodeks Ukrainy/ Kodeks Ukrainy; Zakon, Kodeks vid 13.03.2012 № 4495-VI (redaktsiia vid 15.06.2025) (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4495-17#Text>.
34. Pro zakhyst prav spozhyvachiv: Zakon Ukrainy vid 12.05.1991 № 1023-XII (redaktsiia vid 24.12.2024) (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1023-12#Text>.
35. Pro zakhyst personalnykh danykh: Zakon Ukrainy vid 01.06.2010 № 2297-VI (redaktsiia vid 14.06.2025) (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17#Text>.
36. Pro zatverdzhennia Litsenziinykh umov provadzhennia hospodarskoi diialnosti z vyrobnytstva likarskykh zasobiv, optovoi ta rozdribnoi torhivli likarskymy zasobamy, importu likarskykh zasobiv (krim aktyvnykh farmatsevtichnykh inhediiientiv): postanova KMU vid 30.11.2016 № 929 (redaktsiia vid 02.10.2025) (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-п#Text>.
37. Pro zatverdzhennia Poriadku kontroliu yakosti likarskykh zasobiv pid chas optovoi ta rozdribnoi torhivli: nakaz MOZ Ukrainy vid 29.09.2014 № 677 (redaktsiia vid 01.12.2020) (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14#Text>.
38. Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia sertyfikatsii pidpriemstv, yaki zdiisniuut optovu realizatsiiu (dystrybutsiiu) likarskykh zasobiv: nakaz MOZ Ukrainy vid 23.08.2005 № 421 (redaktsiia vid 09.09.2022) (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1013-05#Text>.
39. Pro zatverdzhennia dokumentiv z pytan standartyzatsii farmatsevtichnoi produktsii: nakaz MOZ Ukrainy vid 14.09.2005 № 471 (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0471282-05#Text>.

40. Pro zatverdzhennia Poriadku zdiisnennia derzhavnogo kontroliu yakosti likarskykh zasobiv, shcho vvoziatsia v Ukrainu: postanova KМУ vid 14.09.2005 № 902 (redaktsiia vid 05.09.2025) (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/902-2005-п#Text>.
41. TRS №1025, 2020 – Annex 7: Good storage and distribution practices for medical products. P. 157–188. Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/distribution/trs1025-annex7-\(1\).pdf?sfvrsn=1f96888d\\_4&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/distribution/trs1025-annex7-(1).pdf?sfvrsn=1f96888d_4&download=true).
42. Pro vnesennia zmin do Natsionalnogo pereliku osnovnykh likarskykh zasobiv: postanova KМУ vid 12.11.2024 № 1296 (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1296-2024-п#n8>.
43. MZU pidtverdily vidpovidnist standartam nalezhnoi dystrybutsiinoi praktyky (GDP) (in Ukrainian). Available from: <https://thepharma.media/uk/news/39277-mzu-pidtvrdili-vidpovidnist-standartam-naleznoyi-distribuciinoyi-praktiki-gdp-07082025>.
44. Farmatsevychna haluz na shliakhu do yevrointehratsii. 2005; 20(491) (in Ukrainian). Available from: <https://www.apteka.ua/article/1669>.
45. DP “Medychni zakupivli Ukrainy” pidtverdilo vidpovidnist vymoham GDP. Shchotyzhnevyyk Apteka. 2025 (in Ukrainian). Available from: <https://www.apteka.ua/article/726671>.
46. Sertyfikatsiia dystrybutsii (in Ukrainian). Available from: [https://www.dls.gov.ua/certificate\\_gdp](https://www.dls.gov.ua/certificate_gdp).
47. Maibutnie ukrainskykh aptek pid zahrozoii? Yaki zminy hotuiut dlia farmatsevychnoho rynku. Bukhhalter 911 (in Ukrainian). Available from: <https://buhgalter911.com/uk/news/news-1093362.html>.
48. Znyshchennia skladu hrupy farmatsevychnykh kompanii “Kusum” u m. Kyiv unaslidok ataky vorozhoho dronu (in Ukrainian). Available from: <https://www.apteka.ua/article/718701>.
49. Derzhavna sluzhba Ukrainy z likarskykh zasobiv ta kontroliu za narkotykamy: pidsumky diialnosti (in Ukrainian). Available from: <https://www.dls.gov.ua/діяльність-ца/підсумки-діяльності/>.
50. Manuilov O. Ni 50, ni 37 mln. Forbes Ukraine pidrakhuvay, yak zminylasia chyselnist naselennia Ukrainy za ostanni piat rokiv. Skilky ukrainsiv naspravdi? *Forbes* (in Ukrainian). Available from: <https://forbes.ua/war-in-ukraine/ni-50-ni-37-milyoniv-forbes-ukraine-pidrakhuvay-yak-zminilas-chyselnist-naselennya-ukraini-za-ostanni-pyat-rokiv-skilki-ukrainsiv-naspravdi-24112025-33957>.
51. Farmatsevychnyi rynek Ukrainy u chervni 2025 r.: zrostannia na tli strymanoho spozhyvannia (in Ukrainian). Available from: <https://proximaresearch.com/ua/ua/novini/farmaczevychnyj-rynek-ukrayiny-u-chervni-2025-r-zrostannya-na-tli-strymanogo-spozhyvannya/>.
52. V Ukraini duzhe bahato aptek – Proxima Research. *ThePharmaMedia*. 2025 (in Ukrainian). Available from: <https://thepharma.media/uk/news/38564-v-ukrayini-duze-bagato-aptok-proxima-research-12062025>.
53. Zvit pro pidsumky diialnosti Derzhavnoi sluzhby Ukrainy z likarskykh zasobiv ta kontroliu za narkotykamy u 2024 rotsi (in Ukrainian). Available from: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2025/02/Публічний-звіт-Голови-Держлікслужби-за-2024-рік.pdf>.
54. Klas 46.46 Optova torhivlia farmatsevychnymy tovaramy. Opendatabot (in Ukrainian). Available from: <https://opendatabot.ua/c/46.46?offset=12&type=best>.
55. Rezultaty inspektuvan aptechnykh skladiv u 2025 rotsi. Derzhavna sluzhba Ukrainy z likarskykh zasobiv ta kontroliu za narkotykamy. (In Ukrainian). Available from: <https://www.dls.gov.ua/news/результати-інспектувань-аптечних-ск/>.

Надійшла до редакції 29.10.2025

Прийнята до друку 02.02.2026

Електронна адреса для листування [iryna.vyshnytska@onmedu.edu.ua](mailto:iryna.vyshnytska@onmedu.edu.ua)

# ДЛЯ АВТОРІВ

## «ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

### Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» було засновано в 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чії імена були всесвітньо відомі вже того часу або які здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 1930-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є Одеський національний медичний університет.

Головним редактором із часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України, лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні й зарубіжні вчені.

«Одеський медичний журнал» включений до Переліку наукових фахових видань України в категорії «А» (галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «Стоматологія», 222 «Медицина», 226 «Фармація, промислова фармація», 228 «Педіатрія» (Наказ Міністерства освіти і науки України № 1721 від 10.12.2024, додаток 6; доступ за посиланням <https://mon.gov.ua/static-objects/mon/uploads/public/675/>

c49/0fe/675c490fea3a6035511617.pdf) Щороку в журналі друкується близько дев'яноста статей і повідомлень. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни – він занесений до Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, BASE-Search, Google Академії, «Наукової періодики України», Scopus Content Selection and Advisory Board (CSAB) розглянула заявку журналу «Одеського медичного журналу» та схвалила її для реферування в наукометричній базі Scopus 25.10.2023 р.

У серпні 2022 року наукове видання «Одеський медичний журнал» отримало тримісячну стипендію від проєкту «Підтримка українським редколегіям» (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff). SUES є ініціативою європейських установ та організацій, мета яких полягає в підтримці наукової спільноти України.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна в будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс – 48717.

Журнал виходить шість разів на рік.

ISSN 2226-2008

DOI 10.54229/2226-2008, 10.32782/2226-2008 (починаючи з № 3 (181) 2022 р.)

### ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних та експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт із медицини, стоматології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні та оригінальні статті загальним обсягом 7–15 сторінок, огляди – до 12–20 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, стоматологічних та фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних та прикладних проблем із таких спеціальностей: 221 – стоматологія, 222 – медицина, 226 – фармація, промислова фармація, 228 – педіатрія:

– генетика та прикладні аспекти медичної генетики;  
– біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;  
– роботи з новітніх клітинних технологій;  
– новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

– досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

– профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) експериментальні дослідження, огляди, клінічні випадки, нові методи та технології з сучасних актуальних проблем стоматології, медицини, педіатрії та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї, матеріали з історії науки та медицини, фармації, стоматології, рецензії.

5. Стаття надсилається до редакції в електронному варіанті зі сканом першої сторінки з підписами всіх авторів. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті в журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується сканом (1) направлення до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, (2) відомостями про авторів (з декларуванням участі кожного автора з деталізацією вкладу у підготовці статті), (3) декларацією щодо оригінальності тексту наукової статті, а для вітчизняних авторів також (4) експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публі-

кувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію від кожної із цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього – по 2 см, правого – 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей – англійська та українська (перевага віддається англійським роботам).

10. Матеріал статті має бути викладений за такою схемою:

а) індекс УДК – зліва, відповідно до ключових слів;  
б) ініціали та прізвище автора (авторів), ORCID ID кожного автора. Рекомендована кількість авторів статті має не перевищувати 5;

в) назва статті;

г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, тоді необхідно арабськими цифрами позначити цифровий надрядковий знак, що відповідає установі, де працює кожний з авторів; а назва установи має бути вказана з відповідним цифровим позначенням, електронна адреса (адреси), номер телефону;

д) два резюме: українською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) та англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка). Резюме українською мовою має складатися за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти);

е) постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;

ж) формулювання мети статті (постановка завдання);

з) матеріали і методи дослідження з описами методів дослідження, кількості та розподілу об'єктів дослідження. Має бути зазначено дотримання принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей, або принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах;

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;

л) літературні посилання в порядку їх цитування або за алфавітом.

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включно зі вступом, метою та завданнями, методами, результатами, висновками, і містити ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальнозживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі – двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі – обводять черво-

ним олівцем; підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 10 років і лише в окремих випадках – більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 20 джерел, в оглядах – до 60. На кожну роботу у списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї в тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список літератури оформлюється латиницею за нижченаведеними схемами англійською мовою або транслітеровані. Оформлювати їх необхідно згідно зі стандартом National Library of Medicine (NLM) або Vancouver style.

#### Для статей:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensing C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Транслітерацію можна зробити автоматично на сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia>. У бібліографічному посиланні кожного джерела слід вказати всіх авторів, відокремлюючи один від одного комою і пробілом. Ініціали вказують після прізвища, знаками пунктуації не відокремлюються. Повні імена авторів не наводяться. У випадку **7 і більше** авторів ставиться посилання “et al.” після перших трьох прізвищ. Якщо авторів **6 і менше**, “et al.” не використовується. Після переліку авторів ставлять крапку і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою повністю, без скорочень. Після назви статті ставлять крапку і пробіл. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерується символами латинського алфавіту. Дозволяється наводити зареєстровані скорочення назви періодичного видання. Зазвичай ця форма написання самостійно приймається виданням, її можна дізнатися на сайті журналу, видавництва, на сайті ISSN або необхідно наводити його повну назву без скорочення. Назви

вітчизняних журналів скорочувати не можна. Після назви видання ставлять крапку і пробіл. Інформація щодо видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, якщо необхідно, у круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки наводиться діапазон сторінок. Для статті, що надрукована не англійською мовою, наприкінці сформованого посилання у круглих дужках вказується мова оригіналу. Додаткова інформація стосовно статті – номера DOI («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, режим доступу до першоджерела тощо – наводиться наприкінці посилання у форматі активного гіперпосилання. Форма для пошуку DOI: Crossref system.

**Для матеріалів конференцій:**

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці – у перекладі англійською. Головне в описах конференцій – назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви англійською. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) – англійською.

**Для монографій та інших книжок:**

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, authors; Panasyuk YN, editor. *Lektyny v gistokhimii [Lektins in histochemistry]*. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки – у транслітерації з перекладом англійською мовою у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок – англійською, назва видавництва – у транслітерації.

**Зауважуємо:** у списку латиницею потрібно зазначати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаетесь. Також не слід у ньому застосовувати знаки розділення: // та –. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Наприкінці літературного джерела потрібно вказувати цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням [http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page\\_8912.html](http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html).

19. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки в електронному вигляді.

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів – 5,5, 11,5 і 17,5 см.

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх зміст, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Після отримання підтвердження від редколегії про прийняття статті до публікації надаються реквізити для сплати публікаційного внеску. Вартість публікації становить 2000 гривень (за 12 сторінок). За кожен додатковий сторінку необхідно додати до публікаційного внеску 40 гривень. Публікаційний внесок покриває витрати, пов'язані з коректурою і редагуванням статей, макетуванням журналу та розміщенням його електронної версії. За бажанням автор статті може замовити собі друкований примірник журналу. Вартість друкованого примірника – 800 гривень, які необхідно сплатити додатково до публікаційного внеску. Підтвердження проведеної оплати (відскановану квитанцію або її фотографію) автор надсилає в електронному вигляді на e-mail [omj@onmedu.od.ua](mailto:omj@onmedu.od.ua).

24. Редакція «Одеського медичного журналу»: Валіховський пров., 2, ректорат Одеського національного медичного університету, м. Одеса, 65082, Україна; e-mail: [redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua](mailto:redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua)

Відповідальні секретарі журналу – доцент Грекова Алла, тел.: +38 (097) 938 30 52, доцент Юрченко Ірина, тел.: +38 (050) 815 53 05

Контактна особа (Видавничий дім «Гельветика») – Демченко Христина, тел.: +380 (93) 035 42 60; e-mail: [omj@onmedu.od.ua](mailto:omj@onmedu.od.ua)

Науковий редактор – Антоненко Петро, тел.: +380 (97) 587 56 36

Сторінки журналу: [journal.odmu.edu.ua](http://journal.odmu.edu.ua), [journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home](http://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home)

25. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

*Середній час очікування публікації* (від дня подачі до дня публікації) – 2–8 місяців (залежно від фактичної кількості поданих авторами публікацій у конкретний випуск).

### ДЕКЛАРАЦІЯ щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), *(П.І.Б. автора або авторів – зазначаються всі автори наукової статті)*, декларує(ємо), що у статті *(назва наукової статті)* наявний оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), *відсутні* некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не містяться елементи плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

**Примітки:** 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної установи.

### ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ рукописів наукових статей, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню. Завданням рецензування є максимально об'єктивна оцінка змісту наукової статті, її відповідності вимогам журналу, аналіз її переваг та недоліків, винесення конкретних рекомендацій щодо її вдосконалення. Відповідальний секретар журналу проводить попередній аналіз статей, що надійшли до редакції, їхню відповідність тематиці та спеціалізації журналу. Рецензентів призначає головний редактор журналу. В окремих випадках за рішенням головного редактора призначення рецензента(ів) може бути доручене члену редакційної колегії або вирішене на засіданні редакційної колегії.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці – доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. У разі потреби редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Рецензенти мають відповідати кваліфікаційним вимогам згідно з Наказом МОН України від 15.01.2018 № 32. Наукові статті, що надійшли до журналу, спрямовуються на рецензію одному рецензенту, за необхідності – двом рецензентам. Для всіх статей, що надходять до журналу, визначається рівень їхньої унікальності за допомогою Системи програмно-обчислювального комплексу Strikeplagiarism.com.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, переваги й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензування проводиться конфіденційно за принципом подвійного «сліпого» рецензування (ані автор, ані рецензент не знають П.І.Б. одне одного). Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

В окремих випадках на прохання рецензента та за узгодженням із редакційною колегією журналу взаємодія рецензента та автора може відбуватись у відкритому режимі. Така практика застосовується лише в тому випадку, якщо відкрита взаємодія забезпечить поліпшення викладу матеріалу роботи, що рецензується. Зазвичай рецензент робить висновок щодо можливості публікації статті протягом 14 діб.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через сім днів після одержання. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання препринту, у якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден із думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

У разі потреби за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.

# INFORMATION ABOUT EDITION

## “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“Odesa Medical Journal”)

### Publication information

“Odes’kij medičnij žurnal” (“Odesa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founder and publisher of “Odesa Medical Journal” is the Odesa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

“Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of Ukraine of category “A” (branch – medical sciences, specialties – 221 “Dentistry”, 222 “Medicine”, 226 «Pharmacy, industrial pharmacy», 228 “Pediatrics”) (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1721 dated 10.12.2024, appendix 6; available at <https://mon.gov.ua/static-objects/mon/uploads/public/675/c49/0fe/675c490fea3a6035511617.pdf>).

About 90 articles are published in the Journal annually.

It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory, BASE-Search, Google Academy, “Scientific Periodics of Ukraine”, “Scientific Periodics of Ukraine”. The Scopus Content Selection & Advisory Board (CSAB) has reviewed application of the Odesa Medical Journal and approved it for coverage in Scopus database 25.10.2023. In August 2022, the scientific publication “Odesa Medical Journal” received a three-month scholarship from the “Support to Ukrainian Editorial Staff” (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff) project. SUES is an initiative of European institutions and organizations, the purpose of which is to support the scientific community of Ukraine.

The Journal is distributed by subscription. The Journal can be subscribed at any subscription point. Subscription index – 48717.

ISSN 2226-2008

Frequency of the Journal: The Journal appears bimonthly.

DOI 10.54229/2226-2008, 10.32782/2226-2008 (since N 3 (181) 2022)

### THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“ODESA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“Odesa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, dentistry and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem and original articles with total volume of 7–15 pages, reviews – up to 12–20 pages.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, dental and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental and applied problems in 221 – dentistry, 222 – medicine, 226 – pharmacy, industrial pharmacy, 228 – pediatrics;

– genetics and applied aspects of medical genetics;

– biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

– works on modern cellular technologies;

– modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

– achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

– prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) experimental manuscripts, reviews, clinical cases, novel methods and technologies on current issues of dentistry, medicine, pediatrics, and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries, materials on history of science and medicine, pharmacy, dentistry, reviews.

5. The author sends to the editorial office an on-line version of the article with a scan of the first page and signatures of all authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “Odesa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of

the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal's site and in other sources.

6. An article is accompanied with a scan of (1) letter to the editorial staff, a vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, (2) information about the authors (with each author's contribution statement detailing his/her participation in the work), (3) the declaration of originality of the text of the scientific article and for the home authors also (4) by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right – 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

9. The language of the articles is Ukrainian and English.

10. The material of the article should be placed in the following order:

a) UDC index – on the left correspondingly to key words;

b) initials and the last name of the author (authors), authors' ORCID ID. The recommended amount of authors of an article should not exceed 5;

c) the title of the article;

d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country. If there are several authors and they work in different institutions, it is necessary to indicate in Arabic numerals a digital superscript corresponding to the institution where each of the authors works; and the name of the institution must be indicated with the appropriate numerical designation, e-mail, phone number;

e) two abstracts – in Ukrainian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page). Ukrainian abstracts after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five);

f) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;

g) formulation of the aim of the article (raising a task);

h) research materials and methods with descriptions of research methods, number and distribution of the research objects. Compliance with the principles of the World Medical Association Code of Ethics (Helsinki Declaration) for human research or the principles of the EU Directive 2010/10/63 EU on animal experiments should be noted;

i) presentation of the main material of the study with a full justification of the obtained scientific results;

j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;

k) references in the citation order or after the alphabet order.

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and

the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are inprinted or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones – by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones – with a red pencil; subscript and superscript letters – by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 10 years and only sometimes – more early publications. In the original works they quote no more than 20 sources, in the reviews – about 60. Every work in the references should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works which have not been published yet.

17. The references should be arranged in Latin alphabet according to rules below in English or transliterated according to the National Library of Medicine (NLM) standard or Vancouver style.

#### **For articles:**

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

The authors' surnames and the title of the Journal are given in Latin in transliteration, the title of the article is translated into English. Transliteration can be done automatically at the site: <http://ukrlit.org/transliteratsiia>. In the bibliographic reference of each source it is necessary to specify all authors, separating from each other a comma and a space. Initials are indicated after the surname, punctuation marks are not separated. The full names of the authors are not given. In the case of 7 or more authors, the reference "et al." after the first three surnames. If the authors are 6 or less, "et al." not used. After the list of authors a point and a space is put. The title of the publication is given in English in full, without abbreviations. After

the title of the article a point and a space are put. The title of the periodical is given in English or transliterated with the symbols of the Latin alphabet. It is allowed to cite the registered abbreviations of the title of the periodical. Usually this form of writing is accepted by the publication itself, it can be found on the website of the Journal, publisher, on the ISSN website, or it is necessary to give its full name without abbreviation. The names of domestic Journals cannot be abbreviated. After the title of the publication a point and a space are put. Information about the publication: the year of publication is separated by a semicolon, then the volume's number is given, if necessary, in parentheses indicate the number of the Journal, after the colon follows the range of pages. For an article that is not published in English, the language of the original is indicated in parentheses at the end of the generated link. Additional information about the article – DOI number («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, source access mode, etc. – is provided at the end of the link as hyperlink. Search form for DOI: Crossrefsystem.

**For materials of conferences:**

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the work – in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English title), indicated by italic. Translation of the title into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) – in English.

**For monographs and other books:**

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, autors; Panasyuk YN, editor. *Lektiny v gistokhimii [Lektins in histochemistry]*. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the book – in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages – in English, name of publishing house – in transliteration.

**Please, note:** in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. It should also not use punctuation: // and –. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

At the end of the literature source, the digital identifier DOI must be indicated (if it is present). The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of citation databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to State Standards of Ukraine 3582-97 and National State Standard 7.12-93.

Those who have no access to the full content of NSS can find it at the site of the Odesa Medical University, the bibliography examples style is presented. Available from [http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page\\_8912.html](http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html).

19. The printed materials executed with the use of computer technologies are added by computer type-setting materials and graphic in digital form.

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

The graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of line originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, halftone (pictures, etc.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals – 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

20. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision is taken whether to publish the work or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

21. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors.

22. The date of article's coming to the Journal is the day when the editorial office receives the final variant of the text.

23. After the editorial board confirms that the article has been submitted, requisite payment details are provided. The cost of publication is UAH 2,000 (up to 12 pages). Each additional page is paid separately UAH 40. The publication fee covers costs of proofreading and editing, page-planning and on-line version of the Journal. At the request the author of the article can order a printed copy of the Journal. The cost of a printed copy is UAH 800, which must be paid in addition to the publication fee. The author sends confirmation of the payment (a scanned check or its photo) to e-mail [omj@onmedu.od.ua](mailto:omj@onmedu.od.ua).

24. "Odesa Medical Journal" contacts:

Valikhovsky Lane, 2, Odesa National Medical University Rectorate, Odesa, 65082, Ukraine;

e-mail: [redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua](mailto:redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua)

Executive Secretaries — Associate Professor Alla Grekova, phone +38 (097) 938 30 52, Associate Professor Iryna Yurchenko, phone +38 (050) 815 53 05

Person of contact (Publishing House "Helvetica") – Khrystyna Demchenko,

phone: +380 (93) 035 42 60;

e-mail: [omj@onmedu.od.ua](mailto:omj@onmedu.od.ua)

Scientific editor – Petro Antonenko, phone: + 380 (97) 587 56 36

Journal sites: [journal.odmu.edu.ua](http://journal.odmu.edu.ua),

[journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home](http://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home)

25. The articles that fail to meet these requirements are not admitted. Reprinting of articles is possible only with the written consent of the editors and with reference to the Journal.

*The average waiting time of publication* (from the day of submission to the day of publication) is 2–3 months (depending on the actual number of publications submitted by authors to a definite issue).

### DECLARATION on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) (*name, first name and patrymonic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)*) declare that in (*the name of the scientific article*) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine “On Higher Education” *absent*.

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate’s and doctoral dissertations have the proper references.

I’m(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal of scientific article publication in the scientific journals of the Odesa National Medical University.

**Date**

**Signature(s)**

**Notes:** 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

### MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER

Scientific articles submitted to “Odes’kij medičnij žurnal” (“Odesa Medical Journal”) need reviewing. The task of reviewing is the most objective assessment of the content of the scientific article, its compliance with the requirements of the Journal, analysis of its advantages and disadvantages, making specific recommendations for its improvement. The executive secretary of the Journal conducts a preliminary analysis of the articles received by the editors, their relevance to the subject and specialization of the Journal. The reviewers are appointed by the editor-in-chief of the Journal. In some cases, by the decision of the editor-in-chief, the appointment of the reviewer (s) may be entrusted to a member of the editorial board or decided at the meeting of the editorial board.

The reviewers of the Journal are experienced specialists – doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors invite external experts for cooperation. The reviewers must meet the qualification requirements in accordance with the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 15.01.2018 No 32. The scientific articles submitted to the Journal are sent for review to one reviewer, if necessary – to two reviewers. For all articles submitted to the Journal, the level of their uniqueness is determined using the programming and computing suite Strikeplagiarism.com. The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondence of the article style to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn at the end.

Reviewing is conducted confidentially by the principle of double “blind” reviewing (neither the author nor the reviewer know each other’s names). The review is provided to the author of the article at his request without a signa-

ture, indication of the name, position and place of work of the reviewer. In some cases, at the request of the reviewer and in agreement with the editorial board of the Journal, the interaction of the reviewer and the author may take place in an open mode. This practice is used only if open interaction will improve the presentation of the peer-reviewed work. Usually the reviewer concludes that the article can be published within 14 days.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in. The articles submitted to authors for correction should be returned to the editors no later than seven days after receipt. Proofreaders are not sent to the authors, but if this does not disturb the schedule of the Journal, it is possible to provide a preprint in which it is permissible to correct only typing and factual errors.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent a reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer’s point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief’s or vice-editor-in-chief’s decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.

## НОТАТКИ

Науково-практичний журнал

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (197) 2025

Коректура • *Ірина Чудеснова*

Комп'ютерна верстка • *Оксана Молодецька*

E-mail: [omj@onmedu.od.ua](mailto:omj@onmedu.od.ua)

Сайти: <http://journals.onmedu.od.ua>, <http://journal.odmu.edu.ua>

Підписано до друку: 10.02.2026.

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.

Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 12,41. Ум. друк. арк. 14,88.

Замов. № 0326/202. Наклад 100 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»

65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1

Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08

E-mail: [mailbox@helvetica.ua](mailto:mailbox@helvetica.ua)

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 7623 від 22.06.2022 р.