ISSN 2226-2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (200)/2026

ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (200)

Видавничий дім
«Гельветика»
2026

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. 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

№ 3 (200) 2026

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

Відповідальний секретар
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. Дєньга, М. М. Лебедюк, В. Г. Марічереда, С. М. Марчишин, В. В. Ніколаєвський, Я. В. Рожковський, 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. Борткієвіч – Інститут медицини праці ім. Нофера (Лодзь, Польща), І. І. Гук – Віденський медичний університет (Австрія), М. П. Ландіні – Болонський університет (Італія), В. Скрипаріу – Університет медицини та фармації імені Г. Попа (Ясси, Румунія), Д. Уїтлі – BioMedES (Велика Британія), Р. Хусс – Університетська клініка Аугсбургзького університету (Німеччина), В. Чупіна – Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету,
протокол № 12 від 29.06.2026 р.

(http://journal.odmu.edu.ua/?page_id=18)

ISSN 2226-2008
DOI 10.32782/2226-2008-2026-3

© Одеський національний медичний університет, 2026

ISSN 2226-2008

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ODES'KIJ MEDICNIJ ZURNAL

№ 3 (200)

Publishing House
"Helvetica"
2026

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

№ 3 (200) 2026

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 A. V. GREKOVA

Editorial Board
P. B. Antonenko, M. L. Ariaiev, Furkan Ayaz, V. O. Helmboldt, L. S. Hodlevskyi, M. Ya. Holovenko, V. N. Horokhivskyi, B. P. Hromovyk, V. V. Hrubnik, O. V. Denha, M. M. Lebedyuk, V. G. Marichereda, S. M. Marchyshyn, V. V. Nikolaievskyi, Ya. V. Rozhkovskyi, 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
June 29, 2026, protocol № 12

(http://journal.odmu.edu.ua/?page_id=18&lang=en)

ISSN 2226-2008
DOI 10.32782/2226-2008-2026-3

© The Odesa National Medical University, 2026

ЗМІСТ

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

С. С. Ткаченко, О. Г. Родинський
ЗМІНИ МОДУЛЮЮЧОГО ВПЛИВУ ІНТЕРНЕЙРОНІВ СПИННОГО МОЗКУ НА ЦЕНТРАЛЬНУ ЛАНКУ СОМАТИЧНОЇ РЕФЛЕКТОРНОЇ ДУГИ У ВІДДАЛЕНИХ ТЕРМІНАХ АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ..... **9**

O. Ye. Kuziv, A. F. Slyva, I. I. Yuryk, Ya. I. Yuryk
AUTOPHAGY AS A KEY ADAPTIVE MECHANISM IN THE STRUCTURAL REMODELING OF THE THYMUS UNDER CONDITIONS OF PROLONGED TOTAL FASTING IN THE EXPERIMENT..... **15**

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

T. Ye. Narbutova, F. I. Dimitrova, Yu. O. Bodarieva
COVID 19 AND NON-COVID PNEUMONIA: STATISTICAL ANALYSIS AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS ACCORDING TO SECTIONAL STUDIES (2020–2024)..... **22**

О. П. Ліпко, Л. В. Потапова, Т. М. Михальчук, О. А. Семенченко, О. С. Прокопюк, Д. М. Щербина
ЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ТА АНГІОГЕННИЙ ДИСБАЛАНС У ПАТОГЕНЕЗІ СИНДРОМУ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОЇ ТРАНСФУЗІЇ..... **30**

A. I. Rybin, V. M. Sokolov, V. V. Osyk, V. I. Zamyshlyak, D. V. Sokolov
CURRENT EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN UKRAINE..... **40**

S. V. Dybkaliuk, S. V. Beichuk, V. O. Tereshchenko, K. O. Antonenko, O. M. Komlevoi
THE SIGNIFICANCE OF ANATOMICAL AND HISTOMORPHOLOGICAL FEATURES OF PARAVERTEBRAL STRUCTURES IN THE DEVELOPMENT OF EXTRAVASCULAR COMPRESSION OF THE VERTEBRAL ARTERY..... **48**

L. V. Moroz, T. V. Zhytniuk, O. O. Popovych, N. V. Kyrylenko
FEATURES OF THE SPECIFIC HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS RECOVERED FROM COVID-19..... **55**

В. М. Лучинський, Ю. І. Лучинська, Ю. К. Змарко, О. О. Стаханська, В. І. Вівчаренко
ОЦІНКА СТАБІЛЬНОСТІ ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНОЮ ЩІЛЬНІСТЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ..... **63**

А. Ю. Венгер
ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ХЕМОКІНУ CX3CL1 У ПРОГРЕСУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ..... **69**

V. V. Horokhovskyi, O. V. Dienha, S. A. Shnaider
INVESTIGATION OF AMELX RS17878486 AND DSPP C.49C>T GENETIC POLYMORPHISMS AS POTENTIAL MARKERS OF THE DEVELOPMENT OF ENAMEL HYPOPLASIA IN CHILDREN..... **74**

S. P. Posokhova, O. Yu. Kucherenko, D. Yu. Parubina
EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANT WOMEN AT RISK OF OBSTETRIC HEMORRHAGE..... **78**

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

А. Д. Дереньжі, Ю. І. Карпенко
АБЛЯЦІЯ АВ-ВУЗЛА ТА СТИМУЛЯЦІЯ ПРОВІДНОЇ СИСТЕМИ СЕРЦЯ (СТРАТЕГІЯ “ABLATE AND PACE”) У ЛІКУВАННІ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД..... **84**

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

I. G. Rytchenko, V. V. Kaminskyy, O. P. Viesova
COMBINED APPROACH USING A CAS KIT, DENSAH BURS, A-PRF, AND SIMULTANEOUS IMPLANT PLACEMENT IN POSTERIOR MAXILLARY ALVEOLAR RIDGE RESORPTION (CASE REPORT)..... **93**

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

K. K. Isaycheva, A. H. Kaplaushenko, Yu. G. Sameliuk
BIOLOGICAL ACTIVITY AND TOXICOLOGICAL PROFILE OF DIACETATE DERIVATIVES OF 3,5-*BIS*(5-MERCAPTO-4-R-4*H*-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)PHENOL..... **98**

V. M. Odyntsova, O. M. Denysenko, V. V. Holovkin, V. I. Kokitko, S. V. Panchenko, N. V. Kandybei
GC–MS ANALYSIS OF TINCTURES OF *POTENTILLA ERECTA* INTRODUCED IN THE ZAPORIZHZHIA REGION..... **106**

D. D. Zaslavskyi, K. V. Sokolova, O. V. Makarenko
PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE CONSUMPTION OF GLUCOSE-LOWERING MEDICINAL PRODUCTS IN 2020–2025 USING THE ATC/DDD METHODOLOGY..... **112**

ЮВІЛЕЇ

ВАЛЕНТИН ЙОСИПОВИЧ КРЕСЮН – 85 РОКІВ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ..... **119**

ПРОФЕСОРУ ФЕДОРУ ІВАНОВИЧУ КОСТЄВУ – 80!..... **122**

СЛАВНИЙ ЮВІЛЕЙ ВИДАТНОГО НАУКОВЦЯ – ПРОФЕСОРУ ЛЕОНІДУ СЕМЕНОВИЧУ ГОДЛЕВСЬКОМУ – 70!..... **123**

CONTENTS

THEORY AND EXPERIMENT

S. S. Tkachenko, O. G. Rodynskyi
CHANGES IN THE MODULATING INFLUENCE OF SPINAL CORD INTERNEURONS ON THE CENTRAL LINK OF THE SOMATIC REFLEX ARC AT LONG-TERM PERIODS OF ANDROGEN DEFICIENCY..... **9**

O. Ye. Kuziv, A. F. Slyva, I. I. Yuryk, Ya. I. Yuryk
AUTOPHAGY AS A KEY ADAPTIVE MECHANISM IN THE STRUCTURAL REMODELING OF THE THYMUS UNDER CONDITIONS OF PROLONGED TOTAL FASTING IN THE EXPERIMENT..... **15**

CLINICAL PRACTICE

T. Ye. Narbutova, F. I. Dimitrova, Yu. O. Bodarieva
COVID 19 AND NON-COVID PNEUMONIA: STATISTICAL ANALYSIS AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS ACCORDING TO SECTIONAL STUDIES (2020–2024)..... **22**

O. P. Lipko, L. V. Potapova, T. M. Mykhalchuk, O. A. Semenchenko, O. S. Prokopyuk, D. M. Shcherbina
ENDOTHELIAL AND ANGIOGENIC IMBALANCE IN THE PATHOGENESIS OF TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME..... **30**

A. I. Rybin, V. M. Sokolov, V. V. Osyk, V. I. Zamyshlyak, D. V. Sokolov
CURRENT EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN UKRAINE..... **40**

S. V. Dybkaliuk, S. V. Beichuk, V. O. Tereshchenko, K. O. Antonenko, O. M. Komlevoi
THE SIGNIFICANCE OF ANATOMICAL AND HISTOMORPHOLOGICAL FEATURES OF PARAVERTEBRAL STRUCTURES IN THE DEVELOPMENT OF EXTRAVASCULAR COMPRESSION OF THE VERTEBRAL ARTERY..... **48**

L. V. Moroz, T. V. Zhytniuk, O. O. Popovych, N. V. Kyrylenko
FEATURES OF THE SPECIFIC HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS RECOVERED FROM COVID-19..... **55**

V. M. Luchynskyi, Yu. I. Luchynska, Yu. K. Zmarko, O. O. Stakhanska, V. I. Vivcharenko
ASSESSMENT OF DENTAL IMPLANT STABILITY IN PATIENTS WITH DIFFERENT BONE DENSITY..... **63**

A. Yu. Venger
PROGNOTIC SIGNIFICANCE OF CHEMOKINE CX3CL1 IN THE PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY IN DIABETES MELLITUS..... **69**

V. V. Horokhovskyi, O. V. Dienha, S. A. Shnaider
INVESTIGATION OF AMELX RS17878486 AND DSPP C.49C>T GENETIC POLYMORPHISMS AS POTENTIAL MARKERS OF THE DEVELOPMENT OF ENAMEL HYPOPLASIA IN CHILDREN..... **74**

S. P. Posokhova, O. Yu. Kucherenko, D. Yu. Parubina
EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANT WOMEN AT RISK OF OBSTETRIC HEMORRHAGE..... **78**

LITERATURE REVIEW

A. D. Derenzhi, Yu. I. Karpenko
ATRIOVENTRICULAR NODE ABLATION AND CONDUCTION SYSTEM PACING ("ABLATE AND PACE" STRATEGY) IN TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION AND HEART FAILURE: A SYSTEMATIC REVIEW..... **84**

A CASE FROM MEDICAL PRACTICE

I. G. Rytchenko, V. V. Kaminskyy, O. P. Viesova
COMBINED APPROACH USING A CAS KIT, DENSAH BURS, A-PRF, AND SIMULTANEOUS IMPLANT PLACEMENT IN POSTERIOR MAXILLARY ALVEOLAR RIDGE RESORPTION (CASE REPORT)..... **93**

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

K. K. Isaycheva, A. H. Kaplaushenko, Yu. G. Sameliuk
BIOLOGICAL ACTIVITY AND TOXICOLOGICAL PROFILE OF DIACETATE DERIVATIVES OF 3,5-*BIS*(5-MERCAPTO-4-R-4*H*-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)PHENOL..... **98**

V. M. Odyntsova, O. M. Denysenko, V. V. Holovkin, V. I. Kokitko, S. V. Panchenko, N. V. Kandybei
GC–MS ANALYSIS OF TINCTURES OF *POTENTILLA ERECTA* INTRODUCED IN THE ZAPORIZHZHIA REGION..... **106**

D. D. Zaslavskyi, K. V. Sokolova, O. V. Makarenko
PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE CONSUMPTION OF GLUCOSE-LOWERING MEDICINAL PRODUCTS IN 2020–2025 USING THE ATC/DDD METHODOLOGY..... **112**

ANNIVERSARIES

VALENTYN YOSYPOVYCH KRESIUN – ON THE OCCASION OF THE 85TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH..... **119**

PROFESSOR FEDIR IVANOVYCH KOSTIEV IS 80!..... **122**

THE GLORIOUS ANNIVERSARY OF THE PROMINENT SCIENTIST: PROFESSOR GODLEVSKYI LEONID SEMENOVYCH IS 70!..... **123**

УДК 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-1

С. С. Ткаченко ***https://orcid.org/0000-0002-8828-8349***
О. Г. Родинський ***https://orcid.org/0000-0002-8011-6104***

ЗМІНИ МОДУЛЮЮЧОГО ВПЛИВУ ІНТЕРНЕЙРОНІВ СПИННОГО МОЗКУ НА ЦЕНТРАЛЬНУ ЛАНКУ СОМАТИЧНОЇ РЕФЛЕКТОРНОЇ ДУГИ У ВІДДАЛЕНИХ ТЕРМІНАХ АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

УДК 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9

С. С. Ткаченко, О. Г. Родинський

ЗМІНИ МОДУЛЮЮЧОГО ВПЛИВУ ІНТЕРНЕЙРОНІВ СПИННОГО МОЗКУ НА ЦЕНТРАЛЬНУ ЛАНКУ СОМАТИЧНОЇ РЕФЛЕКТОРНОЇ ДУГИ У ВІДДАЛЕНИХ ТЕРМІНАХ АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Метою дослідження було вивчення впливу інтернейронного пулу на активність мотонейронів спинного мозку за умов андрогенного дефіциту. Гіпоандрогенемію було модульовано на білих щурах шляхом орхектомії. Вивчали викликані відповіді дорсальної поверхні спинного мозку та вентрального корінця L5 за умов подразнення іпсилатерального дорсального корінця того ж рівня. Було виявлено, що нестача андрогенів призводить до зниження збудливості сегментарних інтернейронів задніх рогів сірої речовини спинного мозку, активність інтернейронного пулу збільшується за рахунок розгальмовування сегментарних та несегментарних структур, що активуються високопороговими аферентами, а також збільшення активності желатинозної субстанції. Наслідком було зниження збудливості мотонейронів спинного мозку та вибіркове зниження лабільності в діапазоні частот від 10 до 50 Гц. Зафіксовано збільшення часу рефлекторної відповіді та тривалості її латентного періоду.

Ключові слова: тестостерон, андрогени, нейрон, мотонейрон, спинний мозок.

UDC 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9

S. S. Tkachenko, O. G. Rodynskyi

CHANGES IN THE MODULATING INFLUENCE OF SPINAL CORD INTERNEURONS ON THE CENTRAL LINK OF THE SOMATIC REFLEX ARC AT LONG-TERM PERIODS OF ANDROGEN DEFICIENCY

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Pharmacological and surgical methods of reducing androgen levels are widely used for the treatment of prostate gland malignant tumors and hyperplasia of its tissues. Disruption of the testosterone modulating effect on the nervous and muscular systems leads to the emergence of disorders, such as demyelination and regenerative alteration in the axons of motor neurons, the development of multiple sclerosis, spinal and bulbar muscular atrophy, etc. Therefore, taking into account the prevalence of oncological pathology of the prostate gland and hormonal methods of its treatment, the issue of in-depth study of changes in the functioning of the somatic reflex arc central link is relevant and important for discovering of new treatment methods and correcting of existing ones.

The aim was to estimate the interneuron pool action on motor neurons activity in anterior horns of the spinal cord in the long term of androgen deficiency.

Materials and methods. The hypoandrogenism was modulated in white rats by orchiectomy. The evoked responses of the spinal cord dorsal surface and the L5 ventral root were studied under the conditions of the ipsilateral dorsal root irritation by single and grouped electrical stimuli.

Results. It was found that the lack of androgens causes a decrease in the excitability of segmental interneurons of the posterior horns gray matter, while the activity of the interneuron pool increases due to the disinhibition of segmental and, especially, non-segmental structures activated by high-threshold afferents, as well as a slight increase in the activity of the gelatinous substance. The result was a decrease in the excitability of anterior horn motor neurons of the spinal cord and a selective decrease in lability in the frequency range from 10 to 50 Hz. An increase in the time of the reflex response and the duration of its latent period was also recorded.

Keywords: testosterone, androgens, neuron, motor neuron, spinal cord.

© С. С. Ткаченко,О. Г. Родинський, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Вступ

Одним з методів лікування гіперплазії і раку простати є зниження впливу андрогенів на клітини пухлини [1]. Однак через відсутність модулюючого ефекту тестостерону виникають розлади у функціонуванні інших систем, зокрема нервової [2]. Є дослідження на тваринних моделях, які показали, що андрогени мають нейропротекторну дію та стимулюють регенерацію аксонів. Наявність нейронних андрогенних рецепторів у периферичній і центральній нервовій системі свідчить, що андрогенна терапія може бути корисною для лікування нейродегенеративних захворювань. Статеві гормони впливають на виникнення та розвиток розсіяного склерозу, причому повідомлялося про явне переважання жінок над чоловіками (співвідношення 3:1) [2; 3]. Також досить широко висвітлена роль андрогенів у лікуванні спинальної та бульбарної м'язової атрофії [4]. Однак електрофізіологічних робіт, що описують зміни біоактивності in vivo центральної ланки соматичної рефлекторної дуги за умов тривалої гіпоандрогенемії, і зокрема, впливу на неї інтернейронного пулу, знайдено не було. Таким чином, зважаючи на поширеність гормональної терапії антиандрогенної спрямованості, дослідження змін біоелектричної активності мотонейронного пулу спинного мозку у зв'язці з інтернейронними групами як складника функціональної одиниці рухової системи є актуальним.

Метою нашого дослідження було вивчення функціональних змін центральної ланки соматичної рефлекторної дуги, а саме міжнейронної взаємодії, у віддалених термінах посткастраційного стану. Питання щодо модуляторної дії інтернейронів на мотонейрони спинного мозку за умов гіпоандрогенемії майже не висвітлено в літературі, отже, це питання залишається маловивченим і актуальним. Відповідно, були поставлені такі завдання:

1. Дослідити зміни збудливості мотонейронного та інтернейронного пулів поперекового сегменту спинного мозку.
2. Визначити зміни біоелектричної активності сегментарних, несегментарних інтернейронів, мотонейронів та желатинозної субстанції.
3. Дослідити зміни рефрактерності та лабільності зазначених груп нейронів.
4. Дослідити зміни пресинаптичного гальмування в задніх рогах сірої речовини спинного мозку.
5. Шляхом синтезу отриманих даних зробити висновок про ступінь та напрям змін модулюючого впливу інтернейронного пулу на активність мотонейронів поперекового сегменту спинного мозку.

Матеріали та методи дослідження

Модель гіпоандрогенемічного стану було виконано на білих щурах самцях віком 5–6 міс та вагою 200–250 г шляхом хірургічної кастрації. Для контролю операційного стресу тваринам інтактної групи виконували «хибну» операцію без видалення сім'яників. Упродовж 120 днів після виконання оперативного втручання тварини утримувались у стандартних умовах віварію (t° 22 ± 2°C, світлий/темний цикл – 12/12 год) на стандартній дієті з вільним доступом до корму та води, після чого залучались до гострого експерименту. Всі оперативні втручання та гострий експеримент виконувались під загальною анестезією тіопенталом натрію, що вводили інтраперітонеально у дозі 5 мг/100 г маси щура.

Після ламінектомії та дуротомії (під загальною анестезією) спинний мозок (СМ) перетинали на рівні Th_{12} – L_1 та ізолювали дорсальні та вентральні корінці сегменту L_5. Через 3 години після проходження явищ спинального шоку подразнюючі електроди розташовували на проксимальному відрізку дорсального корінця СМ, електроди відведення – на проксимальному відрізку вентрального корінця та дорсальній поверхні спинного мозку. Дорсальний корінець сегменту L5 стимулювали прямокутними поодинокими та здвоєними імпульсами тривалістю 0,3 мс та інтенсивністю 1–5 порогів (П) з міжстимульним інтервалом (τ) від 2 до 1000 мс. Досліджували викликані потенціали (ПД) мотонейронного та інтернейронного пулів у межах одного сегменту, реєструючи (біполярними електродами) моносинаптичні розряди вентрального корінця (МРВК) та потенціал дорсальної поверхні спинного мозку (ПДП СМ) (уніполярним електродом) відповідно [5]. Компоненти ПДП СМ характеризують біоелектричні процеси – функціональний стан клітин та волокон задніх рогів сірої речовини, що є інформаційним входом, за різних умов. Аферентний пік (АП) є проявом активності низькопорогових аферентів від м'язових та шкірних рецепторів. N_1–N_2 компоненти відображають активність несегментарних та сегментарних інтернейронів дорсального рогу СМ у результаті їх постсинаптичної активації. Постсинаптичну відповідь несегментарних інтернейронів на активацію більш високопорогових аферентних волокон характеризує компонент N_3. Р-хвиля відображає активність клітин желатинозної субстанції, характеризуючи процеси пресинаптичного гальмування [6].

Під час проведення експериментів дотримувались принципів Директиви 2010/63/EU Європейського парламенту та Ради Європейського Союзу від 22 вересня 2010 року про захист тварин, що використовуються в наукових цілях. Комісія з питань біомедичної етики ДДМУ (протокол № 2 від 06.02.2017 р.) порушень морально-етичних норм під час проведення досліджень не виявила. Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри фізіології Дніпровського державного медичного університету «Механізми функціонування центральної та периферичної нервової системи за нормальних та патологічних умов» (держреєстрація УкрІНТЕІ № 0114U000932). Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих у ліцензійних пакетах EXCEL-2003® і STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., Serial No. AGAR909E415822FA). Вірогідність оцінювали за допомогою методів параметричної статистики (t- критерій Стьюдента). Зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час дослідження моносинаптичних розрядів вентрального корінця у тварин експериментальної групи спостерігалось зростання мінімальної сили

подразника до 135,29 ± 8,7 % ($p < 0,01$, $n = 10$) порівняно з контролем. Хронаксія у щурів з нестачею андрогенів знижувалась на 6,2 ± 2,66 % ($p < 0,05$, $n = 10$).

Порогова величина генерації ПДП СМ у тварин з орхектомією достовірно зросла на 130,77 ± 2,33 %, а хронаксія зменшилась на 18,28 ± 2,31 % ($n = 18$, $p < 0,001$). Щодо латентного періоду, то він вкоротився до 47,27 ± 3,85 % порівняно з величиною групи інтактних тварин (0,26 ± 0,01мс, $p < 0,001$; $n = 18$).

Амплітуда компонентів ПДП за умов дефіциту андрогенів змінилась таким чином: АП збільшилась до 198,33 ± 5,88 %, N_1 – до 151,08 ± 2,86 %, N_2 – до 149,64 ± 2,40 %, N_3 – до 307,41 ± 4,82 % ($p < 0,001$). Амплітуда Р-компонента продемонструвала тенденцію до збільшення на 19,61 ± 4,92 %, проте достовірними ці зміни не були ($p > 0,05$) (рис. 1).

Зміни часових характеристик, викликаних ПДП, були різноспрямованими: N_3-компонент подовжився до 193,96 ± 2,42 %; Р-хвиля вкоротилась до 73,72 ± 3,2 % ($p < 0,001$) (рис. 2).

У разі нанесення подвійних стимулів з різним інтервалом виявлено, що у інтактних щурів у часовому проміжку між стимулами τ 2–100 мс амплітуда відповіді на тестуючий стимул знижувалась, досягаючи мінімуму у разі значення τ 10 мс (12,31 ± 1,73 % від значення амплітуди першої викликаної відповіді) з наступним поступовим відновленням. Профіль кривої залежності для піддослідних тварин був схожим, однак пригнічення амплітуди другої відповіді спостерігалось у разі інтервалів від 3 мс до 20 мс, коли воно сягало максимуму (10,79 ± 1,09 % від значення амплітуди другої викликаної відповіді), а на проміжку від 3 до 7 мс було помірним, а відновлення – більш повільним. За інтервалів понад 1000 мс обидва графіки співпадали (рис. 3).

Пресинаптичне гальмування у задніх рогах сірої речовини вивчали за допомогою методу нанесення кондиціонуючого і тестуючого стимулів з різними часовими інтервалами, оцінюючи відновлення амплітуди N_1-компонента другої викликаної відповіді у відсотках стосовно аналогічного показника першої відповіді у поступовому збільшенні міжстимульного інтервалу.

За інтервалів від 0 до 3 мс у інтактних тварин спостерігалось збільшення, а з 3 по 5 мс – зменшення амплітуди зазначеного компонента. Далі збільшення

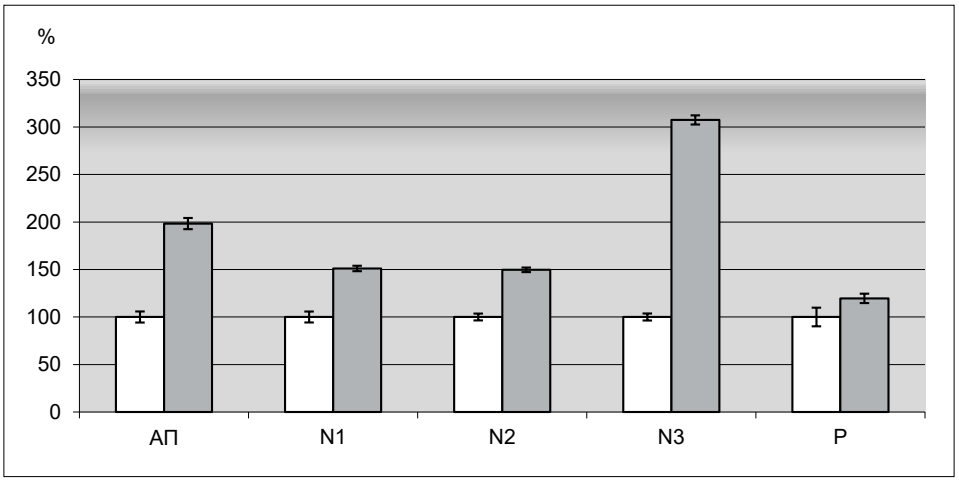


Рис. 1. Зміна амплітуди компонентів ПДП СМ за умов гіпоандрогенемії (сірий колір) порівняно із значеннями в інтактній групі. АП – аферентний пік, N1–N3, Р – відповідно негативні та позитивна хвилі

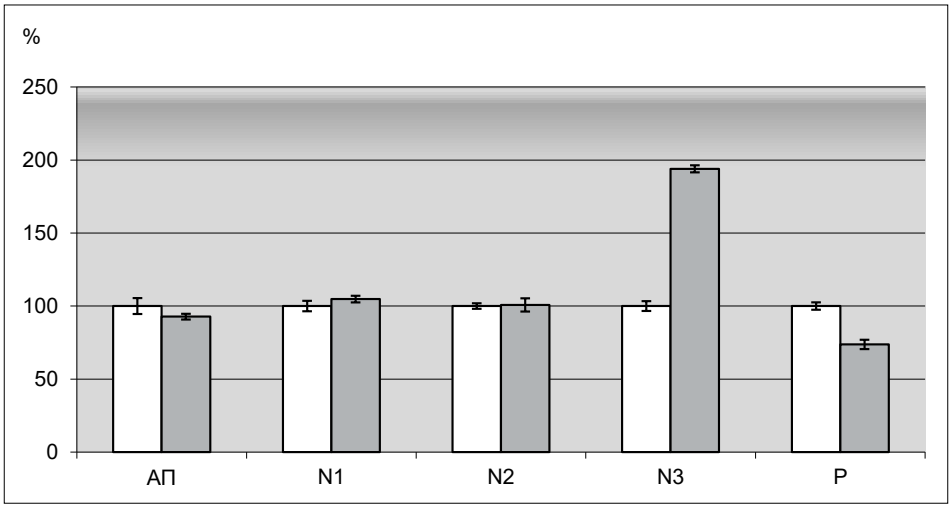
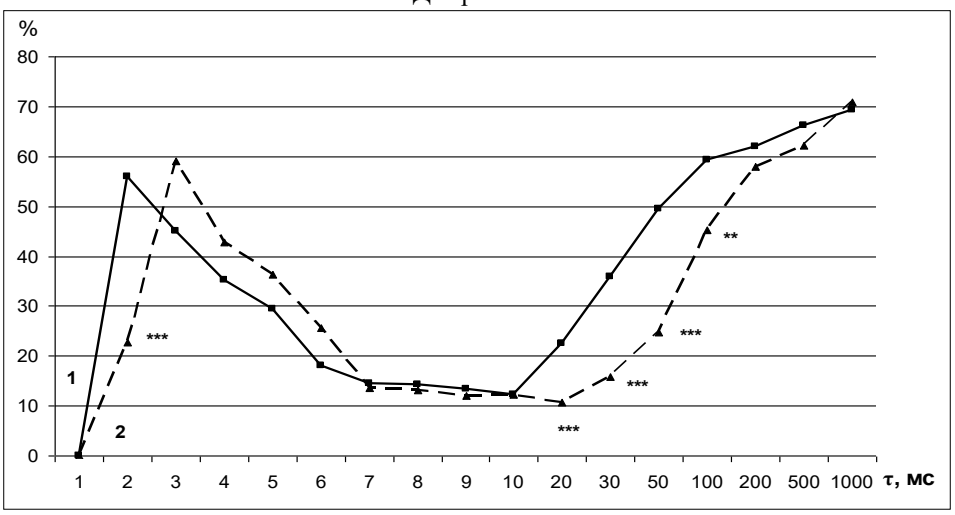
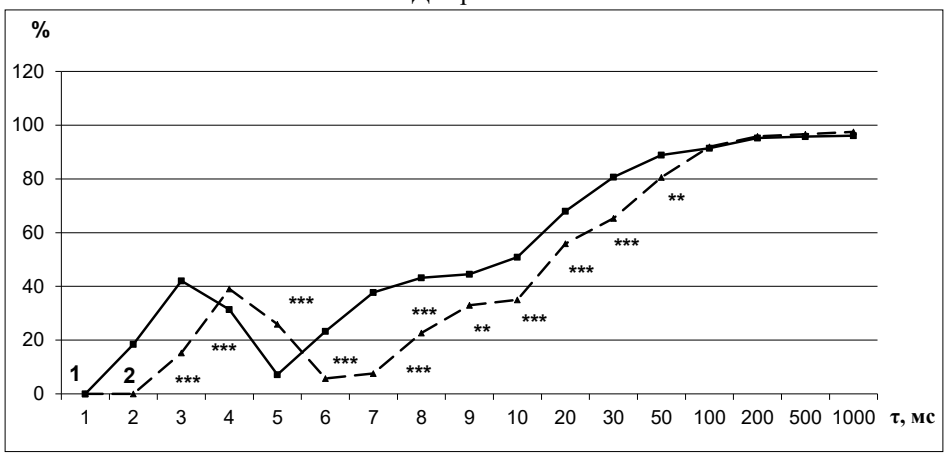


Рис. 2. Зміна тривалості компонентів ПДП СМ у тварин з експериментальною гіпоандрогенемією (сірий колір) порівняно зі значеннями в інтактній групі. АП – аферентний пік, N1–N3, Р – відповідно негативні та позитивна хвилі

Діаграма А



Діаграма Б



1 – контроль; 2 – тварини з експериментальною гіпоандрогенемією.

Рис. 3. Відновлення амплітуди другого викликаного МРВК (діаграма А) порівняно з відновленням N_1-компонента другого ПДП СМ (діаграма Б) у разі стимуляції подвійними імпульсами із змінним інтервалом нанесення (τ).
Рівень вірогідності ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,001$ за відношенням до значень контрольної групи**

амплітуди N_1-компонента другого ПДП СМ відбувалось майже лінійно, сповільнюючись у разі значень τ 8–10 мс та 200–1000 мс. Динамічна крива для тварин з гіпоандрогенією мала схожий профіль, однак вперше N_1-компонент відповіді на тестуючий стимул був зареєстрований при τ = 3 мс, а сповільнення зростання його амплітуди фіксувалось за значень τ 4–7 мс. Швидкість подальшого відновлення N_1-компонента також відставала від значень контрольних тварин. За інтервалів понад 100 мс обидва графіки співпадали (рис. 3).

Цікаво, що діапазон міжстимульних інтервалів, за якого спостерігалось виражене пригнічення викликаної відповіді не тестуючий стимул, майже співпадав як для інтернейронного, так і мотонейронного пулів (рис. 3), а за тривалістю та місцем на часовій вісі діаграми співпадав з тривалістю та розташуванням Р-хвилі ПДП СМ. Зсув початкової частини динамічних кривих ПДП СМ та МРВК експериментальної групи праворуч по осі часу, що може свідчити про більш пізній початок пресинаптичного гальмування, можна пояснити більшою тривалістю N_3-компонента і, відповідно, зміною розташування в комплексі ПДП позитивної хвилі.

Відомо про наявність ароматази та синтез естрогенів з тестостерону в нейронах I і V пластинок сірої речовини спинного мозку [7; 8; 9] і їх роль у збільшенні хімічно-індукованих болю та свербіжу, про що свідчить зниження зазначених модальностей у випадку селективної абляції інтернейронів дорсального рогу спинного мозку, що експресують естрогенні рецептори α [7–9]. Вочевидь, нестача андрогенів призводитиме до протилежного ефекту.

Андрогенові рецептори експресують більшість ділянок спинного мозку, пов'язаних із сенсорними функціями. На клітинному рівні вони були виявлені на аксонах і дендритах, що свідчить про те, що андрогени можуть відігравати важливу та нову позаядерну роль у функції нейронів [2]. Нейростероїди, такі як тестостерон, дезоксікортикостерон та їх метаболіти, діють на нейрони швидким негеномним шляхом, головним чином взаємодіючи з різноманітними рецепторами,

включаючи рецептори глутамату та гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК)-А, N-метил-D-аспарагінової кислоти (NMDA) [2]. Тестостерон діє опосередковано, після його ароматизації до 17β-естрадіолу та дигідротестостерону як наслідок активності 5α-редуктази. Дигідротестостерон може метаболізуватися 3альфа-гідроксистероїдоксидредуктазою та 3бета-гідроксистероїдоксидоредуктазою до 5α-андростан-3α,17β-діолу (3α-діолу) та 5α-андростан-3β,17β-діолу (3β-діолу) відповідно. 3α-діол виявляє позитивну алостеричну дію на рецептори ГАМК-А, тоді як 17β-естрадіол стимулює мітохондріальну активність і нейропротекцію [2].

Наявні дані про зменшення естрогенами збудливої глутаматергічної передачі у разі стимуляції аферентних нервових волокон Аδ- та С-типу шляхом активації ERα нейронів дорсального рогу сірої речовини СМ [10; 11]. Цілком можливо, що дефіцит андрогенів, зумовлюючи зниження концентрації естрогену у дорсальному розі СМ, викликає зворотний ефект, проявляючи себе зростанням активності постсинаптичних структур заднього рогу СМ, що було візуалізовано як збільшення амплітуди N_1–N_3 -компонентів ПДП СМ [6].

Є інформація про збільшення частоти спонтанної активності у нейронах желатинозної субстанції у разі застосування селективного блокатора ERα [10; 11]. Часова та просторова сумація її потенціалів дії на інтернейронах дорсального рогу викликає зростання активності останніх, що матиме прояв у модифікації ПДП СМ, та активації більшої кількості несегментарних інтернейронів у відповідь на стимуляцію волокон дорсального корінця. Останній процес може проявляти себе зростанням тривалості компонента N_3 ПДП СМ [6].

Пригнічення N_1 компонента другого, викликаного ПДП за умов гіпоандрогенії при інтервалах 5–100 мс, може бути зумовлено інтенсифікацією пресинаптичного гальмування інтернейронів IV пластини сірої речовини [5], насамперед нервовими структурами желатинозної субстанції, що бере участь у формуванні Р-хвилі [6]. Підтвердженням вищезазначеного може бути відповідність проміжку з 5-ї по 78-му мс тривалості хвилі Р першої викликаної відповіді, амплітуда якої у піддослідній групі виказувала високу тенденцію до зростання порівняно з контрольними тваринами.

Значне відставання відновлення амплітуди МРВК у відповідь на тестуючий стимул у разі гіпоандрогенії може бути пов'язане із пригніченням активності Na^+/K^+-АТФази, а отже, зменшенням швидкості відновлення вихідного трансмембранного іонного градієнту [12; 13].

Як інший чинник може виступати гомосинаптична депресія через виснаження пулу нейротрансміттерів у аксональних терміналях та постсинаптичну мембранну десенситизацію [13; 14].

Той факт, що застосування селективного антагоністу ERα рецепторів пресинаптично полегшує збуджуючу синаптичну передачу до нейронів желатинозної субстанції можна вважати додатковим обґрунтуванням вищевикладеного. Адже за умов андрогенодефіциту, що призводитиме до зниження продукції естрогенів шляхом ароматизації тестостерону в задніх рогах СМ, може посилюватись пресинаптичне гальмування первинних аферентів її гальмівними нейронами [10; 11].

Активація андрогенових рецепторів здійснює прямий трофічний вплив на мотонейрони переднього рогу спинного мозку через збільшення експресії васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF), нейротрофічного фактора, отриманого з мозку (BDNF), і секреції IGF-1 у різних тканинах. BDNF активує дендритне дозрівання спинного мозку і морфологію мотонейронів, що проявляється у збільшенні розмірів клітинних тіл, довжини аксонів, ширини дендритів та тривалості життя клітин. Таким чином, уразливість мотонейронів зростає, коли стимуляція зазначених рецепторів за умов гіпоандрогенемії знижується [2]. Вищезазначене також може пояснити збільшення рефрактерності мотонейронів та зниження лабільності через, імовірно, уповільнення відновлення початкових трансмембранних іонних градієнтів, а також зростання порогу збудження.

Висновки

Тривало існуюча гіпоандрогенемія, що виникла гостро у репродуктивному віці, може викликати різноспрямовані процеси в нейронних пулах спинного мозку. Незважаючи на зниження збудливості сегментарних інтернейронів задніх рогів сірої речовини СМ, ймовірніше через зростання порогу збудження первинних аферентів, інтернейронний пул демонструє збільшення біоелектричної активності за рахунок розгальмовування сегментарних та несегментарних структур, що активуються високопороговими аферентами, а також деякого збільшення активності желатинозної субстанції. Останнє, ймовірно, призводить до зниження збудливості мотонейронів центральної ланки соматичної рефлекторної дуги та погіршення часових характеристик, свідченням чого є збільшення тривалості латентного періоду та погіршення лабільності на частотах подразнення від 10 до 50 Гц через поглиблення постактиваційної депресії. Наслідком вищезазначеного може бути збільшення часу рефлекторної відповіді при подразненні.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocr Rev*. 2021;42(3):354–373. doi: https://doi.org/10.1210/endrev/bnab002.
2. Bianchi VE, Rizzi L, Bresciani E, Omeljaniuk RJ, Torsello A. Androgen Therapy in Neurodegenerative Diseases. *J Endocr Soc*. 2020;4(11):bvaa120. doi: https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa120.
3. Chitnis T. The role of testosterone in MS risk and course. *Mult Scler*. 2018;24(1):36–41. doi: https://doi.org/10.1177/1352458517737395.
4. Arnold FJ, Merry DE. Molecular Mechanisms and Therapeutics for SBMA / Kennedy's Disease. *Neurotherapeutics*. 2019;16(4):928–947. doi: https://doi.org/10.1007/s13311-019-00790-9.

5. Rodynskyi OH, Tkachenko SS. Aktyvnist interneironnykh puliv spynnoho mozku za umov eksperymentalnoi menopauzy [Activity of interneuronal pools of the spinal cord under conditions of experimental menopause]. *Fiziol Zh*. 2015;61(5):28–34. (In Ukrainian). doi: https://doi.org/10.15407/fz61.05.028.
6. Shugurov O. The distribution of spinal evoked potentials across dorsal surface in conditions of dorsal roots transection. *ScienceRise Biol Sci*. 2017;1(4):45–50. doi: https://doi.org/10.15587/2519-8025.2017.93617.
7. Tran M, Kuhn JA, Bráz JM, Basbaum AI. Neuronal aromatase expression in pain processing regions of the medullary and spinal cord dorsal horn. *J Comp Neurol*. 2017;525(16):3414–3428. doi: https://doi.org/10.1002/cne.24269.
8. Tran M, Braz JM, Hamel K, Kuhn J, Todd AJ, Basbaum AI. Ablation of spinal cord estrogen receptor α-expressing interneurons reduces chemically induced modalities of pain and itch. *J Comp Neurol*. 2020;528(10):1629–1643. doi: https://doi.org/10.1002/cne.24847.
9. Brocca ME, Garcia-Segura LM. Non-reproductive Functions of Aromatase in the Central Nervous System Under Physiological and Pathological Conditions. *Cell Mol Neurobiol*. 2019;39(4):473–481. doi: https://doi.org/10.1007/s10571-018-0607-4.
10. Zhong YQ, Li KC, Zhang X. Potentiation of excitatory transmission in substantia gelatinosa neurons of rat spinal cord by inhibition of estrogen receptor alpha. *Mol Pain*. 2010;6:92. doi: https://doi.org/10.1186/1744-8069-6-92.
11. Alexander SN, Green AR, Debner EK, et al. The influence of sex on neuroimmune communication, pain, and physiology. *Biol Sex Differ*. 2024;15(1):82. doi: https://doi.org/10.1186/s13293-024-00660-w.
12. Zhang X, Lee W, Bian JS. Recent Advances in the Study of Na+/K+-ATPase in Neurodegenerative Diseases. *Cells*. 2022;11(24):4075. doi: https://doi.org/10.3390/cells11244075.
13. Mendell AL, MacLusky NJ. Neurosteroid Metabolites of Gonadal Steroid Hormones in Neuroprotection: Implications for Sex Differences in Neurodegenerative Disease. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:359. doi: https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00359.
14. Han L, Calcutt NA, Zhou X. Rate-Dependent Depression of the Hoffmann Reflex: Practical Applications in Painful Diabetic Neuropathy. *Diabetes Metab J*. 2024;48(6):1029–1046. doi: https://doi.org/10.4093/dmj.2024.0614.
15. Dukkipati SS, Walker SJ, Trevarrow MP, Busboom MT, Kurz MJ. Spinal cord H-reflex post-activation depression is linked with hand motor control in adults with cerebral palsy. *Clin Neurophysiol*. 2023;148:9–16. doi: https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.01.004.

Надійшла до редакції 27.05.2025 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування dr.tkachenkoss@gmail.com

UDC 611.44:612.3:577.25:591.3
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-2

O. Ye. Kuziv *https://orcid.org/0000-0001-6185-928X*
A. F. Slyva *https://orcid.org/0000-0003-2385-4001*
I. I. Yuryk *https://orcid.org/0000-0002-0008-6276*
Ya. I. Yuryk *https://orcid.org/0000-0001-7690-9307*

AUTOPHAGY AS A KEY ADAPTIVE MECHANISM IN THE STRUCTURAL REMODELING OF THE THYMUS UNDER CONDITIONS OF PROLONGED TOTAL FASTING IN THE EXPERIMENT

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

UDC 611.44:612.3:577.25:591.3

O. Ye. Kuziv, A. F. Slyva, I. I. Yuryk, Ya. I. Yuryk

AUTOPHAGY AS A KEY ADAPTIVE MECHANISM IN THE STRUCTURAL REMODELING OF THE THYMUS UNDER CONDITIONS OF PROLONGED TOTAL FASTING IN THE EXPERIMENT

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

Under conditions of prolonged total fasting, a profound restructuring of the cellular composition and stromal elements of the thymus occurs; however, the role of autophagy in these processes remains insufficiently elucidated.

Objective is to determine the role of autophagy in the structural remodeling of the thymus under conditions of prolonged total fasting in rats.

Materials and methods. The experiment was conducted on 32 white outbred laboratory rats of both sexes and 8 intact animals. The rats were sacrificed after 1, 3, and 7 days of complete fasting and after 7 days of refeeding. Thymic tissue for histological examination was stained with hematoxylin and eosin and with azure II and eosin, and studied using a SEOSCAN microscope. For ultrastructural examination, thymus tissue samples were fixed in OsO_4, contrasted with uranyl acetate, embedded in epoxy resin, and ultrathin sections were examined with a PEM-125K electron microscope.

Results. Prolonged total fasting is characterized by marked depletion of the cortical lymphoid population, apoptosis of thymocytes, and destructive changes in epithelial reticular cells. Changes in the medullary substance are less pronounced; however, its relative "enlargement" is observed due to cortical zone reduction. Hassall's corpuscles retain their typical structure. The most pronounced structural alterations of the thymus are detected after 7 days of complete fasting, manifested by severe lymphoid depletion in the cortex and large Hassall's corpuscles in the medulla with signs of keratinization and hyalinosis. Morphological markers of autophagy (cytoplasmic vacuoles, increased lysosome and autophagosome content, and residual bodies) are clearly identified at the early stages of deprivation and progressively intensify with fasting duration. During the recovery period, cortical repopulation occurs, accompanied by increased mitotic activity of thymocytes. The presence of autophagy during this phase represents an important mechanism of restoration of the structural organization of the thymus.

Keywords: thymus, autophagy, total fasting, morphology, electron microscopy.

УДК 611.44:612.3:577.25:591.3

О. Є. Кузів, А. Ф. Слива, І. І. Юрик, Я. І. Юрик

АУТОФАГІЯ – КЛЮЧОВИЙ АДАПТАЦІЙНИЙ МЕХАНІЗМ У СТРУКТУРНІЙ ПЕРЕБУДОВІ ВИЛОЧКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЗА УМОВ ПОВНОГО ТРИВАЛОГО ГОЛОДУВАННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

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

З аналізу літературних джерел відомо, що вилочкова залоза є ключовою ланкою специфічного імунітету, характеризується високою проліферативною активністю тимоцитів та є надзвичайно чутливою до голодування. Проведене дослідження присвячене вивченню ролі аутофагій у структурній перебудові тимуса за умов повного тривалого голодування в експерименті.

З'ясовано, що повне тривале голодування характеризується вираженим клітинним спустошенням кіркової речовини, апоптозом тимоцитів і деструктивними змінами епітеліоретикулоцитів. У мозковій речовині зміни виражені менше, однак спостерігається відносне її «збільшення» через редукцію кіркової зони. Тільця Гассаля мають типову структуру. Найвираженіші структурні зміни вилочкової залози виявляються через 7 діб повного голоду, що проявляється суттєвою лімфоїдною деплецією кіркової речовини, в мозковій – виявляються великі тільця Гассаля з явищами кератинізації та гіалінозу.

Ключові слова: тимус, аутофагія, повне голодування, морфологія, електронна мікроскопія.

© O. Ye. Kuziv, A. F. Slyva, I. I. Yuryk et al., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Introduction

One of the most relevant areas of modern morphology and immunology is the study of the structure and function of lymphoid tissue as a morphological substrate of the immune system. The thymus plays a key role in the development of adaptive immunity, as it ensures the maturation and selection of T lymphocytes – the main effector cells of the cellular immune response [1–3]. Autophagy is a universal mechanism of intracellular homeostasis that ensures cell survival under stressful conditions, in particular, during food deprivation. Autophagy is an evolutionarily developed mechanism for the degradation and recycling of internal cell components, which is important both for cell survival under stressful conditions and for the control of immune processes. It affects cell self-renewal, differentiation, and long-term survival by coordinating the balance between energy needs and the removal of damaged organelles [4–8]. Starvation is the strongest inducer of autophagy [7; 9]. However, the mechanisms of this process's participation in the structural and functional remodeling of the thymus under conditions of complete prolonged starvation remain insufficiently understood. Thymus involution is accompanied by increased autophagic activity [10], but the relationship between these processes under conditions of complete prolonged starvation has not yet been adequately explained morphologically.

Studying the dynamics of autophagy in the structural components of the thymus during complete prolonged starvation is promising for understanding the adaptive capabilities of the body's immune system under conditions of extreme metabolic stress [4; 10]. The results obtained may become the structural basis for further research into the effects of metabolic stress on the immune system and the search for new approaches to its correction.

The aim of the study is to determine the role of autophagy in the structural remodeling of the thymus under conditions of complete prolonged starvation in rats.

Materials and Methods

The study involved 32 white outbred rats of both sexes laboratory rats aged three months with an average body weight of 180–200 grams, which were kept under complete starvation with free access to water and were placed individually in exchange cages. The animals were removed from the experiment after 1, 3, and 7 days of complete starvation and after 7 days of recovery feeding. The control group consisted of 8 intact animals.

The thymus tissue for histological examination was stained with hematoxylin and eosin and azure II and eosin and examined under a SEOSCAN microscope using a VISION Color CCD Camera and InterVideoWinDVR software. For ultramicroscopic examination, thymus tissue was fixed in a 2.5 % solution of glutaraldehyde, and the material was fixed in a 1 % solution of osmium tetroxide in Milonga buffer. Further processing of the material (dehydration in alcohols and acetone, staining with uranyl acetate, and embedding in epoxy resin) was performed according to the standard procedure [11]. Ultrathin sections were prepared on an LKB-3 ultramicrotome (Sweden) and studied in a PEM-125 K electron microscope. The experimental study and maintenance of rats were carried out in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), the rules for the treatment of experimental animals in accordance with EU Council Directive 2010/63/EU on compliance with the regulations, laws, and administrative provisions of EU Member States on the protection of animals used for scientific purposes [11].

Research results and their discussion

In intact animals, the thymus gland has a well-defined capsule and connective tissue trabeculae that divide it into lobules. The area of the cortex significantly exceeds the medulla of the organ. The main mass of the parenchyma consists of small lymphocytes, the density of which in the cortical substance is significantly higher than in the medulla, which causes a sharp boundary between them. The medulla is composed mainly of epithelioid reticular cells, which form its stroma with a small number of lymphoid elements. The number of Hassall's corpuscles is small, which correlates with the data of R. Mikušová and J. Mokrý [12].

Small lymphocytes are regularly round in shape with round or oval nuclei in the center. Chromatin is dense, collected in large clumps located along the karyolemma. One or two nucleoli are outlined in the nucleoplasm. The cytoplasm forms a narrow band around the nucleus, in which small spherical mitochondria with clearly defined cristae, a few ribosomes and polysomes, and isolated microvesicles are located.

In medium lymphocytes, the cytoplasm forms a wider band than in small lymphocytes, containing multiple mitochondria, ribosomes, polysomes, short tubules of the granular reticulum, and occasionally the Golgi complex. Immunoblasts (large lymphocytes) have a large oval-shaped light nucleus, in the nucleoplasm of which euchromatin dominates, with only small clumps of heterochromatin near the karyolemma. The cytoplasm is wide and contains large mitochondria of round or elongated shape with a moderately electron-dense matrix and multiple cristae, numerous ribosomes, polysomes, and quite a lot of short tubules of the granular endoplasmic reticulum.

The lymphoid elements of the thymus have high proliferative activity. The highest number of mitoses occurs in the cortical substance, specifically in its subcapsular zone. There are two types of epithelioid cells that form the stroma of the organ: epithelioid cells of the cortical substance and epithelioid cells of the medullary substance of the thymus.

A submicroscopic examination of the epithelial reticulocytes of the thymus cortex revealed that they have a star-shaped form with long cytoplasmic processes. The nucleus is elongated, often irregular in shape, with small clumps of heterochromatin located along the inner layer of the karyolemma. Thin fibrils, ribosomes, polysomes, mitochondria, and small light vacuoles are outlined in the cytoplasmic processes (Fig. 1).

Epithelial cells of the medulla against the cells of the cortex have a light oval-shaped nucleus. The extensive cytoplasm has short projections, in which thin fibrillar structures, mitochondria, Golgi complexes, multiple ribosomes, and microvesicles are outlined. A characteristic feature of these cells is the presence of large light-colored cluster-like vacuoles in their cytoplasm with a single osmiophilic granule at the periphery (Fig. 2).



Fig. 1. Fragments of thymus cortex from an intact rat:
1 – epithelioid cells with long cytoplasmic processes that contact lymphocytes. Magnification: × 7500

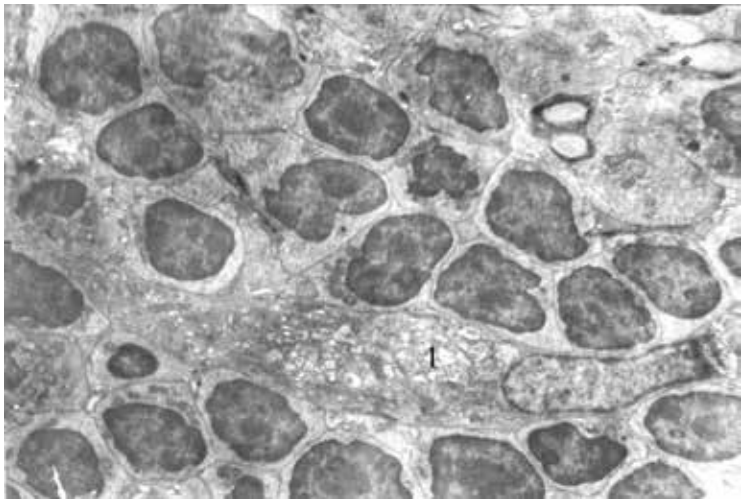


Fig. 2. Fragments of the medulla of the thymus of an intact rat:
1 – epithelioid cell of the medulla. Magnification: × 2500

Macrophages of the cortex of the thymus are functionally active. The nuclei of macrophages are oval in shape, dominated by euchromatin, with heterochromatin forming a narrow band along the inner layer of the nucleolemma. The cytoplasm contains well-defined general-purpose organelles: small multiple mitochondria, canaliculi of the granular and agranular endoplasmic reticulum, the Golgi complex, and, in particular, numerous lysosomes. The cytoplasm contains lymphocyte nuclei at various stages of degradation.

Analysis of histological preparations showed that after 1 day of complete fasting of experimental animals, the capsule and interlobular connective tissue trabeculae and the cross-sectional area of the thymus significantly increased compared to those in intact rats.

A redistribution between the parenchyma and the connective tissue capsule and trabeculae is noted, accompanied by a decrease in the area of the cortex substance with a simultaneous increase in the area of medullary substance. The mosaic pattern of the gland lesion is noteworthy. There are isolated lobules with well-preserved cortex, some completely replaced by adipose tissue, and in most lobules there is blurring of the boundary between the cortical and medullary substances and accumulation of adipose tissue in them. In the medullary substance of the thymus lobules, areas of lymphocyte destruction are visible.

After 3 days of complete starvation, interstitial expansion is observed, and there is a marked decrease in thymocytes in the cortex with the appearance of “empty” areas. The medulla appears enlarged against the background of a decrease in the cortical zone. Cortico-medullary inversion occurs. Hassall’s corpuscles are formed in the exposed areas of the medulla.

The significant decrease in thymocyte density in the cortical substance after 3 days of complete starvation that we observed correlates with data in the literature on rapid thymus involution during stress or deprivation [7; 13]. The most pronounced destructive changes, including atrophy of epithelioid cells and reduction of the cortical zone, are observed after 7 days of complete starvation.

After 7 days of complete starvation, the stroma is characterized by interstitial expansion. There are no clear boundaries between the cortex and medulla. The cortex undergoes pronounced lymphoid depletion: the density of thymocytes is sharply reduced, and the structure of the zone is fragmented.

Large Hassall's corpuscles with signs of keratinization and hyalinosis are found in the medulla.

A characteristic feature of thymus epithelial reticulocytes in animals that have been completely starved is a sharp increase in their secretory activity and enhanced autophagy. Epithelial reticulocytes retain their stellate shape with an irregularly shaped nucleus due to frequent invaginations, which can vary in depth. The nucleus has a mottled appearance due to the presence of multiple euchromatin clumps. The nucleolus is usually absent. The signs of autophagy are manifested by the localization of vacuoles and lysosomes of various sizes (from small to large). The manifestations we have described of increased secretory activity of the epithelial reticulocytes of the thymus cortex and autophagy during complete starvation, as well as the appearance of Hassall's corpuscles with signs of keratinization and hyalinosis, coincide with the data of other scientists [4; 6; 12; 14]. At the same time, the content of lysosomes in the cytoplasm of lymphocytes increases (Fig. 3).

The reaction of epithelial reticulocytes of thymus parenchyma cells to complete starvation manifests itself in organelle hypertrophy and hyperplasia. Such epithelial reticulocytes have large, irregularly shaped light nuclei dominated by euchromatin, with one or two nucleoli, usually ectopic. The cytoplasm contains a hypertrophied Golgi complex, short multiple endoplasmic reticulum tubules, and numerous secretory granules ranging from small to large with light contents and a single osmiophilic granule at the periphery. Mitochondria are small, round in shape with a small number of cristae. The cytoplasm contains a large number of small vacuoles, vesicles, lysosomes, and autophagosomes, multiple ribosomes, and polysomes.

After 3 days of complete starvation, an increase in the functional activity of cortical epithelioid cells is observed. The nucleus is irregular in shape, and the nucleoplasm is mottled due to numerous small clumps of heterochromatin. The cytoplasmic processes show an increase in the content of light vacuoles, autophagosomes, lysosomes, and residual bodies. Autophagic vacuoles are more common in cortical cells, indicating the activation of mechanisms for the utilization of intracellular components (Fig. 4).

The nuclei of the epithelial reticulum cells of the thymus medulla are light, oval in shape, and outlined in the middle of the cytoplasm. In the wide, long processes with light cytoplasm, which are in close contact with the cytosomes of lymphocytes over a significant part of their

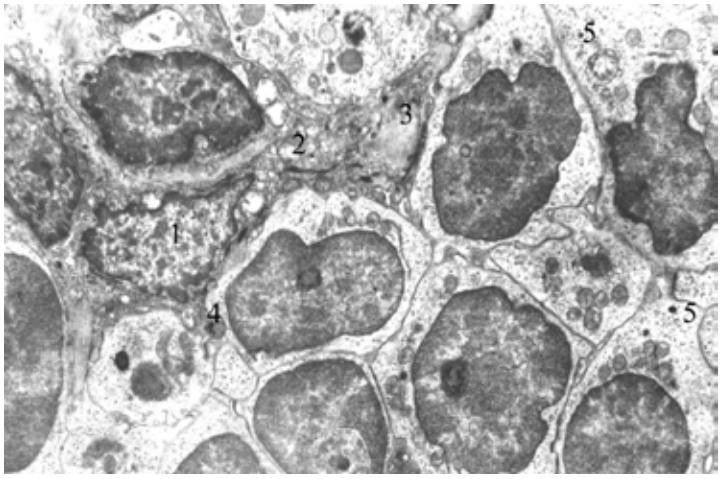


Fig. 3. Fragment of thymus cortex. Epithelial reticulocytes: 1 – nucleus, 2 – vacuoles, 3 – lysosomes, 4 – autophagosomes, 5 – lysosomes in the cytoplasm of lymphocytes. Magnification × 5000

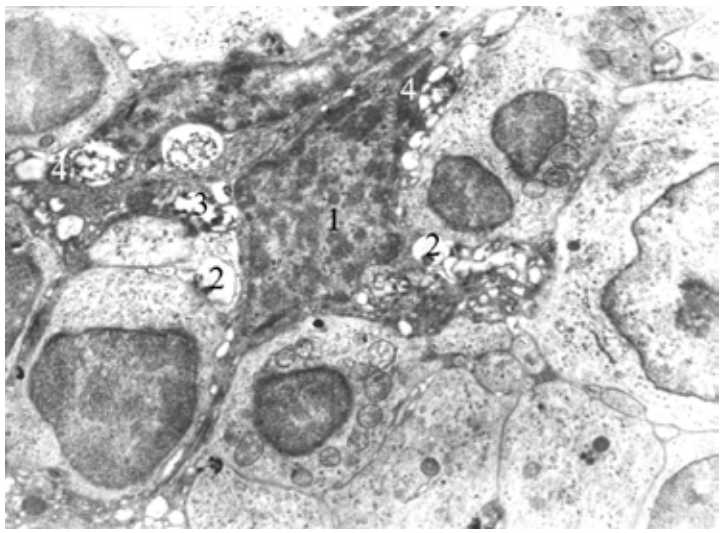


Fig. 4. Fragment of thymus cortex after 3 days of complete starvation. Epithelial reticulum cells in the cytoplasm of which are localized: 1 – nucleus, 2 – vacuoles, 3 – residual bodies, 4 – autophagosomes. Magnification: × 4000

length, the number of secretory granules, lysosomes, endoplasmic reticulum tubules, ribosomes, polysomes, small mitochondria, and a hypertrophied Golgi complex.

Electron microscopic examination of the thymus cortex of rats after 7 days of complete starvation showed increased atrophy in the epithelioid reticulocytes. Large and small vacuoles were found in the cytoplasm of these cells as a result of the destruction of mitochondria, lysosomes, autophagosomes, and residual bodies. Karyopyknosis and karyorhexis occur in epithelial reticulocytes (Fig. 5).

In functionally active epithelioid cells, there was an increase in the content of mitochondria, ribosomes, short endoplasmic reticulum tubules, small and large light vacuoles, lysosomes, and autophagosomes, indicating increased autophagy, which contributes to the positive selection of T cells [15].

After 7 days of starvation, the number of hypertrophied epithelioid cells significantly increases in the thymus parenchyma: these are large light cells with a significant cytoplasm content, which have short and long cytoplasmic processes in the cytoplasm of which large cluster-like light vacuoles are found, each of which contains one osmiophilic granule localized at the periphery (Fig. 6).

The number of small light vacuoles, lysosomes, and autophagosomes increases in their cytoplasm. Autophagy in these cells serves to present tissue-specific antigens and to carry out negative selection of T cells [15].

Submicroscopic examination of macrophages revealed a sharp increase in their functional activity under the influence of complete starvation. Macrophages have well-developed general-purpose organelles: numerous large round mitochondria with well-defined cristae, endoplasmic reticulum, Golgi complex, and especially lysosomal apparatus. After 3 days of complete starvation, the content of macrophages in the cortex and at its border with the medulla increases, in the cytoplasm of which multiple lysosomes, phagosomes of various sizes, and residual bodies are localized. The number of macrophages that phagocytose apoptotic bodies increases. The nuclei of macrophages are irregular in shape due to deep invaginations of the karyolemma. Euchromatin dominates in the nucleoplasm, while heterochromatin forms a narrow band along the inner layer of the karyolemma (Fig. 7).

After 7 days of complete starvation, large and small lysosomes, phagosomes of various sizes, and a significant

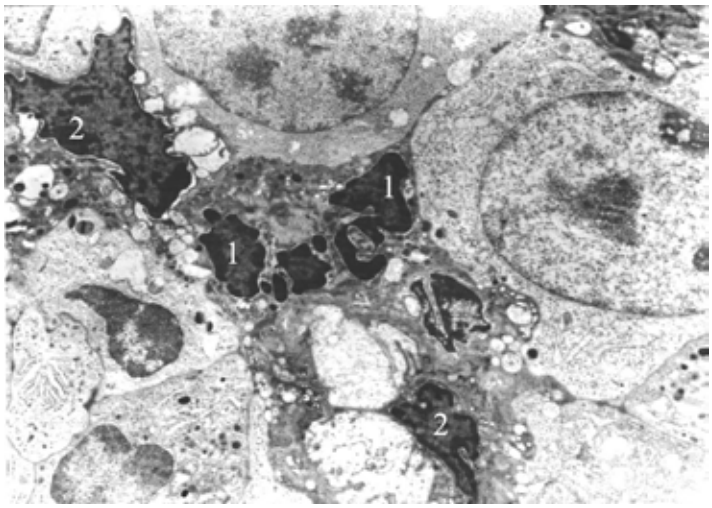


Fig. 5. Fragment of thymus cortex after 7 days of complete starvation: 1 – karyorhexis, 2 – karyopyknosis of epithelioid reticulocytes. Magnification × 6500

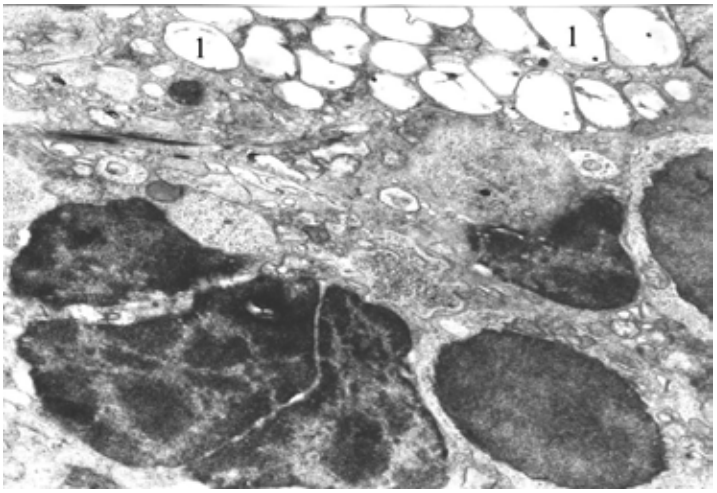


Fig. 6. Fragment of an epithelioid reticulocyte of the thymus medulla after 7 days of complete starvation: 1 – cluster-like light vacuoles with an osmiophilic granule. Magnification × 6000

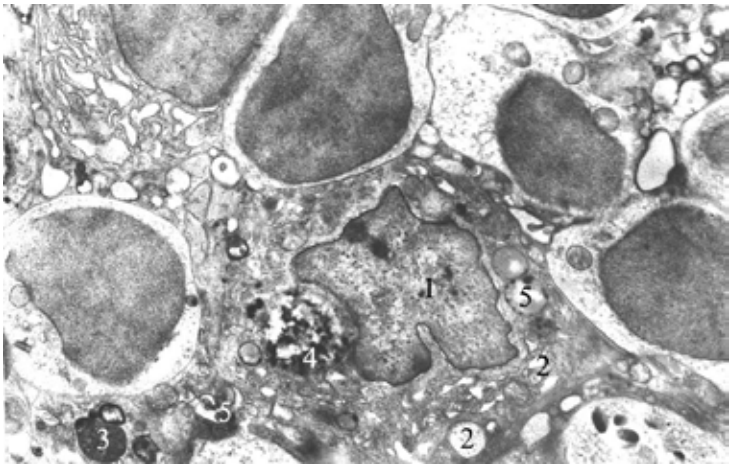


Fig. 7. Fragment of rat thymus cortex after 3 days of complete starvation. Ultrastructure of a macrophage: nucleus (1), vacuoles (2), lysosomes (3), residual bodies (4), autophagosomes (5). Magnification × 4500

number of vacuoles, among which there are light ones filled with lipids and light ones with an osmiophilic core, are outlined in the cytoplasm of macrophages. Therefore, autophagy in macrophages mediates the efferocytosis of apoptotic thymocytes [15].

The morphological manifestations of autophagy during complete 7-day fasting of experimental animals are autophagic vacuoles and autolysosomes in the epithelial reticulocytes of the cortex and medulla of the thymus and macrophages, which we have identified, indicating the activation of self-digestion mechanisms, which, in our opinion, is a key adaptive mechanism for maintaining cell viability under conditions of deprivation which has been confirmed in the works of other authors. The literature sources known to us indicate that autophagy in thymus cells not only promotes the utilization of damaged organelles, but may also participate in antigen presentation, influencing the maturation processes of thymocytes [2; 4; 6].

Nowadays, three main types of autophagy for the degradation of cytoplasmic substrates are distinguished: microautophagy (direct uptake of small parts of the cytoplasm by lysosomes), macroautophagy (formation of autophagosomes and their subsequent delivery to lysosomes for degradation), and chaperone-mediated autophagy (chaperone proteins direct specific substrates to lysosomes) [16].

Our electron-microscopic studies confirm the predominance of microautophagy and macroautophagy in thymus cells during complete, prolonged starvation. The main function of autophagy in T lymphocytes is to ensure their survival, proliferation, and maintenance of their energy homeostasis [17–19].

The 7th day of the recovery period is characterized by thymocyte repopulation and increased mitotic activity, indicating the activation of proliferative processes. Epithelioid cells of the cortex and medulla of the thymus and macrophages acquire the features of the electron microscopic structure of intact tissues, while retaining signs of active autophagy, which can be considered as a mechanism for the restoration of cellular structures after metabolic stress [10; 12; 20]. Thus, autophagy performs a dual function: on the one hand, during complete starvation, it ensures cell survival, and on the other hand, during the recovery phase of nutrition, it promotes the restoration of the thymus structure [5; 10].

Conclusions

1. Complete starvation causes profound structural changes in the thymus, manifested by lymphoid depletion of the cortical substance, thymocyte apoptosis, and destructive changes in epithelioid reticulocytes.

2. The most pronounced structural changes in the thymus are observed after 7 days of complete starvation: marked depletion of the cortex, activation of epithelioid reticulocytes and macrophages, keratinization and hyalinosis of Hassall's corpuscles of the medulla.

3. Morphological signs of autophagy are already evident in the early stages of deprivation and progress with the duration of complete starvation, indicating the leading role of autophagy in maintaining cellular homeostasis.

4. During the recovery period, repopulation of the cortical zone and activation of thymocyte mitotic activity occur. Maintaining autophagic activity during this period is an important mechanism for restoring the structural organization of the thymus after metabolic stress.

5. Autophagy is a key adaptive mechanism in the remodeling of the thymus both under conditions of complete prolonged starvation, ensuring cell survival and restoration of the morphofunctional integrity of the organ.

Practical significance. The results expand the current understanding of the mechanisms underlying structural and functional restructuring of the thymus under conditions of prolonged metabolic stress and refeeding, and deepen understanding of the role of autophagy as a universal mechanism of adaptation in immune system cells. The observed findings may form the basis for the development of new strategies for immunorehabilitation in patients after prolonged fasting, severe infections, multiple trauma, burns, major surgical interventions, chemotherapy, and other conditions accompanied by thymus involution.

REFERENCES

1. Shichkin VP, Antica M. Key Factors for Thymic Function and Development. *Front Immunol.* 2022;30(13):926516. doi: 10.3389/fimmu.2022.926516.

2. Dinges SS, Amini K, Notarangelo LD, et al. Primary and secondary defects of the thymus. *Immunol Rev*. 2024;322(1):178–211. doi: 10.1111/imr.13306.

3. Wang L, Das JK, Kumar A, et al. Autophagy in T-cell differentiation, survival and memory. *Int Immunopharmacol.* 2021;96:107569. doi: 10.1111/imcb.12422.

4. Dinges SS, Amini K, Notarangelo LD, Delmonte OM. Autophagy in major human diseases. *EMBO J*. 2021 Oct 1;40(19):e108863. doi: 10.15252/embj.2021108863.

5. Hasan KMM, Haque MA. Autophagy and Its Lineage-Specific Roles in the Hematopoietic System. *Oxid Med Cell Longev*. 2023;3(2023):8257217. doi: 10.1155/2023/8257217.

6. Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(6):349–364. doi: 10.1038/s41580-018-0003-4.

7. Bu T, Xu L, Zhu X, et al. Influence of short-term fasting on oxidative stress, antioxidant-related signaling molecules and autophagy in the intestine of adult Siniperca chuatsi. *Aquaculture Reports.* 2021;21:100933. doi.org/10.1016/j.aqrep.2021.100933

8. Mizushima N, Levine B. Autophagy in human diseases. *N Engl J Med.* 2020 15;383(16):1564–1576. doi: 10.1056/NEJMra2022774.

9. Hordiienko H, Sikora V. Intermittent fasting: literature review with bibliometric analysis. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2025;13(4): 941–951. https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(4);941-951.

10. Duah M, Teh CE, Parish IA. Thymus degeneration and regeneration. *Front Immunol.* 2021;12:706244. doi: 10.3389/fimmu.2021.706244.

11. Bahrii MM, Dibrova VA, Popadynets OG, Hryshchuk MI. *Methods of morphological research.* In: Bahrii MM, Dibrova VA, editors. Vinnytsia: Nova Knyha; 2016. 328 p. (In Ukrainian).

12. Mikušová R, Mešťanová V, Polák Š, Varga I. What do we know about the structure of human thymic Hassall's corpuscles? A histochemical, immunohistochemical, and electron microscopic study. *Ann Anat.* 2017;211:140–148. doi: 10.1016/j.aanat.2017.02.006.

13. Noda NN. Structural view on autophagosome formation. *FEBS Lett.* 2024;598(1):84–106. doi: 10.1002/1873-3468.14742.

14. Jian F, Wang S, Tian R, et al. The STX17-SNAP47-VAMP7/VAMP8 complex is the default SNARE complex mediating autophagosome-lysosome fusion. *Cell Res*. 2024;34(2):151–168. doi: 10.1038/s41422-023-00916-x.

15. Zhen Y, Shao WH. Experimental Analysis of Apoptotic Thymocyte Engulfment by Macrophages. *J Vis Exp.* 2019;24(147):10.3791/59731. doi: 10.3791/59731.

16. Wolska W, Gutowska I, Wszołek A, Żwierełło W. The Role of Intermittent Fasting in the Activation of Autophagy Processes in the Context of Cancer Diseases. *Int J Mol Sci.* 2025;26(10):4742. doi: 10.3390/ijms26104742.

17. Münz C. Canonical and non-canonical functions of the autophagy machinery in MHC restricted antigen presentation. *Front Immunol*. 2022;13:868888. doi: 10.3389/fimmu.2022.868888.

18. Øynebråten I. Involvement of autophagy in MHC class I antigen presentation. *Scand J Immunol*. 2020;92(5):e12978. doi: 10.1111/sji.12978.

19. Botbol Y, Guerrero-Ros I, Macian F. Key roles of autophagy in regulating T-cell function. *Eur J Immunol*. 2016;46(6):1326–34. doi: 10.1002/eji.201545955.

20. Ueno T, Komatsu M. Monitoring autophagy flux and activity: principles and applications. *BioEssays.* 2020;42(11):e2000122. doi: 10.1002/bies.202000122.

Надійшла до редакції 22.01.2026 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування kuziv@tdmu.edu.ua

UDC 616.24-002-091.8:616.98:578.834-002-091.8:614.2
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-3

T. Ye. Narbutova[1] ***https://orcid.org/0000-0002-6774-195X***
F. I. Dimitrova[2] ***https://orcid.org/0009-0002-7681-0723***
Yu. O. Bodarieva[3] ***https://orcid.org/0009-0007-2688-3859***

COVID 19 AND NON-COVID PNEUMONIA: STATISTICAL ANALYSIS AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS ACCORDING TO SECTIONAL STUDIES (2020–2024)

[1]Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine
[2]Municipal Clinical Hospital No. 1 of Odesa City Council, Odesa, Ukraine
[3]State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine

UDC 616.24-002-091.8:616.98:578.834-002-091.8:614.2

T. Ye. Narbutova[1], F. I. Dimitrova[2], Yu. O. Bodarieva[3]

COVID 19 AND NON-COVID PNEUMONIA: STATISTICAL ANALYSIS AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS ACCORDING TO SECTIONAL STUDIES (2020–2024)

[1]Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine
[2]Municipal Clinical Hospital No. 1 of Odesa City Council, Odesa, Ukraine
[3]State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine

Relevance. COVID-19 remained a leading infectious disease shaping global and national mortality, including Ukraine in 2020–2024. By 2025, confirmed cases exceeded 5.5 million, with over 112,000 deaths (≈2,600 per 1 million). Mortality was highest among elderly patients, underscoring their vulnerability. Despite a decline in severe cases in 2025, morphological aspects of pulmonary injury remain crucial for differential diagnosis and prognostication.

Objective. To identify morphological features of pneumonia in deceased patients of different ages and sexes during COVID-19 and post-COVID periods (2020–2024), considering disease duration.

Materials and Methods. A retrospective cohort study analyzed 1,664 deaths from COVID-19 and complications in Odesa. Autopsies (n = 299) were performed using standard histological techniques per Ministry of Health of Ukraine regulations. Cases were stratified into five yearly groups (2020–2024) and subdivided into 10-year age intervals. Sex distribution and morphological features of pulmonary injury were assessed relative to hospitalization duration.

Results. Two mortality peaks occurred in 2021 and 2023. The highest number of deaths was in the 61–70 and 71–80 age groups (876 cases, >52 %). Pulmonary changes included bilateral multisegmental involvement, interstitial edema, microthrombosis of pulmonary arterial branches, and hyaline membrane formation in groups 1–3. In the post-COVID period, most cases showed bacterial pneumonia with septic complications, without confirmed SARS-CoV-2 infection.

Conclusions. COVID-19 is associated with a distinct complex of morphological lung changes determining severity and fatal risk. In the post-COVID period, mortality shifted toward bacterial pneumonia, emphasizing the need for standardized laboratory verification and morphological monitoring to ensure accurate differential diagnosis and optimize clinical management.

Keywords: COVID-19, pneumonia, autopsy, lung morphology, thrombosis.

УДК 616.24-002-091.8:616.98:578.834-002-091.8:614.2

Т. Є. Нарбутова[1], Ф. І. Дімітрова[2], Ю. О. Бодарєва[3]

COVID-19 ТА НЕКОВІДНІ ПНЕВМОНІЇ: СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ І МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗА ДАНИМИ СЕКЦІЙНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ (2020–2024 РР.)

[1]Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
[2]КНП "Міська клінічна лікарня № 1" ОМР, Одеса, Україна
[3]ДУ "Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова Національної академії медичних наук України" Одеса, Україна

Актуальність. COVID-19 у 2020–2024 рр. визначав структуру смертності в Україні та світі. Станом на 2025 рік зареєстровано понад 5,5 млн випадків і 112 тис. смертей (2600 на 1 млн населення), найбільше серед осіб 61–80 років. Проведено ретроспективне

© T. Ye. Narbutova, F. I. Dimitrova, Yu. O. Bodarieva, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

дослідження 1664 летальних випадків у м. Одеса, включно з 299 автопсіями. Виявлено два піки смертності (2021, 2023), морфологічні зміни легень характеризувалися двостороннім полісегментарним ураженням, інтерстиційним набряком, мікротромбозами та гіаліновими мембранами. У постковідний період превалювали бактеріальні пневмонії із септичними ускладненнями. Отримані дані підтверджують специфічний комплекс морфологічних змін при COVID-19, що визначає тяжкість перебігу та високий ризик летальних наслідків, і підкреслюють необхідність стандартизованої лабораторної верифікації та морфологічного контролю для коректної диференційної діагностики й оптимізації клінічної тактики.

Ключові слова: COVID-19, пневмонія, автопсія, морфологія легень, тромбоз

Introduction

Pneumonia remains one of the leading causes of mortality worldwide, in Europe, and in Ukraine, showing complex dynamics depending on its etiology – COVID-19, bacterial, and non-COVID viral forms. According to the World Health Organization, more than 2.5 million deaths from pneumonia are registered globally each year, accounting for about 15 % of all deaths from infectious diseases [1]. Community-acquired pneumonia (CAP) continues to represent a major cause of hospitalization and mortality among adults. In the United States, more than 1.4 million emergency department visits are attributed to CAP annually, and the 30-day mortality among hospitalized patients is approximately 6 % [2]. Mortality rates are particularly elevated in elderly individuals and those with chronic comorbidities, underscoring the persistent burden of the disease and the need for improved preventive and therapeutic strategies. COVID-19 between 2020 and 2024 significantly altered the structure of mortality from respiratory infections. In Ukraine, by 2025 the number of confirmed cases exceeded 5.5 million, while deaths surpassed 112,000, corresponding to approximately 2,600 deaths per 1 million population [3]. The highest number of deaths was recorded in the 61–80 age groups, which is consistent with European data indicating the particular vulnerability of elderly patients [4].

In the post-COVID period, there has been a rise in bacterial pneumonias, frequently complicated by sepsis. *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* remain the leading etiological agents, and their role in mortality has been confirmed by both Ukrainian and European studies [5]. At the same time, non-COVID viral pneumonias, particularly those associated with influenza and respiratory syncytial virus, show seasonal peaks in mortality. During 2022–2023, these overlapped with COVID-19 waves, complicating differential diagnosis [6].

Morphological studies continue to be a key tool for clarifying pathogenesis, predicting disease course, and guiding optimal clinical management in patients with pneumonias of different origins.

Objective of the study. To identify the morphological features of pneumonia in deceased patients of different ages and sexes during the COVID-19 and post-COVID periods (2020–2024), to analyze their dynamics according to year of study and duration of hospitalization, and to assess sex-related differences, the relative risk (RR) and odds ratios (OR) of fatal outcomes across age groups.

Materials and Methods

The study examined cases of death caused by COVID-19 registered at three medical institutions in Odesa: Municipal Clinical Hospital No. 1, Municipal Clinical Hospital No. 10, and Municipal Hospital No. 8, from 2020 to 2024. Informed consent for the processing of personal data was obtained from all patients upon admission to the hospital and is documented in their medical records. A retrospective cohort analysis was conducted using data from 1,664 deceased individuals recorded in these databases, as well as autopsy results from 299 deceased patients with severe COVID-19 who had been hospitalized and received oxygen therapy – primarily via oxygen concentrators.

All cases were classified into five groups according to the year of death: 2020, 2021, 2022, 2023, 2024 (hereinafter referred to as 0, 1, 2, 3, 4, respectively). Additionally, all cases were divided into age subgroups with 10-year intervals (Table 1). Within each annual and age subgroup, an analysis was performed on the sex distribution of fatal outcomes between male and female patients.

Descriptive statistics were applied, including calculation of means, standard deviations (SD), medians, and quartiles. Absolute numbers (n) were complemented by relative indicators (%). Comparisons between age groups were performed: differences between men and women were assessed using Pearson's χ^2 test; one-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare mean values across years, while Fisher's exact test was applied in cases

Table 1

Number of deceased patients with pneumonia by age and sex, 2020–2024 abs. (n)

Groups	2020 abs. (n)			2021 abs. (n)			2022 abs. (n)			2023 abs. (n)			2024 abs. (n)			Total abs. (n)		
Sex Age (years)	Tot.	m.	f.	Tot.	m.	f.	Tot.	m.	f.	Tot.	m.	f.	Tot.	m.	f.	Tot.	m.	f.
21–30	**1**	–	1	**2**	1	1	**–**	–	–	**2**	1	1	**2**	1	1	**7**	3	4
31–40	**2**	2	–	**4**	2	2	**3**	2	1	**7**	3	4	**2**	1	1	**18**	10	8
41–50	**7**	4	3	**93**	38	55	**16**	8	8	**81**	43	38	**8**	6	2	**205**	99	106
51–60	**31**	17	14	**167**	84	83	**13**	6	7	**85**	43	42	**11**	7	4	**307**	157	150
61–70	**43**	24	19	**196**	96	100	**23**	9	14	**160**	77	83	**16**	9	7	**438**	215	223
71–80	**33**	18	15	**201**	93	108	**35**	19	16	**143**	101	42	**26**	16	10	**438**	247	191
≥81	**23**	10	13	**127**	59	68	**13**	3	10	**60**	30	30	**28**	10	18	**251**	112	139
Total abs. (n)	**140**	75	65	**790**	363	427	**103**	47	56	**538**	298	240	**93**	50	43	**1664**	833	831

of small sample sizes. Risk assessment was conducted by calculating RR and OR of death in men compared with women for each age group. For RR and OR, 95 % confidence intervals (CI) were reported. Mortality trends across years were evaluated using linear regression analysis. The relationship between age and mortality was assessed using Pearson's correlation coefficient (r). Statistical significance was defined at $p < 0.05$. All calculations were performed according to the methodology described by Antomonov [7], using standard statistical analysis software packages (SPSS v.26.0, R v.4.3.0).

For morphological examination, autopsy material in all groups was collected from the most affected areas of lung parenchyma, specifically: the most consolidated regions saturated with exudate – most often fragments from the lower lobes of both lungs – pulmonary vessels with thrombosis, and areas containing small bronchi with intraluminal exudate.

The specimens were embedded in paraffin blocks. Histological sections were stained using standard techniques. Sampling was performed in accordance with the requirements of the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 28, 2020, No. 722 "Standards of Medical Care: Coronavirus Disease (COVID-19)" [8].

Morphological examination was conducted using standard methodologies applied in pathology departments of the corresponding specialization, according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 6, 2021, No. 1877 "On the Approval of the Procedure for Performing Pathological Autopsies" [9]. The study was conducted in compliance with the principles of the Ethical Code of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Research results and their discussion

The study showed that in group 0, the number of deaths reported by Municipal Clinical Hospital No. 1, Municipal Clinical Hospital No. 10, and Municipal Hospital No. 8 in Odesa totaled 140, of which 65 were women (46.42 %) and 75 were men (53.58 %). Among these, only 3 patients were under the age of 40(2.14 %), while the number of deaths in the 51–80 age groups reached 107, accounting for 76.42 %, with a predominance in the 61–70 age group – 43 cases (30.71 %). Autopsy was performed in 30.47 % of the deceased in this group. Comparison between subgroups revealed that the χ^2 test did not demonstrate statistically significant differences between sexes ($p>0.05$). RR for males in the 51–70 age groups was approximately 1.2–1.3, with 95 % confidence intervals including unity. Trend analysis demonstrated that linear regression confirmed an increase in the number of deaths with advancing age ($r = 0.82$, $p < 0.001$).

In group 1, the number of deaths increased 5.6 times compared to the previous group, totaling 790 cases. Of these, 363 were men (45.94 %) and 427 were women (54.05 %). There were 6 deceased individuals under the age of 40(0.76 %). The largest share of deaths occurred in the 71–80 age subgroup, with 201 cases (25.44 %). Autopsies were performed in only 14.16 % of cases. In this group, the χ^2 test revealed a statistically significant difference in the 41–50 age subgroup ($p < 0.05$), where females accounted for 59.1 % of deaths. OR for male mortality in the 51–60 age subgroup was 1.3(95 % CI 1.05–1.62). Trend analysis demonstrated that linear regression also confirmed an increase in the number of deaths with advancing age ($r = 0.85$, $p < 0.001$).

In group 2, the number of registered deaths sharply declined to 103. The sex distribution among the deceased mirrored that of group 1: 47 men (45.64 %) and 56 women (54.36 %). The highest mortality was observed in the 71–80 age subgroup, with 35 deaths (33.98 %), including 19 men. Autopsies were performed in 24.32 % of cases. Comparison between subgroups demonstrated that the χ^2 test revealed a statistically significant sex difference in the 81+ year subgroup ($p < 0.05$). OR for male mortality in the 61–70 age subgroup was 1.5(95 % CI 1.02–2.21), indicating a significantly higher risk. Trend analysis showed that the correlation between age and the number of deaths remained strong, with linear regression confirming this association ($r = 0.84$, $p < 0.001$).

In group 3, the total number of deaths from pneumonia and its complications was 538. Of these, 298 were men (55.39 %) and 240 were women (44.61 %). The number of deaths in the 61–70 and 71–80 age subgroups was almost double that of adjacent age groups – 160 and 143 respectively. Specifically, the highest number of deaths occurred in the 61–70 subgroup, where 77(48.12 %) were men and 83(51.88 %) were women. Meanwhile, the number of deaths in the 71–80 age subgroup remained consistent with other groups; however, here the male mortality rate reached 101 cases, accounting for 70.63 % of that subgroup. Autopsies were performed in 15.63 % of cases. In this group, comparison between subgroups indicated a tendency toward a higher proportion of male deaths in the 71–80 age subgroup; however, the differences were not statistically significant ($p>0.05$). Risk assessment showed that RR for male mortality in the 61–70 age subgroup was 1.2(95 % CI 0.95–1.52). Linear regression analysis confirmed a consistent age-related increase in the number of deaths ($r = 0.81$, $p < 0.001$).

Group 4 included 93 fatal cases of pneumonias of various etiologies. In this group, 57 autopsies were performed, representing 61.29 % of the total – significantly exceeding the autopsy rates in other groups. Among the deceased, 50 patients (53.76 %) were male and 43(46.23 %) female. There were 4 deceased patients under the age of 40(4.30 %), while the highest number of deaths occurred in the 71–80 age subgroup – 28 cases (40.89 %). Notably, in this group, the average duration of hospitalization for nearly half the patients was 5 days, with the shortest being 45 minutes and the longest 19 days. In this group, the χ^2 test revealed a statistically significant difference in the 81+ year subgroup ($p < 0.05$). OR for male mortality relative to females in the 61–70 age subgroup was 1.3(95 % CI 0.95–1.78). The correlation between age and the number of deaths remained strong, with linear regression confirming this association ($r = 0.83$, $p < 0.001$).

Analysis of the data on deceased patients with COVID-19 revealed two peaks in the number of fatal cases, occurring in 2021 (group 1) and 2023 (group 3) (Fig. 1). Age-related indicators in these groups follow similar trends: the highest number of deaths was recorded

in the 61–70 and 71–80 age subgroups (Fig. 2). The sex distribution of deceased patients varied. In group 1, women predominated among the deceased, whereas in group 3, the majority were men. In the remaining groups, the difference between sexes was minimal.

The number of deaths among individuals aged 21–30 and 31–40 remained consistently low across all years. Throughout the entire study period, the main burden of mortality fell on the elderly and senile age groups, specifically: 61–70 years: 438 cases (26.3 %); 71–80 years: 438 cases (26.3 %); 81 and older: 251 cases (15.1 %). The highest number of elderly deaths occurred in 2021, with 524 deaths among individuals aged 61 and older, accounting for 66.3 % of all fatalities that year. One-way analysis of variance (ANOVA) revealed statistically significant differences in the mean number of cases across years ($p < 0.001$). The greatest burden was observed in 2021(790 cases), whereas in 2022 and 2024 the number of cases was markedly lower (103 and 93, respectively). These findings indicate sharp fluctuations in dynamics, most likely associated with external factors such as pandemic waves or changes in reporting systems.

Analysis of autopsy results revealed certain patterns in the development of morphological lung changes among the deceased, depending on the etiology and the time interval from disease onset to death. Identical changes were observed in groups 0, 1, 2, and 3; therefore, the description of these alterations was summarized collectively.

According to the pathological anatomy department data, the duration of hospital stay for patients in these groups who died from pneumonia and its complications ranged from 1 day to 1 month, most commonly between 10 and 17 days.

In most cases, bilateral polysegmental lung involvement was observed, affecting the middle and lower lobes of the right lung and the lower lobe of the left lung, with pathological foci predominantly located subpleurally (Fig. 3).

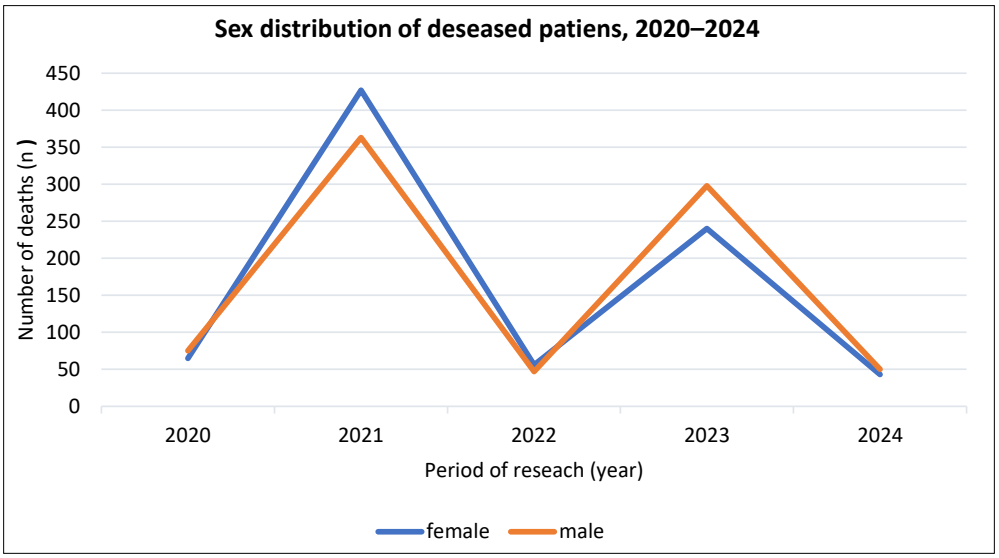


Fig. 1. Sex distribution of deceased patients, 2020–2024

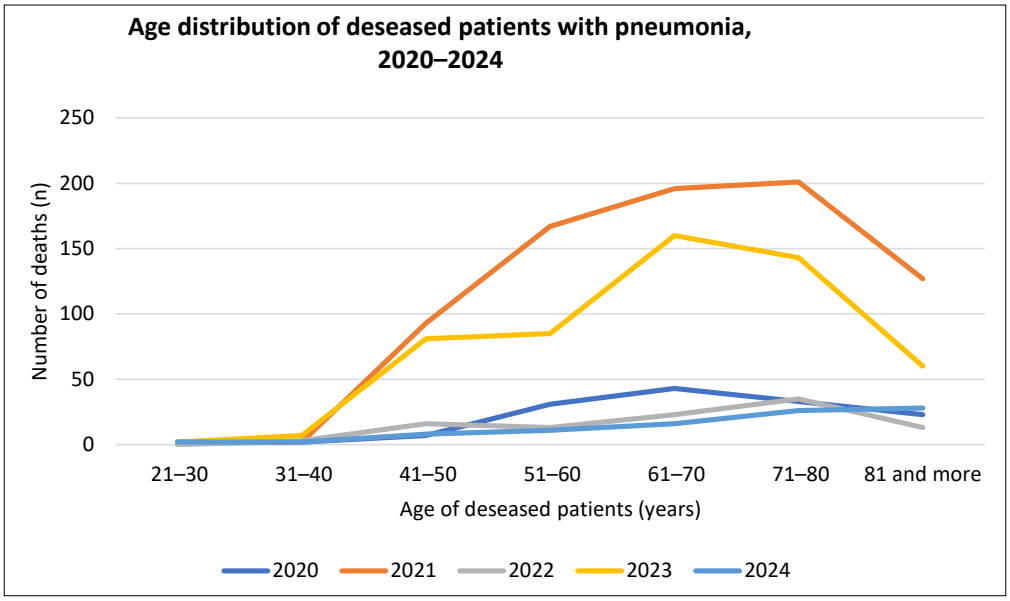


Fig. 2. Age distribution of deceased patients, 2020–2024

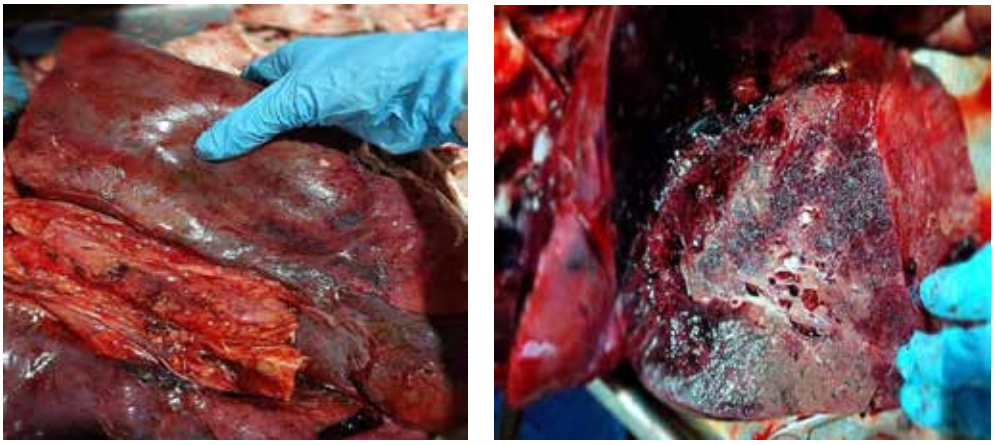


Fig. 3. Lungs of a patient with confirmed COVID-19, multiple areas of consolidation with a tendency to coalesce, without free exudate

In cases where the primary cause of death was cardiopulmonary failure, pronounced interstitial edema with a hemorrhagic component was observed, along with the formation of multiple thrombi in the small branches of the pulmonary artery (Figures 4, 5). These changes were noted during periods ranging from 5–7 days up to 2 weeks. In the early stages, desquamation of the bronchial and alveolar epithelium was observed. Additionally, perivascular and peribronchial lymphocytic infiltration developed, accompanied by a small number of polymorphonuclear leukocytes, macrophages, and erythrocytes.

Such morphological changes identified in the lung tissue of patients with COVID-19 exhibit a number of characteristic features. The constellation of these changes and their severity indicate that they are characteristic of this infection. In particular, the literature describes interstitial inflammation, diffuse alveolar damage, hyaline membrane formation, and microvascular thrombosis, which together form a typical morphological complex specific to coronavirus infection [10–12]. The Ukrainian autopsy experience provides valuable confirmation of the morphological hallmarks of severe COVID-19 lung injury. Matskevych et al. reported bilateral multisegmental involvement with pronounced interstitial edema, widespread microthrombosis, and the formation of hyaline membranes, all of which were strongly associated with fatal outcomes [13]. These findings emphasize the prognostic importance of morphological verification, particularly in cases where clinical and radiological data remain inconclusive. The study underscores that histopathological examination not only clarifies differential diagnoses but also contributes to risk stratification and therapeutic decision-making in critically ill patients.

Similar findings were reported in the multicenter prospective HISTOCOVID study ($n = 169$), where most patients with fatal COVID-19 demonstrated diffuse alveolar damage with the formation of hyaline membranes and microthrombosis of small vessels [14]. This confirms that the combination of interstitial edema and thrombosis represents a characteristic morphological complex of COVID-19, distinguishing it from classical bacterial pneumonias. Moreover, the authors noted certain morphological differences in the development of diffuse alveolar damage in COVID-19 compared with other viral pneumonias. Vascular injury in COVID-19-related lung pathology was observed more frequently than in conventional acute respiratory distress syndrome and influenza.

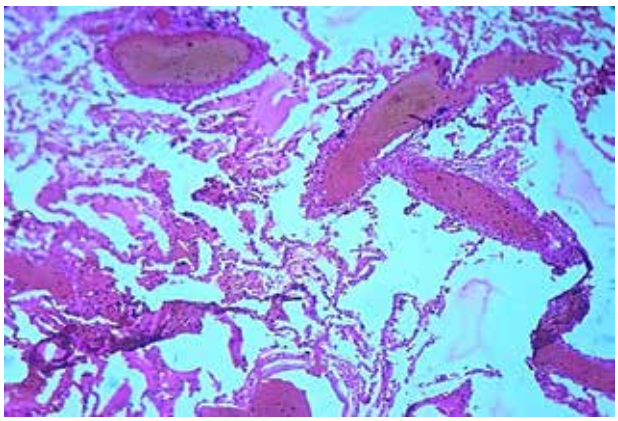


Fig. 4. Multiple thromboses of small branches of the pulmonary artery in the lungs of a patient with pneumonia associated with COVID-19. Hematoxylin and eosin staining. ×200

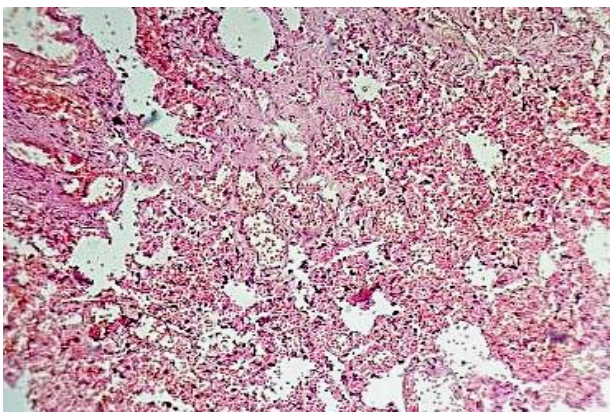


Fig. 5. Pronounced interstitial edema with numerous erythrocytes in the lungs of a patient with pneumonia associated with COVID-19. Hematoxylin and eosin staining. ×200

Our findings regarding the morphological changes in the lungs in COVID-19 are consistent with current evidence on the role of the cytokine storm in the pathogenesis of severe complications. In particular, Rasputniak et al. [15] emphasize that excessive production of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor-α, and VEGF, contributes to the development of systemic inflammation, endothelial dysfunction, and microvascular thrombosis, which explains the morphological features observed in our study.

Correlation of clinical records with autopsy findings revealed that in 20 % of cases the primary cause of death was multiple organ failure. In such cases, several characteristic pulmonary morphological features were observed. These included marked interstitial hemorrhagic edema of both lungs, multiple thromboses of pulmonary arterial branches, formation of hyaline membranes along the alveolar surfaces, and fibrosis of the lung parenchyma. These changes were typically identified within 2–3 weeks from disease onset (Fig. 6).

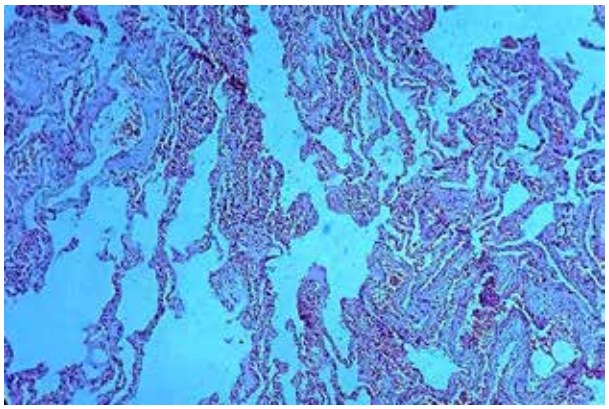


Fig. 6. Dilation of some alveoli, presence of hemorrhagic exudate, and hyaline-like deposits. Hematoxylin-eosin staining. ×200

Our analysis demonstrates that COVID-19 is associated with a distinct spectrum of morphological lung alterations, including bilateral multisegmental involvement, interstitial edema, microthrombosis of pulmonary arterial branches, and hyaline membrane formation. These changes define the severity of the disease course and explain the high risk of fatal outcomes. Importantly, such morphological features have also been confirmed in radiological observations, where ground-glass opacities and consolidations reflect the underlying alveolar damage and microvascular pathology [4; 16]. In the post-COVID period, the predominance of bacterial pneumonias with septic complications indicates a shift in the etiological structure of mortality, reinforcing the necessity of standardized laboratory verification and continuous morphological monitoring to ensure accurate differential diagnosis and guide clinical management.

Our results are consistent with the data of Yakovenko et al. [11], who reported a typical morphological complex of changes associated with multiple organ failure developing within 2–3 weeks of COVID-19. This complex includes hemorrhagic edema, thrombosis, formation of hyaline membranes, and progression of fibrosis.

It is believed that the pathogenesis of vascular manifestations is largely driven by the direct action of the viral agent via ACE2 receptors, which provokes significant platelet activation followed by fibrin thrombus formation [12]. These lesions are systemic because these receptors are not only located on vascular endothelial cells but also on the surface of type 2 alveolocytes, nerve cells and glial cells, and the intestines, leading to corresponding symptomatology.

In all examined cases of groups 0–3, thrombosis development was noted, especially in the small branches. The formation of multiple vascular thrombi has been confirmed by other researchers [17–19]. The authors mention immune mechanisms contributing to coagulopathy and thrombosis, endothelial injury, and thromboembolic complications, which can persist [17, 18]. It can be assumed that such a morphological pattern may lead to irreversible changes and the development of terminal conditions.

Analysis of autopsy data from patients in group 4 showed a morphological picture differing from that observed in the previous groups. Macroscopically, significant consolidations of the lung parenchyma developed with a tendency to involve a larger volume of the lung lobes: the lower and/or middle lobes of the right lung and the lower lobe of the left lung. Consolidation foci had gray or red coloration and were located both peripherally and in the perihilar region. Microscopically, hyperemia, edema, and fibrin exudation with a significant content of neutrophilic leukocytes in the alveolar spaces were observed, accompanied by varying amounts of erythrocytes and macrophages in different clinical cases.

The bronchial walls exhibited varying degrees of inflammatory process intensity, including hyperemia, edema, focal necrotic changes, and epithelial desquamation into the bronchial lumen.

The causes of death in this group were more often septic complications and multiple organ failure. Unfortunately, the infectious agent causing these clinical cases was not identified. Only 3 clinical cases had confirmed coronavirus disease. It cannot be excluded that the described morphological changes in the lungs of deceased patients in group 4 are mostly uncharacteristic of coronavirus disease and caused by other pathogens.

Several authors indicate pronounced immunosuppression leading to the proliferation of bacterial infections – most commonly Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas spp., Escherichia coli, and Staphylococcus spp. Such immunosuppression contributes to the rapid deterioration of patients' conditions, resulting in bacterial pneumonia and sepsis. In some cases, secondary infection develops with generalization of the process and progression to septic states and multiple organ failure, which ultimately become the cause of death [13; 17].

Microscopically, characteristic features such as hyperemia, edema, and fibrin exudation into the alveolar spaces, along with varying amounts of polymorphonuclear leukocytes, erythrocytes, and macrophages, are indicative of bacterial pneumonias in different clinical cases. This is an important finding that pathomorphologists use for the differential diagnosis of bacterial versus viral lung lesions.

These aspects highlight the necessity of developing standards for mandatory bacteriological and virological confirmation of clinical cases of death due to pneumonia of any etiology.

Conclusions

1. The key predictor of mortality is age: the highest number of deaths occurred in the 61–70 and 71–80 year groups, confirming the particular vulnerability of elderly patients.

2. Mortality dynamics during the study period showed two peak years–2021 and 2023–which correspond to pandemic waves and reflect the influence of external factors on fatality rates.

3. Sex differences were variable: in 2021, women predominated among the deceased, whereas in 2023 men predominated; in other years, differences between sexes were not statistically significant.

4. Statistical analysis (Pearson's χ^2, ANOVA, Fisher's exact test) confirmed significant differences in certain age groups (41–50 and 81+ years), while in most groups differences did not reach statistical significance.

5. Risk assessment (RR and OR) demonstrated that in middle-aged groups (51–70 years) male mortality risk was somewhat higher, whereas in the oldest group (81+) women predominated.

6. Morphological changes in the lungs in COVID-19 were characterized by bilateral multisegmental involvement, interstitial edema, microthrombosis, and formation of hyaline membranes. In the post-COVID period, features of bacterial pneumonia with septic complications predominated.

7. The results confirm the need for differentiated preventive and therapeutic strategies for different age and sex groups, as well as the importance of morphological verification for differential diagnosis of viral and bacterial pneumonias.

Conflict of interest. The authors declare that the study was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

REFERENCES

1. World Health Organization. Pneumonia fact sheet. Geneva: WHO; 2025. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia (who.int in Bing).
2. Vaughn VM, Dickson RP, Horowitz JK, Flanders SA. Community-acquired pneumonia: a review. *JAMA*. 2024;332(15):1282–95. doi:10.1001/jama.2024.14796. Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2024.14796
3. Iaruchyk A, Farlow J, Skrypnyk A, et al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Ukraine from May 2022 to March 2024 reveals Omicron variant dynamics. *Viruses*. 2025;17(7):1000. doi: 10.3390/v17071000
4. Tkachenko MM, Morozova NL, Tanasichuk-Gazhyeva NV, Cherkasova LA. Comprehensive radiological study of SARS-COV-2-associated lung diseases and their complications. *Ukr J Radiol Oncol*. 2024;32(4):540–557. doi: 10.46879/ukroj.4.2024.540-557
5. Smiyan OI, Taramak LV, Smiyan KO, Vasylieva ON, Horbas VA, Lopa YaS. Characteristics of the clinical course of community-acquired pneumonia depending on SARS-CoV-2 infection in children of the North-Eastern region of Ukraine. *Ukr J Pediatr Obstet Gynecol*. 2025;4:34–49. doi: 10.30841/2786-720X.4.2025.349504
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza virus circulation, characteristics of the 2022–2023 season. Stockholm: ECDC; 2024. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza (ecdc.europa.eu in Bing)
7. Antomonov MY. *Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannykh* [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kyiv: Institute of Public Health named after O.M. Marzeev, National Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2017. 579 p. ISBN: 978-966-02-8239-5. Available from: https://www.marzeev.org.ua/ua/publications (marzeev.org.ua in Bing)
8. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Standarty medychnoi dopomohy "Koronavirusna khvoroba (COVID-19)" [Internet]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2020 Mar 28 [cited 2025 Jul 19]. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/ 2021/06/2020_722_standart_covid_19.pdf
9. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia patolohonatomichnoho roztunu [Internet]. 2021 Sep 6 [cited 2025 May 26]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1239-21#Text
10. Feshchenko YI, Holubovska OA, Dziublyk OYa. Osoblyvosti urazhennia lehen pry COVID-19. *Ukr Pulmonol Zh*. 2021;29(1):5–14. doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-5-14
11. Yakovenko OK, Dzhumaniuk LM, Khanin OH. Severe COVID-19: A cross-section review of data from first two years of pandemic. Ukr Pulmonol J. 2023;31(1):57–65. doi: 10.31215/2306-4927-2023-31-1-57-65
12. Labo N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and coagulopathy associated with SARS-CoV-2 infection. *Cells*. 2020;9(7):1583. doi:10.3390/cells9071583
13. Matskevych V, Kamyshnyi O, Vasylyk VM, et al. Morphological prediction of lethal outcomes in the evaluation of lung tissue structural changes in patients on respiratory support with COVID-19: Ukrainian experience. *Pathol Res Pract*. 2023;245:154471. https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154471
14. Morin J, Sagan C, Pere M, et al. Post-mortem lung biopsies in fatal Covid-19 acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort study of 169 patients (HISTOCOVID). *Ann Intensive Care*. 2025 Jun 11;15:80. doi: 10.1186/s13613-025-01493-5 (doi.org in Bing)
15. Rasputniak OV, Gavrilenko TI, Pidgaina OA, Shnaider LM, Lomakovskyi OM, Kalashnikov SA. Cytokine Storm in Pathogenesis of COVID-19 Complications. Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery. 2024;32(3):73-4 (in Ukrainian). https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32(03)/RG042-7384 10.
16. Nastenko IeA, Linnik MI, Honcharuk MO, Davydovych IV, Lutchenko VH, Babenko VO, Dolinchuk L. Diagnosis of COVID-19-associated cardiopulmonary pathology from CT data using artificial intelligence: a review of methods and future research directions. *Innov Biosyst Bioeng.* 2025;9(4):16–27. doi: 10.20535/ibb.2025.9.4.325335
17. Rekalova OM. Kovid-19-asotsiiovani zminy imunitetu ta urazhennia lehen. *Ukr Pulmonol Zh.* 2023;(2):13–23. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-2-13-23

18. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–128. doi:10.1056/NEJMoa2015432
19. Cueto-Robledo G, Monreal-Robles R, Chavez-Maldonado K, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): a review of another sequel of severe post-COVID-19 pneumonia. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(8):101187. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101187

Надійшла до редакції 25.05.2025 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування narbutovat@gmail.com

УДК 618.25-06:618.36:612.135
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-4

О. П. Ліпко[1] *http://orcid.org/0000-0001-6462-3563*
Л. В. Потапова[1] *http://orcid.org/0000-0002-2022-5333*
Т. М. Михальчук[2] *http://orcid.org/0000-0002-6396-470X*
О. А. Семенченко[2] *http://orcid.org/0000-0002-1263-2772*
О. С. Прокопюк[2] *http://orcid.org/0000-0002-3155-7755*
Д. М. Щербина[3] *http://orcid.org/0009-0003-6019-0977*

ЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ТА АНГІОГЕННИЙ ДИСБАЛАНС У ПАТОГЕНЕЗІ СИНДРОМУ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОЇ ТРАНСФУЗІЇ

[1] Харківський національний медичний університет, Харків, Україна
[2] Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії медичних наук України, Харків, Україна
[3] Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 618.25-06:618.36:612.135

О. П. Ліпко[1], Л. В. Потапова[1], Т. М. Михальчук[2], О. А. Семенченко[2], О. С. Прокопюк[2], Д. М. Щербина[3]

ЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ТА АНГІОГЕННИЙ ДИСБАЛАНС У ПАТОГЕНЕЗІ СИНДРОМУ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОЇ ТРАНСФУЗІЇ

[1] Харківський національний медичний університет, Харків, Україна
[2] Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії медичних наук України, Харків, Україна
[3] Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

У роботі обстежено 51 пацієнтку з багатоплідною вагітністю різної хоріальності та 34 жінки з одноплідною вагітністю. Поряд із загальноприйнятими клініко-лабораторними й ультразвуковими методами дослідження визначали рівні ангіогенних і антиангіогенних факторів росту, а також оцінювали співвідношення ендотеліальних факторів, що беруть участь у регуляції судинного тонусу. Додатково проведено мікроморфометричне дослідження плацент із метою виявлення структурних особливостей, асоційованих із перебігом багатоплідної вагітності та розвитком синдрому фето-фетальної трансфузії (СФФТ).

Отримані результати дали змогу виявити взаємозв'язки між змінами ангіогенних та ендотеліальних факторів і морфологічними характеристиками плаценти, що стало підґрунтям для формування гіпотетичної концептуальної моделі патогенезу СФФТ. Водночас виявлені асоціації доцільно розглядати як підставу для патогенетичної гіпотези, а не як безпосередній доказ причинно-наслідкових механізмів розвитку синдрому.

Ключові слова: фето-фетальний трансфузійний синдром, ангіогенний, антиангіогенний, фактори росту, ендотеліальна дисфункція, морфометрія плацент.

UDC 618.25-06:618.36:612.135

O. P. Lipko[1], L. V. Potapova[1], T. M. Mykhalchuk[2], O. A. Semenchenko[2], O. S. Prokopyuk[2], D. M. Shcherbina[3]

ENDOTHELIAL AND ANGIOGENIC IMBALANCE IN THE PATHOGENESIS OF TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME

[1] Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
[2] Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
[3] Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Introduction. Fetofetal transfusion syndrome (FFTS) is a severe complication of monochorionic multiple pregnancy. The mechanisms of its development have not been fully elucidated, which justifies the study of the relationship between angiogenic imbalance, endothelial dysfunction, and morphological changes in the placenta.

Objective. To assess the relationship of angiogenic, antiangiogenic, and endothelial factors with the morphological features of the placenta in FFTS and to develop a conceptual model of its pathogenesis.

Materials and Methods. A single-center prospective cohort comparative study was conducted involving 85 pregnant women at 20–25 weeks of gestation: 21 women with dichorionic diamniotic twins (Group 1, Control 1), 16 with monochorionic diamniotic twins without FFTS (Group 2), 14 with Stage I FFTS (Group 3), and 34 women with singleton pregnancies (Group 4, Control 2). Serum levels of VEGF, PlGF, sFlt-1, sEng, endothelin-1, and nitric oxide (NO) metabolites were determined. After delivery, placental micromorphometry was performed, and placental vascular architecture was assessed. Statistical analysis included between-group comparisons, correlation analysis, and ROC analysis.

Results. In FFTS, increased levels of VEGF, sFlt-1, sEng, and endothelin-1 were detected against a background of decreased NO metabolites. The proportion of superficial arterio-arterial anastomoses was approximately 3.5 times lower, and the total placental vascular volume was reduced compared with pregnancies with monochorionic twins without FFTS. Relationships between biochemical and morphological parameters were established. VEGF levels above 205 pg/mL and endothelin-1 levels above 1.19 pg/mL were identified as promising candidates for further investigation as biomarkers of FFTS.

© О. П. Ліпко, Л. В. Потапова, Т. М. Михальчук та ін., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Conclusions. FFTS is associated with impaired angiogenic and endothelial homeostasis and changes in placental vascular architecture. The proposed model reflects the possible interaction of hemodynamic, angiogenic, and vasoregulatory mechanisms in the pathogenesis of the syndrome. The identified associations and potential biomarkers require further validation.

Keywords: fetofetal transfusion syndrome, angiogenic factors, antiangiogenic factors, growth factors, endothelial dysfunction, placental morphometry.

Вступ

Синдром фето-фетальної трансфузії (СФФТ) є одним із найтяжчих ускладнень монохоріальної багатоплідної вагітності та залишається однією з провідних причин перинатальної захворюваності та смертності, незважаючи на суттєвий прогрес у пренатальній діагностиці й розвитку фетальної хірургії.

Традиційно розвиток СФФТ пов'язують із наявністю незбалансованих артеріовенозних анастомозів у монохоріальній плаценті, через які формується хронічний нетто-перетік крові між плодами. Проте сучасні морфологічні дослідження свідчать, що різні типи плацентарних судинних анастомозів виявляються практично в усіх монохоріальних двійнях незалежно від розвитку синдрому [1–5]. Отже, сама наявність судинних сполучень не може розглядатися як єдина причина розвитку захворювання, а свідчить про існування більш ранніх молекулярних механізмів, які визначають особливості ангіогенезу, архітектоніку плацентарної судинної мережі та характер її подальшого ремоделювання.

Наявні моделі патогенезу не повністю пояснюють, чому клінічно значущий СФФТ розвивається лише в 10–15 % монохоріальних двієнь, тимчасом у переважної більшості вагітностей із монохоріальною плацентацією, незважаючи на наявність судинних анастомозів, клінічної маніфестації захворювання не виникає [1–5].

Останніми роками накопичено значний обсяг даних щодо ролі ангіогенних факторів (VEGF, PlGF, sFlt-1, Ang-1, Ang-2, Tie-2), регуляторів ендотеліальної функції (оксид азоту, ендотелін-1), факторів гіпоксичної відповіді (HIF-1α), а також молекулярних механізмів артеріовенозної специфікації ендотелію (Dll4/Notch, Ephrin-B2/EphB4, COUP-TFII) у формуванні плацентарної судинної мережі [6–16]. Водночас результати цих досліджень залишаються неоднозначними. Для більшості ангіогенних факторів описано як підвищення, так і зниження експресії на тлі СФФТ, що, ймовірно, відображає не відсутність їхньої патогенетичної ролі, а складність взаємодії між окремими ланками патологічного процесу [5; 6].

На нашу думку, однією з причин такої суперечливості є те, що більшість досліджень аналізують окремі молекулярні фактори ізольовано, тоді як патогенез СФФТ є послідовним каскадом взаємопов'язаних молекулярних, морфологічних і гемодинамічних подій, який розпочинається задовго до клінічної маніфестації захворювання. Саме тому зміни концентрації VEGF, PlGF, sFlt-1 та інших біомаркерів можуть відображати різні стадії одного патологічного процесу та різні ступені компенсаторних можливостей монохоріальної плаценти.

Окрему увагу сучасні дослідження приділяють міжклітинній комунікації в плаценті. Встановлено, що трофобласт, ендотеліальні клітини та інші компоненти плацентарної тканини активно секретують позаклітинні везикули (екзосоми), які містять білки, фактори росту, мікроРНК та інші регуляторні молекули. Саме екзосоми забезпечують міжклітинне перенесення біологічної інформації та здатні модулювати процеси ангіогенезу, запалення, оксидативного стресу й ремоделювання судин. Особливий інтерес викликають плацентарні мікроРНК, які регулюють експресію VEGF, HIF-1α, eNOS, компонентів системи TGF-β та інших сигнальних каскадів, що визначають розвиток судинної мережі плаценти. Сьогодні ці молекули розглядаються як перспективні ранні біомаркери плацентарної дисфункції та можливі терапевтичні мішені [9; 12].

Разом із тим роль зазначених молекулярних механізмів у розвитку синдрому фето-фетальної трансфузії залишається недостатньо вивченою. Більшість опублікованих досліджень присвячені лише окремим компонентам ангіогенезу або аналізу архітектоніки плацентарних анастомозів, тоді як комплексна оцінка взаємозв'язку між ангіогенними й антиангіогенними факторами, ендотеліальною дисфункцією і морфологічними змінами плаценти практично відсутня.

Метою цього дослідження було оцінити взаємозв'язок між ангіогенними, антиангіогенними й ендотеліальними факторами та морфологічними особливостями плаценти у вагітних із СФФТ, узагальнити сучасні дані щодо ролі ангіогенного й ендотеліального гомеостазу в патогенезі СФФТ, провести критичний аналіз сучасних уявлень про механізми формування плацентарної судинної мережі в разі монохоріальної вагітності та представити авторську концептуальну модель, яка інтегрує ембріологічні, молекулярні, морфологічні та клінічні дані в єдиний послідовний патогенетичний каскад розвитку синдрому.

Матеріали та методи дослідження

Роботу виконано як одноцентрове проспективне когортне порівняльне дослідження, проведене на базі Харківського національного медичного університету та Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

До дослідження було залучено 85 вагітних, які перебували під спостереженням у термін гестації 20–25 тижнів. Учасниці були розподілені на чотири клінічні групи:

1-ша група – 21 вагітна з дихоріальною діамніотичною двійнею (контрольна група 1);

2-га група – 16 вагітних із монохоріальною діамніотичною двійнею без СФФТ;

3-тя група – 14 вагітних із монохоріальною діамніотичною двійнею, ускладненою СФФТ;

4-та група – 34 жінки з фізіологічною одноплідною вагітністю (контрольна група 2).

До дослідження включали вагітних, які відповідали таким критеріям

– вік 18–38 років;
– термін гестації 20–25 тижнів;
– підтверджена ультразвуковим дослідженням (УЗД) хоріальність вагітності;

– одноплідна або двоплідна вагітність без вроджених вад розвитку плодів;

– добровільна письмова інформована згода на участь у дослідженні.

В основній групі додатковою підставою для включення була наявність СФФТ I стадії відповідно до ультразвукових критеріїв.

Із дослідження виключали пацієнток із такими критеріями:

– прееклампсією;

– хронічною артеріальною гіпертензією;

– цукровим діабетом;

– автоімунними захворюваннями;

– тяжкою патологією серцево-судинної системи;

– гострими або хронічними інфекційними захворюваннями;

– тяжкою анемією;

– онкологічними захворюваннями;

– вродженими вадами розвитку плодів;

– хромосомними аномаліями плодів;

– іншими екстрагенітальними захворюваннями, що можуть впливати на рівень ангіогенних або ендотеліальних факторів.

Первинною кінцевою точкою дослідження було визначення асоціації між розвитком СФФТ та рівнем ангіогенних (VEGF, PlGF), антиангіогенних (sFlt-1, sEng) і ендотеліальних факторів (ендотелін-1 та метаболіти NO).

Вторинними кінцевими точками були:

– оцінка морфометричних характеристик плаценти;

– визначення загального об'єму судин плаценти;

– оцінка питомої ваги поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів;

– визначення питомої ваги безсудинних ворсин;

– аналіз взаємозв'язку між лабораторними та морфологічними показниками.

Перед початком дослідження було виконано апріорний розрахунок необхідного обсягу вибірки відповідно до рекомендацій STROBE та сучасних біомедичних статистичних підходів.

Розрахунок здійснювали для порівняння середніх значень основних біомаркерів між незалежними групами за рівня статистичної значущості $\alpha = 0,05$; статистичної потужності (Power) 80 %; очікуваного великого розміру ефекту (Cohen's $d = 0,8$).

За результатами розрахунку мінімально необхідна чисельність становила не менше ніж 13 пацієнток у кожній групі порівняння.

Фактична кількість пацієнток у всіх клінічних групах відповідала мінімально необхідному розрахунковому обсягу вибірки.

З огляду на обмежену поширеність СФФТ дослідження мало характер пілотного (exploratory study). Розмір вибірки визначався кількістю пацієнток, які відповідали критеріям включення протягом періоду набору.

Дослідження виконано відповідно до принципів Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2024), вимог ICH Good Clinical Practice (ICH-GCP) і схвалено локальною комісією з питань етики. Усі учасниці підписали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усіх вагітних було обстежено відповідно до наказу МОЗ України № 4137 від 09.08.2022, УЗД проводилося згідно із сучасними рекомендаціями ISUOG (2011 р.) та за наявності сертифіката FMF. Також усі пацієнтки пройшли консультації терапевта, хірурга й ендокринолога з метою виявлення супутніх соматичних захворювань.

У 13 (61,9 %) пацієнток 1-ї клінічної групи вагітність настала завдяки застосуванню екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), у 8 (38,1 %) – спонтанно. У 2-й та 3-й клінічних групах вагітності виникли спонтанно.

У 5 (23,8 %) пацієнток 1-ї клінічної групи, 3 (18,7 %) – 2-ї клінічної групи, 1 (7,1 %) – 3-ї клінічної групи та 8 (23,5 %) – 4-ї клінічної групи в анамнезі були штучні аборти.

Також 3 (14,2 %) вагітних 1-ї клінічної групи, 9 (56,2 %) – 2-ї клінічної групи, 6 (42,9 %) – 3-ї клінічної групи та 15 (44,1 %) – 4-ї клінічної групи були повторнородящими, у них в анамнезі відзначено 1–2 пологи.

У 2 (9,5 %) жінок 1-ї клінічної групи, 4 (25,0 %) – 2-ї клінічної групи, 3 (21,4 %) – 3-ї клінічної групи та 7 (20,6 %) – 4-ї клінічної групи в анамнезі був кесарів розтин.

У 2 (9,5 %) жінок 1-ї клінічної групи, 3 (18,7 %) – 2-ї клінічної групи, 6 (42,9 %) – 3-ї клінічної групи та 7 (20,6 %) – 4-ї клінічної групи попередні вагітності супроводжувалися затримкою внутрішньоутробного розвитку плода, кровотечами або передчасними пологами. Максимальний відсоток ускладнень попередніх пологів (42,9 %) спостерігався саме в 3-й клінічній групі.

У всіх жінок було виключено наявність супутніх екстрагенітальних захворювань, що могли б спричинити порушення балансу ангіогенних, антиангіогенних і судинно-ендотеліальних факторів.

Для діагностики наявності або відсутності СФФТ у пацієнток із монохоріальною та біамніотичною двійнею використовували ультразвукові ознаки за Quintero, згідно з яким до I стадії належали олігогідрамніон / полігідрамніон, візуалізація сечового міхура донора, нормальні доплерометричні показники. Також нами були відмічені асоційовані ознаки: симптоми «загинів» («складок») амніотичної мембрани одного з плодів, гіпоплазія пуповини одного з плодів, багатократне перекручування пуповини іншого плода.

Усім вагітним, крім загальноприйнятих обстежень, регламентованих наказами МОЗ України, визначали в сироватці крові вміст плацентарного фактора росту (PIGF), судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF), розчинного рецептора 1 VEGF (sFlt-1), розчинного ендогліну (sEng) та ендотеліну-1 із використанням комерційних тест-наборів фірм Quantikine і R&D Systems (США / Канада), Biomedica (Австрія), Demeditec (Німеччина) на напівавтоматичному мікропланшетному ІФА-аналізаторі Statfax-303plus (США).

Оксид азоту є нестабільною сполукою з коротким часом життя (період напіврозпаду становить кілька секунд) і швидко метаболізується у свої кінцеві метаболіти – нітрит (NO_2^-) та нітрат (NO_3^-). При цьому нітрити швидко конвертуються в нітрати, що ускладнює сумарне

визначення їх у сироватці крові. Визначали сумарний вміст нітрит- та нітрат-іонів завдяки зворотній хімічній конверсії (діазотуванню) нітрату в нітрит [15].

Необхідність визначення саме рівня метаболітів NO для оцінки NO-продукуючої активності ендотелію підтверджена також даними інших дослідників в експерименті [15].

Показано, що концентрація нітритів / нітратів використовувалася як непрямий показник метаболітів NO. Усі ці дані підтверджують, що для кількісного вимірювання активності NO в організмі вагітної достатньо визначення його метаболітів [15]. Однак робіт, які б вивчали рівень метаболітів NO за наявності СФФТ, немає, що підкреслює важливість нашого дослідження.

Усім породіллям після пологів проводили морфологічне дослідження плаценти. Ангіоархітектоніку плаценти та типи судинних анастомозів оцінювали після кольорової перфузії плацентарного судинного русла, використовуючи елементи методики Lopriore E. et al. (2011) [17].

Дослідження проводилися в перші 24 години після пологів, після видалення амніотичної оболонки з плодової поверхні плаценти. Пуповину кожного близнюка маркували кольоровими нитками, у кожній пуповині визначали одну велику вену та дві артерії, які були меншого діаметра, ніж вена. У ці судини було введено пупкові катетери різного кольору для артерій та вени. Спочатку для розчинення тромбів вводили 5000 ОД гепарину на 500 мл стерильного фізрозчину, підігрітого до температури 37–38 °С. Шприцами по 20 мл повільно плавно вводили цей розчин, масажуючи плаценту від центру до периферії, вимиваючи залишки крові через відкриті вени, поки не піде прозорий фізрозчин, таким чином прогріваючи плаценту для майбутнього желатинового розчину. Використовували 10 %-й розчин лабораторного желатину у фізрозчині, який підігрівали до 40 °С. До 100 мл 10 %-го розчину желатину додавали 20 мл еозину (Bio Gnost EosinY 1 % aqueons CE/IVD), до другої порції 10 %-го розчину желатину додавали 15 мл метиленового синього (Methylenum coeruleum 1 %-й водний розчин). Ці розчини використовували для контрастування судин одного близнюка та готували в першу чергу. Для другого близнюка використовували 10 %-й розчин желатину, куди на 100 мл додавали 1 мл 1 %-го водного розчину діамантового зеленого (Bio-Optica, 1.2.17, Італія). У другу порцію 10 %-го розчину желатину додавали 10 мл фуксину кислого (Bio-Optica, Італія). Цей розчин готували безпосередньо перед введенням в артерії іншого близнюка та вводили одразу після додавання барвника протягом 1 хв. Вищевказані концентрації визначали попередньо експериментальним шляхом.

Для диференційованої візуалізації артеріального та венозного русла використовували відповідно еозин і фуксин кислий для артерій та метиленовий синій і діамантовий зелений для вен. Після заповнення судинного русла проводили макроскопічне картування плацентарних анастомозів із визначенням їхнього типу та локалізації. Поверхневі артеріо-артеріальні (АА) анастомози визначали як судинні сполучення між артеріальними системами обох плодів, розташовані в межах хоріальної пластинки. Питому частку поверхневих АА плацентарних анастомозів визначали як відношення площі, яку займають зони АА-анастомозів, до загальної площі судинного русла, виражене у відсотках. Такий підхід надав можливість оцінити структурний внесок поверхневих АА-анастомозів у загальну ангіоархітектоніку плаценти та порівняти їхню частку між досліджуваними групами.

Із центральних і периферичних відділів плаценти вирізали ділянки прямокутної форми через всю товщу плаценти розміром приблизно 1 × 1 × 2–3 см залежно від товщини плаценти. Отримані шматочки (по 3 з кожної плаценти) фіксували в 10 %-му нейтральному формаліні, а після обстеження в спиртах із поступово зростаючою концентрацією заливали парафіном. Загалом із кожної плаценти було сформовано три парафінові блоки, з яких за допомогою мікротома виготовляли три зрізи завтовшки 5 мкм і фарбували гематоксиліном або езином.

Мікроморфометрію проводили з використанням окулярної сітки Автанділова, після чого визначали відповідні морфометричні параметри, які частково характеризували функціональні та компенсаторні можливості плаценти.

Для стандартизації та уникнення суб'єктивного вибору ділянок аналізу відбір полів зору здійснювали методом систематичного випадкового кроку шляхом переміщення вікна огляду «змійкою» вздовж середньої лінії зрізу.

На кожному гістологічному зрізі аналізували 15 полів зору за збільшення х200. Площа одного поля зору становила 0,22 мм^2. Загальна кількість для однієї плаценти становить 45 проаналізованих полів зору, що сумарно забезпечило площу аналізу 9,9 мм^2 на один випадок.

Розрахували загальний об'єм судин (Vc) як добуток об'ємної щільності судин (Vv) на загальний об'єм плацент (V плац.):

$$Vc = Vv : V\ плац.,$$

де Vv – частка від кількості судин (Pc), що потрапили на просвіт, до загальної кількості точок на сітці (Рзаг.):

$$Vv = \frac{Pc}{Рзаг.}.$$

Vплац. розрахували як масу плаценти, поділену на щільність (1,05 г/см^3):

$$Vплац. = \frac{m}{\rho}.$$

Для оцінки внутрішньоекспертної відтворюваності (intraobserver reproducibility) морфометричних вимірювань 15 % випадково відібраних гістологічних зрізів були повторно проаналізовані тим самим дослідником через 4 тижні після первинного підрахунку. Під час повторного аналізу дослідник не мав доступу до результатів першого етапу («сліпий» метод). Надійність вимірювань загального об'єму судин оцінювали за допомогою внутрішньокласового коефіцієнта кореляції (ICC). Значення ICC > 0,85 вважали показником відмінної відтворюваності методу. Для отриманих даних об'ємної щільності судин коефіцієнт ICC становив 0,91; 95 % довірчий інтервал (0,84–0,96), що підтверджує високу стабільність і надійність застосованого морфометричного підходу.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою ліцензійного пакета програми Statistica 6.0. Аналіз параметричних даних виконували з розрахуванням середнього арифметичного та середньоквадратичного відхилення середнього. Аналіз непараметричних отриманих даних здійснювався методами описової статистики з обчисленням медіани (Me) та інтерквартильного інтервалу (Q–Q3). Для оцінки різниць застосовували непараметричний критерій Краскела – Уолліса. Кореляції між змінними оцінювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона. Аналіз ROC-кривих проводили в цілому та з розподілом за групами. У разі порушення однорідності дисперсії та нормального розподілення однорідних параметрів використовували тест Шапіро – Вілка та тест Велша (F). Усі попарні post-hoc порівняння для показників із міжгруповими відмінностями коректувалися методом Holm. Різницю вважали значущою за значення $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані про вміст VEGF, PIGF, sFlt-1, sEng, метаболітів NO та ендотеліну-1 у сироватці крові обстежених вагітних наведено в табл. 1.

З даних табл. 1 видно, що рівень PIGF у вагітних із монохоріальною двійнею майже вдвічі нижчий порівняно з одноплідною вагітністю. У вагітних з монохоріальною біамніотичною двійнею за наявності СФФТ порівняно з аналогічними вагітними без СФФТ достовірної зміни PIGF не виявлено ($p > 0,05$). Що стосується VEGF та sFlt-1, то їхній вміст у вагітних із монохоріальною біамніотичною двійнею за наявності СФФТ виявився достовірно вищим порівняно з групами контролю та порівняння ($p < 0,05$).

Встановлено, що достовірне збільшення розчинного рецептора sFlt-1 у вагітних 3-ї клінічної групи призводить до блокади VEGF, що підтверджують дані [2]. Ми не отримали достовірної різниці показника PIGF між 2-ю та 3-ю клінічними групами. Можна припустити, що цей показник не відіграє значущої ролі, на відміну від VEGF, у формуванні поверхневих АА-анастомозів, які можуть, на нашу думку, мати модифікуючий, захисний вплив на нетто-трансфузію. Проте це припущення потребує подальшого вивчення та доказовості.

Таким чином, отримані результати дають підстави припустити, що зміни судинно-ендотеліальних факторів росту можуть бути недостатніми для повноцінної адаптації поверхневих анастомозів до порушень фетоплацентарної гемодинаміки у плода-донора та плода-реципієнта. Підтвердженням може бути достовірне підвищення циркулюючої концентрації VEGF у пацієнток 3-ї групи, яке, однак, не супроводжувалося очікуваною компенсацією гемодинамічних порушень. Водночас не можна не враховувати й альтернативне пояснення, за якого особливості сформованих плацентарних анастомозів самі впливають на співвідношення VEGF/sFlt-1 та характер ангіогенної відповіді. Отже, виявлені зміни доцільно розглядати як взаємопов'язані прояви порушення регуляції ангіогенезу, а їхній причинно-наслідковий зв'язок потребує подальшого вивчення.

Щодо розчинного ендогліну (sEng), то його концентрація була достовірно вищою у вагітних із СФФТ порівняно з контрольною групою та групою порівняння. З огляду на відому роль sEng у порушенні ангіогенного балансу отримані результати дають підстави припустити його можливу участь у патогенезі СФФТ. Зокрема, підвищення рівня sEng потенційно може обмежувати ангіогенну відповідь і впливати на формування та функціонування поверхневих судинних анастомозів, які мають значення для перерозподілу кровотоку між плодами.

Водночас отримані дані не дають змоги однозначно встановити причинний зв'язок між підвищенням концентрації sEng та порушенням формування або функціонування анастомозів. Виявлена асоціація може відображати як безпосередню роль sEng у розвитку ангіогенного дисбалансу, так і вторинну відповідь на вже сформовані гемодинамічні порушення. Наші результати загалом узгоджуються з окремими даними літератури [16–19]. Водночас кількість досліджень, присвячених ролі sEng за наявності СФФТ, залишається обмеженою, що свідчить про недостатнє вивчення цього маркера й обґрунтовує необхідність подальших досліджень його значення в патогенезі синдрому.

В основній групі виявлено достовірне підвищення концентрації ендотеліну-1 на тлі зниження рівня метаболітів NO, що свідчить про зміщення вазорегуляторного балансу в бік вазоконстрикторних механізмів.

Таблиця 1

Вміст VEGF, PIGF, sFlt-1, s-Eng, метаболітів NO та ендотеліну-1

Показник	Клінічні групи				p
	1-ша	2-га	3-тя	4-та	
VEGF, пг/мл	128,7 ± 37,4	143,2 ± 31,5	270,5 ± 49,7	30,7 ± 9,2	< 0,001
PIGF, пг/мл	199,7 ± 77,2	153,5 ± 49,6	117,1 ± 29,3	236,5 ± 82,3	< 0,05
sFlt-1, пг/мл	1267 ± 499	1362 ± 387	2368 ± 408	937 ± 323	< 0,001
sEng, пг/мл	7370 ± 440	7837 ± 507	10 412 ± 327	6115 ± 510	< 0,005
Ендотелін-1, пг/мл	0,90 ± 0,08	1,1 ± 0,09	1,42 ± 0,07	0,95 ± 0,05	< 0,001
Метаболіти NO, мкМоль/л, після зворотної конверсії $NO_3^- \rightarrow NO_2^-$	31,4 ± 5,6	30,9 ± 4,9	17,6 ± 3,5	27,30 ± 4,96	< 0,005
NO_2, мкМоль/л	4,1 ± 0,5	3,7 ± 0,6	1,44 ± 0,4	3,4 ± 0,7	< 0,005

Примітка. Рівень VEGF, sFlt-1, sEng, ендотелін-1, метаболіти NO в 3-й групі були статично значуще вищими порівняно з 1-ю, 2-ю та 4-ю групами ($p < 0,05$) для всіх попарних порівнянь після корекції Holm. Для PIGF попарні post-hoc порівняння з поправкою Holm виявили статистично значущі відмінності між 3-ю та 4-ю групами (скориговане $p < 0,05$), відмінність між 3-ю та 2-ю групами була статистично незначущою ($p > 0,05$).

Оскільки ендотелін-1 є потужним вазоконстриктором, тоді як NO забезпечує вазодилатацію, виявлені зміни можуть відображати порушення ендотеліальної регуляції судинного тонусу у вагітних із СФФТ. Водночас самі по собі ці показники не дають змоги однозначно довести наявність тканинної гіпоксії, тому їх доцільно розглядати як непрямі ознаки можливих гемодинамічних і гіпоксичних порушень.

Відомо, що гіпоксія здатна активувати ангіогенну відповідь, зокрема через стимуляцію продукції VEGF [20]. У цьому контексті достовірне підвищення циркулюючої концентрації VEGF у вагітних із СФФТ може бути проявом компенсаторної ангіогенної відповіді на порушення фетоплацентарної гемодинаміки та можливу гіпоксію. Разом із тим підвищення VEGF у периферичній крові не обов'язково означає посилення ефективного ангіогенезу в плаценті, оскільки на його біологічну доступність та реалізацію ангіогенного сигналу можуть впливати інші компоненти регуляторної системи. Зокрема, у вагітних із СФФТ нами встановлено достовірне підвищення концентрації розчинного рецептора sFlt-1. Оскільки sFlt-1 зв'язує VEGF і зменшує його біологічну доступність, одночасне підвищення VEGF та sFlt-1 може свідчити про порушення ангіогенного балансу. Таким чином, можна припустити, що за умов СФФТ компенсаторна стимуляція ангіогенного сигналу не супроводжується пропорційним посиленням його біологічної реалізації. Це може бути одним із механізмів, що обмежують адаптивну перебудову плацентарного судинного русла. Однак встановлення безпосереднього причинно-наслідкового зв'язку між дисбалансом ET-1/NO, змінами VEGF/sFlt-1 та розвитком або прогресуванням СФФТ потребує подальшого дослідження.

Кореляційний аналіз за коєфіцієнтом Пірсона між показниками ангіогенного й ендотеліального гомеостазу виявив таке: VEGF позитивно корелює з sFlt-1 ($r \approx 0{,}857$), з ендотеліном ($r \approx 0{,}712$) та негативно – з метаболітами NO ($r \approx -0{,}573$); sFlt-1 позитивно корелює з ендотеліном ($r \approx 0{,}753$), негативно – з метаболітами NO ($r \approx -0{,}609$).

Ендотелін негативно корелює з метаболітами NO ($r \approx -0{,}589$). Виявлена кореляція середньої та великої сили свідчить про взаємозв'язок цих показників. На діаграмах (рис. 1, *а–г*) представлені порівняння між клінічними групами показників VEGF, sFlt-1, ендотеліну та метаболітів NO, які свідчать про суттєву різницю цих показників між групами з монохоріальною двійнею та відсутністю або наявністю СФФТ, що вказує на ймовірну патогенетичну роль цих факторів у розвитку СФФТ.

ROC-аналіз кривих показника VEGF з розподілом за групами з високою достовірністю показав, що VEGF > 205 пг/мл може бути потенційним кандидатом для подальшого дослідження його як біомаркера СФФТ (AUC = 0,9; специфічність 90 %, чутливість 79 %).

Аналіз ROC-кривих за показником ендотеліну показав значущі відмінності рівня цього показника між клінічними групами ($p < 0{,}001$). За тестом Велш він значуще відрізняється у вагітних із монохоріальної двійнею та наявність СФФТ ($F = 167{,}73$). У більшості пацієнтів цієї групи рівень ендотеліну перевищував 1,19 пг/мл (специфічність 100 %, чутливість 80 %). Ці дані свідчать про те, що рівень ендотеліну більше за 1,19 пг/мл можна вивчати для подальшого його використання як можливого біомаркера СФФТ.

Що стосується рівня метаболітів NO, то за допомогою дисперсного аналізу (ANOVA) виявлені значущі відмінності ($p < 0{,}001$) між групами ($\eta^2 = 0{,}429$). Під час апостеріорного аналізу виявлено, що в групі вагітних із монохоріальною двійнею та наявністю СФФТ наявне значуще зниження цих показників від аналогічних без СФФТ. Таким чином, зниження метаболітів NO потребує подальшого вивчення для визначення їхньої ролі як можливого біомаркера СФФТ.

Дані мікроморфометричного дослідження плацент наведено в табл. 2.

Таким чином, мікроморфометричні показники плацент досліджуваних груп демонструють, що у вагітних із монохоріальною біамніотичною двійнею за наявності СФФТ порівняно з вагітними з монохоріальною двійнею без розвитку СФФТ відзначено достовірне зниження питомої ваги поверхневих АА-анастомозів у 3,5 раза, а також зменшення загального об'єму судин. Ці дані демонструють асоціацію, але не доводять, що саме зменшення анастомозів спричиняє СФФТ.

Водночас нами виявлені прямі кореляційні зв'язки між питомою вагою поверхневих артеріальних анастомозів і VEGF ($r \approx 0{,}592$) та ендотеліном ($r \approx 0{,}533$) і негативний зв'язок ($r = -0{,}621$) між метаболітами NO у жінок 2-ї та 3-ї клінічних груп.

Питома вага безсудинних ворсин достовірно не відрізнялася в усіх клінічних групах, за винятком 3-ї клінічної групи, що може свідчити про різні морфофункціональні порушення у вагітних з СФФТ, зокрема можливий аберантний ангіогенез на ранніх стадіях ембріогенезу або, можливо, з інших причин.

Зниження питомої ваги анастомозів у вагітних 1-ї та 4-ї клінічних груп порівняно з 2-ю та 3-ю клінічними групами асоційовано зі зменшенням співвідношення балансу ендотеліну-1 та метаболітів NO на користь NO у цих групах, що може свідчити про відсутність у цих пацієнток стану, асоційованого з порушенням вазомоторного регулювання та потенційної гіпоксії.

Отримані результати свідчать, що у вагітних із монохоріальною діамніотичною двійнею, ускладненою СФФТ, спостерігаються комплексні зміни ангіогенного й ендотеліального профілю, які супроводжуються характерними морфологічними особливостями плаценти.

Наші результати узгоджуються із сучасною концепцією плацентарної дисфункції, відповідно до якої активація ангіогенних факторів є універсальною відповіддю плаценти на порушення її перфузії та локальний оксидативний стрес. Водночас ефективність компенсаторного ангіогенезу визначається не абсолютною концентрацією VEGF, а балансом між про- й антиангіогенними медіаторами. Саме тому виявлене нами підвищення циркулюючої концентрації VEGF у поєднанні зі значним збільшенням рівня sFlt-1 та sEng може свідчити про порушення ангіогенного балансу та, можливо, потенційно обмежувати реалізацію його ангіогенного ефекту. Подібні механізми добре описані у випадку прееклампсії та затримки росту плода, однак за наявності СФФТ вони досліджені значно менше.

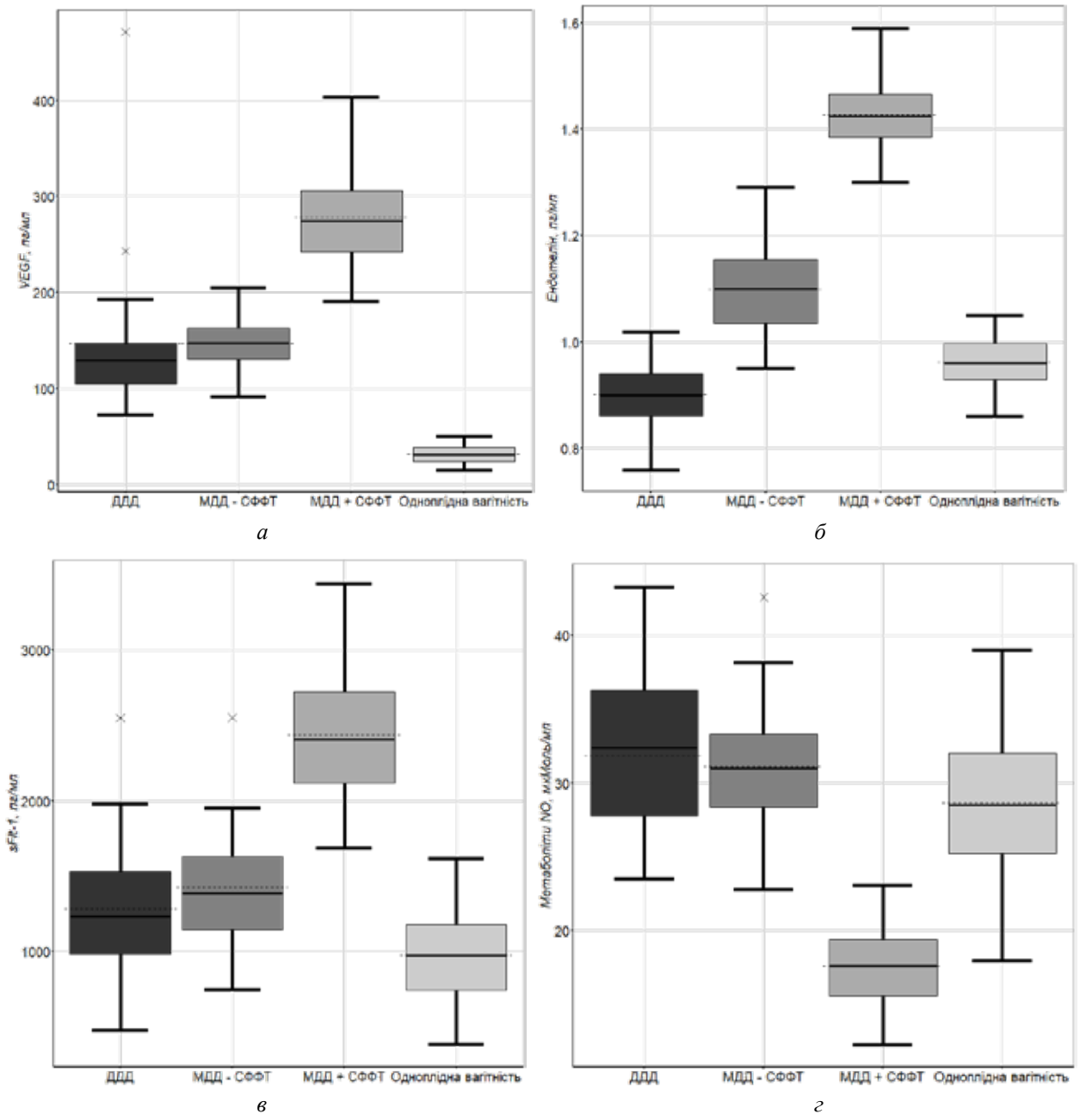


Рис. 1. Порівняння показників VEGF *(а)*, ендотеліну *(б)*, sFlt *(в)*, метаболітів NO *(г)* між клінічними групами

Таблиця 2

Морфометричні параметри плацент

Показник	Клінічні групи				p
	1-ша	2-га	3-тя	4-та	
Питома вага безсудинних ворсин (ПВБС), %	4,1 (3,7–4,9)	4,0 (3,5–4,6)	15,8 (14,2–17,5)	3,9 (3,4–4,5)	< 0,001
Загальний об'єм судин (ЗОС), см³	68,3 (66,2–70,1)	85,8 (81,7–90,2)	61,9 (61,0–62,7)	57,7 (54,8–60,5)	< 0,001
Питома вага поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів (ПВПААА), %	0,6 (0,1–0,9)	39,4 (38,0–48,8)	10,8 (9,1–12,5)	0,3 (0,1–0,4)	< 0,001

Примітка. Для ПВБС, ЗОС, ПВПААА попарні post-hoc порівняння з поправкою Holm виявили статистично значущі відмінності між 3-ю та 2-ю, 1-ю і 4-ю групами (скориговане $p < 0,05$).

Особливий інтерес викликають отримані дані щодо дисбалансу ендотеліну-1 та метаболітів оксиду азоту. Відомо, що саме співвідношення між вазоконстрикторними та вазодилататорними механізмами бере участь у регуляції функціонального стану плацентарного ендотелію. Підвищення рівня ендотеліну-1 у поєднанні зі зниженням концентрації метаболітів NO, виявлене у пацієнток із СФФТ, може свідчити про розвиток ендотеліальної дисфункції, яка гіпотетично підтримує порушення судинного ремоделювання. Разом із тим проведене дослідження не дає змоги повною мірою зробити висновок про причинно-наслідковий характер цих змін, оскільки вони можуть бути як чинником розвитку СФФТ, так і наслідком уже сформованих гемодинамічних порушень між плодами.

Отримані результати морфометричного дослідження плацент доповнюють лабораторні дані. Значне зменшення питомої ваги поверхневих АА-анастомозів і загального об'єму судин у плацентах на тлі СФФТ свідчить про наявність суттєвих особливостей плацентарної судинної архітектоніки. Водночас ці результати не суперечать сучасним уявленням про те, що клінічний розвиток СФФТ визначається не лише кількістю анастомозів, а й їхньою функціональною організацією, напрямком кровотоку, калібром судин та співвідношенням поверхневих і глибоких судинних сполучень. Отже, виявлені морфологічні зміни, ймовірно, відображають один із компонентів складного патогенетичного процесу.

Відповідно до сучасних позицій регуляція плацентарного ангіогенезу здійснюється значно складнішою мережею сигнальних шляхів, ніж система VEGF /sFlt-1. Відомо, що активація HIF-1α за умов порушення тканинної оксигенації, сигнальний каскад Angiopoietin/Tie-2, система TGF-β, а також плацентарні екзосоми і мікроРНК беруть активну участь у регуляції проліферації, міграції та диференціюванні ендотеліальних клітин [8; 20]. Хоча зазначені механізми не були предметом нашого дослідження, саме вони можуть пояснювати складність взаємозв'язків між ендотеліальною дисфункцією та ангіогенезом за наявності СФФТ і потребують подальшого вивчення.

На підставі отриманих даних нами запропоновано об'єднати анатомічний, гемодинамічний, вазорегуляторний та ангіогенний компоненти патогенезу СФФТ в єдиний патогенетичний ланцюг (рис. 2). Водночас окремі ланки моделі можуть бути взаємопов'язаними та діяти не лише послідовно, а й паралельно. Тому запропонована схема відображає гіпотетичну модель взаємодії анатомічних, гемодинамічних, вазорегуляторних і ангіогенних механізмів за наявності СФФТ.

Запропонована нами гіпотетична концептуальна модель розглядає розвиток і прогресування СФФТ як результат взаємодії двох взаємопов'язаних патогенетичних контурів – гемодинамічного й ангіогенно-вазорегуляторного. Перший, гемодинамічний контур, формується на тлі особливостей плацентарної судинної мережі та співвідношення між різними типами анастомозів.



Рис. 2. Гіпотетична модель взаємодії анатомічних, гемодинамічних, вазорегуляторних та ангіогенних механізмів за наявності синдрому фето-фетальної трансфузії

За умов функціонально значущого нетто-трансферу крові через AV-анастомози виникає асиметрія кровотоку між фетальними циркуляціями, що супроводжується гіповолемічним навантаженням у плода-донора та гіперволемічним навантаженням у плода-реципієнта. Це створює умови для подальшого порушення фетоплацентарної гемодинаміки. Другий контур – ангіогенно-вазорегуляторний – відображає відповідь плацентарно-фетальної системи на гемодинамічні та, ймовірно, гіпоксичні зміни. Порушення тканинної оксигенації та зміни оксидативного статусу можуть супроводжуватися активацією HIF/VEGF-залежних механізмів на тлі посилення антиангіогенної активності sFlt-1 та sEng. Одночасно зміщення співвідношення між вазоконстрикторними та вазодилататорними факторами, зокрема між ендотеліном-1 та метаболітами NO, може свідчити про порушення вазорегуляторної функції ендотелію. Взаємодія цих процесів потенційно призводить до недостатньої компенсаторної адаптації та ремоделювання плацентарного судинного русла. Зі свого боку, обмеження адаптаційних можливостей судинної мережі може посилювати початковий гемодинамічний дисбаланс, формуючи замкнений патологічний контур і сприяючи прогресуванню СФФТ.

Таким чином, запропонована модель не передбачає жорсткої послідовності окремих патогенетичних подій, а відображає їхню взаємодію та можливий механізм формування позитивного зворотного зв'язку, за якого гемодинамічні порушення сприяють розвитку ангіогенно-вазорегуляторного дисбалансу, а недостатня судинна адаптація, зі свого боку, може поглиблювати порушення плацентарної гемодинаміки.

Висновки

1. У вагітних із монохоріальною біамніотичною двійнею, ускладненою СФФТ, виявлено достовірне підвищення рівнів VEGF, sFlt-1, sEng та ендотеліну-1 на тлі зниження метаболітів NO, що свідчить про порушення ангіогенного й ендотеліального гомеостазу.
2. Одночасне підвищення VEGF і sFlt-1 та відсутність достовірних відмінностей PIGF між групами з монохоріальною двійнею із СФФТ та без нього вказують на порушення балансу про- й антиангіогенних факторів за наявності СФФТ, при цьому провідне значення може належати системі VEGF/sFlt-1.
3. Підвищення ендотеліну-1 у поєднанні зі зниженням метаболітів NO та встановлені між ними кореляційні зв'язки свідчать про зміщення вазорегуляторного балансу в бік вазоконстрикції та можливу ендотеліальну дисфункцію на тлі СФФТ.
4. Морфометричне дослідження плацент за наявності СФФТ виявило зменшення питомої ваги поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів приблизно у 3,5 раза та зниження загального об'єму судин, що супроводжувалося взаємозв'язком морфологічних показників із VEGF, ендотеліном-1 та метаболітами NO.
5. VEGF > 205 пг/мл (AUC = 0,90; чутливість 79 %; специфічність 90 %) та ендотелін-1 > 1,19 пг/мл (чутливість 80 %; специфічність 100 %) можуть розглядатися як перспективні потенційні біомаркери СФФТ. Водночас виявлені зміни слід трактувати як асоціації, а їхній причинно-наслідковий зв'язок із розвитком СФФТ потребує подальшого дослідження.

REFERENCES

1. Lewi L. Monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022 Mar;4(2S):100501. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100501. PMID: 34649016.
2. Kajiwara K, Ozawa K, Wada S, Samura O. Molecular Mechanisms Underlying Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Cells*. 2022 Oct 17;11 (20):3268. https://doi.org/10.3390/cells11203268. PMID: 36291133; PMCID: PMC9600593.
3. Miller JL. Twin to twin transfusion syndrome. *Transl Pediatr.* 2021 May;10(5):1518–1529. https://doi.org/10.21037/tp-20-264. PMID: 34189110; PMCID: PMC8193008.
4. Anh ND, Thuong PH, Sim NT, et al. Maternal vascular endothelial growth factor receptor and interleukin levels in pregnant women with twin-twin transfusion syndrome. *Int J Med Sci.* 2021 Jul 11;18(14):3206–3213. https://doi.org/10.7150/ijms.61014. PMID: 34400890; PMCID: PMC8364448.
5. Couck I, Ponnet S, Thewissen L, et al. The Detection, Outcome, and Presentation of Twin-Twin Transfusion Syndrome in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies Followed with a Protocol of Fortnightly Ultrasound Examination. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(5):353–360. https://doi.org/10.1159/000514575. PMID: 33823525.
6. Jacqueline G Parchem, Huihui Fan, Lovepreet K Mann, et al. Fetal metabolic adaptations to cardiovascular stress in twin-twin transfusion syndrome. *iScience*. 2023;26(8):107424. https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107424.
7. Satorres E, Martínez-Varea A, Diago-Almela V. sFlt-1/PlGF ratio as a predictor of pregnancy outcomes in twin pregnancies: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36 (2):2230514. https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2230514.
8. Lorenz-Meyer L, Scherfeld V, Hackelöer M, Nonn O, Henrich W, Verlohren S. Prediction of preeclampsia-related outcomes with the sFlt-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase-1)/PlGF (placental growth factor)-ratio in the routine in twin pregnancies. *Pregnancy Hypertension.* 2025;42:101393. https://doi.org/10.1016/j.preghy.2025.101393.
9. Sapantzoglou I, Rouvali A, Koutras A, et al. sFLT1, PlGF, the sFLT1/PlGF Ratio and Their Association with Pre-Eclampsia in Twin Pregnancies – A Review of the Literature. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(7):1232. https://doi.org/10.3390/medicina59071232.
10. Zhu YD, Bian JY, Liao YP, et al. Retrospective validation of 11-13 weeks' gestation ultrasound characteristics as predictive tools for twin-twin transfusion syndrome and selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Ann Transl Med.* 2021 Sep;9(18):1417. https://doi.org/10.21037/atm-21-3826. PMID: 34733969; PMCID: PMC8506735.
11. Wang X, Shi H, Li L, Yuan P, Zhao Y, Wei Y. Study of the placental characteristics and time of onset of twin-to-twin transfusion syndrome. *Placenta*. 2021 Jan 1;103:10–15. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.10.012. PMID: 33068961.
12. Moore LE. Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. *Medscape Reference*. Updated Aug 23, 2024. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/271752-overview. Accessed Jun 18, 2026.

13. Guo X, Yi H, Li TC, Wang Y, Wang H, Chen X. Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications. *Biomolecules*. 2021 Feb 10;11(2):253. https://doi.org/10.3390/biom11020253. PMID: 33578823; PMCID: PMC7916576.
14. Conyers S, Young BC. Twin-Twin Transfusion Syndrome in Monochorionic Diamniotic Twins. *Neoreviews*. 2023 Aug 1;24(8):e522–e525. https://doi.org/10.1542/neo.24-8-e522. PMID: 37525317.
15. Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids. *Free Radical Research*. 2005;39(8):797–815. https://doi.org/10.1080/10715760500053651.
16. Kusanovic JP, Romero R, Espinoza J, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome: an antiangiogenic state? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008;198(4):382.e1–382.e8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.02.016.
17. Lopriore E, Slaghekke F, Middeldorp JM, et al. Accurate and Simple Evaluation of Vascular Anastomoses in Monochorionic Placenta using Colored Dye. *J Vis Exp*. 2011;(55):e3208. https://doi.org/10.3791/3208.
18. Xueju W, Luyao L, Pengbo Y, Huifeng S, Yangyu Z, Yuan W. Comparison of the ratio of placental territory discordance to birthweight discordance in placentas of monochorionic diamniotic twins. *Sci Prog*. 2021 Apr-Jun;104(2):368504211010595. https://doi.org/10.1177/00368504211010595. PMID: 33881944; PMCID: PMC10455015.
19. Chon AH, Chavira ER, Wilson ML, Ingles SA, Llanes A, Chmait RH. The impact of laser surgery on angiogenic and anti-angiogenic factors in twin-twin transfusion syndrome: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(8):1085–1091. https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1309020.
20. Bakleh MZ, Al Haj Zen A. The Distinct Role of HIF-1α and HIF-2α in Hypoxia and Angiogenesis. *Cells*. 2025;14(9):673. https://doi.org/10.3390/cells14090673.

Дата надходження статті до редакції 04.04.2026 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування op.lipko@knmu.edu.ua

UDC 616-022.7:578.891.1(477)
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-5

A. I. Rybin *https://orcid.org/0000-0002-1145-6690*
V. M. Sokolov *https://orcid.org/0000-0003-4521-147X*
V. V. Osyk *https://orcid.org/0009-0009-2370-3677*
V. I. Zamyshlyak *https://orcid.org/0009-0001-1588-182X*
D. V. Sokolov *https://orcid.org/0000-0001-7360-5180*

CURRENT EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN UKRAINE

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616-022.7:578.891.1(477)

A. I. Rybin, V. M. Sokolov, V. V. Osyk, V. I. Zamyshlyak, D. V. Sokolov
CURRENT EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN UKRAINE
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Cervical cancer remains one of the leading causes of cancer morbidity and mortality among women worldwide, with persistent infection by high-risk human papillomavirus (HPV) types being the primary etiological factor. In Ukraine, cervical cancer consistently ranks among the top five oncological diseases in women, with over 3.000 new cases annually. The aim of this study was to assess the prevalence of HPV infection among women in different regions of Ukraine.

Material and Methods. The Quintip Recordati database data, containing 195 records, was analysed using frequency analysis methods. The distribution features of different HPV strains among the surveyed women living in other regions were determined. The frequency of HPV-positivity was analysed depending on the degree of urbanisation. The main ways of preventing HPV infection were determined.

Results. It was found that the number of positive tests was 38.5 % of the total sample size. When comparing the frequency of detection of highly oncogenic strains, it was found that they are more often registered in cities with a larger population.

Conclusions:

1. The prevalence of HPV in the examined women is twice the average European level.
2. The frequency of detection of highly oncogenic HPV strains is higher in urbanised regions.
3. Widespread implementation of HPV screening methods in Ukraine can significantly reduce the incidence of cervical cancer.

Keywords: human papillomavirus, epidemiology, women's health, prevention, screening.

УДК 616-022.7:578.891.1(477)

А. І. Рибін, В. М. Соколов, В. В. Осик, В. І. Замишляк, Д. В. Соколов
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Мета дослідження – оцінити поширеність ВПЛ серед жінок у різних регіонах України. Проведено аналіз бази даних Quintip Recordati (195 записів) із застосуванням методів частотного аналізу та кластеризації. Встановлено, що частота виявлення ВПЛ становила 38,5 %, при цьому високоонкогенні типи частіше виявлялися у великих містах. Ідентифіковано чотири епідеміологічні кластери з різними рівнями активності ВПЛ. Висока поширеність інфекції в Україні пов'язана з низьким охопленням вакцинацією та недостатнім рівнем скринінгу. Розширення програм тестування та профілактики може суттєво знизити захворюваність на рак шийки матки.

Ключові слова: вірус папіломи людини, епідеміологія, жіноче здоров'я, профілактика, скринінг.

Introduction

Cervical cancer (CC) is one of the most common malignancies in women of reproductive age and ranks fourth among causes of cancer incidence and mortality worldwide. According to GLOBOCAN, in 2020, over 604.000 new cases and approximately 342.000 deaths were reported [1]. In Ukraine, CC consistently ranks among the five most common cancers in women, with over 3.000 new cases and more than 1.000 deaths annually [1].

Persistent infection with high-risk human papillomavirus (HPV) types, particularly 16 and 18, plays a key role in CC development by integrating into the genome of cervical epithelial cells and initiating molecular processes leading to neoplasia. However, not every HPV infection leads to cancer, highlighting the importance of immune response, comorbidities, and socio-behavioral factors [1]. The long natural history of cervical cell transformation provides a window for early intervention and prevention through vaccination, cytological screening, and HPV testing [2; 3].

HPV epidemiology shows differences between rural and urban populations, influenced by access to healthcare, socio-economic status, and cultural factors [3–8]. A Ukrainian study (2014–2016) demonstrated that HPV was detected in 34 % of women, with 65 % of infections attributed to high-risk genotypes, most frequently HPV-16; CIN III was predominantly associated with HPV-16(70 %) [9; 10].

© A. I. Rybin, V. M. Sokolov, V. V. Osyk et al., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Thus, investigating the mechanisms of HPV-induced carcinogenesis and evaluating the effectiveness of prevention, screening, and treatment strategies for CC remain highly relevant for medicine, public health, and healthcare policy, taking into account rural–urban disparities [1–12].

The aim of this study was to assess the prevalence of HPV infection among women in different regions of Ukraine.

Materials and Methods

This study was designed as a retrospective, cross-sectional analysis, using routinely collected multi-center clinical data. The study adhered to the ethical principles of the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013 revision) and was approved by the Bioethics Committee of Odesa National Medical University (Protocol No. 29, 12 April 2021). All records were de-identified at the point of database extraction by the data custodian.

The primary data source was the QVINTIP Recordati database [2], a structured registry containing HPV genotyping records from women across multiple regions of Ukraine. The analytical dataset comprised 195 records remaining after quality screening. Each record included: region of residence (with urbanisation classification), HPV genotype-level results (presence/absence and quantitative viral load where available), and date of testing (enabling temporal feature derivation).

Records were excluded if genotype results were technically invalid (internal control failure), the regional identifier was missing or ambiguous, or duplicate records from the same individual on the same date were identified (retaining only the most recent entry).

All HPV genotypes detected in the dataset were classified into oncogenic risk categories prior to analysis according to the IARC Monograph 100B classification [11] and subsequent updates: (I) Group 1 – confirmed carcinogenic: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68; (II) Group 2A – probably carcinogenic: HPV 68 (reclassified in updated reviews); (III) Group 2B – possibly carcinogenic: HPV 26, 53, 66, 67, 70, 73, 85; (IV) low-risk (not classifiable as carcinogenic): HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54.

Genotype-level frequency analysis was conducted as the first analytical step to establish univariate prevalence estimates. For each HPV genotype and for the aggregate high-risk and low-risk genotype groups, the following statistics were computed: (I) absolute number of positive records; (II) prevalence proportion (% of total records); (III) stratified prevalence by urbanisation category (metropolitan, city, town, rural) and by region. Urbanisation classification followed the Ukrainian State Classification of Settlements [12].

To enable temporal and multivariate modelling, the following derived features were computed for each HPV genotype within each region–time stratum:

1. Prevalence (proportion positive). Computed monthly where temporal data permitted.

2. Infection intensity. Mean viral load (log_{10}-transformed copies/mL) among test-positive individuals within each stratum.

3. Moving averages. Three-month and six-month trailing moving averages of both prevalence and intensity, to smooth short-term fluctuations and highlight trend structure.

4. Lagged predictors. One-month and three-month lagged values of prevalence and intensity, capturing autoregressive temporal dependence.

5. Six-month trend direction. Binary indicator (positive or negative trend) computed from the sign of the linear regression slope fitted to the six most recent monthly observations.

A pairwise Pearson correlation matrix was computed across all genotype-level feature vectors (prevalence, intensity, moving averages, lagged values, and trend indicators), pooled across all region–time strata. Genotype pairs with fewer than 10 co-observed non-missing records were excluded from the matrix to ensure stable correlation estimates.

Hierarchical clustering of the resulting correlation matrix was performed using the *hclust* function in R 4.3.1 with average linkage (UPGMA) as the agglomeration criterion and $1 - r$ (where r is the Pearson correlation coefficient) as the distance metric. The number of genotype-level clusters was determined by visual inspection of the dendrogram supplemented by the Average Silhouette Width criterion in order to identify the co-expression modules of HPV genotypes and provide the genotype groupings used to characterize regional epidemiological risk profiles.

To identify epidemiological clusters at the regional level, k-means clustering was applied to the full feature matrix (prevalence, intensity, moving averages, lagged values, and trend indicators) for each region, using the *h2o* package in R 4.3.1. The optimal number of clusters (k) was determined by the Elbow Method applied to within-cluster sum of squares (WCSS) across $k = 2$ to $k = 8$, supplemented by the Gap Statistic. The selected value of $k = 4$ was confirmed by epidemiological face validity – each cluster yielded a coherent, interpretable regional profile consistent with known differences in urbanization, healthcare access, and genotype distribution.

K-means was initialized using the k-means++ seeding algorithm to reduce sensitivity to random initialization. The algorithm was run 100 times with different random seeds, and the solution with the lowest WCSS was retained. Cluster stability was assessed by bootstrapping (1.000 resamples of 60 % of records) and computing the Jaccard stability index for each cluster; clusters with Jaccard index > 0.75 were considered stable.

All analyses were conducted in R version 4.3.1. Key packages: dplyr (data manipulation), zoo (moving averages), stats::hclust (hierarchical clustering), h2o (k-means clustering), ggplot2 and pheatmap (visualisation).

Research results and their discussion

The International Agency for Research on Cancer (IARC) classifies HPV genotypes into three carcinogenic risk categories based on systematic reviews of epidemiological cohort data, mechanistic studies, and animal models. These categories – confirmed (Group 1), probable (Group 2A), and possible (Group 2B) carcinogens – determine clinical management pathways and screening triage protocols worldwide. The classification is not static: reclassification occurs as new evidence accumulates (e.g., HPV 68 was

reclassified from Group 2B to Group 2A). Awareness of this gradient is essential to correctly interpret regional genotype distribution data (Table 1).

Within the QVINTIP Recordati database analysed in this study, the following genotypes appeared across the four identified epidemiological clusters. Their precise IARC classification is provided below (Table 2) to enable direct mapping onto the colour-coded regional distribution shown in Fig. 1 and the co-expression structures depicted in Fig. 2 and 3.

Table 1

IARC oncogenic risk classification of clinically relevant HPV genotypes

IARC Classification	HPV Genotypes	Clinical Significance
High-risk (Group 1 – confirmed carcinogenic)	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	Strongly associated with cervical, oropharyngeal, anal, vulvar, and penile cancers. HPV 16 and 18 alone account for ~70 % of CC cases.
Probably carcinogenic (Group 2A)	HPV 68	Epidemiological and mechanistic evidence suggests carcinogenic potential; not yet confirmed as Group 1.
Possibly carcinogenic (Group 2B)	HPV 26, 53, 66, 67, 70, 73, 85	Limited evidence of carcinogenicity. May contribute to neoplasia in co-infection scenarios or immunocompromised hosts.
Low-risk (non-carcinogenic)	HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54	Cause genital warts (condylomata acuminata) and recurrent respiratory papillomatosis; rarely, if ever, progress to malignancy.

Table 2

Oncogenic risk category of HPV genotypes detected per cluster in the present study

Cluster	Region	Predominant HPV Types	Risk Category	CC Risk Level
1	Lutsk	No predominant types detected	N/A	Minimal
2	Odesa	HPV 11 (low-risk), HPV 51 (high-risk)	Mixed	Moderate
3	Zhyto-myr	HPV 16 (high-risk), HPV 44 (low-risk), HPV 66 (Group 2B)	Predominantly high-risk	High
4	Poltava	HPV 54 (low-risk), HPV 53 (Group 2B), HPV 35 (high-risk), HPV 58 (high-risk)	Mixed (high-risk dominant)	High

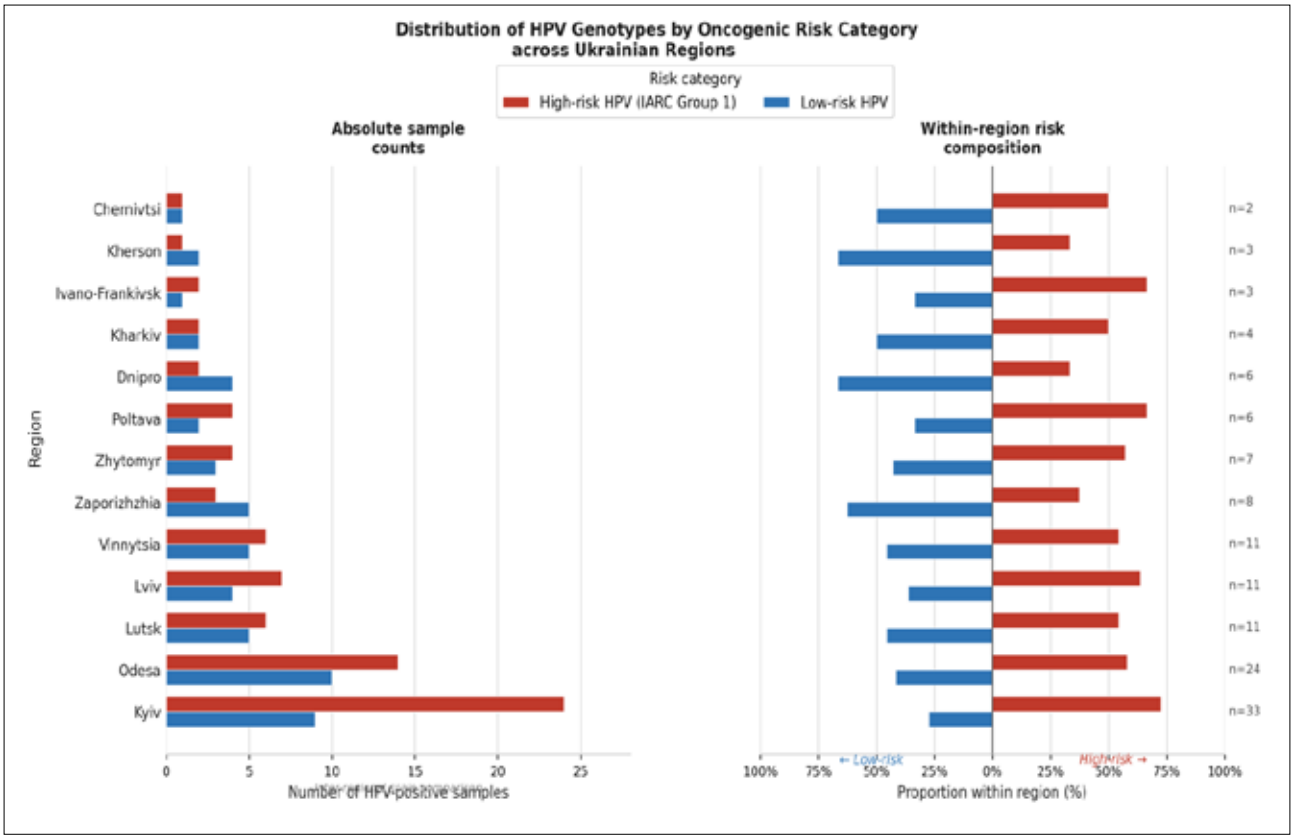


Fig. 1. Distribution of human papillomavirus genotypes with different oncogenic potential (by colour) in different regions (Performed by the authors based on the results of cluster analysis of QVINTIP Recordati data)

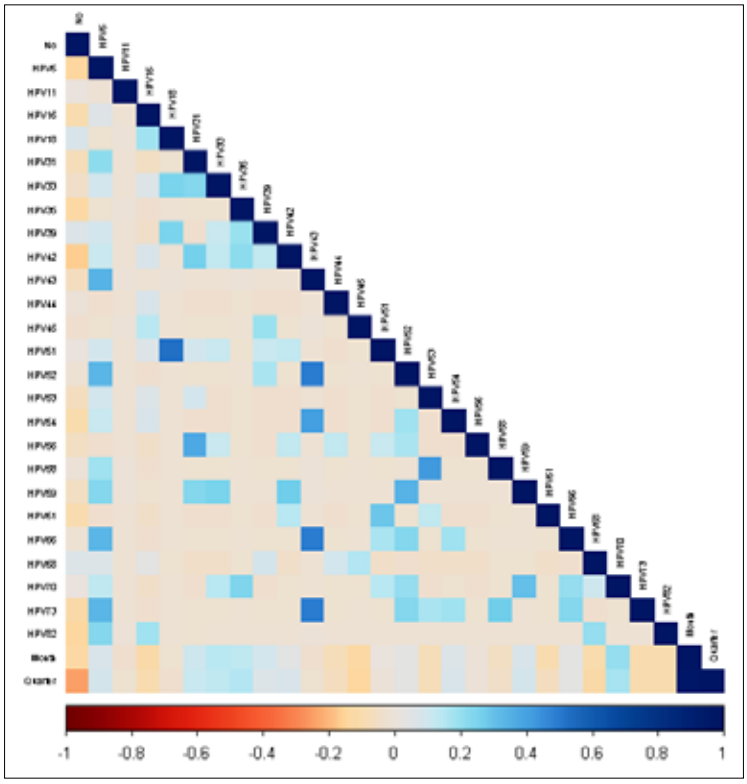


Fig. 2. Correlation matrix of accompanying oncogene expression
(Performed by the authors based on the results of cluster analysis of QVINTIP Recordati data)

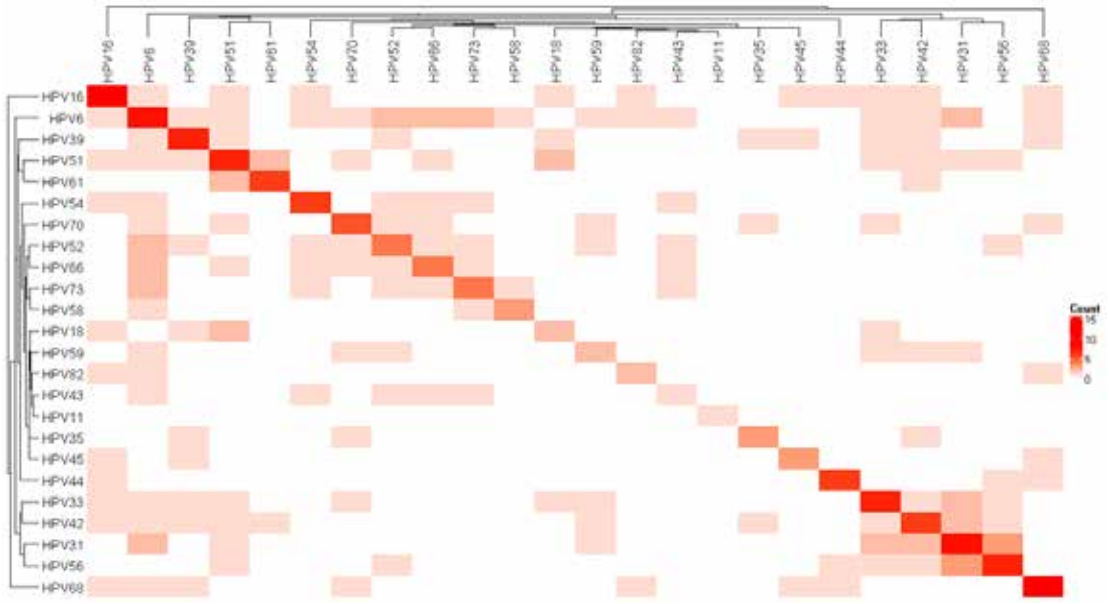


Fig. 3. Correlation heat map of accompanying oncogenes
(Performed by the authors based on the results of cluster analysis of QVINTIP Recordati data)

Fig. 1 demonstrates the geographical distribution of stratified HPV genotypes. It reveals a geographically unequal burden of high-risk genotypes. Larger urban centres (consistent with clusters 3 and 4, corresponding to Zhytomyr and Poltava regions) exhibit a preponderance of high-risk strains – notably HPV 16 in Zhytomyr and HPV 35/58 in Poltava – consistent with the finding that the detection rate of highly cancerogenic HPV strains is higher in urbanised regions. This urban concentration is biologically plausible: denser sexual networks, earlier sexual debut, and greater healthcare-seeking behavior (which increases detection) converge in urban settings.

The low-risk strain dominance in Cluster 1 (Lutsk) accounts for the minimal cervical cancer risk designation for that region. The apparent paradox of Cluster 4 (Poltava) – wherein the nominally low-risk HPV 54 is the

most frequently named type – is resolved by recognizing the co-occurrence of HPV 35 and HPV 58 (both Group 1 high-risk), which are present alongside HPV 54 within the same cluster profile. This co-infection context is precisely what frequency analysis (examining genotypes individually) usually misses.

Each cell of a pairwise Pearson correlation matrix of viral load and prevalence parameters across all monitored HPV genotypes (fig. 2) represents the strength and direction of co-variation between two genotype-level variables (prevalence, intensity, moving averages, or lagged predictors) across the regional time series.

High-risk genotypes cluster together in the upper-left quadrant of the matrix ($r > 0.6$), reflecting the tendency for Group 1 strains to co-occur – a well-established epidemiological phenomenon attributable to shared transmission routes, immunosuppressive interactions, and population-level sexual network overlap. Low-risk strains, vice versa, form a loosely correlated subcluster in the lower-right quadrant. The intermediate-risk strains (HPV 53, 66) occupy transitional positions in the correlation space, consistent with their intermediate carcinogenic classification. The matrix itself served a dual function: it provided the input distance structure for hierarchical clustering (Figure 3) and directly displayed which genotype combinations drive regional risk profiles – information that was primarily invisible from frequency analysis alone.

Figure 3 re-presents the correlation matrix after hierarchical cluster ordering – average linkage, and Euclidean distance on the correlation space. The heatmap reveals three primary co-expression modules: (i) a high-risk co-expression block centred on HPV 16, 31, 35, and 58; (ii) a moderate-risk block including HPV 51, 53, and 66; and (iii) a low-risk block including HPV 11, 44, and 54. The encoded correlation coefficient magnitude indicates strong positive correlation (genotypes that tend to rise and fall together across regions and observed time points). These modules are the molecular-epidemiological basis for the four epidemiological clusters described in the main text: regions in which the high-risk co-expression module is active (Zhytomyr, Poltava) receive elevated cervical cancer risk designations, while regions where only the low-risk module is expressed (Lutsk) receive minimal risk designations.

Frequency analysis – computing the proportion of positive tests for each HPV genotype within each geographic stratum – was the natural starting point for this investigation. It established the fundamental epidemiological parameters: an overall HPV prevalence of 38.5 %, and the observation that highly oncogenic strains appear more commonly in larger urban centres. These descriptive statistics are necessary for public health communication and for establishing baseline prevalence benchmarks comparable to published national and international estimates.

However, frequency analysis is inherently univariate and static: it examines each genotype in isolation and reports point-in-time proportions. It answers the question "how often does each genotype appear?" but cannot address "which genotypes co-occur?", "how do prevalence patterns relate to intensity trajectories over time?", or "which regions share similar multi-genotype epidemiological profiles?" – questions that are central to targeted clinical and public health responses.

Several specific limitations motivated the decision to proceed to multivariate analysis. First of all, frequency tables treat each HPV type as an independent variable. In reality, HPV genotypes co-infect the same host, compete for cellular niches, and interact immunologically. Ignoring these dependencies produces an incomplete – and potentially misleading – picture of infection burden and cervical cancer risk. A region with 20 % prevalence of HPV 54 (low-risk) and 15 % prevalence of HPV 35 (high-risk) has a very different risk profile from one with 35 % prevalence of HPV 54 alone; frequency tables cannot distinguish these scenarios. Secondly, the QVINTIP Recordati database includes longitudinal entries allowing computation of moving averages and lagged predictors. Frequency analysis collapses this time dimension into a single cross-sectional count, discarding evidence of emerging outbreaks, seasonal variation, and epidemiological trends that are crucial for forecasting and for evaluating screening interval adequacy. Thirdly, effective public health policy requires identifying regions with similar epidemiological profiles to design scalable, group-specific interventions. With 195 records spanning multiple genotypes and regions, pairwise comparison of all regional frequency tables is computationally and interpretively intractable. Clustering reduces this complexity to a manageable set of archetypes. And finally, the feature space constructed from genotype-level prevalence, intensity, moving averages, lagged values, and trend indicators is high-dimensional. Standard frequency tables cannot account for multicollinearity among these features, inflating apparent differences between regions that arise from correlated rather than independent sources of variation.

When applied, the pairwise correlation matrix of genotype-level features serves two distinct analytical purposes – biological insight and input for distance-based clustering. First, it revealed which genotypes co-varied across regions and time, identifying co-expression modules that reflected shared epidemiological determinants (e.g., sexual network overlap, shared immune evasion mechanisms). These modules, rather than individual genotype frequencies, constituted the biologically meaningful units of regional HPV epidemiology. Secondly, the correlation matrix defined a similarity structure among genotype-level variables. Hierarchical clustering applied to this matrix grouped genotypes into co-expression blocks without imposing a pre-specified number of clusters, outperforming non modular data assumption approaches.

For genotype-level co-expression structure, the optimal k is not epidemiologically obvious, and imposing an arbitrary k risks both over-splitting coherent modules and merging biologically distinct ones, let alone non-parametric characteristic of the dataset. Hierarchical clustering circumvents this limitation: it produces a full dendrogram from which any number of clusters can be cut, allowing the analyst to inspect cluster stability across the full hierarchy before committing to a particular cut-point.

Overall, this approach aligns with established practices in infectious disease epidemiology when analyzing multi-pathogen or multi-genotype surveillance data, and

analogous approaches have been applied in influenza subtype co-circulation analysis and HIV phylodynamic studies.

The overall HPV seropositivity rate of 38.5 % observed in this study substantially exceeds the WHO-estimated global average prevalence of approximately 11–12 % in women with normal cytology, and is nearly double the European average of approximately 15–20 % reported in systematic reviews. This discrepancy requires careful contextualisation to avoid misinterpretation. So, the QVINTIP Recordati database is a clinical registry rather than a population-based random sample. Women entered into the database are, by definition, individuals who presented for gynaecological examination or screening – a population systematically enriched for symptomatic, high-risk, or screening-eligible individuals. Selection bias of this nature is well-recognised in HPV surveillance and inflates observed prevalence relative to true population-level estimates. Accordingly, the 38.5 % figure should be interpreted as the prevalence within a clinically presenting population, not as an estimate of nationwide community-level seroprevalence.

Second, the comparison benchmark of "twice the European level" is nonetheless diagnostically significant, because the most directly comparable European clinical-sample registries – which share the same selection mechanism – report prevalences in the 18–24 % range. The excess above even these clinically-biased comparators reflects genuine elevated burden attributable to inadequate vaccination coverage and screening infrastructure in Ukraine. The Ukrainian national HPV vaccination rate remains below 5 % – among the lowest in Europe – and opportunistic rather than systematic screening is the norm, meaning that many infections progress undetected until advanced-stage disease.

Third, the large-scale Ukrainian study spanning 2014–2016 [12], which analysed more than 40.000 women and reported an overall HPV detection rate of 34 %, provides an important internal benchmark. Our findings of 38.5 % is directionally consistent, with the modest upward difference attributable to the smaller, more clinically-selected sample and potential temporal changes in genotype circulation patterns. This is consistent with international evidence but requires mechanistic unpacking to be actionable for policy.

Urbanised populations have substantially higher rates of gynaecological attendance and screening utilisation. The observed higher prevalence of high-risk genotypes in cities may, in part, reflect superior case ascertainment rather than a true biological excess of infection. Independently of detection bias, biological mechanisms may explain a genuine urban excess of high-risk strains. Larger urban sexual networks exhibit shorter mean network distances between individuals, accelerating genotype spread. High-risk genotypes (particularly HPV 16 and 18) have demonstrated evolutionary fitness advantages in densely connected sexual networks, as they are more efficiently transmitted per sexual contact than low-risk types and exhibit superior immune evasion characteristics. The relative preponderance of HPV 16 in Zhytomyr (a major regional city) is consistent with this mechanism.

Urban populations exhibit earlier age of sexual debut and higher numbers of lifetime sexual partners on average, both of which are robust HPV risk factors. However, urban women also have higher educational attainment and income, which are associated with greater uptake of preventive services – creating counterbalancing forces that likely explain why the urban–rural gradient in Ukraine is present but not extreme.

The consistently low HPV activity and absence of predominant high-risk genotypes in Cluster 1 make it the highest priority for *preservation-focused intervention*: maintaining low prevalence through vaccination and health education rather than intensive screening. Universal HPV vaccination of pre-adolescent girls (9–14 years) before sexual debut would be most cost-effective in this setting, capitalising on the currently low baseline to achieve herd immunity before high-risk strains establish endemic circulation.

The co-presence of HPV 11 and HPV 51 – a low-risk and a high-risk strain, respectively – in the Odesa cluster is epidemiologically significant because mixed-risk profiles complicate clinical triage. HPV 11 infection, while non-carcinogenic, causes recurrent respiratory papillomatosis and genital condylomata, imposing significant morbidity and healthcare costs. The concurrent HPV 51 burden requires enhanced cytological surveillance. Localised outbreak dynamics noted in Cluster 2 (fluctuating prevalence over the six-month observation window) suggest episodic introduction events – potentially consistent with population mixing via maritime trade – and argue for real-time surveillance rather than annual cross-sectional screening.

The dominance of HPV 16 in Zhytomyr – a genotype responsible for approximately 50–60 % of all cervical cancers globally – combined with the co-occurrence of HPV 66 (Group 2B) and HPV 44 (low-risk, providing a marker of sexual activity) constitutes the highest cervical cancer risk profile in the dataset. HPV 16 has the longest latency from infection to invasive carcinoma (mean approximately 15 years) and the strongest propensity for chromosomal integration and E6/E7 oncoprotein-mediated p53/Rb pathway disruption. The policy implication is unambiguous: Zhytomyr requires immediate prioritisation for both bivalent/quadrivalent HPV vaccination and primary HPV DNA testing-based screening, with cytological triage for HPV 16/18-positive cases.

Cluster 4 presents an analytically complex pattern: high overall HPV activity dominated by HPV 54 (low-risk) alongside HPV 53 and HPV 66 (both Group 2B, possibly carcinogenic) and confirmed high-risk HPV 35 and HPV 58. This constellation is not well-characterised in the existing literature, and the mechanisms driving the regional predominance of HPV 54 – a genotype not typically associated with epidemic spread – are unknown. Possible explanations include a founder effect from a specific sexual network subpopulation, assortative sexual mixing patterns, or laboratory detection artefact. An in-depth molecular epidemiological investigation (phylogenetic analysis of local HPV 54 isolates, sexual network mapping) is warranted before designing region-specific interventions.

All four cluster profiles would be directly addressed by a systematic national HPV vaccination programme [13; 14].

Ukraine's vaccination coverage fell precipitously following conflict-related disruption to healthcare infrastructure and cold-chain logistics, reaching levels below 5 % of the target cohort. In contrast, countries that have maintained multi-year systematic vaccination – notably the United Kingdom (achieving >80 % first-dose coverage in girls aged 12–13), Sweden, and Australia – have documented 50–80 % reductions in vaccine-targeted genotype prevalence within a decade of programme initiation.

Crucially, the cross-protective benefit of bivalent (HPV 16/18) and nonavalent (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) vaccines extends beyond the directly targeted genotypes. Post-vaccination cohort studies consistently document partial cross-protection against HPV 31, 33, and 45 – genotypes detectable in the Zhytomyr and Poltava clusters [14]. This cross-protection effect would be expected to reduce the prevalence of all high-risk types identified in the present study, not merely the vaccine-targeted HPV 16 and 18.

Interestingly, the economic case for vaccination in Ukraine is compelling. The direct medical costs of treating CIN II/III and invasive cervical cancer – including hospitalization, surgery, chemotherapy, and radiotherapy – vastly exceed the per-dose vaccine cost at current international procurement prices, particularly when productivity losses among women of reproductive age are included in the economic model. Extending vaccination to catch-up programs for women up to age 26, and to boys (reducing HPV transmission and HPV-associated oropharyngeal cancer burden), would further amplify cost-effectiveness.

However, several limitations constrain the generalisability of this work and motivate future investigations. The narrow dataset, while sufficient for exploratory cluster analysis, is objectively underpowered for stable estimation of genotype-specific prevalence at the regional level. Cluster center-point estimates should be treated as provisional pending validation in a larger, population-representative cohort. Also, the QVINTIP Recordati registry is a clinical registry with inherent selection bias towards symptomatic or high-risk presenting populations. Population-based prevalence estimation would require random sampling from the general female population, stratified by age, region, and urbanisation grade. Although moving averages and lagged predictors were computed from longitudinal entries, the temporal coverage of the dataset did not provide any enlightening results. Therefore, the observations clustered within a narrow time window, the temporal modelling assumptions alone were not justified for report.

Additionally, age, parity, contraceptive history, smoking status, and HIV serostatus are established HPV risk factors of a potential factor model whose absence from the clustering feature set alone limits the explainability of the identified clusters. Further investigation should integrate these covariates as both clustering features and outcome modifiers. Finally, data collection occurring during or proximate to active armed conflict in Ukraine may have introduced systematic biases in healthcare-seeking behavior, regional accessibility, and laboratory quality control – all of which could alter reported prevalences.

Conclusions

1. The overall prevalence of HPV among clinically presented women in Ukraine was 38.5 %, substantially exceeding average European levels, highlighting a high burden of infection in the country. High-risk genotypes, particularly HPV-16 and HPV-18, which are strongly associated with cervical cancer development, were most frequently detected.
2. The results of the cluster analysis confirmed that urbanized regions demonstrated an increased prevalence of high-risk HPV genotypes compared to less populated areas, which can be explained by a combination of biological, behavioral (high population density), and diagnostic (optimized access to screening programs) factors.
3. Multivariate analysis of HPV genotype co-expression identified four epidemiological clusters, representing distinct regional risk profiles for cervical cancer. Clusters dominated by high-risk strains (Zhytomyr, Poltava) exhibited elevated risk for CIN III and invasive cervical cancer, whereas clusters with low HPV activity (Lutsk) were associated with minimal risk.
4. Coinfections and co-expression modules indicate that simple frequency counts of individual HPV genotypes do not fully capture risk patterns [15]. A multivariate approach enables a more accurate assessment of regional epidemiological profiles and screening priorities.
5. Inadequate HPV vaccination coverage and low participation in screening programs underscore the need to strengthen preventive strategies, including universal vaccination and educational interventions, particularly in regions with a high burden of high-risk genotypes.
6. Further studies on representative populations, integrating sociodemographic factors, behavioral risks, and clinical characteristics, are essential to optimize regionally tailored strategies for HPV infection prevention and cervical cancer control in Ukraine.

REFERENCES

1. Fedorenko ZP, Sumkina OV, Gorokh YeL, Goulak LO, Ryzhov AYu. Cancer in Ukraine 2022–2023: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. *Bull Nat Cancer Regist Ukr*. 2024;25. Available from: https://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index_e.htm.
2. Bondar OV, Rybin AI, Muzyka VV. Cervical cancer screening programme with HPV testing. *Bull Marit Med*. 2022;(1(94)):58–64. doi: https://doi.org/10.5281/zenodo.6414037.
3. Bondar OV, Rybin AI, Muzyka VV. Experience of primary HPV testing in cervical cancer screening. *Odesa Med J*. 2022;(1–2):93–96. doi: https://doi.org/10.54229/2226-2008-2022-1-2-16.
4. Gray P, Wang J, Nordqvist Kleppe S, Elfström KM, Dillner J. Population-based age-period-cohort analysis of declining human papillomavirus prevalence. *J Infect Dis*. 2025;231(4):e638–e649. doi: https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf032.
5. Zahnd WE, Rodriguez C, Jenkins WD. Rural-urban differences in human papillomavirus-associated cancer trends and rates. *J Rural Health*. 2019;35(2):208–215. doi: https://doi.org/10.1111/jrh.12305.

6. Mariño JM, Rocha DAP, Reis RS, et al. HPV-positive women living in isolated areas in Amazonas, Brazil: clinical-epidemiological profile and cytological findings. *Cad Saude Colet*. 2024;32(1):e32010365. doi: https://doi.org/10.1590/1414-462X202432010365.
7. Zhao X, Shen S, Su C, Chang J, Yan Y, Zhao J. Epidemiological study of HPV infection in 24,588 rural women in Luonan, China. *Gynecol Oncol Rep*. 2024;57:101669. doi: https://doi.org/10.1016/j.gore.2024.101669.
8. Ehman KM, Jenkins GD, Grimm JA, et al. Primary human papillomavirus test uptake and cervical cancer screening trends in the Midwest, United States. *J Prim Care Community Health*. 2024;15:21501319241251934. doi: https://doi.org/10.1177/21501319241251934.
9. Zhetpisbayeva I, Kassymbekova F, Sarmuldayeva S, Semenova Y, Glushkova N. Cervical cancer prevention in rural areas. *Ann Glob Health*. 2023;89(1):75. doi: https://doi.org/10.5334/aogh.4133.
10. Rybin A, Liskovskyi S. Epidemiology of papillomavirus infection in Ukraine. *Pedag Psychol Sport*. 2025;26:66875. doi: https://doi.org/10.12775/PPS.2025.26.66875.
11. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100B, Biological Agents. Lyon, France: IARC; 2012.
12. Law of Ukraine “On the Procedure for Resolving Certain Issues of the Administrative Territorial Structure of Ukraine” No. 3285-IX, 28 Jul 2023. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3285-20#Text.
13. World Health Organization. Ukraine adds HPV vaccine to the national immunization schedule. 2026. Available from: https://www.who.int/ukraine/news/item/10-03-2026-ukraine-adds-hpv-vaccine-to-the-national-immunization-schedule.
14. de Bondt D, Naslazi E, Jansen E, et al. Validating the predicted impact of HPV vaccination on HPV prevalence, cervical lesions, and cervical cancer: A systematic review of population level data and modelling studies. *Gynecol Oncol.* 2025;195:134–143. doi: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2025.03.008.
15. Zhou D, Xue J, Sun Y, et al. Patterns of single and multiple HPV infections in female: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2024;10(17):e35736. doi: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35736.

Надійшла до редакції 25.09.2025 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування viktoria.muzyka.m1@gmail.com

UDC 611.13:616.132.2-007.64:616.711.1
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-6

S. V. Dybkaliuk[1] *https://orcid.org/0000-0001-9231-2287*
S. V. Beichuk[1] *https://orcid.org/0009-0001-3814-0864*
V. O. Tereshchenko[2] *https://orcid.org/0009-0007-9785-0931*
K. O. Antonenko[3] *https://orcid.org/0000-0001-9707-3676*
O. M. Komlevoi[3] *https://orcid.org/0000-0002-8297-089X*

THE SIGNIFICANCE OF ANATOMICAL AND HISTOMORPHOLOGICAL FEATURES OF PARAVERTEBRAL STRUCTURES IN THE DEVELOPMENT OF EXTRAVASCULAR COMPRESSION OF THE VERTEBRAL ARTERY

[1]Municipal Non-Profit Enterprise "Sviato-Mykhailivska Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine
[2]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[3]Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 611.13:616.132.2-007.64:616.711.1

S. V. Dybkaliuk[1], S. V. Beichuk[1], V. O. Tereshchenko[2], K. O. Antonenko[3], O. M. Komlevoi[3]

THE SIGNIFICANCE OF ANATOMICAL AND HISTOMORPHOLOGICAL FEATURES OF PARAVERTEBRAL STRUCTURES IN THE DEVELOPMENT OF EXTRAVASCULAR COMPRESSION OF THE VERTEBRAL ARTERY

[1]Municipal Non-Profit Enterprise "Sviato-Mykhailivska Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine
[2]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[3]Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The article is devoted to the study of anatomical and histomorphological features of the paravertebral musculofascial structures of the cervical spine and their role in the development of extravascular compression of the vertebral artery.

The aim of the study was to determine the topographic and anatomical relationships between the vertebral artery and the surrounding musculofascial structures and to assess morphological changes in paravertebral formations that may contribute to vascular compression.

Materials and methods. A complex anatomical and histological study of paravertebral formations of the cervical region was performed. Particular attention was paid to the spatial relationships between the vertebral artery and the prevertebral muscles.

Results. It was established that the V1 segment of the vertebral artery is located within a complex musculofascial environment formed by the longus colli muscle, longus capitis muscle, scalene muscles, and intertransverse muscles. The most pronounced potential compressive effect on the artery was observed from the inferior oblique portion of the longus colli muscle, whose fibers surround the anterior and medial surfaces of the vessel. Histological examination revealed structural changes in paravertebral muscles characterized by fibrotic transformation, sclerosis, and hyalinization, indicating degenerative remodeling of skeletal muscle tissue. Such structural alterations are accompanied by increased proportion of connective tissue components, formation of fibrotic areas, and alterations in the microcirculatory component of tissues.

Conclusion. The obtained findings suggest that a combination of anatomical features of paravertebral formations and degenerative histomorphological changes in surrounding tissues may create conditions for extravascular compression of the vertebral artery. These morphological characteristics should be taken into account when studying the pathogenesis of vertebral artery compression syndrome and during clinical assessment of patients with vertebrobasilar circulation disorders.

Keywords: vertebral artery, vertebral artery compression syndrome, extravascular compression, paravertebral muscles, cervical spine.

УДК 611.13:616.132.2-007.64:616.711.1

С. В. Дибкалюк, С. В. Бейчук, В. О. Терещенко, К. О. Антоненко, О. М. Комлевой

ЗНАЧЕННЯ АНАТОМО-ГІСТОМОРФОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНИХ УТВОРЕНЬ ШИЙНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА У ФОРМУВАННІ СИНДРОМУ КОМПРЕСІЇ ХРЕБТОВОЇ АРТЕРІЇ

[1]КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва», Київ, Україна
[2]Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна
[3]Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Стаття присвячена дослідженню анатомо-гістологічних особливостей паравертебральних утворень шийного відділу хребта та їх ролі у формуванні екстравазальної компресії хребтової артерії. Метою дослідження було визначення топографо-анатомічних взаємовідношень хребтової артерії з м'язово-фасціальними структурами та оцінка морфологічних змін паравертебральних утворень. Встановлено, що найбільш виражений компресійний вплив на судину відзначено з боку нижньо-навскісної порції довгого м'яза шиї. Гістологічний аналіз виявив ознаки дегенеративно-дистрофічного ремоделювання м'язової тканини з розвитком фіброзу, склерозу та гіалінозу. Отримані результати свідчать, що поєднання анатомічних особливостей паравертебральних утворень та їх морфологічних змін може відігравати важливу роль у формуванні екстравазальної компресії хребтової артерії.

Ключові слова: хребтова артерія, синдром компресії хребтової артерії, екстравазальна компресія, паравертебральні м'язи, шийний відділ хребта.

© S. V. Dybkaliuk, S. V. Beichuk, V. O. Tereshchenko et al., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Introduction

Among spinal disorders, approximately 10–20 % are represented by conditions with specific clinical manifestations, whereas 80–90 % are attributed to degenerative-dystrophic lesions that often lack clear clinical or radiological signs [1; 2]. The cervical spine is characterized by high mobility and significant dynamic loading, which determine the structural features of the vertebrae, intervertebral discs, ligamentous apparatus, and paravertebral musculofascial structures [3].

The anatomical relationships between the vertebral artery (VA) and the surrounding muscular, fascial, and osseous structures of the cervical region create conditions for potential mechanical impact on the vessel. In particular, the prevertebral and scalene muscles, together with fascial components, form a musculofascial space through which the V1 segment of the VA passes. Morphological alterations in these tissues, including degenerative-dystrophic transformation of muscle tissue and connective tissue remodeling, may modify the topographic and anatomical conditions of vascular function [4; 5].

Disturbances of blood flow in the vertebrobasilar system associated with vertebral artery compression syndrome (VACS) account for 25–30 % of all acute cerebrovascular events and nearly 70 % of transient ischemic attacks. Notably, approximately 65 % of pathological changes are localized in the extracranial segments of the VA [6]. At the same time, the anatomical and histological features of paravertebral formations remodeling that may contribute to the development of extravascular compression of the VA remain insufficiently studied.

The aim of this study was to determine the anatomical and histomorphological features of the paravertebral musculofascial structures of the cervical spine and to assess their role in the development of VACS.

Materials and Methods

The study had a comprehensive clinical and morphological design and was aimed at investigating anatomical and histological changes in the paravertebral musculofascial structures of the cervical spine that may contribute to the development of extravascular compression of the VA.

The clinical part of the study included 1,118 patients presenting with clinical manifestations of vertebrobasilar insufficiency associated with degenerative-dystrophic changes of the cervical spine. Patient examination and treatment were conducted at Kyiv City Clinical Hospital No. 8. The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki [7]. The study protocol was approved by the local Bioethics Committee of Bohomolets National Medical University (Protocol No. 191, January 27, 2025). Written informed consent was obtained from all participants prior to inclusion in the study.

Based on clinical and pathogenetic features of disease progression, patients were divided into two groups. Group I consisted of 600 patients with a compression-spastic form of the syndrome, characterized by predominant functional spastic alterations of the musculofascial structures leading to positional compression of the VA. Group II included 518 patients with a spastic-organic form, in which, alongside muscle tone disturbances, pronounced structural changes in connective tissue were observed, contributing to organic components of vascular stenosis.

All patients underwent a comprehensive clinical neurological examination with assessment of symptoms characteristic of VACS, including dizziness, headache, coordination disturbances, instability, visual impairment, and other manifestations of vertebrobasilar insufficiency [8].

The morphological part of the study comprised both anatomical and histological analyses. The anatomical study was performed on 64 cadaveric specimens of the cervical spine obtained from adult individuals without signs of traumatic injury or significant vascular pathology. Layer-by-layer dissection of cervical tissues was carried out with isolation of the VA in the V1 segment, followed by analysis of its topographic and anatomical relationships with adjacent musculofascial formations. The spatial relationships between the artery and the longus colli muscle, longus capitis muscle, anterior and middle scalene muscles, as well as the intertransverse muscles of the cervical spine were evaluated. Variants of the anatomical course of the VA in the V1 segment were classified into three types (Var. 1, Var. 2, Var. 3) depending on the characteristics of its origin from the subclavian artery, its relationship with the scalene muscles, and the level of entry into the transverse foramen of the cervical vertebrae.

The use of different types of material was determined by the specific objectives of the morphological analysis: cadaveric specimens were used to assess the topographic and anatomical relationships of the VA with relationships of the VA with paravertebral formations, whereas biopsy material obtained from patients with VACS allowed the evaluation of pathological histomorphological changes associated with the development of the compression syndrome.

Histological examination was performed on 86 biopsy specimens of paravertebral muscles obtained during surgical interventions in patients with VACS. Tissue samples were fixed in 10 % neutral formalin, followed by standard histological processing with paraffin embedding and sectioning at a thickness of 5–7 μm. Sections were stained with hematoxylin and eosin [9] and using the Van Gieson method [10] to differentiate muscular and connective tissue components. Microscopic evaluation was carried out using a light microscope (Olympus BX43, Olympus, Japan).

Morphological assessment was performed using a semi-quantitative analysis of structural changes in muscle and connective tissues, including evaluation of the degree of fibrosis, dystrophic alterations of muscle fibers, vascularization, and tissue remodeling. The analysis was conducted across multiple fields of view at different magnifications.

Research results and their discussion

Anatomical mechanisms of extravascular compression of the V1 segment of the VA

The anatomical study demonstrated that the musculofascial environment of the VA in the V1 segment is formed by the anterior, middle, and posterior scalene muscles, the longus colli muscle, the longus capitis muscle, the intertransverse muscles, and the omohyoid muscle.

It was established that the longus colli muscle forms the principal musculofascial bed for the V1 segment of the VA. The most pronounced potential compressive and deforming effect on the vessel was observed from its inferior oblique portion, whose fibers enveloped the anterior and medial surfaces of the VA (Fig. 1).

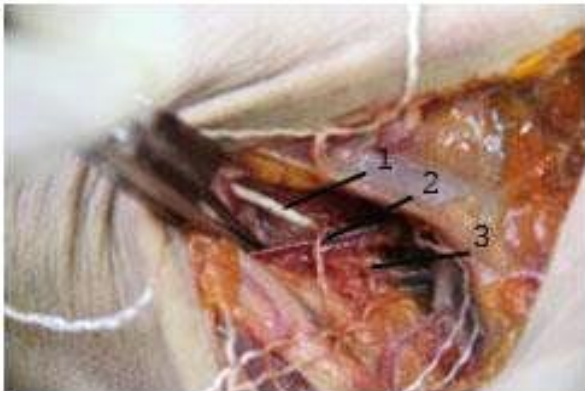


Fig. 1. Topographic and anatomical relationships of the vertebral artery with paravertebral formations in the V1 segment

Note: medial part of the scaleno-vertebral canal: longus colli muscle (1); vertebral vein (2); vertebral artery (3).

The longus colli muscle, together with the prevertebral fascia, the anterolateral surfaces of the C6-C7 vertebral bodies, and the intervertebral discs, forms a musculofascial compartment for the VA in the distal part of the V1 segment. Structurally, the longus colli muscle was divided into three parts: (1) the medial vertical portion, originating from the vertebral bodies of C5-T3 and attaching to the anterior surfaces of C3-C2 and the anterior tubercle of the atlas; (2) the superior oblique portion, originating from the anterior tubercles of the transverse processes of C2-C5 and attaching to the body of C2 and the anterior tubercle of the atlas; (3) the inferior oblique portion, originating from the vertebral bodies of T1-T3 and attaching to the anterior tubercles of the transverse processes of C5-C7.

In Var. 1 and Var. 2 of VA origin, the medial vertical portion of the longus colli muscle did not exert a significant compressive or deforming effect on the vessel wall within the V1 segment. In contrast, in Var. 3, deformation of the arterial wall was observed in cases of high entry of the artery into the transverse foramen at the C4-C5 level (6 females and 6 males), which was associated with contact between the vessel and the tendinous component of the medial vertical portion of the longus colli muscle. At the C5-C6 level, these cases were frequently accompanied by anatomical variations of the transverse foramen, including atresia or the presence of a bony septum resulting from incomplete fusion of the anterior and posterior elements of the transverse process. Less pronounced deformation of the arterial wall was observed in three cases (1 female and 2 males) where a high entry into the transverse process canal was not associated with incomplete fusion.

The superior oblique portion of the longus colli muscle generally did not contribute to compression of the VA in Var. 2, as the artery entered the transverse process canal at the C6 level, corresponding to typical anatomical relationships. However, in some specimens, variations in muscle attachment were observed: in 11 females and 14 males, its fibers originated from the transverse process of C7, and in 2 females and 3 males, individual bundles extended to the costotransverse junction of the first rib and T1. These variations could potentially contribute to compressive and deforming effects on the VA even in the absence of physiological muscle tone.

In 17 males and 15 females with Var. 2, in the absence of compression from the superior oblique portion of the longus colli muscle, an abnormal attachment of the longus capitis muscle to the transverse process of C7 was observed. With a more lateral attachment, its musculotendinous bundles arched around the medial and inferior surfaces of the VA, forming a groove-like deformation of the vessel wall in the shape of a semicircular spiral extending from the lateral surface of the artery at the C6 level to the posteromedial surface at the C7 level.

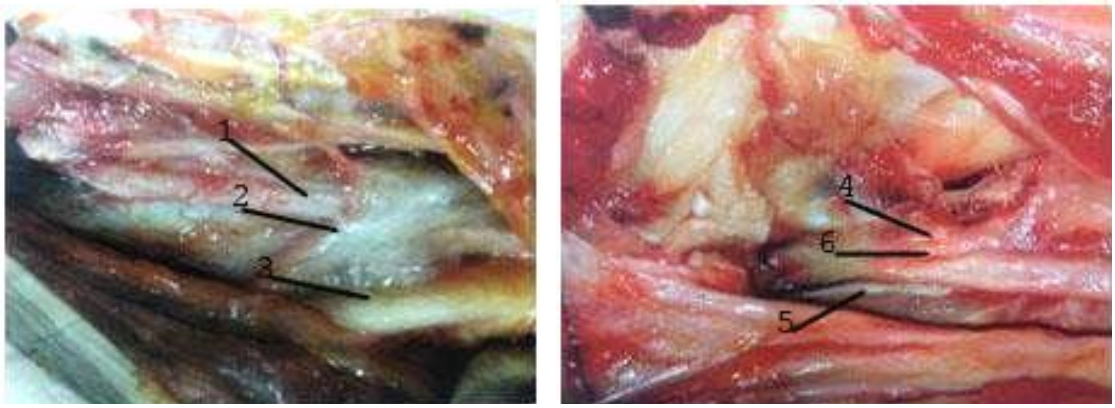
Variants of abnormal attachment of the longus capitis muscle were also identified in cases with Var. 1 type of VA origin. In anatomical specimens, muscle bundles originated from the anterior tubercles of the transverse processes of C7 in 7 females and 5 males, and from the transverse process of T1 and the first rib at the costotransverse joint in 2 females and 3 males. Despite these variations, a compressive and deforming effect of the abnormally positioned bundles of the musculus longus capitis on the V1 segment of the VA was observed in only 5 out of 17 specimens, predominantly in cases where the tendinous portion of the muscle extended to the level of the first rib and the transverse process of T1.

In Var. 1 of VA origin, an additional factor reducing compressive influence was the characteristic origin of the artery from the posterior wall of the subclavian artery, whereas the thyrocervical trunk originated opposite to or medial to the orifice of the VA.

In 7 females and 5 males with Var. 1, the superior oblique portion of the longus colli muscle extended to the transverse process of C7 but did not produce a pronounced compressive or deforming effect on the arterial wall. Its fibers interwove with those of the intertransverse muscles and extended to the level of the transverse process of T1, forming a musculofascial layer 2–3 mm thick, fused with the prevertebral fascia. Under these conditions, the distal portion of the V1 segment, at a distance of 1–1.5 cm proximal to the beginning of the V2 segment (lower border of the transverse process of C7), was located within a so-called muscular “groove,” where the most pronounced deformation of the vessel contour was observed.

In 12 cases (6 males and 6 females) with Var. 3 of VA origin, associated with high entry into the transverse process canal at the C4-C5 level, the superior oblique portion of the longus colli muscle together with the longus capitis muscle exerted a significant compressive and deforming effect on the anterior, lateral, and posterior walls of the VA. The degree of deformation increased in the presence of anomalous non-fusion of the anterior and posterior elements of the transverse process at C6 or at the C5-C6 level.

It was also established that a high level of entry of the VA into the transverse process canal was associated with topographic elongation of the V1 segment, whereas the V2 segment was relatively shorter (Fig. 2).



a **b**

Fig. 2. Features of the topographic and anatomical relationships of the vertebral artery in cases of anomalously high entry into the transverse process canal

Note: formation of compressive interaction involving an anomalous transverse process of C6, the longus colli muscle, and the longus capitis muscle: a – vertebral artery (1), stellate ganglion (2), primary trunk of the C7 brachial plexus (3); b – transverse process tubercle of C5(4), longus colli muscle (5), deformed vertebral artery (6).

This anatomical configuration creates conditions for an increased likelihood of positional extravascular compression, with the V1 segment remaining the most vulnerable.

The primary anatomical factor responsible for the compressive and deforming effect on the wall of the VA in the V1 segment was the inferior oblique portion of the longus colli muscle, the role of which was evident across all variants of VA origin (Var. 1–3). The most characteristic features of its topography were observed in Var. 2, which was the most prevalent.

Muscle fibers originated from the anterior surface of the transverse process of C6, passed beneath the fibers of the longus capitis muscle, partially interwove with the intertransverse and anterior scalene muscles, and extended caudally in a descending spiral pattern. In this configuration, they enveloped the anterior and medial surfaces of the VA and attached to the vertebral bodies of C6-C7-T1, forming a crescent-shaped muscular enclosure. As a result, the VA was located within a spiral musculofascial sheath, leading to compressive deformation of its anterior, medial, and partially posterior walls (Fig. 3A, 3B).

Observations indicate that this mechanism constitutes the principal impingement syndrome of the VA, the severity of which may increase during contraction of the cervical muscles under dynamic movements or static loading.

In Var. 3 of VA origin, a similar pattern was observed in 7 cases (4 males and 3 females) associated with non-fusion of the transverse process of C6. Under these conditions, compression of the posterior wall of the VA was predominantly observed, and less frequently of the medial wall. This was attributed to the attachment of fibers of the inferior oblique portion of the longus colli muscle to a protruding transverse process formed as a result of incomplete fusion of its costal and transverse components.

The intertransverse muscle group also contributed to the formation of extravascular compression; however, its role varied depending on the variant of VA origin: it was most pronounced in Var. 1, less significant in Var. 2, and minimal in Var. 3. In Var. 1, the intertransverse muscles originated from the transverse process of C7 medial to the attachment of the anterior scalene muscle and, together with the inferior oblique portion of the longus colli muscle, formed a musculofascial structure at the level of the VA entry into the



a **b**

Fig. 3. Morphological features of vertebral artery compression in the scaleno-vertebral canal during contact with the longus colli muscle

Note: after resection of the medial wall of the scaleno-vertebral canal: a – vertebral artery (1), anterior scalene muscle (2); b – longus colli muscle (3), area of the scaleno-vertebral canal of extravascular compression (4), vertebral artery (5).

scaleno-vertebral canal. Under these conditions, in 7 cases involving the left VA, pathological tortuosity with medial deviation and loop formation was observed prior to entry into the canal, which was interpreted as a compensatory mechanism aimed at reducing vascular compression.

An additional compressive factor in Var. 1 was the anterior scalene muscle, individual bundles of which could originate from the transverse process of C7, thereby exerting additional compression on both the vertebral and subclavian arteries. At the same time, the origin of the VA from the posterior wall of the subclavian artery partially mitigated this effect. In Var. 2, the compressive effect of the anterior scalene muscle was observed in all specimens; in 11 cases, its abnormal attachment to the transverse process of C7 was noted, which increased the compressive and deforming effect on the V1 segment. In contrast, in 46 specimens with Var. 2, the classical attachment of the muscle to the anterior tubercles of the transverse processes of C3-C7 was preserved, which was associated with less pronounced deformation of the vessel.

Histomorphological changes of paravertebral musculofascial structures

The next stage of the study involved biopsy-based morphological and immunohistochemical analysis of striated muscle tissue in the regions of trigger points associated with myofascial pain syndromes. Based on the obtained data, the most probable localizations of trigger zones within the musculofascial structures of the neck and shoulder girdle were identified. In addition, the morphological features of morphogenesis and pathogenesis of extravascular myofascial compression of the VA, as well as their age-related and clinical-pathohistological correlations, were established.

Histological examination demonstrated that degenerative-dystrophic changes in skeletal muscle tissue were accompanied by progressive fibrotic transformation with the formation of various types of fibrotic connective tissue. The analysis specifically focused on fibrotic connective tissue, which reflects processes of sclerotic degeneration of muscle fibers, in contrast to the organized connective tissue of tendons and ligaments.

Within areas of fibrotic remodeling associated with muscle fiber degeneration, several morphological variants of connective tissue were identified: α – immature granulation tissue with predominance of cellular elements (fibroblasts, macrophages, histiocytes) and thin-walled vessels; β – loose connective tissue characterized by reduced cellular density and a relative increase in collagen structures; γ – dense unorganized connective tissue with thick collagen fibers, a small number of fibrocytes, and sclerosed vessels; δ – hyalinosis, characterized by the absence of cellular elements and the formation of a homogeneous, structureless mass.

To assess structural changes in paravertebral formations associated with VACS, a histomorphological analysis of biopsy material from paravertebral muscles was performed, including the identification of connective tissue types (α–δ), which reflected different variants and degrees of degenerative-dystrophic tissue remodeling (Fig. 4–8).

Histomorphological analysis of biopsy material from paravertebral formations demonstrated a sequential pattern

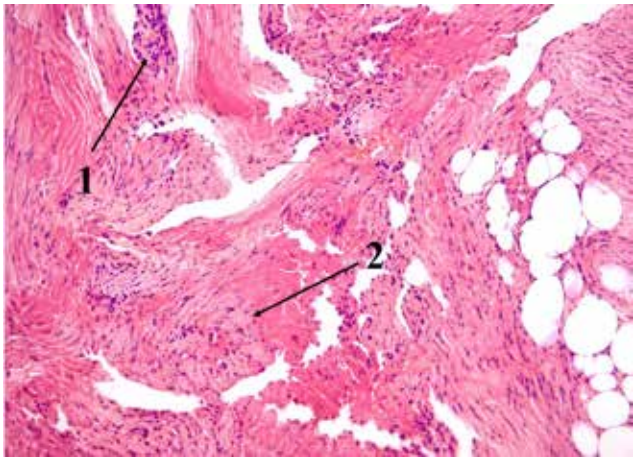


Fig. 4. Granulation connective tissue with active fibroplastic response

Note: 1 – small thin-walled blood vessels; 2 – areas of mature connective tissue with isolated fibrocytes (types α, α–β). Hematoxylin and eosin staining; magnification ×200.

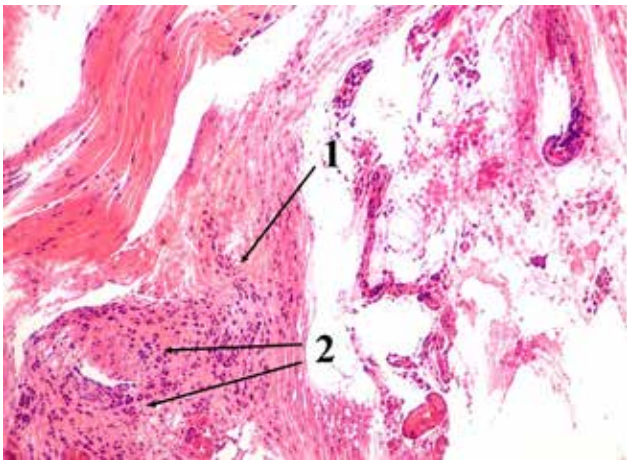


Fig. 5. Granulation remodeling of muscle tissue with active fibroplastic response and neovascularization

Note: 1 – areas of granulation tissue with active cellular response; 2 – newly formed blood vessels (type α). Hematoxylin and eosin staining; magnification ×200.

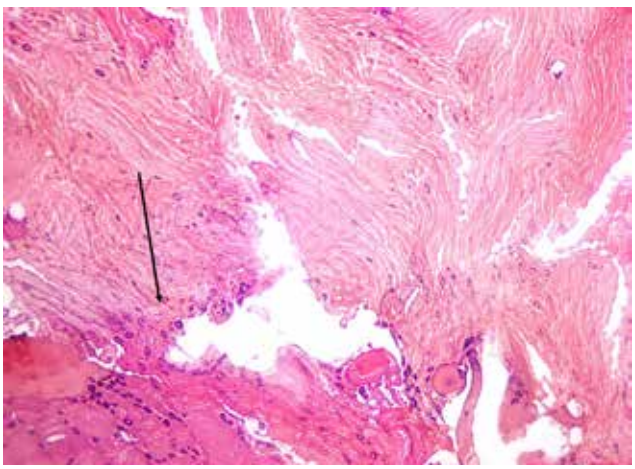


Fig. 6. Fibrotic remodeling of muscle tissue with formation of dense irregular connective tissue

Note: broad areas of mature connective tissue (type γ). Hematoxylin and eosin staining; magnification ×200.

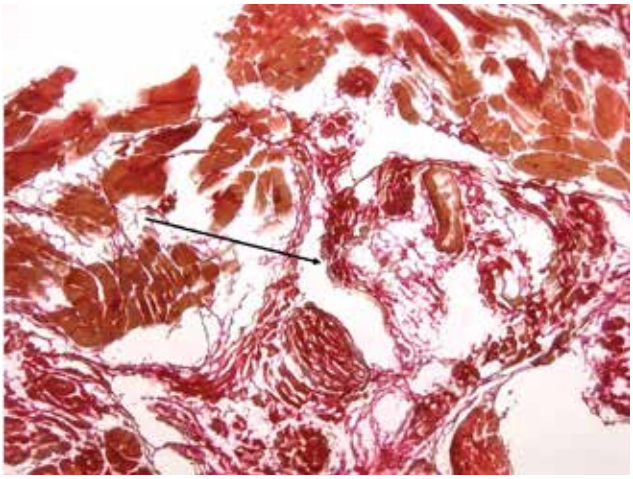


Fig. 7. Perivascular formation of loose fibrous connective tissue

Note: perivascular proliferation of loose fibrous connective tissue (type β). Van Gieson staining; magnification ×400.

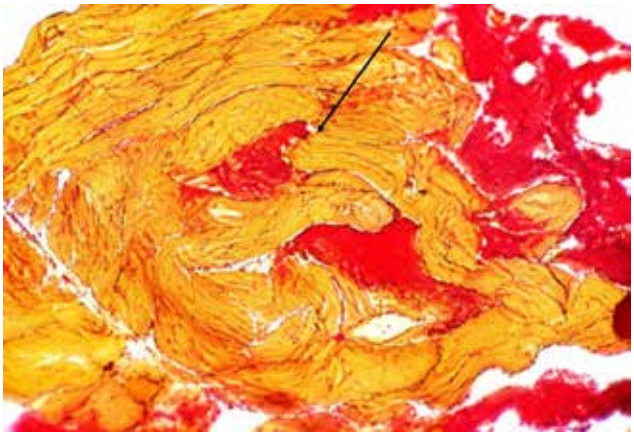


Fig. 8. Hyalinosis and sclerotic remodeling of muscle tissue

Note: mature connective tissue with areas of hyalinosis between muscle fiber bundles (type γ–δ). Van Gieson staining; magnification ×400.

of structural remodeling of skeletal muscle tissue associated with degenerative-dystrophic changes. The identified morphological variants of connective tissue reflected different stages of remodeling, encompassing a spectrum of alterations from early fibroplastic processes with the formation of granulation and loose fibrous connective tissue (types α–β) to pronounced sclerotic transformations with the development of dense irregular connective tissue and areas of hyalinosis (types γ–δ). Microscopically, the progression of the degenerative process was accompanied by a reduction in the number of functionally active muscle fibers, an increase in the proportion of collagen structures, formation of fibrotic areas, and alterations in the microcirculatory component of the tissue. These changes indicate a gradual loss of elastic properties of the paravertebral musculofascial formations and their transition to a denser fibrotic-sclerotic state.

The obtained morphological findings are important for understanding the mechanisms of extravascular compression of the VA. Under normal anatomical conditions, the musculofascial structures of the cervical region provide a dynamic environment for the V1 segment of the vertebral artery; however, with the development of fibrotic remodeling, their ability to deform and relax is reduced. The formation of dense connective tissue and hyalinosis may contribute to increased rigidity of the musculofascial complex, creating additional conditions for narrowing the space surrounding the vessel and enhancing mechanical pressure on its wall.

Thus, the results of the histological study complement the findings of the anatomical analysis and indicate that the development of VACS may be associated not only with the topographic and anatomical features of the vessel and paravertebral formations but also with structural remodeling of the musculofascial environment, which alters its mechanical properties.

The obtained results confirm the important role of anatomical and topographic relationships of paravertebral formations of the cervical spine in creating conditions for the development of extravascular compression of the VA. The study demonstrated that the V1 segment of the artery is located within a complex musculofascial environment formed by the longus colli muscle, longus capitis muscle, scalene muscles, and intertransverse muscles. Similar anatomical relationships have been described by McDavid et al. [11], who noted that prevertebral muscles form a functional musculofascial canal through which the proximal segment of the VA passes. Variability in their topography may alter spatial relationships between the vessel and surrounding structures, creating conditions for mechanical compression. Comparable observations were reported by Furtado et al. [12], emphasizing the role of anatomical variations of the VA and surrounding musculofascial structures in vertebrobasilar hemodynamic disturbances.

An important complement to the anatomical findings is provided by the histological analysis of paravertebral muscles. The identified structural changes, including fibrosis, sclerosis, and hyalinosis, indicate the development of degenerative-dystrophic remodeling of muscle tissue. The formation of different morphological types of connective tissue reflects consecutive stages of this process and is associated with decreased elasticity and increased density of musculofascial structures. Similar changes in skeletal muscle under chronic degenerative conditions have been described in morphological studies by Hsiao et al. [13] and Dubuisson et al. [14], highlighting that fibrotic transformation can significantly alter biomechanical properties of muscle tissue.

From a clinical perspective, the combination of anatomical variants of the VA with degenerative changes in paravertebral formations may create conditions for persistent extravascular compression of the vessel. Similar mechanisms underlying VACS have been described in reviews and meta-analyses by Valenzuela-Fuenzalida et al. [4], which emphasize the importance of musculofascial factors in vertebrobasilar circulation disorders.

Thus, the results of the present study indicate that the development of extravascular compression of the VA is multifactorial and associated both with the topographic features of paravertebral muscles and with

their morphological remodeling. The identified structural changes may be considered a morphological basis for the development of VACS and should be taken into account in the clinical assessment of patients with manifestations of vertebrobasilar insufficiency.

Conclusions

It was established that the V1 segment of the VA has complex topographic and anatomical relationships with the paravertebral musculofascial formations of the cervical spine. The most pronounced potential compressive effect on the vessel was associated with the inferior oblique portion of the longus colli muscle, while the anatomy of the VA and patterns of muscle attachment may modify the conditions of its spatial positioning.

Histomorphological examination of paravertebral muscles in patients with VACS revealed degenerative-dystrophic tissue remodeling with the development of fibrotic and sclerotic changes and hyalinosis, accompanied by an increased proportion of connective tissue and decreased elasticity of the musculofascial structures.

The combination of anatomical features of paravertebral formations and their structural remodeling may create morphological prerequisites for the development of extravascular compression of the vertebral artery and the formation of VA compression syndrome.

REFERENCES

1. Kruse M, Thoreson O. The prevalence of diagnosed specific back pain in primary health care in Region Västra Götaland: a register study of 1.7 million inhabitants. *Prim Health Care Res Dev*. 2021;22:e37. doi: https://doi.org/10.1017/S1463423621000426
2. Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B, Bresnahan BW, Chen LE, Deyo RA, et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(4):811–816. doi: https://doi.org/10.3174/ajnr.A4173
3. Margetis K, Tadi P. Cervical spondylosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855384/
4. Valenzuela-Fuenzalida JJ, Del Villar-Valdebenito J, Aburto L, Berríos F, Izquierdo DN, Luengo MR, et al. Anatomical variants of the vertebral artery and their relationship with craniocervical disorders and surgical considerations: a systematic review and meta-analysis. *Anat Sci Int*. 2026;101(2):115–148. doi: https://doi.org/10.1007/s12565-025-00855-0
5. Alwood BT, Dossani RH. Vertebrobasilar stroke. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310544/
6. Usmanov SA, Tazhibayev NZ. Factors of development and diagnosis of extravasal compression syndrome of vertebral arteries. *Eur J Mod Med Pract*. 2022;2(1):93. Available from: https://inovatus.es/index.php/ejmmp/article/view/133
7. Kurihara C, Kerpel-Fronius S, Becker S, Chan A, Nagaty Y, Naseem S, et al. Declaration of Helsinki: ethical norm in pursuit of common global goals. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1360653. doi: https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1360653
8. Li Q, Xie P, Yang WS, Yan B, Davis S, Caplan LR. Vertebral artery compression syndrome. *Front Neurol*. 2019;10:1075. doi: https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01075
9. Hristu R, Stanciu SG, Dumitru A, Paun B, Floroiu I, Costache M, et al. Influence of hematoxylin and eosin staining on the quantitative analysis of second harmonic generation imaging of fixed tissue sections. *Biomed Opt Express*. 2021;12(9):5829–5843. doi: https://doi.org/10.1364/BOE.428701
10. Onica EC, Dumitru CS, Zara F, Raica M, Suciu CS, Barb AC, et al. Pentachroma O-H: a five-color histological staining method for enhanced intestinal tissue analysis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(22):10811. doi: https://doi.org/10.3390/ijms262210811
11. McDavid LJ, Khan YS. Anatomy, head and neck, prevertebral muscles. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809404/
12. Furtado GD, Costa MAJ, Costa SEJ, Sobral FES, Maia CMAFG, Oliveira JA. Anatomical variations of the vertebral artery and their implications. *Environ Smoke*. 2024;7:1-6. doi: https://doi.org/10.32435/envsmoke-2024-0005
13. Hsiao YC, Wang IH, Yang TL. Fibrotic remodeling and tissue regeneration mechanisms define the therapeutic potential of human muscular progenitors. *Bioeng Transl Med*. 2023;8(2):e10439. doi: https://doi.org/10.1002/btm2.10439
14. Dubuisson N, Versele R, Planchon C, Selvais CM, Noel L, Abou-Samra M, et al. Histological methods to assess skeletal muscle degeneration and regeneration in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):16080. doi: https://doi.org/10.3390/ijms232416080

Надійшла до редакції 29.12.2025 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування vadim002@ukr.net

UDC 579.834.1:616-097-036.1-07-037
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-7

L. V. Moroz *https://orcid.org/0000-0002-7111-3155*
T. V. Zhytniuk *https://orcid.org/0009-0000-3024-3503*
O. O. Popovych *https://orcid.org/0000-0001-6278-6094*
N. V. Kyrylenko *htpps://orcid.org/0000-0001-6730-8956*

FEATURES OF THE SPECIFIC HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS RECOVERED FROM COVID-19

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

UDC 579.834.1:616-097-036.1-07-037

L. V. Moroz, T. V. Zhytniuk, O. O. Popovych, N. V. Kyrylenko
FEATURES OF THE SPECIFIC HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS RECOVERED FROM COVID-19
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

COVID-19 is an acute respiratory viral infection caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. It is characterized by a wide range of clinical manifestations, from mild upper respiratory tract involvement to severe pneumonia and acute respiratory distress syndrome. This article presents the features of the humoral immune response formation after COVID-19, depending on age, sex, disease severity, presence of severe comorbidities, and frequency of infection.

The aim of our study is to analyze the characteristics of humoral immunity to SARS-CoV-2 in different age and sex groups, taking into account disease severity, recurrence of infection, and the presence of severe comorbidities.

Materials and methods. The object of the study was 121 patients after a confirmed coronavirus infection, verified by the detection of SARS-CoV-2 RNA via PCR and/or the presence of SARS-CoV-2 antigen using the immunochromatographic method (CITO TEST COVID-19 Ag, "Pharmasco"). The subject of the study was the assessment of the specific humoral immune response after COVID-19 by determining neutralizing IgG antibodies to the RBD region of the SARS-CoV-2 S1 subunit (SARS-CoV-2 S1-RBD IgG) in blood serum using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit "BD-COVID-19 IgG – Screen" (Best Diagnostics, Ukraine. Cat. No.: C-0101, Lot: 10/2).

Results. Severe COVID-19 is associated with a statistically significant effect, correlating with higher levels of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG. A recurrent case of COVID-19 was characterized by higher SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels. Age is a significant factor influencing the level of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG in the older patient group, with a median effect size of bage = -0,81 per year. Sex and severe comorbid conditions did not demonstrate a modifying effect on the level of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG.

Keywords: COVID-19, specific humoral immune response, SARS-CoV-2 S1-RBD IgG, spike protein, viral infection.

УДК 579.834.1:616-097-036.1-07-037

Л. В. Мороз, Т. В. Житнюк, О. О. Попович, Т. В. Кириленко
ОСОБЛИВОСТІ СПЕЦИФІЧНОЇ ГУМОРАЛЬНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ОРГАНІЗМУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРЕНЕСЕНИМ COVID-19
Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

COVID-19 – гостра респіраторна вірусна інфекція, що спричинюється новим коронавірусом SARS-CoV-2 і характеризується широким спектром клінічних проявів. У статті проаналізовано особливості гуморальної відповіді після перенесеного COVID-19 залежно від віку, статі, тяжкості захворювання, наявності важкої супутньої патології та частоти захворювання. Встановлено, що важкий перебіг COVID-19 асоціюється зі статистично достовірним ефектом, який корелює з більш високим рівнем SARS-CoV-2 S1-RBD IgG. Повторний випадок COVID-19 характеризувався вищим рівнем SARS-CoV-2 S1-RBD IgG. Вік – суттєвий фактор впливу на рівень SARS-CoV-2 S1-RBD IgG у групі хворих старшої вікової категорії з медіанним рівнем ефекту – bage = −0,81 на рік. Стать та важка супутня патологія не проявили модифікуючого впливу на рівень SARS-CoV-2 S1-RBD IgG.

Ключові слова: COVID-19, специфічна гуморальна імунна відповідь, SARS-CoV-2 S1-RBD IgG, S-білок, вірусна інфекція.

Introduction

The acute respiratory viral infection caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 became the first pandemic of the current millennium and a major challenge for humanity. The disease has claimed more than 7.1 million lives [1] and is characterized by a wide spectrum of clinical manifestations, ranging from mild upper respiratory tract involvement to severe pneumonia and acute respiratory distress syndrome. Even mild forms of the infection were often accompanied by cardiovascular, neurological, and renal complications. Severe COVID-19 frequently led to multiorgan failure, sepsis, pulmonary thromboembolism, myocardial infarction, stroke, and other life-threatening conditions [2–3].

Simultaneously, various aspects of the disease began to be investigated. According to international studies, SARS-CoV-2 S1-RBD IgG antibodies start to appear in blood samples between days 7 and 14 after exposure to the virus [4]. However, the protective immune responses in COVID-19 remain insufficiently understood, and the complex interactions between different components of the humoral and T-cell responses require further clarification.

© L. V. Moroz, T. V. Zhytniuk, O. O. Popovych et al., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

The assessment of T-cell immunity as a screening method in individuals who have recovered from coronavirus disease is labor-intensive and costly [6].

To date, numerous studies have been conducted in Ukraine and worldwide to investigate the specific humoral immune response to COVID-19; however, this issue remains highly relevant [7–11]. Recent scientific evidence indicates that measuring neutralizing IgG antibodies to the RBD region of the SARS-CoV-2 S1 protein in serum – as a marker of immune protection after prior infection or vaccination – is essential for assessing the characteristics of the humoral response in patients with COVID-19.

The aim of our study was to determine the features of post-infectious immunity to SARS-CoV-2 depending on age, sex, disease severity, frequency of reinfections, and comorbidities.

Materials and Methods

A total of 121 patients with coronavirus infection confirmed by detection of SARS-CoV-2 RNA via PCR and/or SARS-CoV-2 antigen using an immunochromatographic assay (CITO TEST COVID-19 Ag, "Farmasko") were included in our observation. All patients underwent inpatient treatment in the Infectious Diseases Department of the Municipal Non-Commercial Enterprise "Vinnytsia City Clinical Hospital No. 1" Vinnytsia. The study population was predominantly male – 70 individuals (58 %), while 51 were female (42 %). The mean age of the patients was 57 ± 1.73 years.

Age distribution was evaluated using the World Health Organization age classification (March 2025). The largest proportion of patients belonged to the elderly age group (60–74 years), comprising 44 individuals (36.36 %) with a mean age of 68.5 ± 0.61 years. The young adult group (18–44 years) included 32 patients (26.44 %) with a mean age of 31.37 ± 1.63 years. The middle-aged group (45–59 years) consisted of 25 patients (20.6 %), whose mean age was 50.76 ± 0.73 years. The smallest group was the older elderly population (75–89 years), represented by 20 patients (16.5 %) with a mean age of 81 ± 1.22 years.

Among the examined patients, 75 individuals (62 %) had a moderate course of the disease with lower respiratory tract involvement but without signs of respiratory failure and with oxygen saturation $SpO_2 \geq 94$ %. A severe course – defined as $SpO_2 < 94$ %, respiratory rate ≥ 30/min, $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg, and/or rapidly progressive pulmonary infiltrates involving more than 50 % of lung tissue within 24 hours – was observed in 46 patients (38 %) [5]. Patients with mild COVID-19 were not included in the study, as only individuals requiring inpatient care were examined.

Severe comorbid conditions – including ischemic heart disease, stable exertional angina, diffuse and/or post-infarction cardiosclerosis, arterial hypertension ≥ stage II/grade 2, heart failure, type 1 and type 2 diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, and alimentary-constitutional obesity ≥ class II – were diagnosed in 41 patients (34 %). The remaining 80 patients (66 %) had no significant comorbidities.

In our study, 101 patients (83.47 %) experienced COVID-19 for the first time, while 20 individuals (16.53 %) had a recurrent infection.

Exclusion criteria included: decompensated comorbidities at the time of enrollment, acute respiratory distress syndrome, septic shock, multiorgan failure, impaired consciousness, thrombotic complications, oncological or immunosuppressive diseases, pregnancy, and refusal to participate in the study.

The control group consisted of practically healthy individuals ($n = 45$), representative in terms of age and sex, who had neither been infected with COVID-19 nor vaccinated against it. All participants were informed about the study design and provided written informed consent to participate and to allow the processing of their personal data.

The specific humoral immune response was assessed by measuring neutralizing IgG antibodies to the RBD region of the SARS-CoV-2 S1 protein (SARS-CoV-2 S1-RBD IgG) in serum samples using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit "BD-COVID-19 IgG-Screen" (Best Diagnostik, Ukraine; Cat. No.: C-0101, Lot: 10/2). Measurements were performed over a 6-month period following the onset of clinical symptoms, with three assessments: the first within 7–10 days after symptom onset, the second at 3 months, and the third at 6 months. The units of measurement for the quantitative indicator of neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 were BAU/ml.

Statistical analysis was performed using a first-order autoregressive model (AR1) with corresponding lagged linear regression coefficients for the factors listed above. The analytical module was written in the Stan programming language within the R environment (< rstan>) [12]. The module was executed in R with the < rstan> library loaded. IBM SPSS Statistics, version 12(20) (license No. 9593869), owned by the Department of Infectious Diseases of Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, was used for the paired t-test. Microsoft Office Excel 2019 was also utilized for statistical processing.

The study was conducted in accordance with the principles of bioethics outlined in the Declaration of Helsinki ("Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects") and the "Universal Declaration on Bioethics and Human Rights" (UNESCO) (Protocol No. 3 dated April 3, 2023).

Research results and their discussion

The study demonstrated that the level of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG antibodies in patients' serum began to rise within 7–10 days from the onset of the disease and reached its peak values at three months (Fig. 1). At the first assessment, the serum level of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG was 28.1 times higher than that of healthy individuals, and at the second assessment (after 3 months), this difference increased to 38.3-fold. During this period, the SARS-CoV-2 S1-RBD IgG level in patients' serum increased 1.35-fold compared with the initial measurement at disease onset.

Six months after infection, the serum level of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG significantly decreased compared with the previous measurement ($p < 0.01$); however, it remained 35.4 times higher than in healthy individuals and 1.25 times higher than at the onset of the disease (7–10 days).

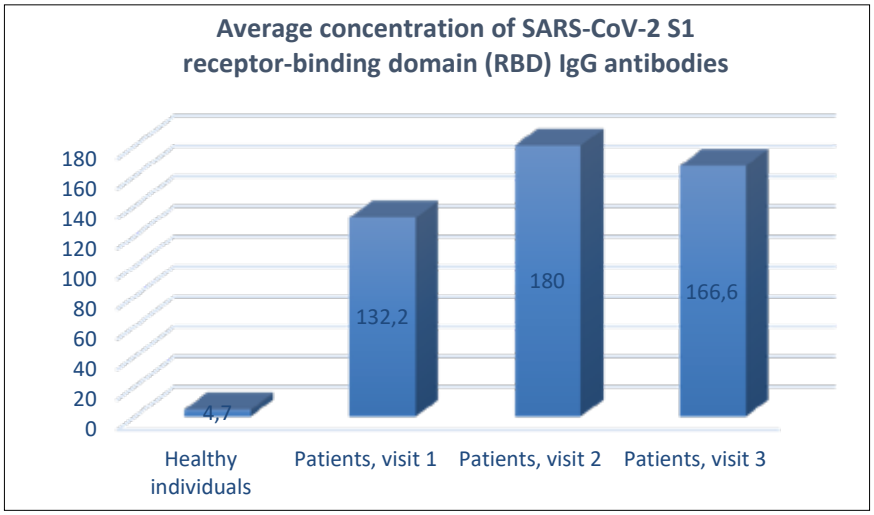


Fig. 1. Average concentration of SARS-CoV-2 S1 receptor-binding domain (RBD) IgG antibodies in healthy individuals and patients with coronavirus infection over a 6-month period

Analysis of the obtained results revealed a significant increase in the serum concentration of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG across all age groups. On day 7 of the disease, SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels were already 22.1–29.2 times higher than in healthy individuals, reaching their peak during the second visit at 30.3–44.4 times higher. Six months after infection, a slight decrease of 0.8–0.96 times in these levels was observed across all age groups.

At the same time, the lowest serum levels of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG were recorded in the older elderly patient group, being 1.3 times lower compared with all other patient groups at the peak of the disease. This pattern persisted throughout the entire observation period (Table 1, Fig. 2). Our findings are consistent with those of other researchers, who have shown that age and baseline health status influence the formation and duration of humoral immunity in coronavirus infection [13].

We did not observe a significant difference in the dynamics of serum SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels in patients based on sex. Similarly, other studies have found no association between the duration of elevated serum SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels and patient sex [14]. However, most studies have reported that females exhibit a stronger immune response to COVID-19 vaccination compared with males [15].

In patients with COVID-19 presenting a moderate course of the disease, serum levels of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG were significantly higher compared with those in the severe disease group ($p \leq 0.01$) throughout the observation period, with the greatest difference – 1.2-fold – observed six months after recovery (Table 2, Fig. 3). Overall, the dynamics of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels were similar between groups: in moderate cases, levels increased 1.36- and 1.29-fold, while in severe cases, increases of 1.32- and 1.2-fold were observed at the second and third visits, respectively.

Literature data also indicate that in some severely ill patients, the humoral response is lower, which may contribute to insufficient viral clearance and delayed recovery [16]. Other studies report that severe COVID-19 is associated with enhanced antibody production [17] and potentially a more prolonged humoral response [18]. Several studies have also highlighted the correlation between humoral response and disease severity. Hospitalized patients (with mild or severe symptoms) exhibited higher SARS-CoV-2 S1-RBD IgG titers compared with asymptomatic individuals or those with milder symptoms who did not require hospitalization [19]. This supports the hypothesis that the association of older age, male sex, obesity, diabetes mellitus, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with severe COVID-19 may be partially explained by a weakened immune response to SARS-CoV-2. Some researchers have expressed concern that humoral immunity against SARS-CoV-2 may be short-lived in individuals with mild disease, who constitute the majority of COVID-19 cases [20].

Table 1

Average concentration of SARS-CoV-2 S1 receptor-binding domain (RBD) IgG antibodies depending on age distribution in healthy individuals and patients with confirmed COVID-19

Age (years)	Healthy indivi-duals (n = 45), N (%)	Patients with confirmed COVID-19 (n = 121), N (%)	Healthy individuals	Patients with confirmed COVID-19		
				Visit 1	Visit 2	Visit 3
			SARS-CoV-2 S1-RBD IgG, BAU/ml			
18–44	12(26.6 %)	32(26.44 %)	4.5 ± 0.45	139.47 ± 15.74*	199.86 ± 10.79*	192.5 ± 10.57*
45–59	12(26.6 %)	25(20.6 %)	4.73 ± 0.4	135.97 ± 18.52*	195.18 ± 14.44*	183.53 ± 13.02*
60–74	16(35.5 %)	44(36.36 %)	4.25 ± 0.45	140.7 ± 14.05*	172.39 ± 10.37*	159.83 ± 9.96*
75–89	5(11.3 %)	20(16.5 %)	4.82 ± 0.43	103.87 ± 20.29*	146.12 ± 16.86*	118 ± 14.63*

Note. * $p \leq 0.01$, the difference is highly significant between healthy individuals and patients who recovered from COVID-19 across the three visits.

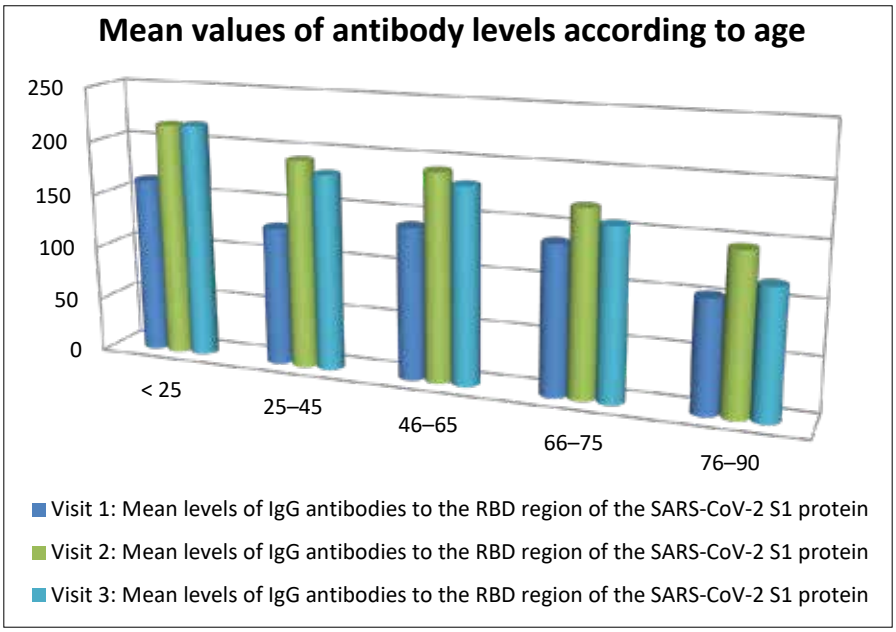


Fig. 2. Mean serum levels of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG over a 6-month period after COVID-19, depending on age

Table 2

Mean levels of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG depending on disease severity in patients with confirmed COVID-19 and healthy individuals

Parameter	Healthy indivi-dual (n = 45)	Patients with moderate severity of COVID-19 (n = 75(62 %))			Patients with severe COVID-19 (n = 46(38 %))		
		Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 1	Visit 2	Visit 3
SARS-CoV-2 S1-RBD IgG, BAU/ml	4.7 ± 0.88	137.89 ± 10.34*	188.3 ± 7.82*	177.95 ± 7.63*	125.63 ± 14*	166.5 ± 10.8*	148.5 ± 10.12*

Note. *$p \leq 0.01$ indicates a highly significant difference between the groups of healthy individuals and patients with a history of COVID-19 across three visits.

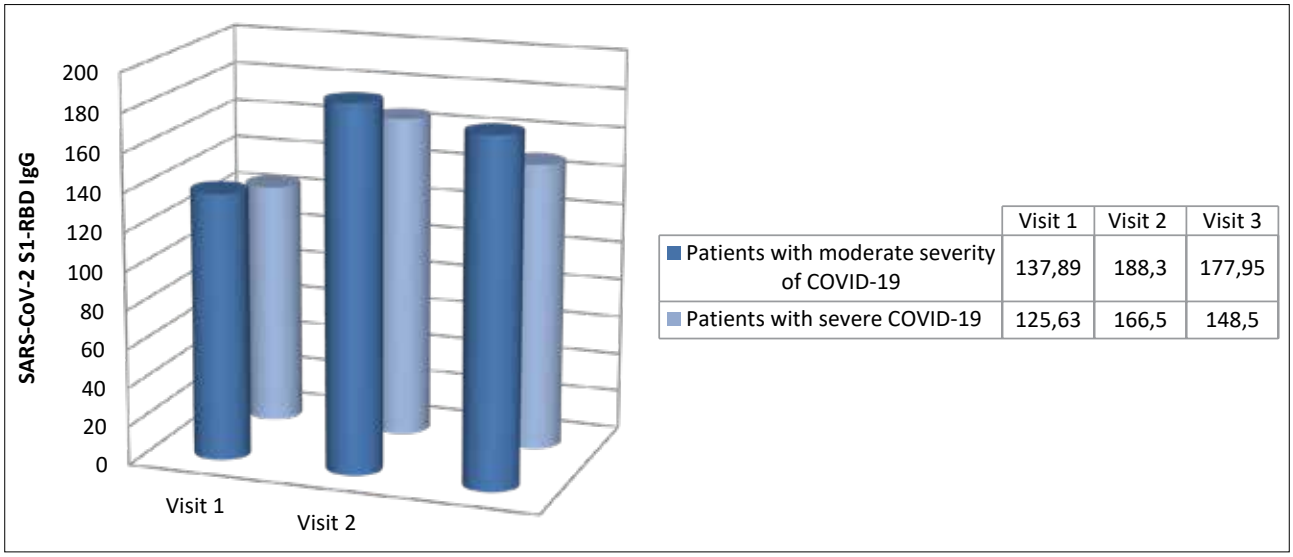


Fig. 3. Mean levels of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG according to disease severity in COVID-19

Regardless of the presence or absence of comorbidities in patients with coronavirus infection, we observed a distinct dynamic in serum SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels. In the group of patients with comorbid conditions, antibody levels increased 1.3-fold at three months and 1.2-fold at six months compared with baseline values measured on days 7–10 of illness (Table 3, Fig. 4). A similar pattern was seen in patients without comorbidities, whose serum SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels increased 1.4-fold and 1.3-fold, respectively. We found significantly higher SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels in patients without comorbidities compared with those who had comorbid conditions at all observation points ($p \leq 0.01$).

In patients who contracted COVID-19 for the first time, a steady increase in serum SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels was recorded at 3 and 6 months of follow-up – 1.3-fold compared to the levels on days 7–10 of the disease (Table 4, Fig. 5). At the same time, in the reinfection group, this difference was 1.4-fold after three months, whereas after six months a slight decrease to 1.2-fold was observed. Serum SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels in patients who experienced reinfection were significantly higher compared to those infected for the first time three months after disease onset ($p \leq 0.01$); at other follow-up visits this difference persisted as a trend.

Posterior distributions of the effects of age, sex, disease severity, presence of severe comorbidities, and reinfection status on antibody levels

The analysis of the posterior distribution of the effect of disease severity on SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels demonstrated a higher value (bCOVID = 11.15) in patients with severe COVID-19. This effect is statistically significant, as the 2.5 % percentile of the posterior distribution takes a negative value. Considering the large magnitude (–9.95), we cannot assert the reliability of this effect based on our study (Fig. 6). The result obtained from the posterior distribution contrasts with the findings from the direct assessment of the effect of disease severity on antibody levels (Table 2, Fig. 3), which may be explained by the incorporation of additional criteria (new patient information) into the prior assumptions.

In the presence of severe comorbid pathology, the SARS-CoV-2 S1-RBD IgG antibody levels did not differ significantly, with a median effect value of bcomorb = 7.52 (Fig. 6). As shown in the figure, most effect values are concentrated near zero.

In our study, age was found to be a significant factor in the older age category. A notable effect on SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels was observed in this age group, with a median effect of b_age = –0.81 and a 95 % credible interval

Table 3

Mean SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels depending on the presence of severe comorbidities in patients with confirmed COVID-19 and in healthy individuals

Comorbidities	Healthy individual (n = 45), N (%)	Patients with confirmed COVID-19 (n = 121), N (%)	Healthy individuals	Patients with confirmed COVID-19		
				Visit 1	Visit 2	Visit 3
			SARS-CoV-2 S1-RBD IgG, BAU/ml			
Presence of comorbi-dities	18(40 %)	41(34 %)	4.25 ± 0.36	130 ± 13.74*	170.2 ± 11.5*	155.62 ± 10.7*
Without comorbi-dities	27(60 %)	80(66 %)	4.68 ± 0.29	134.7 ± 10.45*	185 ± 7.68*	172.3 ± 7.58*

Note. $p \leq 0.01$ – the difference is highly significant between healthy individuals and patients who recovered from COVID-19 across all three visits.

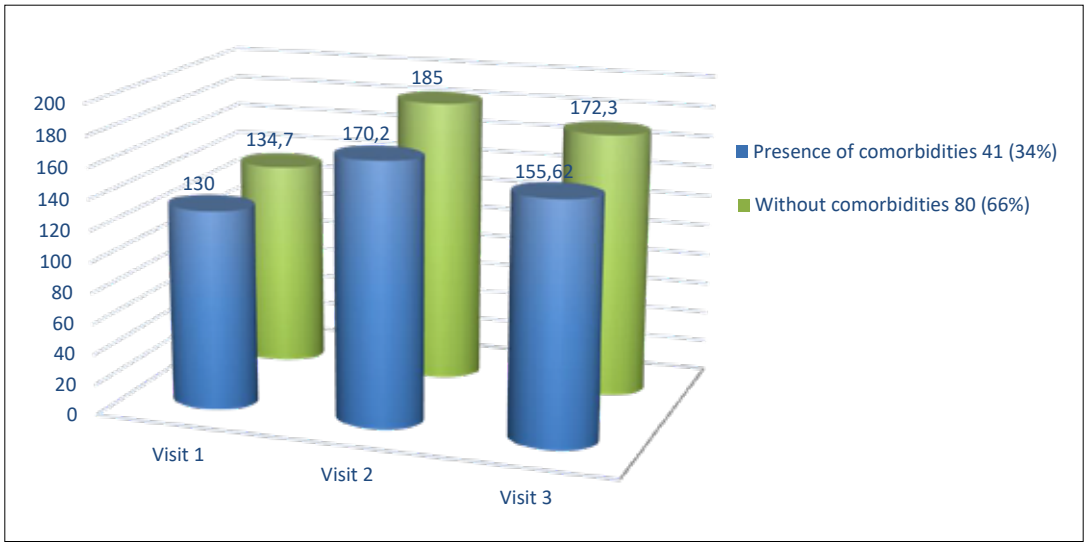


Fig. 4. Mean levels of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG depending on the presence of severe comorbidities in COVID-19 patients

Table 4

Mean SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels depending on the frequency of COVID-19 infection in patients with confirmed COVID-19 and in healthy individuals

Disease frequency	Patients with COVID-19 (n = 121), N (%)	Healthy individuals (n = 45)	Patients with confirmed COVID-19		
			Visit 1	Visit 2	Visit 3
		SARS-CoV-2 S1-RBD IgG, BAU/ml			
Patients with a first episode	101(83.47 %)	4.7 ± 0.88	131.6 ± 9*	176.9 ± 7.2*	165.6 ± 6.89*
Patients with a second episode	20(16.53 %)	4.7 ± 0.88	141 ± 20.8*	195.6 ± 13*	171.6 ± 14.46*

Note. $p \leq 0.01$ – the difference is highly significant between healthy individuals and patients who had recovered from COVID-19 across all three visits.

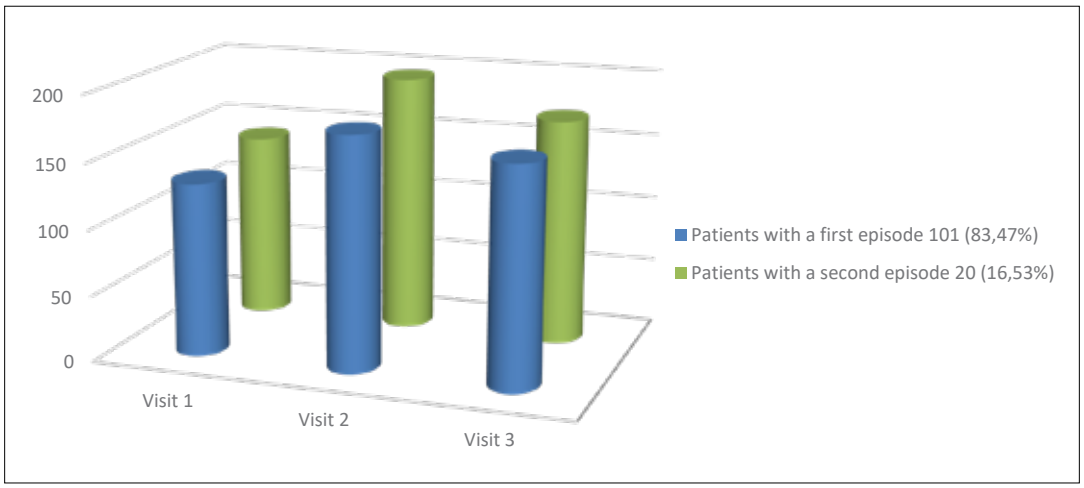


Fig. 5. Mean levels of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG according to disease frequency in COVID-19 patients

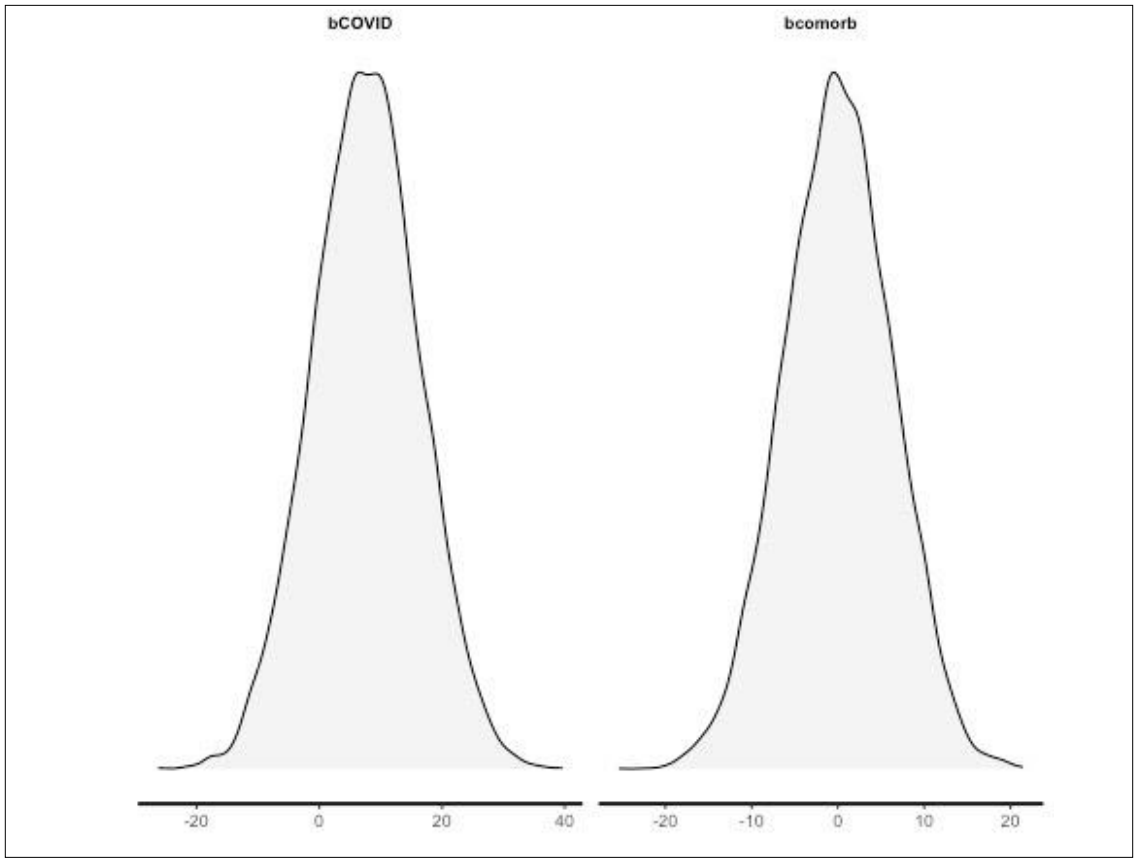


Fig. 6. Posterior distributions of the effects of COVID-19 severity (b_COVID) and the presence of severe comorbid pathology (b_comorb) on antibody dynamics

that excludes zero. Each additional year of age in the older patient group was associated with a decrease of 0.81 BAU/ml in antibody levels (Fig. 7).

Sex did not modify antibody levels, as the posterior distribution is nearly symmetric around zero (see effect b_sex) (Fig. 7).

The analysis of the posterior distribution of the effect of reinfection shows that a repeated COVID-19 episode was characterized by higher SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels. However, the reliability of this effect is limited by the fact that the 2.5 % percentile of the posterior distribution for the effect, b_episode, equals –2.80 (Fig. 7).

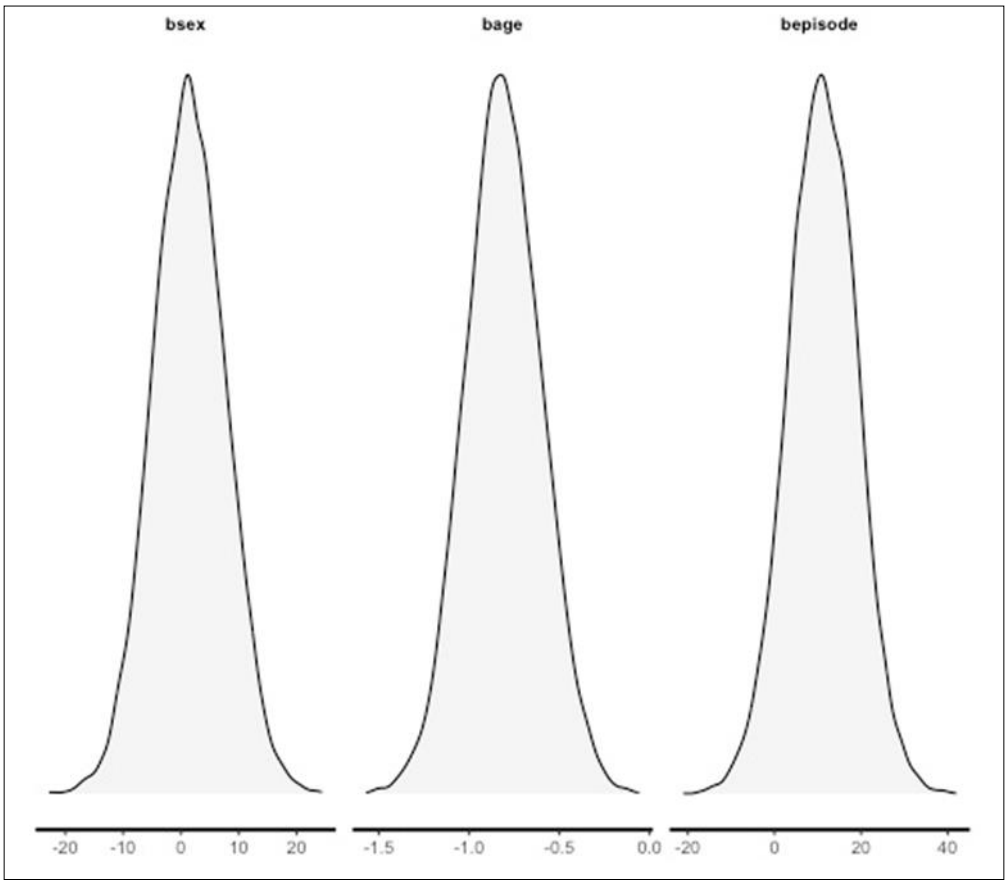


Fig. 7. Posterior distributions of the effects of sex (bsex), age (bage), and reinfection (bepisode) of COVID-19 on antibody dynamics

Conclusions

Based on the results of this study, the following conclusions can be drawn:

1. Serum levels of SARS-CoV-2 S1-RBD IgG in COVID-19 patients peaked at three months after disease onset and were 1.35-fold higher compared with levels measured on days 7–10 of illness.

2. Severe COVID-19 was associated with a statistically significant effect correlating with higher SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels. Age was a significant factor affecting SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels in older patients, with a median effect of bage = –0.81 per year.

3. Reinfection with COVID-19 was characterized by higher SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels.

4. Sex and the presence of severe comorbidities did not demonstrate a modifying effect on SARS-CoV-2 S1-RBD IgG levels.

REFERENCES

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard – Summary [Internet]. 2025. Available from: https://data.who.int/dashboards/covid19/summary.
2. Voloshyna O, Kovalchuk L, Balashova I, Buheruk V, Zbitnieva V. The impact of coronavirus disease on the risk and clinical course of cardiovascular diseases. *Odesa Med J*. 2023;(2):98–103. (In Ukrainian). https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-18.
3. Mishchenko T, Mishchenko V. Neurological complications in patient with COVID-19. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology,* 2021;(16). (In Ukrainian). doi: https://doi.org/10.26565/2312-5675-2021-16-03.
4. Hou H, Wang T, Zhang B, et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Transl Immunology*. 2020;9(5):e01136. doi: https://doi.org/10.1002/cti2.1136.

5. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/
6. Bilich T, Nelde A, Heitmann JS, et al. T cell and antibody kinetics delineate SARS-CoV-2 peptides mediating long-term immune responses in COVID-19 convalescent individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(590):eabf7517. doi: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf7517
7. Movsisyan M, Truzyan N, Kasparova I, et al. Tracking the evolution of anti-SARS-CoV-2 antibodies and long-term humoral immunity within 2 years after COVID-19 infection. *Sci Rep*. 2024;14(1):13417. doi: https://doi.org/10.1038/s41598-024-64414-9.
8. Wajnberg A, Mansour M, Leven E, et al. Humoral response and PCR positivity in patients with COVID-19 in the New York City region, USA: an observational study. *Lancet Microbe*. 2020;1(7):e283–e289. doi: https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30120-8.
9. Hashem AM, Algaissi A, Almahboub SA, et al. Early humoral response correlates with disease severity and outcomes in COVID-19 patients. *Viruses*. 2020;12(12):1390. doi: https://doi.org/10.3390/v12121390.
10. Zinchuk O, Petrukh A, Hrynchyshyn N, Shvaievska K. Features of the humoral immune response in COVID-19. *Actual Infectology*. 2021;9(1):33–36. (In Ukrainian).
11. Ali AM, Ali KM, Fatah MH, Tawfeeq HM, Rostam HM. SARS-CoV-2 reinfection in patients negative for immunoglobulin G following recovery from COVID-19. *New Microbes New Infect*. 2021;43:100926. doi: https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100926.
12. Stan Development Team. RStan: the R interface to Stan [Internet]. Available from: https://mc-stan.org/users/interfaces/rstan.
13. Farid E, Herrera-Uribe J, Stevenson NJ. The effect of age, gender and comorbidities upon SARS-CoV-2 spike antibody induction after two doses of Sinopharm vaccine and the effect of a Pfizer/BioNTech booster vaccine. *Front Immunol*. 2022;13:817597. doi: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.817597.
14. Sarjomaa M, Diep LM, Zhang C, et al. SARS-CoV-2 antibody persistence after five and twelve months: a cohort study from South-Eastern Norway. *PLoS One*. 2022;17(8):e0264667. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264667.
15. Fernandes MDCR, Vasconcelos GS, de Melo ACL, et al. Influence of age, gender, previous SARS-CoV-2 infection, and pre-existing diseases in antibody response after COVID-19 vaccination: a review. *Mol Immunol*. 2023;156:148–155. doi: https://doi.org/10.1016/j.molimm.2023.03.007.
16. Guthmiller JJ, Stovicek O, Wang J, et al. SARS-CoV-2 infection severity is linked to superior humoral immunity against the spike. *mBio*. 2021;12(1):e02940-20. doi: https://doi.org/10.1128/mBio.02940-20.
17. Kim JS, Sun Y, Balte P, et al. Demographic and clinical factors associated with SARS-CoV-2 spike 1 antibody response among vaccinated US adults: the C4R study. *Nat Commun*. 2024;15(1):1492. doi: https://doi.org/10.1038/s41467-024-45468-9.
18. Grandjean L, Saso A, Torres Ortiz A, et al. Long-term persistence of spike protein antibody and predictive modeling of antibody dynamics after infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Clin Infect Dis*. 2022;74(7):1220–1229. doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciab607.
19. Nouanesengsy A, Semesi A, Quach K, et al. Persistence and decay of neutralizing antibody responses elicited by SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity in a Canadian cohort. *Microbiol Spectr*. 2025;13(4):e01333-24. doi: https://doi.org/10.1128/spectrum.01333-24.
20. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1085–1087. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMc2025179.

Надійшла до редакції 13.11.2025 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування ninazitnuk@gmail.com

УДК 616.314-089.843:616.711-018.5
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-8

В. М. Лучинський[1] *https://orcid.org/0000-0002-9339-2589*
Ю. І. Лучинська[1] *https://orcid.org/0000-0001-8622-7334*
Ю. К. Змарко[1] *https://orcid.org/0000-0002-2093-4471*
О. О. Стаханська[1] *https://orcid.org/0000-0003-3013-1346*
В. І. Вівчаренко[2] *https://orcid.org/0009-0007-2133-6960*

ОЦІНКА СТАБІЛЬНОСТІ ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНОЮ ЩІЛЬНІСТЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

[1]Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна
[2] Приватний стоматологічний кабінет «Стоматологія Вівчаренка», Івано-Франківськ, Україна

УДК 616.314-089.843:616.711-018.5

В. М. Лучинський[1], Ю. І. Лучинська[1], Ю. К. Змарко[1], О. О. Стаханська[1], В. І. Вівчаренко[2]

ОЦІНКА СТАБІЛЬНОСТІ ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНОЮ ЩІЛЬНІСТЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

[1]Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна
[2]Приватний стоматологічний кабінет «Стоматологія Вівчаренка», Івано-Франківськ, Україна

Дентальні імпланти було встановлено 96 хворим віком 18–59 років з різною мінеральною щільністю кісткової тканини. Для характеристики кортикального шару нижньої щелепи використовували мандибулярно-кортикальний індекс за Klemetti E. Оцінку стабільності імпланту проводили з використанням резонансно-частотного аналізу з вираховуванням коефіцієнта стабільності імпланту. Результатами дослідження встановлено, що застосування резонансно-частотного аналізу для вивчення стабільності імплантів виявило низку особливостей залежно від віку пацієнтів, типу кортикальної пластини та від місця їх локалізації. Встановлено, що середні дані коефіцієнта стабільності імпланту у осіб основної і контрольної груп перевищували дані у пацієнтів порівняльної групи у середньому на 24,38 ($p < 0,05$) та на 29,91 % ($p < 0,01$) відповідно.

Ключові слова: лікування, імплантація, коефіцієнт стабільності імпланту, резонансно-частотний аналіз.

UDC 616.314-089.843:616.711-018.5

V. M. Luchynskyi[1], S. A. Yu. I. Luchynska[1], Yu. K. Zmarko[1], O. O. Stakhanska[1], V. I. Vivcharenko[2]

ASSESSMENT OF DENTAL IMPLANT STABILITY IN PATIENTS WITH DIFFERENT BONE DENSITY

[1]Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine
[2]Private dental office "Vivcharenko Dentistry", Ivano-Frankivsk, Ukraine

Introduction. For predicting the functional condition of the surrounding peri-implant bone tissues, it is crucial to obtain evidence-based assessment of the implant-bone interface status after implant placement.

The aim of the study is to investigate and evaluate the effectiveness of dental implantation in individuals of different age groups, considering the condition of the bone tissue.

Materials and methods. Dental implants were placed in 96 patients aged 18 to 59 years with varying levels of bone mineral density. The Mandibular Cortical Index was used to characterize the cortical layer of the mandible. Implant stability was assessed using resonance frequency analysis by calculating the Implant Stability Quotient.

Results. The study found that immediately after dental implantation, Implant Stability Quotient values did not significantly differ among the groups. After six months, the mean ISQ values in the main and control groups exceeded those of the comparative group by 24.38 % and 29.91 % respectively. Analysis of Implant Stability Quotient values depending on the type of cortical bone showed no significant differences for type C1 bone. Notably, in patients with type C2 bone in the main group, Implant Stability Quotient values exceeded those in the comparative group by 26.92 % at three months and by 31.48 % at six months. Among patients with osteopenia and type C3 cortical bone, Implant Stability Quotient values in the main group significantly exceeded those of the comparative group by 25.90 % at three months and by 30.71 % at six months following implantation.

Conclusions. Resonance frequency analysis of implant stability revealed several specific features depending on the patient's age, cortical bone type, and implant localization.

Keywords: treatment, implantation, implant stability quotient, resonance frequency analysis.

© В. М. Лучинський, Ю. І. Лучинська, Ю. К. Змарко та ін., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Вступ

На сучасному етапі стоматологічна наука має на меті поліпшити якість профілактики та лікування, що значною мірою пов'язано зі стійкістю отриманих результатів [1–5]. Досягнення максимального результату під час профілактики та лікування захворювань органів порожнини рота безпосередньо пов'язане з використанням сучасних технологій. Сучасні нанотехнології, що поєднують у собі досягнення оперативної стоматології та ортодонтії, обізнаність про будову остеоїдної тканини і м'яких тканин порожнини рота, сучасні матеріали, які заповнюють дефекти зубних рядів, є потенціалом для використання зубних імплантів. Проведення імплантації дає змогу виконати корекцію обмежених розсіяних дефектів зубних рядів. Іноді виникає необхідність застосування імплантації у зв'язку з обмеженням або навіть неможливістю використання знімних протезів як результат чутливості до акрилатів. Також застосування внутрішньокісткової імплантації може бути корисним у разі станів повної адентії, у випадках зниження висоти альвеолярних відростків [6–9].

Початкова стійкість під час встановлення дентальних імплантів (первинна механічна стабільність) і розвиток процесів остеоінтеграції з подальшим динамічним загоєнням (вторинна біологічна стабільність) є важливими факторами для тривалого успішного функціонування імплантів. Тому для прогнозування функціонального стану навколишніх переімплантних кісткових тканин надзвичайно актуальним є доказове визначення статусу імплантно-кісткового інтерфейсу після встановлення імплантів, до фіксування абатментів та під час припасування протезних конструкцій, а також на етапах подальшого догляду [10–14].

Мета дослідження – вивчити та оцінити ефективність дентальної імплантації у осіб різного віку з урахуванням стану кісткової тканини.

Матеріали та методи дослідження

Дентальні імпланти (ДІ) було встановлено 96 хворим віком 18–59 років з різною мінеральною щільністю кісткової тканини. Особи з нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) становили контрольну групу (30 осіб), пацієнти з остеопенією, які не отримували остеотропну терапію, – порівняльну групу (39 чол.), та хворі, яким була рекомендована остеотропна курація остеопенії, доповнена біорегенераційною композицією для кращої стабілізації імплантів – основна група (58 осіб). Всього хворим груп дослідження було встановлено 217 дентальних імплантів: 107 – у осіб основної групи; 77 – у пацієнтів порівняльної групи та 33 ДІ – у досліджуваних контрольної групи. Хворим основної групи, задля інтеграції імплантів, у підготовлене імплантне ложе вносили у пропорційних кількостях крапельно композицію, що містила «Easy Graft+збагачену тромбоцитами плазму (ЗТП)+мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини жирової тканини (ММСК ЖТ).

До дослідження включали пацієнтів віком 18–59 років із частковою відсутністю зубів, яким за клінічними показаннями було проведено внутрішньокісткову дентальну імплантацію. Обов'язковими умовами включення були визначена мінеральна щільність кісткової тканини, достатній об'єм кісткової тканини для встановлення імплантатів за стандартним протоколом, відсутність абсолютних протипоказань до дентальної імплантації, можливість проведення клінічного та рентгенологічного контролю в динаміці та наявність добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були тяжкі декомпенсовані соматичні та системні захворювання, активні онкологічні процеси, патологічні стани, що суттєво впливають на метаболізм кісткової тканини, проведення променевої терапії в ділянці голови та шиї, активні запальні та інфекційні процеси в зоні імплантації, недостатній об'єм кісткової тканини для стандартної імплантації, необхідність складних реконструктивних втручань, неліковані захворювання пародонта, незадовільна гігієна порожнини рота, що не піддавалася корекції, а також неможливість дотримання протоколу спостереження або відмова пацієнта від подальшої участі у дослідженні.

Для характеристики кортикального шару нижньої щелепи використовували індекс MCI (мандибулярно-кортикальний індекс) за E. Klemetti та співавторами [15]. При цьому оцінювалися морфологічні характеристики кортикальної пластини нижньої щелепи, розташованої нижче ментального отвору. Залежно від морфологічних характеристик виділяють три її типи: С1 – внутрішня межа кортикальної пластинки чітка і рівна, не пошкоджений кортикальний шар; С2 – край кортикального шару має поодинокі півмісяцеві дефекти з розшаруванням кортикальної пластини з однієї або двох сторін, значно пошкоджений кортикальний шар; С3 – межа нечітка, нерівна кортикальна пластинка розшарована, має безліч дефектів.

Оцінку стабільності імпланту проводили з використанням резонансно-частотного аналізу з вираховуванням коефіцієнта стабільності імпланту (КСІ) (N. Meredith, 1998). Методика ґрунтується на реєстрації резонансних коливань імпланту і навколишньої кістки у разі впливу на них електромагнітного поля за допомогою штифта і обчисленні КСІ [16].

Результати мікрорухомості імплантів вивчали безпосередньо після їх встановлення та через 3 і 6 місяців після імплантації.

Дослідження схвалено Комісією з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 81 від 03.04.2025) та виконано з дотриманням принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей. Від усіх обстежених пацієнтів отримана письмова згода на проведення клінічних досліджень.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програми Microsoft Excel, що входить до пакета Microsoft Office, та програми Statistica. Для виконання статистичної обробки отриманих даних було застосовано такі методи: аналіз варіаційних рядів; проведення оцінки вірогідності отриманих результатів за критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено (табл. 1), що у обстежених 18–44-річного віку безпосередньо після встановлення імплантів максимальні значення КСІ спостерігались у осіб контрольної групи (66,90 ± 5,52 %) за найменших даних у пацієнтів порівняльної групи – 56,10 ± 2,7 % ($p > 0,05$). При цьому дані КСІ безпосередньо після імплантації не відрізнялись статистичною значущістю у разі міжгрупового порівняння ($p > 0,05$).

Через 3 місяці після проведення дентальної імплантації значення цього параметра дещо знижувались у хворих контрольної та порівняльної груп. При цьому значення КСІ у пацієнтів 18–44 років контрольної і основної груп вірогідно не відрізнялись між собою (64,78 ± 5,38 та 64,25 ± 3,25 % відповідно, $p > 0,05$). Однак у осіб порівняльної групи значення КСІ було на 23,39 % нижче середнього значення у пацієнтів основної і контрольних груп ($p < 0,01$).

Через 6 місяців після проведення дентальної імплантації значення КСІ збільшувалось до 69,92 ± 5,59 % у контрольній та до 65,36 ± 5,32 % у основній групах. При цьому у хворих порівняльної групи віком 18–44 роки значення цього параметра залишалось на 25,53 та на 20,12 % нижче, ніж у осіб контрольної ($p < 0,01$) та основної групи ($p < 0,05$) відповідно.

У досліджуваних старшої вікової підгрупи значення КСІ безпосередньо після проведення дентальної імплантації коливалось від 62,58 ± 5,24 % у контрольній групі до 56,15 ± 3,72 % у основній групі ($p > 0,05$). При цьому у осіб порівняльної групи віком 45–59 років значення параметра, який аналізували, було на 18,83 % нижче, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,05$), однак вірогідно не відрізнялось від даних КСІ у пацієнтів основної групи ($p > 0,05$).

Через 3 місяці після проведення дентальної імплантації у осіб контрольної і основної груп значення КСІ вірогідно не відрізнялись між собою ($p > 0,05$) і перевищували дані у порівняльній групі: на 26,83 % – у контрольній ($p < 0,05$) та на 24,41 % – у основній групі ($p < 0,01$).

Через 6 місяців після проведення дентальної імплантації значення КСІ вірогідно не відрізнялись у осіб контрольної і основних груп ($p > 0,05$). Водночас у пацієнтів порівняльної групи значення параметра, який аналізували, були нижче ніж у контрольній групі на 34,87 % ($p < 0,001$) та на 29,05 % – у основній групі ($p < 0,01$).

Отже, аналізуючи середні дані КСІ у групах дослідження, встановлено, що безпосередньо після проведення дентальної імплантації значення КСІ вірогідно не відрізнялись між собою. Через 3 місяці після проведення дентальної імплантації середнє значення КСІ у осіб порівняльної групи було нижче на 25,24 % стосовно даних у пацієнтів контрольної групи ($p < 0,01$) та на 23,72 %, ніж у пацієнтів основної групи ($p < 0,01$). Через 6 місяців після проведення дентальної імплантації спостерігалась аналогічна тенденція: середні значення КСІ у пацієнтів основної і контрольної груп перевищували дані у осіб порівняльної групи на 24,38 % та на 29,91 % ($p < 0,01$) відповідно.

Аналіз значення коефіцієнта стабільності дентальних імплантів залежно від типу кортикального шару у пацієнтів груп дослідження показав (табл. 2), що стабільність імплантів при типі кісткової тканини С1 у хворих груп дослідження як безпосередньо, так і через 3, 6 місяців після встановлення імплантів вірогідно не відрізнялись між собою ($p > 0,05$).

Звертало увагу, що безпосередньо після проведення ДІ у осіб порівняльної і основних груп з типом кортикального шару С2 значення КСІ вірогідно не відрізнялись між собою ($p > 0,05$). Водночас через 3 місяці після проведення ДІ у осіб основної групи з типом С2 значення КСІ перевищували дані у хворих порівняльної групи з таким же типом кортикальної пластини на 26,92 % ($p < 0,01$), а через 6 місяців після проведення ДІ це перевищення становило 31,48 % ($p < 0,001$).

У пацієнтів з остеопенією при типі кортикального

Таблиця 1

Результати резонансно-частотного аналізу стабільності дентальних імплантів (%)

Групи дослідження	Вік, роки	Значення коефіцієнта стабільності імпланту		
		після імплантації	через 3 місяці	через 6 місяців
Контрольна група, $n = 33$	18–44, $n = 16$	66,90 ± 5,52	64,78 ± 5,38	69,92 ± 5,59
	45–59, $n = 17$	62,58 ± 5,24	60,36 ± 5,18	64,80 ± 5,38
	Разом, $n = 33$	64,74 ± 5,38	62,57 ± 5,28	67,36 ± 5,49
Порівняльна група, $n = 77$	18–44, $n = 35$	56,10 ± 2,75	49,43 ± 2,96	52,21 ± 2,75••
	45–59, $n = 42$	50,80 ± 2,12 •	44,13 ± 2,46^	42,21 ± 2,43•••^^^{00}
	Разом, $n = 77$	53,45 ± 2,34	46,78 ± 2,71••	47,21 ± 2,89••
Основна група, $n = 107$	18–44, $n = 52$	60,92 ± 4,28	64,25 ± 3,25	65,36 ± 5,32*
	45–59, $n = 55$	56,15 ± 3,72	58,38 ± 3,90**	59,49 ± 4,05**
	Разом, $n = 107$	58,54 ± 4,90	61,32 ± 4,58**	62,43 ± 4,69**

Примітки:

1. Достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи: •$p < 0,05$; ••$p < 0,01$; ••• $p < 0,001$;
2. Достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи: *$p < 0,05$; **$p < 0,01$; ***$p < 0,001$;
3. Достовірна різниця значень стосовно 18–44-річних:
$^{0}p < 0,05$; $^{00}p < 0,01$; $^{000}p < 0,001$;
4. Достовірна різниця значень стосовно даних після імплантації:
^$p < 0,05$; ^^$p < 0,01$; ^^^$p < 0,001$.

Таблиця 2

Результати резонансно-частотного аналізу стабільності дентальних імплантів залежно від типу кортикального шару (%)

Групи дослідження (кількість імплантів)	Тип кісткової тканини	Значення коефіцієнта стабільності імпланту		
		Безпосередньо після імплантації	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Контрольна група, *n* = 33	С1, *n* = 33	66,74 ± 5,38	62,57 ± 5,28	67,36 ± 5,49
Порівняльна група, *n* = 77	С1, *n* = 11	57,79 ± 4,46	53,48 ± 2,98	58,83 ± 2,20
	С2, *n* = 31	53,46 ± 4,34	44,80 ± 2,79••	42,76 ± 3,17•••
	С3, *n* = 35	49,11 ± 4,23•	42,06 ± 2,36•••	40,04 ± 2,30•••
Основна група, *n* = 107	С1, *n* = 15	62,88 ± 4,72	65,90 ± 4,72*	67,12 ± 4,92
	С2, *n* = 45	58,53 ± 4,22	61,30 ± 4,56**	62,40 ± 4,64***
	С3, *n* = 47	54,20 ± 4,08	56,76 ± 4,45**	57,78 ± 4,51***

Примітки:

1. Достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи: •$p < 0,05$; ••$p < 0,01$; ••• $p < 0,001$;
2. Достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи: *$p < 0,05$; **$p < 0,01$; ***$p < 0,001$.

шару С3 безпосередньо після проведення ДІ значення КСІ не відрізнялись статистичною значущістю між собою ($p > 0,05$). Однак зі збільшенням терміну після проведення ДІ значення КСІ у пацієнтів основної групи вірогідно перевищувало дані у осіб порівняльної групи: на 25,90 % через 3 місяці ($p < 0,01$) та на 30,71 % через 6 місяців після проведення дентальної імплантації ($p < 0,001$).

Аналіз значень коефіцієнта стабільності дентальних імплантів залежно від їх локалізації (верхня, нижня щелепа) у пацієнтів груп дослідження показав (табл. 3), що у осіб контрольної групи безпосередньо після проведення ДІ значення КСІ на верхній щелепі (в/щ) було найвищим і дорівнювало 63,28 ± 5,08 %, що перевищувало дані у осіб з остеопенією: на 23,05 % у осіб порівняльної групи ($p < 0,05$) та на 13,40 % у хворих основної групи ($p > 0,05$).

Через 3 місяці після проведення ДІ значення КСІ на в/щ знижувалось в усіх групах дослідження, однак у досліджуваних контрольної групи дані КСІ залишались найбільшими і перевищували значення: на 25,0 % у порівняльній групі ($p < 0,05$) та вірогідно не відрізнялись від значень у пацієнтів основної групи. При цьому у осіб основної групи значення КСІ на верхній щелепі були на 25,20 % вище, ніж у осіб порівняльної групи ($p < 0,05$).

Через 6 місяців досліджень значення КСІ на верхній щелепі у пацієнтів контрольної групи становило 64,88 ± 5,14 % та було на 29,23 % вище, ніж у осіб порівняльної групи ($p < 0,01$), та не відрізнялось статистичною значущістю від даних у пацієнтів основної групи ($p > 0,05$). Водночас значення КСІ на в/щ у осіб основної групи перевищувало дані у порівнянні на 22,72 % ($p < 0,05$).

Значення стабільності дентальних імплантів за індексом КСІ на нижній щелепі (н/щ) безпосередньо після дентальної імплантації не відрізнялись статистичною значущістю у разі міжгрупового порівняння ($p > 0,05$).

Через 3 місяці після проведення ДІ значення КСІ були найнижчими у пацієнтів порівняльної групи – 50,06 ± 4,90 %, що було менше, ніж у досліджуваних контрольної групи на 13,68 % ($p < 0,05$) та на 22,74 %, ніж у пацієнтів основної групи ($p < 0,05$).

Через 6 місяців після проведення ДІ максимальні

Таблиця 3

Результати резонансно-частотного аналізу стабільності дентальних імплантів залежно від їх локалізації (%)

Групи дослідження (к-сть імплантів)	Локалізація імплантів	Значення коефіцієнта стабільності імплантів		
		Безпосередньо після імплантації	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Контрольна група, *n* = 33	в/щ	63,28 ± 5,08	57,99 ± 5,04	64,88 ± 5,14
	н/щ	70,20 ± 5,68	67,15 ± 5,52	69,84 ± 4,84
Порівняльна група, *n* = 77	в/щ	48,70 ± 4,20•	43,50 ± 4,52•	45,52 ± 4,31••
	н/щ	58,20 ± 4,48	50,06 ± 4,90•	48,50 ± 3,83•••
Основна група, *n* = 107	в/щ	54,78 ± 3,90	58,15 ± 4,23*	59,42 ± 4,36*
	н/щ	62,30 ± 4,10	64,49 ± 4,93*	65,44 ± 5,02**

Примітки:

1. Достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи:
•$p < 0,05$; ••$p < 0,01$; ••• $p < 0,001$;
2. Достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи:
*$p < 0,05$; **$p < 0,01$; ***$p < 0,001$.

значення стабільності імплантів за КСІ досліджували у осіб контрольної і основної груп (69,84 ± 5,14 % і 65,44 ± 5,02 % відповідно), які у середньому перевищували дані у пацієнтів порівняльної групи на 28,30 % ($p < 0,01$).

Сучасні дослідження підтверджують, що низька щільність кісткової тканини є одним із важливих чинників, які ускладнюють досягнення та підтримання стабільності імплантатів. У літературі, присвяченій імплантації в кістку низької щільності, саме проблема забезпечення первинної та вторинної стабільності визначена як одна з основних клінічних проблем сучасної імплантології [1; 3; 7]. Сучасні мета-аналізи показують, що остеопенія не обов'язково веде до втрати імплантатів, але може впливати на стабільність і перебіг остеоінтеграції [12; 13].

Отримані нами дані відповідають цій концепції. У пацієнтів молодшої вікової підгрупи через 3 місяці після встановлення ДІ значення КСІ у порівняльній групі було на 25,24 % нижчим, ніж у контрольній, та на 23,72 %, ніж в основній групі. Через 6 місяців ця тенденція зберігалася: показники КСІ у контрольній та основній групах перевищували відповідні значення порівняльної групи на 29,91 та 24,38 % відповідно. Аналогічні закономірності спостерігалися і в пацієнтів віком 45–59 років. Отже, найбільш суттєві міжгрупові відмінності формувалися саме в період, коли відбувається активне ремоделювання кісткової тканини та перехід від механічної до біологічної стабільності імплантата.

Виявлена закономірність є особливо важливою з огляду на сучасні дані щодо імплантації у пацієнтів зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини. Систематичний огляд Shibli et al. (2025), який включав 24 клінічні дослідження, 2102 пацієнти та 5954 імплантати, показав, що загальна виживаність імплантатів у пацієнтів з остеопорозом залишається високою – понад 90 %. Водночас частина досліджень продемонструвала нижчі показники стабільності імплантатів у пацієнтів з остеопорозом. Автори наголошують, що остеопороз не слід вважати абсолютним протипоказанням до дентальної імплантації, однак лікування має бути індивідуалізованим [17].

Таким чином, отримані нами результати не суперечать сучасній концепції безпеки дентальної імплантації у пацієнтів зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини. Навпаки, вони доповнюють її, демонструючи, що основною проблемою може бути необов'язково втрата імплантата, а не досить сприятлива динаміка його стабілізації в процесі остеоінтеграції.

Це положення підтверджується і результатами сучасного мета-аналізу Kim et al. (2025). Автори не виявили статистично значущих відмінностей щодо виживання імплантатів між пацієнтами з остеопоротичними змінами та особами без остеопорозу (RR = 1,00; 95 % CI: 0,97–1,02), а також щодо частоти невдач імплантації. Водночас автори підкреслюють значну неоднорідність наявних досліджень і необхідність проведення стандартизованих проспективних досліджень [18].

Особливої уваги заслуговує встановлена нами залежність КСІ від типу кортикального шару. У пацієнтів із типом С1 статистично значущих міжгрупових відмінностей не встановлено. Натомість при типах С2 і С3, які характеризуються менш сприятливими структурно-механічними властивостями кістки, відмінності між основною та порівняльною групами поступово збільшувалися в процесі спостереження.

Отримані дані узгоджуються із результатами систематичного огляду Al-Juboori et al. (2024), до якого увійшли 6 досліджень за участю 209 пацієнтів та 418 імплантатів. Автори встановили, що ділянки з товстішим кортикальним шаром демонструють кращу первинну стабільність імплантатів, а показники стабільності змінюються в процесі подальшого загоєння. Водночас зв'язок між товщиною кортикальної кістки та показниками ISQ не був однаково вираженим на всіх етапах спостереження [13].

Таким чином, результати нашого дослідження демонструють, що знижена мінеральна щільність кісткової тканини асоціюється передусім із несприятливішою динамікою стабілізації дентальних імплантатів, особливо у кістковій тканині типів С2 і С3 та на верхній щелепі. Водночас виявлене підвищення КСІ в основній групі через 3 та 6 місяців може свідчити про ефективність запропонованого підходу до ведення пацієнтів з остеопенією.

Отримані результати необхідно розглядати у контексті сучасного положення про те, що остеопенія та остеопороз самі по собі не є абсолютним протипоказанням до дентальної імплантації. Сучасні систематичні огляди свідчать про загалом високу виживаність імплантатів у таких пацієнтів, але водночас вказують на необхідність персоналізованого планування лікування та контролю остеоінтеграції [13; 17; 18].

Висновки

Отже, застосування резонансно-частотного аналізу стабільності імплантів виявив низку особливостей залежно від віку пацієнтів, типу кортикальної пластини та від місця їх локалізації. Встановлено, що середні дані КСІ у осіб основної і контрольної груп перевищували дані у пацієнтів порівняльної групи у середньому на 24,38 ($p < 0,05$) та на 29,91 % ($p < 0,01$) відповідно.

Перспективи подальших розробок полягають у розробці та впровадженні такої методики для покращення стабілізації імплантів у довготривалому періоді.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Pandey C, Rokaya D, Bhattarai BP. Contemporary Concepts in Osseointegration of Dental Implants: A Review. *Biomed Res Int*. 2022;2022:6170452. doi: https://doi.org/10.1155/2022/6170452.
2. Piasetska LV, Luchynskyi MA, Oshchypko RV, Rozhko VI, Luchynskyi VM. Evaluation of the treatment effectiveness of gingivitis by the oral dysbiosis index in patients with different reactions of psychophysiological maladaptation. *Wiad Lek*. 2020;73(11):2457–2460. doi: https://doi.org/10.36740/WLEK202011122.
3. Avetikov DS, Pronina OM, Lokes KP, et al. The present day issues on conditions restricting the method choice for maxillary and mandibular dental implants. *Visn Probl Biol Med*. 2017;4(3):20–27. (In Ukrainian). doi: https://doi.org/10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-20-27.
4. Buser D, Sennerby L, De Bruyn H. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontol 2000*. 2017;73(1):7–21. doi: https://doi.org/10.1111/prd.12185.
5. Vadzyuk S, Boliuk Y, Luchynskyi M, et al. Prediction of the development of periodontal disease. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2021;65(2):107–117. (In Ukrainian). doi: https://doi.org/10.25040/ntsh2021.02.10.
6. Alamoudi A. Nanoengineering and Surface Modifications of Dental Implants. *Cureus*. 2024;16(1):e51526. doi: https://doi.org/10.7759/cureus.51526.
7. Luchynskyi VM, Luchynska YI, Patskan LO, et al. Clinical and radiological characteristics of the dental and jaw system state in persons with low mineral density bone tissue. *East Ukr Med J*. 2025;13(2):463–470. (In Ukrainian). doi: https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(2):463-470.
8. Yousif AAM. Advances in Biomaterials for Dental Implants: From Nanotechnology to Regenerative Medicine. *Future Dent Res*. 2024;2(2):28–38. Available from: https://fdr.nabea.pub/fdr/article/view/13.
9. Nicolae CL, Pirvulescu DC, Niculescu AG, et al. An overview of nanotechnology in dental medicine. *J Compos Sci*. 2024;8(9):352. doi: https://doi.org/10.3390/jcs8090352
10. Rehner AMG, Moldoveanu ET, Niculescu AG, et al. Advances in Dental Implants: A Review of In Vitro and In Vivo Testing with Nanoparticle Coatings. *J Compos Sci*. 2025;9:140. doi: https://doi.org/10.3390/jcs9030140.
11. Gulati K, Chopra D, Kocak-Oztug NA, Verron E. Fit and forget: The future of dental implant therapy via nanotechnology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2023;199:114900. doi: https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114900.
12. Rengo C, Nappo A, Pantaleo G, Spagnuolo G, Ferrari M. Influence of implant dimensions and position on primary and secondary stability: prospective clinical study in the mandible using resonance frequency analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2019;30(S19):522–522. doi: https://doi.org/10.1111/clr.477_13509.
13. Al-Juboori H, Petronis Z, Razukevicius D, et al. The Interrelation between Cortical Bone Thickness and Primary and Secondary Dental Implant Stability: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res*. 2024;15(4):e2. doi: https://doi.org/10.5037/jomr.2024.15402.
14. Oshurko AP, Oliinyk IYu, Kuzniak NB, Sukhliak VV. Primary and post-osseointegration stability of short (ultra-short) implants on edentulous atrophied distal segments of the mandible – an indicator of immediate or delayed load. *Clin Prev Med*. 2024;(4):63–71. doi: https://doi.org/10.31612/2616-4868.4.2024.09.
15. Klemetti E, Kolmakov S, Heiskanen P, et al. Panoramic mandibular index and bone mineral densities in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993;75(6):774–779. doi: https://doi.org/10.1016/0030-4220(93)90438-a.
16. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *Int J Prosthodont*. 1998;11(5):491–501.
17. Shibli JA, Naddeo V, Cotrim KC, et al. Osteoporosis' effects on dental implants osseointegration and survival rate: a systematic review of clinical studies. *Quintessence Int*. 2025;56(3):206–216. doi: https://doi.org/10.3290/j.qi.b5927487.
18. Kim SY, Lee YJ, Kang YJ, Kim SG, Rotaru H. Impact of osteoporosis on dental implant survival, failure, and marginal bone loss: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2025;14(19):6719. doi: https://doi.org/10.3390/jcm14196719.

Надійшла до редакції 21.10.2025 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування lyshunskiyvm@tdmu.edu.ua

УДК 617.735-002-079.4-06:616.379-008.64:577.175.14
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-9

А. Ю. Венгер *https://orcid.org/0009-0001-3428-5572*

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ХЕМОКІНУ CX3CL1 У ПРОГРЕСУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 617.735-002-079.4-06:616.379-008.64:577.175.14

А. Ю. Венгер

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ХЕМОКІНУ CX3CL1 У ПРОГРЕСУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Діабетична ретинопатія вважається нейроваскулярним ускладненням цукрового діабету, в патогенезі якого обговорюється участь хемокіну CX3CL1. Метою роботи було встановлення прогностичної значущості CX3CL1 у розвитку діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу через дослідження концентрації CX3CL1 сироватки крові на різних стадіях залежно від чинників прогресії. Обстежено 114 хворих на цукровий діабет 2 типу та діабетичну ретинопатію. Концентрація CX3CL1 сироватки крові у хворих на цукровий діабет 2 типу вірогідно збільшується залежно від стадії діабетичної ретинопатії (P = 0,017), групами ризику стають чоловіки (P = 0,03) та пацієнти старшого віку (P = 0,02). Розроблена модель логістичної регресії прогнозування ризику обтяження діабетичної ретинопатії актуальна (AUC = 0,88(95 % ДІ 0,79–0,94)), має чутливість 100 % (95 % ДІ 78,1 %–100 %) та специфічність 63,3 % (95 % ДІ 49,9 %–75,4 %).

Ключові слова: діабетична ретинопатія, цукровий діабет 2 типу, CX3CL1, прогнозування, математична модель.

UDC 617.735-002-079.4-06:616.379-008.64:577.175.14

A. Yu. Venger

PROGNOTIC SIGNIFICANCE OF CHEMOKINE CX3CL1 IN THE PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY IN DIABETES MELLITUS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. The available clinical and experimental evidence indicates the involvement of CX3CL1 (fractalkine) in the pathogenesis of diabetic retinal damage. The potential therapeutic relevance of this molecule warrants further in-depth clinical investigations aimed at evaluating their prognostic significance in diabetic retinopathy.

Aim of the study is to determine the prognostic significance of CX3CL1 chemokine in the development of diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. It is open, single-stage, cohort, non-interventional, case-control, single-center study. The study was conducted in 114 adults (212 eyes) with T2DM (60 men, 54 women, age 62.92 ± 3.90 years, duration of diabetes 14.82 ± 2.45 years, HbA1c content – 9.20 ± 0.83 %). The content of CX3CL1 chemokine in blood serum was determined by ELISA using protocol reagents for determining human fractalkine "RayBio® Human Fractalkine ELISA Kit Protocol" manufactured by "Ray Biotech, Inc" (USA).

Results. Serum CX3CL1 concentration in patients with T2DM significantly increases depending on the stage of DR (P = 0.017). With increasing severity of DR, serum CX3CL1 content significantly increases in men compared to women (P = 0.03) and in older patients (>65 years) (P = 0.02). The mathematical model shows good discriminatory performance (AUC = 0.88; 95 % CI: 0.79–0.94; P < 0.001), with a sensitivity of 100,0 % (95 % CI: 78.1 %–100.0 %) and a specificity of 63.3 % (95 % CI: 49.9 %–75.4 %). Our model shows: an increase in serum CX3CL1 by 0.31 ng/mL is equivalent (in terms of risk) to an increase in diabetes duration by 1 year.

Conclusions. Based on regression analysis, a mathematical model was developed to estimate the risk of progression to proliferative DR in patients with T2DM using CX3CL1 as a predictive factor. The present study expands current knowledge regarding the pathogenesis of DR through the involvement of CX3CL1 and provides further evidence supporting the role of CX3CL1 as a marker of blood-retinal barrier impairment in T2DM.

Keywords: diabetic retinopathy, type 2 diabetes mellitus, CX3CL1, prognosis, mathematical model.

Вступ

Згідно з даними ВООЗ щорічна захворюваність серед дорослих на цукровий діабет (ЦД) становить 8,5 % [1] з пріоритетом на ЦД 2 типу, оскільки хворі на ЦД 2 типу становлять більшу частку пацієнтів з ДР [2]. В Україні кількість пацієнтів з ЦД на 2021 рік становила 2 млн 325 тис осіб [3]. Діабетична ретинопатія (ДР) є одним із найсерйозніших ускладнень ЦД та основною причиною втрати зору та сліпоти у всьому світі. У США приблизно 12 % дорослих з ЦД мають певний рівень порушення зору [4]. ДР є найчастішою причиною нових випадків сліпоти серед дорослих людей у країнах з високим рівнем доходу [5].

Згідно із сучасними дослідженнями ДР є не тільки діабетичним мікросудинним ускладненням [6], а й нейродегенеративним захворюванням. Тому Американська діабетична асоціація (ADA) визначила ДР як тканинно-специфічне нейроваскулярне ускладнення ЦД [2]. Нещодавно було виявлено, що мікроглія відіграє ключову роль у регуляції нервово-судинної одиниці

© А. Ю. Венгер, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

(НСО) ока завдяки CX3CL1 (fractalkin), унікальному протизапальному хемокіну, що експресується нейронами [7]. Вміст CX3CL1 достовірно збільшувався у водянистій волозі у хворих на ЦД. Було виявлено позитивний зв'язок між рівнями CX3CL1 та товщиною центральної макули [8].

Мета – підвищення ефективності діагностики та лікування діабетичних мікросудинних ускладнень через встановлення прогностичної значущості хемокіну CX3CL1 у розвитку та прогресуванні ДР у хворих на ЦД 2 типу.

Завдання дослідження.

1. Дослідити концентрацію CX3CL1 сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу залежно від стадії ДР та модифікуючих чинників (віку, статі, ступеня компенсації діабету).

2. Провести аналіз факторних ознак, пов'язаних із ризиком обтяження ДР, та розробити математичну модель оцінки прогностичної значущості CX3CL1 у розвитку ДР.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було відкритим, одномоментним, когортним, неінтервенційним, за типом «випадок-контроль», одноцентровим. Робота лімітована дослідженням концентрації хемокіну у сироватці крові та не включала водянисту вологу чи склоподібне тіло. Робота була складовою частиною НДР «Оптимізація діагностики, лікування та профілактики розвитку дегенеративних та запальних захворювань органа зору» кафедри офтальмології Одеського національного медичного університету МОЗ України (№ державної реєстрації 0119U003575). Застосовано такі критерії включення пацієнтів у дослідження: громадяни України (українська популяція), інформована згода пацієнта, документальне підтвердження діагнозу ЦД 2 типу, вік від 18 років, відповідність відбору хворих до міжнародного протоколу «Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study standard grading protocol» (ETDRS), дотримання положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008) та Наказу МОЗ України від 18.03.2008 № 142. Нозологічний діагноз ЦД 2 типу встановлювався за МКХ-10 згідно з Наказом МОЗ України від 24.07.2024 № 1300, діагноз ДР – згідно з Наказом МОЗ України № 574 від 05.08.2009.

Загалом дослідження проведено у 114 дорослих осіб (212 очей), хворих на ЦД 2 типу (чоловіків – 60, жінок – 54, середній вік – 62,92 ± 3,90 року (min – 24, max – 83), середній стаж ЦД 14,82 ± 2,45 року (min – 1, max – 38), середній вміст HbA1c – 9,20 ± 0,83 % (min – 5,8, max – 18,4). Пацієнтів з ДР I стадії було 27, з ДР II стадії – 54 та з ДР III стадії – 33. Оскільки лабораторні дослідження обмежували кількість пацієнтів до 82, то методом випадкових вибірок було сформовано відповідну адекватну когорту хворих (157 очей), де ми враховували вік пацієнтів, стать, вміст HbA1c (таблиця 1).

Методи дослідження: 1) загальноприйняті офтальмологічні методи – візометрія, рефрактометрія, офтальмоскопія, біомікроскопія, біометрія, тонометрія, периметрія; 2) спеціальні: оптична когерентна томографія, флуоресцентна ангіографія. Вміст хемокіну CX3CL1 у сироватці крові встановлювали методом ІФА за допомогою протокольних реактивів для визначення фракталкіну людини «RayBio® Human Fractalkine ELISA Kit Protocol» виробника «Ray Biotech, Inc» (США). Обмеження кількості хворих з діабетом та ДР у 82 зумовлено особливостями ELISA аналізу, де контрольні калібрувальні проби та контроль високого та низького рівня становлять 14 проб (у дублікатах), а набори (Kits) розраховані на 96 проб.

Категоріальні кількісні змінні були виражені в абсолютних значеннях, у дійсному відсотку, як середнє значення $\overline{X}$ ± стандартне відхилення (±SD) чи стандартна помилка (±*m*) або як медіана (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}) залежно від того, чи було враховано припущення про нормальність. Розподіл змінних оцінювався за допомогою тесту (критерію) Колмогорова-Смірнова (Kolmogorov–Smirnov test). Порівняння між категоріальними змінними проводилося за допомогою χ^2 або точного тесту (критерію) Фішера (Fisher's tests). Змінні з нормальним розподілом аналізували за допомогою t-тесту (критерію) Стьюдента (Student's t-test) або однофакторного дисперсійного аналізу (One-way ANOVA) з постфакторним тестом (критерієм) Бонферроні (post hoc Bonferroni test), тоді як для порівняння змінних з ненормально розподіленим розподілом використовували U-тест Манна – Уітні (Mann – Whitney U) або тест Краскела – Уолліса (Kruskal – Wallis tests). Постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна (Dunn's tests). Для обчислення відношення шансів (ВШ) із розрахунком 95 % ДІ до та після коригування на потенційні модифікуючі фактори прогресії

Таблиця 1

Характеристика хворих на ЦД 2 типу за статтю, віком, вмістом HbA1c

Показник		Непроліферативна ДР (*n* = 18)	Препроліферативна ДР (*n* = 42)	Проліферативна ДР (*n* = 22)	Рівень статистичної значущості *p*
Вік, роки		64,5(56–70)	66,0(62–70)	63,0(59–70)	0,396
HbA1c, %		9,35(8,3–10,5)	8,5(7,7–9,5)	9,5(8,2–11)	0,125
Стать	Ч	7(38,9 %)	22(52,4 %)	12(54,5 %)	0,558
	Ж	11(61,1 %)	20(47,6 %)	10(45,5 %)	

Примітки: в таблиці представлено середнє значення $\overline{X}$ та стандартне відхилення (±SD) у випадку нормального закону розподілу або медіану (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}) у випадку закону розподілу, відмінного від нормального. Представлено абсолютні значення та розрахункова відносна частота (%) для статі хворих. Для порівняння показників використано критерій Крускала – Уолліса, критерій ^{2}-квадрат, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна або за точним критерієм Фішера з урахуванням поправки Бонферроні.

ДР (вік, стать, термін діабету, ступінь компенсації ЦД, вид антидіабетичної терапії) було проведено однофакторний та багатофакторний логістичний регресійний аналіз. Вірогідність розрахованих моделей регресії оцінювали методом побудови Receiver Operating Characteristic curve (кривої операційних характеристик, або ROC кривої) за Area Under the Curve (площею під кривою, AUC). У всіх випадках двобічне значення $P < 0,05$ вважалося статистично значущим. Для статистичної обробки та аналізу отриманих даних застосовувались програмні пакети MedCalc v. 18.11, EZR v. 1.35, GLZ, Statgraphics 19, SPSS Statistics 25 (IBM).

Результати дослідження та їх обговорення

Показники концентрації CX3CL1 сироватки крові хворих на ЦД 2 типу залежно від стадії ДР представлено в таблиці 2.

Виявлено суттєве вірогідне збільшення концентрації CX3CL1 сироватки крові ($P = 0,017$) у міру переходу від першої (непроліферативної ДР) до третьої (проліферативної) стадії ДР у хворих на ЦД 2 типу. Характер змін вмісту CX3CL1 сироватки крові по ходу прогресії ДР у діабетичних пацієнтів носить лінійний (висхідний) характер.

Кількісні показники вмісту CX3CL1 сироватки крові у пацієнтів із ЦД 2 типу на різних стадіях ДР залежно від модифікуючих факторів (чинників прогресії) представлено в таблиці 3.

Показано вірогідне ($P = 0,03$) збільшення концентрації CX3CL1 сироватки крові у чоловіків, хворих на ЦД 2 типу, зі збільшенням ступеня тяжкості ДР, а також виявлено достовірне ($P = 0,02$) збільшення концентрації CX3CL1 сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу віком більше 65 років зі збільшенням ступеня тяжкості ДР. У хворих віком < 65 років у міру переходу від першої (непроліферативної ДР) до третьої (проліферативної ДР) стадії ДР зміни концентрації CX3CL1 мають характер тенденції ($P = 0,13$).

Таблиця 2

Показники концентрації CX3CL1 сироватки крові у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від стадії діабетичної ретинопатії, нг/мл (*M* ± *m*; 95 % CI)

Показник	Стадія ДР			Рівень значущості відмінності, P
	Непроліферативна ДР	Препроліферативна ДР	Проліферативна ДР	
CX3CL1	*n* = 18 1,82 ± 0,19 1,55–2,10	*n* = 42 2,02 ± 0,13 1,84–2,20	*n* = 22 2,27 ± 0,18 2,02–2,51	$P_{(K-W)} = 0,017$

Примітки: n – кількість пацієнтів, *M* – середнє значення, (±*m*) – стандартна помилка, 95 % CI – 95 % довірчий інтервал, $P_{(K-W)}$ – вірогідність із застосуванням критерію Крускала – Уоліса (K–W) у порівнянні між стадіями ДР.

Таблиця 3

Показники концентрації CX3CL1 сироватки крові у хворих на цукровий діабет 2 типу на різних стадіях ДР залежно від статі, віку, вмісту HbA1c, нг/мл (*M* ± *m*; 95 % CI)

Чинники	Стадія ДР			Рівень значущості відмінності, P
	Непроліферативна ДР	Препроліферативна ДР	Проліферативна ДР	
Ч	*n* = 7 1,70 ± 0,42 1,11 – 2,29	*n* = 22 2,11 ± 0,23 1,77 – 2,44	*n* = 12 2,43 ± 0,31 1,97 – 2,88	$P_{(K-W)} = 0,03$
Ж	*n* = 11 1,90 ± 0,13 1,72–2,08 $P_{(W-M-W)} = 0,42$*	*n* = 20 1,92 ± 0,09 1,78–2,06 $P_{(W-M-W)} = 0,78$*	*n* = 10 2,07 ± 0,13 1,87–2,26 $P_{(W-M-W)} = 0,48$*	$P_{(K-W)} = 0,20$
Вік ≤ 65 років	*n* = 10 1,93 ± 0,31 1,48–2,38	*n* = 15 1,91 ± 0,25 1,54 –2,27	*n* = 14 2,43 ± 0,26 2,05–2,81	$P_{(K-W)} = 0,13$
Вік > 65 років	*n* = 8 1,68 ± 0,22 1,35–2,01 $P_{(W-M-W)} = 0,22$*	*n* = 27 2,08 ± 0,12 1,90–2,26 $P_{(W-M-W)} = 0,26$*	*n* = 8 1,97 ± 0,23 1,65–2,31 $P_{(W-M-W)} = 0,45$*	$P_{(K-W)} = 0,02$
HbA1c ≤ 8,0 %	*n* = 4 1,72 ± 0,58 0,86–2,57	*n* = 15 1,83 ± 0,29 1,38–2,27	*n* = 5 3,04 ± 0,52 2,27–3,81	$P_{(K-W)} = 0,23$
HbA1c > 8,0 %	*n* = 14 1,86 ± 0,16 1,62–2,09 $P_{(W-M-W)} = 0,66$*	*n* = 27 2,13 ± 0,12 1,96–2,30 $P_{(W-M-W)} = 0,12$*	*n* = 17 2,04 ± 0,15 1,83–2,25 $P_{(W-M-W)} = 0,63$*	$P_{(K-W)} = 0,06$

Примітки: n – кількість пацієнтів, *M* – середнє значення, (±*m*) – стандартна помилка, 95 % CI – 95 % довірчий інтервал, Ч – чоловіки, Ж – жінки, HbA1c – глікований гемоглобін, $P_{(K-W)}$ – вірогідність із застосуванням критерію Крускала – Уоліса (K–W) у порівнянні між стадіями ДР, $P_{(W-M-W)}$ – вірогідність із застосуванням критерію Уілкоксона-Мана-Уітні (W-M-W) (*) – у порівнянні за статтю, віком та ступенем компенсації діабету на різних стадіях діабетичної ретинопатії.

Констатовано практично вірогідне (P = 0,06) збільшення концентрації CX3CL1 сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу у разі вмісту HbA1c більше 8 % зі збільшенням ступеня тяжкості ДР. У порівнянні концентрації CX3CL1 сироватки крові у цих хворих між собою за стадіями ДР знайдено тенденцію (P = 0,12) до збільшення концентрації CX3CL1 сироватки на препроліферативній стадії ДР у разі декомпенсації діабету.

Для визначення сукупності ознак, пов'язаних із ризиком прогресування ДР, було проведено відбір показників, значимо асоційованих із результуючою ознакою (тяжкою seu проліферативною ДР). Для відбору було застосовано метод Stepwise – покрокове включення/виключення факторних ознак (із порогом включення $p < 0,05$ – вірогідні зміни та порогом виключення p>0,1 – тенденція). Під час аналітичного розгляду було виділено 2 ознаки: стаж діабету та вміст CX3CL1 сироватки крові.

У таблиці 4 представлено результати багатофакторного аналізу.

Показано, що у разі стандартизації за рівнем CX3CL1 зі збільшенням стажу діабету ризик обтяження ДР (настання проліферативної ДР) вірогідно зростає ($p < 0,001$, ВШ = 1,30(95 % ДІ 1,15–1,48)) на кожен 1 рік стажу, de facto у 1,3 раза. При цьому показано вірогідне зростання ($p = 0,022$) ризику обтяження ДР у разі збільшення концентрації CX3CL1 (ВШ = 2,29(95 % ДІ 1,13 – 4,66)) на кожен 1 нг/мл зростання (відповідно у разі стандартизації за стажем діабету), de facto у 2,3 раза. Можна навести таке порівняння: підвищення вмісту CX3CL1 сироватки крові на 0,31 нг/мл еквівалентне (за ризиком) збільшенню стажу діабету на 1 рік.

На рисунку 1 наведено ROC-криву операційних характеристик моделі.

Площа під кривою операційних характеристик моделі AUC = 0,88(95 % ДІ 0,79–0,94), що свідчить про сильний зв'язок ризику настання проліферативної стадії ДР зі стажем діабету та рівнем CX3CL1 сироватки крові хворого. У разі вибору критичного порогу моделі за Youden Index її чутливість становить 100 % (95 % ДІ 78,1 % – 100 %), а специфічність – 63,3 % (95 % ВІ 49,9 %–75,4 %).

Отримана двофакторна модель може бути представлена формулою:

$$Y = 1/\left(1+\exp\left(-\left(0,26*X1+0,83*X2-7,41\right)\right)\right),$$

де Y – оцінка ризику високого ступеня ДР; $X1$ – стаж, роки; $X2$ – значення концентрації CX3CL1 у сироватці крові пацієнта, нг/мл.

Таблиця 4

Двофакторна модель логістичної регресії прогнозу ризику обтяження ДР у хворих на ЦД 2 типу з урахуванням концентрації CX3CL1 сироватки крові

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, b ± m	Рівень значимості відмінності ВШ від 1, *p*	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95 % ДІ)
Стаж діабету, на рік	0,26 ± 0,06	**< 0,001**	1,30(1,15 – 1,48)
CX3CL1, на 1 ng/ml	0,83 ± 0,36	= 0,022	2,29(1,13 – 4,66)

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал.

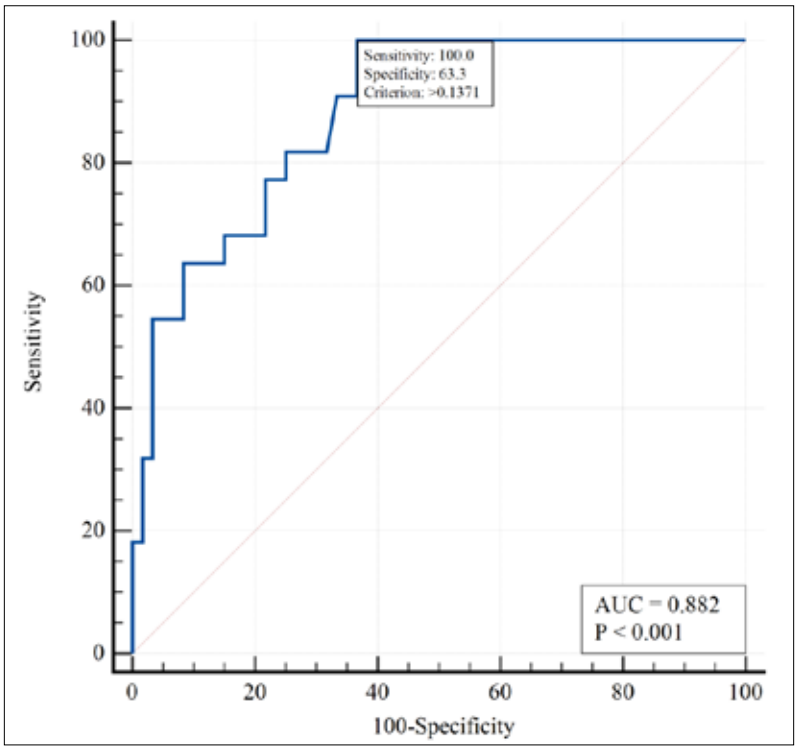


Рис. 1. ROC-крива двофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику обтяження ДР (критичне значення критерію указане за Youden Index)

Оптимальний поріг прийняття рішення визначається за максимізацією *Y*ouden Index моделі і дорівнює *Y*crit = 0,137: при розрахованому для пацієнта значенні *Y* > *Y*crit результат тесту позитивний і прогнозується високий ризик прогресування ДР до проліферативної стадії, у іншому випадку пацієнт залишається на 1-й або 2-й стадії ДР.

Дані літератури свідчать, що підсилення сигнального шляху CX3CL1 через його рецептор CX3CR1 може зменшити нейрозапалення шляхом послаблення активації мікроглії у разі експериментальної ДР [9]. А введення рекомбінантного CX3CL1 у моделі ДР мишам із CX3CL1-нокаутом зменшує у сітківці активацію мікроглії, периваскулярну кластеризацію та відкладення фібриногену і проникність судин [10], припускаючи потенційну терапевтичну роль CX3CL1 у лікуванні пошкодження сітківки та запобіганні опосередкованому мікроглією запаленню та нейродегенерації.

Загалом, CX3CL1 є багатообіцяючим терапевтичним засобом завдяки широкому діапазону ефектів, включаючи модуляцію мікроглії, зменшення нейродегенерації та пошкодження судин ще на початку розвитку діабету. Збільшення експресії sCX3CL1 може допомогти підтримувати щільність нейронів, зберегти синаптичну цілісність зорового нерва, встановити гомеостатичний імунний профіль у сітківці та підвищити гостроту зору в моделях ДР [11].

Результати власних досліджень розширюють розуміння патогенетичних процесів, що ініціюють ДР, припускаючи, що застосування CX3CL1 у терапії ДР може покращити функціональний стан НСО [12], а майбутні дослідження з використанням, зокрема, рекомбінантного аденоасоційованого вірусу rAAV-sCX3CL1, є досяжними [11; 13; 14; 15].

Висновки

1. Концентрація CX3CL1 сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу вірогідно збільшується залежно від стадії ДР (P = 0,017). Зі збільшенням ступеня тяжкості ДР вміст CX3CL1 сироватки крові достовірно зростає у чоловіків порівняно із жінками (P = 0,03) та у пацієнтів старшого віку (P = 0,02).

2. Розроблена модель логістичної регресії прогнозування ризику обтяження ДР актуальна (AUC = 0,88(95 % ДІ 0,79 – 0,94)), має чутливість 100 % (95 % ДІ 78,1 %–100 %) та специфічність 63,3 % (95 % ДІ 49,9 %–75,4 %).

REFERENCES

1. WHO Diabetes. 14.11.2024. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.
2. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Diabetic retinopathy preferred practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127(1):66–145. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.025.
3. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914061.
4. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Coexisting Conditions and Complications, 2024. Accessed 2 August 2025. Available from: https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html.
5. Kalyani RR, Neumiller JJ, Maruthur NM, Wexler DJ. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes in adults: a review. *JAMA.* 2025;334(11):984–1002. doi: 10.1001/jama.2025.5956.
6. Kyryliuk M, Ishchenko V. Pathogenesis of diabetic retinopathy: a literature review. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY* (in Ukrainian). 2019;15(7):567–575. doi.org/10.22141/2224-0721.15.7.2019.186061.
7. Szukiewicz D. CX3CL1 (Fractalkine)-CX3CR1 Axis in Inflammation-Induced Angiogenesis and Tumorigenesis. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 25;25(9):4679. doi: 10.3390/ijms25094679.
8. Mastropasqua R, D'Aloisio R, Di Nicola M, et al. Relationship between aqueous humor cytokine level changes and retinal vascular changes after intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Scientific Reports.* 2018;8:16548(1–9). doi: 10.1038/s41598-018-35036-9.
9. Jiang M, Xie H, Zhang C, et al. Enhancing fractalkine/CX3CR1 signalling pathway can reduce neuroinflammation by attenuating microglia activation in experimental diabetic retinopathy. *J Cell Mol Med.* 2022;26(4):1229–1244. doi: 10.1111/jcmm.17179.
10. Mendiola AS, Garza R, Cardona SM, et al. Fractalkine signaling attenuates perivascular clustering of microglia and fibrinogen leakage during systemic inflammation in mouse models of diabetic retinopathy. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:303. doi: 10.3389/fncel.2016.00303.
11. Rodriguez D, Church KA, Pietramale AN, et al. Fractalkine isoforms differentially regulate microglia-mediated inflammation and enhance visual function in the diabetic retina. *J Neuroinflammation*. 2024;21(1):42. https://doi.org/10.1186/s12974-023-02983-8.
12. Mills SA, Jobling AI, Dixon MA, et al. Fractalkine-induced microglial vasoregulation occurs within the retina and is altered early in diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(51). doi: 10.1073/ pnas.2112561118.
13. Cardona SM, Mendiola AS, Yang YC, Adkins SL, Torres V, Cardona AE. Disruption of fractalkine signaling leads to microglial activation and neuronal damage in the diabetic retina. *ASN Neuro.* Oct 2015;7(5):1759091415608204. doi: 10.1177/1759091415608204.
14. Church KA, Rodriguez D, Vanegas D, et al. Models of microglia depletion and replenishment elicit protective effects to alleviate vascular and neuronal damage in the diabetic murine retina. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):300. doi: 10.1186/s12974-022-02659-9.
15. Sarker B, Cardona SM, Church KA, et al. Defibrinogenation ameliorates retinal microgliosis and inflammation in A CX3CR1-independent manner. *ASN Neuro.* Oct 2022;14:17590914221131446. doi: 10.1177/17590914221131446.

Надійшла до редакції 03.02.2026 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування midorinome01@gmail.com

UDC 616.31-053.2:575.174.015.3
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-10

V. V. Horokhovskyi[1] *https://orcid.org/0000-0003-2136-3946*
O. V. Dienha[2] *https://orcid.org/0000-0002-8630-9943*
S. A. Shnaider[1] *https://orcid.org/0000-0001-8857-5826*

INVESTIGATION OF AMELX rs17878486 AND DSPP c.49C>T GENETIC POLYMORPHISMS AS POTENTIAL MARKERS OF THE DEVELOPMENT OF ENAMEL HYPOPLASIA IN CHILDREN

[1] Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine
[2] State Institution "Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine

UDC 616.31-053.2:575.174.015.3

V. V. Horokhovskyi[1], **O. V. Dienha**[2], **S. A. Shnaider**[1]

INVESTIGATION OF AMELX rs17878486 AND DSPP c.49C>T GENETIC POLYMORPHISMS AS POTENTIAL MARKERS OF THE DEVELOPMENT OF ENAMEL HYPOPLASIA IN CHILDREN

[1] *Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*
[2] *State Institution "Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine*

Enamel hypoplasia is a multifactorial disorder of amelogenesis associated with genetic variants.

The aim of the study was to evaluate the association of AMELX rs17878486 and DSPP c.49C>T with enamel hypoplasia in children.

Materials and Methods. Twenty-three children aged 6–8 years were examined: 14 with enamel hypoplasia and 9 without enamel hypoplasia. Genotyping was performed using real-time PCR.

Results. The C allele of AMELX rs17878486 was more frequent in children with enamel hypoplasia; however, the association was not statistically significant. No statistically significant association between DSPP c.49C>T and enamel hypoplasia was found.

Conclusions. For AMELX rs17878486, a trend toward a higher frequency of the allele C was observed in children with enamel hypoplasia, which requires confirmation in a larger sample; for DSPP c.49C>T, no statistically significant association was found.

Keywords: enamel hypoplasia, AMELX rs17878486, DSPP c.49C>T, genetic polymorphisms, children.

УДК 616.31-053.2:575.174.015.3

В. В. Гороховський[1], **О. В. Дєньга**[2], **С. А. Шнайдер**[1]

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ AMELX rs17878486 ТА DSPP c.49C>T ЯК МОЖЛИВИХ МАРКЕРІВ РОЗВИТКУ ГІПОПЛАЗІЇ ЕМАЛІ У ДІТЕЙ

[1] *Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*
[2] *Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна*

Гіпоплазія емалі є мультифакторним порушенням амелогенезу, пов'язаним із генетичними варіаціями. Мета дослідження – оцінити асоціацію AMELX rs17878486 та DSPP c.49C>T з гіпоплазією емалі у дітей.

Обстежено 23 дитини віком 6–8 років: 14 з гіпоплазією та 9 без патології. Генотипування проводили методом ПЛР у реальному часі. У разі гіпоплазії частіше виявляли алель С AMELX rs17878486, проте асоціація не була статистично значущою. Для DSPP c.49C>T статистично значущої асоціації з гіпоплазією не встановлено. Для AMELX rs17878486 виявлено тенденцію до більшої частоти алеля С у дітей з гіпоплазією емалі, яка потребує підтвердження на більшій вибірці; для DSPP c.49C>T статистично значущої асоціації не встановлено.

Ключові слова: гіпоплазія, генетичні поліморфізми AMELX rs17878486 та DSPP c.49C>T, діти.

Introduction

Enamel hypoplasia is a disorder of enamel formation. It develops during the period of active secretion of the enamel matrix by ameloblasts. The etiology of enamel hypoplasia is multifactorial and includes genetic, systemic, and exogenous factors. Systemic causes include calcium, phosphorus, and vitamin D deficiency, intrauterine pathology, preterm birth, low birth weight, as well as infectious diseases accompanied by fever during the period of tooth formation [1; 2]. Toxic exposures, including excessive fluoride intake, as well as local injury or inflammation in the area of the tooth germ, also play an additional role [1; 3].

A separate and fundamentally important group of causes comprises genetically determined disorders of amelogenesis. Congenital defects in genes that regulate ameloblast function and the synthesis of enamel matrix proteins lead to hypoplasia even in the absence of concomitant factors [4; 5]. It is at this level that the link between genetic variations and morphological enamel defects is established.

The AMELX gene encodes amelogenin, the major structural protein of the organic enamel matrix, which plays a key role in regulating the growth, orientation, and aggregation of hydroxyapatite crystals [5–7]. Impaired

© V. V. Horokhovskyi, O. V. Dienha, S. A. Shnaider, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

expression or structure of amelogenin leads to defects in the secretory stage of amelogenesis, directly resulting in a reduced amount of enamel formed [5; 6]. AMELX mutations are associated in a substantial proportion of cases with a hypoplastic or combined hypoplastic-hypomineralized phenotype [7; 8]. The T allele and TT genotype of rs17878486 are associated with developmental defects of the enamel of primary teeth [9]. AMELX rs17878486 affects not only enamel formation but also its resistance to demineralization [10]. Recent genotype-phenotype studies have shown that both coding and intronic AMELX variants can disrupt splicing and mRNA stability, resulting in amelogenin deficiency and the formation of thin, fragmented, or unevenly formed enamel [8]. Thus, AMELX is one of the key genes involved in enamel formation, and its variants are considered among the major genetic determinants of enamel hypoplasia in humans [5; 6; 11].

The DSPP gene encodes dentin sialophosphoprotein, which is a precursor of two major non-collagenous dentin proteins, dentin sialoprotein (DSP) and dentin phosphoprotein (DPP), which determine the mineralization, organization, and mechanical properties of dentin [12; 13]. Pathogenic DSPP variants are the main cause of dentin dysplasia and are associated with structural instability of the tooth crown [12–14]. Although DSPP is predominantly expressed in odontoblasts, studies have demonstrated its involvement in the formation of the dentin-enamel junction [15]. Enamel defects, including areas of hypoplasia and abnormalities of the superficial enamel structure, have been described in carriers of DSPP mutations, suggesting a possible indirect effect of this gene on enamel formation through altered dentin support and tissue interactions [15]. The role of DSPP in the development of enamel hypoplasia is considered to be modifying and is manifested predominantly within disorders of the enamel-dentin complex [12; 15].

The selection of the single-nucleotide polymorphisms AMELX rs17878486 (T>C) and DSPP c.49C>T for this study was based on evidence of their association with disorders of tooth hard tissue formation.

Thus, AMELX rs17878486 and DSPP c.49C>T were selected as candidate single-nucleotide polymorphisms to assess their potential role as genetic markers of the risk of enamel hypoplasia in children.

Aim of the study – to evaluate the association of the single-nucleotide polymorphisms AMELX rs17878486 and DSPP c.49C>T with enamel hypoplasia in children.

Materials and Methods

The study was conducted as a pilot study. A total of 23 children aged 6–8 years were included in the study and divided into two groups: a normal group and a pathology group. The pathology group included 14 children with delayed tooth eruption and clinically confirmed enamel hypoplasia of varying severity. The normal group included 9 children without signs of impaired enamel formation. The condition of the hard tissues of the teeth was assessed during a clinical dental examination. Developmental enamel defects were recorded using the DDE (Developmental Defects of Enamel) index according to the FDI criteria. The permanent first molars and incisors were assessed. Enamel hypoplasia was diagnosed based on the presence of quantitative enamel defects and differentiated from molar-incisor hypomineralization (MIH) and fluorosis.

The study was approved by the Commission on Ethical Issues and Biomedical Ethics of Odesa National Medical University (Protocol No. 10 dated November 18, 2019) and was conducted with the written consent of the participants and in accordance with the bioethical principles set forth in the Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" and the "Universal Declaration on Bioethics and Human Rights" (UNESCO).

Buccal epithelial samples were collected using sterile swabs. Genomic DNA was extracted using a modified method with Chelex. The concentration of the obtained DNA was 50 ng/μL. Polymerase chain reaction was performed in a total volume of 20 μL, with 2.5 μL of DNA-containing supernatant added.

Genotyping of the AMELX rs17878486 and DSPP c.49C>T polymorphisms was performed by PCR with real-time detection of amplification products and melting curve analysis. Amplification was performed using a DT-Lite real-time PCR detection amplifier (DNA-Technology LLC). Fluorescence signal acquisition and interpretation of the melting curves were performed automatically using the instrument's built-in software.

The conformity of genotype distributions to Hardy–Weinberg equilibrium was assessed using the χ^2 test. Fisher's exact test was used to compare genotype and allele frequencies between the groups. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Statistical analysis was performed in the R environment (version 4.5.1) using the epitools package.

Research results and their discussion

Table 1 presents the distribution of genotypes of the AMELX rs17878486 and DSPP c.49C>T polymorphisms in the normal and pathology groups. For the AMELX rs17878486 polymorphism, the frequency of the C allele was 53.6 % in the enamel hypoplasia group and 27.8 % in the normal group. For DSPP c.49C>T, the frequency of the T allele was 25.0 % and 11.1 %, respectively.

Table 2 presents the results of the analysis of the association between the AMELX rs17878486 polymorphism and enamel hypoplasia under different genetic models. No statistically significant association between AMELX rs17878486 and the presence of enamel hypoplasia was identified in any of the analyzed models. In most models, the OR values for the C allele were greater than 1; however, the 95 % confidence intervals were wide and included 1.

Table 3 presents the results of the analysis of the association between the DSPP c.49C>T polymorphism and enamel hypoplasia under different genetic models. For the DSPP c.49C>T polymorphism, no statistically significant association with enamel hypoplasia was identified under any of the analyzed inheritance models ($p>0.05$). The wide confidence intervals indicate substantial uncertainty in the estimated effects. Overall, the DSPP c.49C>T polymorphism was not statistically significantly associated with enamel hypoplasia in the study sample.

Table 1

Frequencies of genotype distribution in different groups of study participants

Gene	Polymorphic variants	Normal N	Normal %	Hypoplasia N	Hypoplasia %
AMELX: T>C [rs17878486]	TT TC CC	4 5 0	44.4 55.6 0	3 7 4	21.4 50 28.6
DSPP: C>T [c.49]	CC TC TT	7 2 0	77.8 22.2 0	8 5 1	57.2 35.7 7.1

Table 2

Distribution of polymorphic variants of the AMELX: T>C [rs17878486] gene

Model	Polymorphic variants	Statistical analysis results			
		c	OR	95 % CI	p
Additive model	TT TC CC	3.161	0.341	0.055–2.131	0.075
			0.800	0.149–4.297	
			8.143	0.387–172.070	
Recessive model	CC TT+TC	1.442	8.143	0.387–172.070	0.230
			0.123	0.006–2.595	
Dominant model	TT TC+CC	0.449	0.341	0.055–2.131	0.480
			2.933	0.469–18.334	
Overdominant model	TT+CC TC	0.000	1.250	0.233–6.715	1.000
			0.800	0.149–4.297	
Multiplicative model	T C	2.010	0.333	0.094–1.188	0.156
			3.000	0.842–10.693	

Note: c – logarithm of the odds ratio (logOR); OR – odds ratio for the respective genotypes; 95 % CI – 95 % confidence interval; p – statistical significance level.

Table 3

Distribution of polymorphic variants of the DSPP c.49C>T gene

Model	Polymorphic variants	Statistical analysis results			
		c	OR	95 % CI	p
Additive model	CC CT TT	1.300	0.381	0.057–2.534	0.254
			1.944	0.287–13.188	
			2.111	0.077–57.613	
Recessive model	TT CC+CT	0.000	2.111	0.077–57.613	1.000
			0.474	0.395–17.459	
Dominant model	CC CT+TT	0.320	0.381	0.057–2.534	0.572
			2.625	0.395–17.459	
Overdominant model	CC+TT CT	0.049	0.514	0.076–3.488	0.824
			1.944	0.287–13.188	
Multiplicative model	C T	0.605	0.375	0.068–2.054	0.437
			2.667	0.487–14.609	

Note: Abbreviations are as defined in Table 2.

In this study, the associations of the AMELX rs17878486 and DSPP c.49C>T polymorphisms with enamel hypoplasia in children were analyzed. For AMELX rs17878486, a higher frequency of the C allele was observed in children with enamel hypoplasia compared with the normal group. None of the genetic models examined demonstrated a statistically significant association. The wide confidence intervals indicate substantial uncertainty in the estimates, which may be attributable to the limited sample size. Given the pilot nature of the study and the absence of statistically significant associations, the findings should be considered preliminary.

For the DSPP c.49C>T polymorphism, no statistically significant association with enamel hypoplasia was established. The wide confidence intervals do not allow a definitive conclusion to be drawn regarding the possible effect of this variant in the study sample.

Overall, the findings are consistent with the current concept that enamel hypoplasia results from disturbances in genes that directly control the enamel matrix, primarily AMELX, whereas dentin-related genes, including DSPP, may affect the phenotype indirectly through the condition of the dentin-enamel complex. This highlights the need for further studies involving larger samples and a broader range of single-nucleotide polymorphisms.

The main limitation of the study is the small sample size, which reduces the statistical power of

the analysis and results in wide confidence intervals for the estimated effects. Therefore, the findings are preliminary and require confirmation in larger independent samples.

Conclusions

1. In children with enamel hypoplasia, a tendency toward a higher frequency of the C allele of the AMELX rs17878486 polymorphism was observed compared with the normal group; however, no statistically significant association was established.

2. No statistically significant association between the DSPP c.49C>T polymorphism and enamel hypoplasia was established in the study sample.

3. The limited sample size reduces the statistical power of the analysis, necessitating further studies in larger cohorts to clarify the possible role of the studied polymorphisms in the development of enamel hypoplasia.

REFERENCES

1. Mubaraki SA. Hypoplasia resulting from nutritional deficiency: a case report. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2019;12(6):573–576. doi: https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1700.
2. Janny F. Enamel hypoplasia: causes, diagnosis and management. *J Dent Pathol Med*. 2024;8:238. doi: https://doi.org/10.4172/jdpm.1000238.
3. dos Santos Júnior M, Martins VS, Sobral APT, et al. Enamel hypoplasia: a defect in the organic matrix. *Res Soc Dev*. 2024;13(10):e92131047067. doi: https://doi.org/10.33448/rsd-v13i10.47067.
4. Rokade R, Kulkarni A, Birangane RS, Lahane S, Karkade A, Chitgupkar J. Enamel hypoplasia – a clinical review. *Dent J Indira Gandhi Inst Med Sci*. 2023;2:109–115. doi: https://doi.org/10.25259/DJIGIMS_7_2023.
5. Wright JT, Carrion IA, Morris C. The molecular basis of hereditary enamel defects in humans. *J Dent Res*. 2015;94(1):52–61. doi: https://doi.org/10.1177/0022034514556708.
6. Wright JT. Enamel phenotypes: genetic and environmental determinants. *Genes (Basel)*. 2023;14(3):545. doi: https://doi.org/10.3390/genes14030545.
7. Wang SK, Zhang H, Lin HC, et al. AMELX mutations and genotype-phenotype correlation in X-linked amelogenesis imperfecta. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):6132. doi: https://doi.org/10.3390/ijms25116132.
8. Leban T, Trebušak Podkrajšek K, Kovač J, Fidler A, Pavlič A. An intron c.103-3T>C variant of the AMELX gene causes combined hypomineralized and hypoplastic type of amelogenesis imperfecta: case series and review of the literature. *Genes (Basel)*. 2022;13(7):1272. doi: https://doi.org/10.3390/genes13071272.
9. Gerreth K, Zaorska K, Zabel M, Nowicki M, Borysewicz-Lewicka M. Significance of genetic variations in developmental enamel defects of primary dentition in Polish children. *Clin Oral Investig*. 2018;22(1):321–329. doi: https://doi.org/10.1007/s00784-017-2115-1.
10. Gachova D, Lipovy B, Deissova T, Izakovicova Holla L, Danek Z, Borilova Linhartova P. Polymorphisms in genes expressed during amelogenesis and their association with dental caries: a case-control study. *Clin Oral Investig*. 2023;27(4):1681–1695. doi: https://doi.org/10.1007/s00784-022-04794-2.
11. Jeremias F, Koruyucu M, Küchler EC, et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol*. 2013;58(10):1434–1442. doi: https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.05.005.
12. Xue Q, Wu Z, Zhao Y, Wei X, Hu M. Progress in the pathogenic mechanism, histological characteristics of hereditary dentine disorders and clinical management strategies. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1474966. doi: https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1474966.
13. Hassib NF, Mehrez M, Mostafa MI, Abdel-Hamid MS. Isolated dentinogenesis imperfecta: novel DSPP variants and insights on genetic counselling. *Clin Oral Investig*. 2024;28(5):254. doi: https://doi.org/10.1007/s00784-024-05636-z.
14. Liang T, Smith CE, Hu Y, et al. DSP and DPP are dispensable for initiation of dentin and enamel mineralization but critical for circumpulpal dentin mineralization. *Sci Rep*. 2025;15(1):24913. doi: https://doi.org/10.1038/s41598-025-09743-z.
15. Wang SK, Chan HC, Rajderkar S, et al. Enamel malformations associated with a defined dentin sialophosphoprotein mutation in two families. *Eur J Oral Sci*. 2011;119(Suppl 1):158–167. doi: https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2011.00874.x

Надійшла до редакції 12.01.2026 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування gorohovskiyvv@ukr.net

UDC 618.3-06:616.155.194-08:618.5-005.1
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-11

S. P. Posokhova[1, 2] *https://orcid.org/0000-0003-2137-0900*
O. Yu. Kucherenko[1, 2] *https://orcid.org/0009-0006-1022-9644*
D. Yu. Parubina[1] *https://orcid.org/0000-0002-8289-1673*

EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANT WOMEN AT RISK OF OBSTETRIC HEMORRHAGE

[1]Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine
[2]Odesa Regional Perinatal Center, Municipal Non-Profit Enterprise "Odesa Regional Clinical Hospital" of the Odesa Regional Council, Odesa, Ukraine

UDC 618.3-06:616.155.194-08:618.5-005.1

S. P. Posokhova[1, 2], O. Yu. Kucherenko[1, 2], D. Yu. Parubina[1]

EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANT WOMEN AT RISK OF OBSTETRIC HEMORRHAGE

[1]Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine
[2]Odesa Regional Perinatal Center, Municipal Non-Profit Enterprise "Odesa Regional Clinical Hospital" of the Odesa Regional Council, Odesa, Ukraine

Introduction. Iron deficiency anemia (IDA) complicates approximately 30–60 % of pregnancies worldwide. Maternal consequences of IDA include preterm birth, placental abruption, preeclampsia, and cesarean section.

The aim of the work is to evaluate the efficacy of parenteral therapy for moderate and severe iron deficiency anemia in pregnant women at high risk for obstetric hemorrhage.

Materials and methods. We conducted a prospective study to evaluate the effectiveness of treatment for moderate and severe IDA in 34 pregnant women at 28–30 weeks of gestation. A single dose of 500 mg of iron was administered 2–3 times in total. Control laboratory analyses were performed after 8, 14, and 21 days.

Results. Group I consisted of 12(35.3 %) women with severe anemia, while Group II included 22(64.7 %) pregnant women with moderate anemia. The obstetric history was complicated by uterine scars after cesarean section in 26(76.5 %) pregnant women; 16(72.7 %) had placenta previa, including 8(36.4 %) with placenta accreta. Following treatment with intravenous iron preparations, restoration of iron stores and an increase in hemoglobin levels began within 7–10 days, and by 3 weeks, hemoglobin, ferritin, and serum iron levels had reached values favorable for safe delivery. Among these women, hysterectomy was performed in only 5(14.7 %) cases, and blood transfusion was required in 3(8.8 %) cases.

Conclusions. Thus, effective interventions, including treatment of anemia before childbirth, made it possible to preserve reproductive function in 88 % of women at high obstetric risk. Treatment of anemia in pregnant women at high risk for massive obstetric hemorrhage with parenteral iron preparations effectively increased hemoglobin and ferritin levels 2–3 weeks after the last administration of the drug and may be recommended for use in practical obstetrics.

Keywords: iron deficiency anemia in pregnancy, complications, bleeding, mode of delivery, iron preparations.

УДК 618.3-06:616.155.194-08:618.5-005.1

С. П. Посохова[1, 2], О. Ю. Кучеренко[1, 2], Д. Ю. Парубіна[1]

ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ ГРУПИ РИЗИКУ АКУШЕРСЬКИХ КРОВОТЕЧ

[1] Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
[2] Одеський обласний перинатальний центр, Комунальне некомерційне підприємство «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради, Одеса, Україна

Анемія є глобальною проблемою охорони здоров'я та ускладнює до 60 % вагітностей. Своєчасна діагностика та корекція мають велике значення для покращення перинатальних наслідків. У роботі досліджено ефективність парентеральної терапії залізодефіцитної анемії середнього та тяжкого ступенів у 34 вагітних (28–30 тиж. гестації). Усі пацієнтки з групи високого ризику щодо акушерської кровотечі з огляду на ускладнення вагітності (передлежання плаценти, placenta accreta) та обтяжений акушерський анамнез (рубці на матці після оперативних утручань). Внутрішньовенні препарати заліза ефективно підвищили рівень гемоглобіну, феритину через 2–3 тижні, що дозволяє рекомендувати метод для практичного акушерства. Адже завдяки ефективному лікуванню збережено репродуктивну функцію у 88 % жінок з групи високого акушерського ризику.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія вагітних, ускладнення, кровотечі, метод розродження, препарати заліза.

© S. P. Posokhova, O. Yu. Kucherenko, D. Yu. Parubina, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Introduction

Anemia is a global public health problem. The World Health Assembly endorsed a global nutrition target of a 50 % reduction in anemia among women of reproductive age by 2025 [1]. The World Health Organization (WHO) estimated the global burden of anemia-related deaths among women of reproductive age at approximately 16.800–28.000 deaths per year [2].

Iron deficiency anemia (IDA) complicates approximately 30–60 % of pregnancies worldwide. The proportion of pregnancy- and childbirth-related mortality attributable to iron deficiency anemia is unknown [3; 4].

It is known that isolated iron deficiency (iron deficiency without anemia, referred to as latent iron deficiency) and IDA in pregnant women increase maternal morbidity and mortality. Maternal consequences of IDA include impaired thyroid function, preterm birth (OR 1.54; 95 % CI, 1.36–1.76), placental abruption, preeclampsia, eclampsia, and cesarean section (OR 1.30; 95 % CI, 1.13–1.49) [5]. Maternal IDA is associated with an increased risk of postpartum depression, reduced quality of life, severe postpartum hemorrhage, maternal shock, more frequent admission of mothers to intensive care units, hysterectomy, antenatal and postpartum maternal sepsis, the need for blood transfusion (OR 5.48; 95 % CI, 4.57–6.58), poor wound healing, heart failure, and even maternal death (OR 2.36; 95 % CI, 1.60) [6–10].

During pregnancy, plasma volume increases by approximately 40–50 %, whereas red blood cell mass increases by only 15–25 %. This expected physiological change is reflected in a decrease in hemoglobin and hematocrit levels. Fetal growth and placental requirements result in a threefold increase in iron requirements during the second and third trimesters [9–11]. Despite physiological amenorrhea during pregnancy and increased iron absorption, most pregnant women cannot maintain adequate stores of this micronutrient without additional supplementation, particularly during the second and third trimesters.

During pregnancy, IDA is associated with adverse effects on fetal nervous system development, including an increased risk of autism spectrum disorders, intellectual disability, attention-deficit/hyperactivity disorder, and other persistent psychosocial dysfunctions in offspring [12–14]. To meet the increasing need for iron for fetal development and during lactation, an additional amount of exogenous iron is required. Overall, approximately 1000 mg of iron is lost during pregnancy and lactation. As a result, pregnant women should consume 27 mg of iron daily. During lactation, a daily intake of 10 mg of iron is required [10–13].

Severe iron deficiency is defined as a serum ferritin level below 20–30 ng/mL, while mild or moderate iron deficiency is defined as a level below 70–100 ng/mL. Ferritin levels are used as a reserve marker for identification. Ferritin is a soluble iron depot required for normal erythrocyte formation. One ferritin molecule can bind up to 4500 iron atoms in the form of a hydroxide and phosphate complex. At the same time, it protects the body from the toxic effects of iron by storing it in the oxidized trivalent state, which is unable to catalyze free radical production. Ferritin is present in small amounts in the blood serum, where it enters as a result of active secretion and cell destruction, and its concentration allows assessment of iron stores in the body [14; 15].

Oral iron is poorly tolerated by pregnant women, and there is increasing evidence supporting the greater efficacy and reduced adverse effects of intravenous iron preparations. Parenteral administration of iron preparations has been safe and effective in numerous studies involving pregnant women.

Recently, new type II and type III iron complexes have been developed that can be used for rapid replenishment of iron stores. Parenteral administration of iron preparations continues to be underutilized due to concerns regarding the acceptability of previous intravenous iron preparations, despite the growing body of evidence supporting the safety of newer preparations in pregnant women [14].

The FER-ASAP study included pregnant women with IDA, and the results demonstrated the superiority of intravenous iron preparations over oral preparations in terms of hemoglobin concentration, which was maintained for more than 6 weeks. Thus, hemoglobin levels increased in women with mild, moderate, and severe IDA and in women with iron deficiency alone 2–3 weeks after infusion ($p < 0.01$ for all). No serious adverse effects were reported; minor transient adverse reactions (including local skin irritation, nausea, and headache) were recorded in only 11 % of women. No adverse effects on the fetus or newborn were observed [15].

Compared with oral iron preparations, parenteral administration demonstrates a significant reduction in the severity of IDA during pregnancy and the postpartum period, provides a more rapid increase in hemoglobin concentration, safely corrects iron deficiency in pregnant women, and does not cause hemoconcentration. Such an approach is more likely to prevent adverse maternal outcomes and minimize the development of adverse reactions. In addition, numerous clinical trials have shown that parenteral administration of iron preparations is safe during the second and third trimesters of pregnancy [16–19]. At the same time, the need for such correction is increasing substantially because, according to current studies, prolonged exposure to an armed conflict zone has led to an increase in the incidence of extragenital pathology and bleeding in pregnant women due to severe psychological and social stress [20]. Parenteral iron therapy has made a significant contribution to the treatment of IDA in pregnant women.

Aim of the study – to evaluate the effectiveness of parenteral therapy for moderate and severe iron deficiency anemia in pregnant women at high risk of obstetric hemorrhage.

Materials and Methods

A prospective study was conducted to evaluate the effectiveness of treatment of moderate and severe IDA in 34 pregnant women at 28–30 weeks of gestation using parenteral iron preparations. The control group included 50 women at 28–32 weeks of gestation without signs of anemia at the time of enrollment and throughout the entire observation period. Group I consisted of 12 women with severe anemia, and Group II included 22 pregnant women with moderate anemia. The diagnosis of iron deficiency was established and confirmed by appropriate laboratory tests (determination of plasma ferritin levels, serum iron, hemoglobin, hematocrit, and erythrocyte count). The treatment protocol included

intravenous administration of iron (ferric carboxymaltose) at a dose of 500 mg at intervals of 5–7 days: patients in Group I received three intravenous administrations of the drug, while patients in Group II received two infusions. Control laboratory tests were performed 8 days and 2 and 3 weeks after the initiation of treatment.

Given the small size of the study groups, quantitative variables (hemoglobin, ferritin, serum iron levels, etc.) were presented as the median (Me), and between-group differences were assessed using the Mann–Whitney U test. Categorical variables were presented as relative values and their errors (P ± p, %), and were compared using Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test.

All studies were conducted in accordance with the principles of the World Medical Association Code of Ethics (Declaration of Helsinki). The Declaration of Helsinki of the World Medical Association (WMA) is a fundamental international document establishing ethical principles for medical research involving human subjects, including work with biological materials and personal data. Adopted in 1964, it serves as a major guideline for bioethics, protecting the rights, safety, and dignity of patients.

Research results and their discussion

According to the data from our study, pregnant women with severe anemia had inadequate nutrition and lived in difficult social conditions in 83.3 % of cases. More than 80 % of all pregnant women with anemia were multiparous women, and one in four of them had a history of more than 5 deliveries. An interval of less than 2 years between deliveries was reported in 30 % of the women examined. Among extragenital pathology, kidney diseases were present in 40 % of pregnant women.

The obstetric history was complicated by uterine scars after cesarean section in 26(76.5 %) pregnant women, of whom 14(63.6 %) had undergone more than 3 cesarean sections. Placenta previa was present in 16(72.7 %) women, of whom 8(36.4 %) had placenta accreta. The above-mentioned group of pregnant women with placentation abnormalities and anemia has the highest risk of pathological bleeding during operative delivery. Treatment of anemia before delivery is an important measure for preventing adverse maternal outcomes.

The clinical and anamnestic characteristics, features of pregnancy course in the study patients, and possible factors contributing to the development of anemia are presented in Table 1.

Analysis of the obtained data demonstrated that patients in Groups I and II had a significantly higher level of somatic and obstetric complications compared with the control group ($p < 0.05$).

The laboratory examination data at admission, presented in Table 2, indicate that pregnant women with anemia had decreased levels of hemoglobin, erythrocytes, color index, serum iron, and ferritin. In pregnant women with severe IDA, the ferritin level was substantially decreased to 12.8 ng/mL, and serum iron was 15.6 μmol/L. Thus, before the initiation of treatment, pregnant women in Groups I and II demonstrated a statistically significant decrease in the main hematological parameters compared with the control group ($p < 0.05$).

Analysis of the course of pregnancy (Fig. 1) established that pale skin and mucous membranes were observed in 100 % of women with severe anemia, general weakness in 92 %, and drowsiness and decreased appetite in 66 %. The threat of preterm birth was observed in half of the pregnant women in Group I and in 32 % of patients in Group II.

Table 1

Course of pregnancy in the examined women

Course of pregnancy	Group I (n = 12)		Group II (n = 22)		Control (n = 50)	
	Abs. No.	P ± p, %	Abs. No.	P ± p, %	Abs. No.	P ± p, %
Primigravidas	0	0.0 ± 0.0	4	18.2 ± 8.2	21	42.0 ± 7.0
Multiparous women	10	83.3 ± 10.8*	18	81.8 ± 8.2*	5	10.0 ± 4.2
>3 deliveries	1	8.3 ± 8.0	8	36.4 ± 10.3	3	6.0 ± 3.4
>4 deliveries	6	50.0 ± 14.4*	6	27.3 ± 9.5*	2	4.0 ± 2.8
>5 deliveries	3	25.0 ± 12.5*	4	18.2 ± 8.2*	0	0.0 ± 0.0
Inadequate nutrition	10	83.3 ± 10.8*	8	36.4 ± 10.3*	2	4.0 ± 2.8
Kidney diseases	5	41.7 ± 14.2*	9	40.9 ± 10.5*	4	8.0 ± 3.8
Cardiovascular diseases	2	16.7 ± 10.8	4	18.2 ± 8.2	2	4.0 ± 2.8
Gestational diabetes mellitus	2	16.7 ± 10.8	2	9.1 ± 6.1	3	6.0 ± 3.4
Threatened pregnancy termination with bleeding	2	16.7 ± 10.8	8	36.4 ± 10.3	6	12.0 ± 4.6
Placenta previa	6	50.0 ± 14.4*	10	45.5 ± 10.6*	2	4.0 ± 2.8
Placenta accreta	4	33.3 ± 13.6*	4	18.2 ± 8.2*	0	0.0 ± 0.0
Uterine scar after cesarean section	9	75.0 ± 12.5*	17	77.3 ± 8.9*	7	14.0 ± 4.9
1 cesarean section	1	8.3 ± 8.0	4	18.2 ± 8.2	6	12.0 ± 4.6
2 cesarean sections	2	16.7 ± 10.8*	5	22.7 ± 8.9*	1	2.0 ± 2.0
3 cesarean sections	4	33.3 ± 13.6*	6	27.3 ± 9.5*	0	0.0 ± 0.0
4 cesarean sections	2	16.7 ± 10.8	2	9.1 ± 6.1	0	0.0 ± 0.0
Cervical suture	0	0.0 ± 0.0	2	9.1 ± 6.1	2	4.0 ± 2.8

Note. **Abs. No.** – absolute number of cases; **P** – relative value (%); **p** – error of the relative value (%); * – statistically significant difference compared with the control group ($p < 0.05$).

Table 2

Laboratory examination data of pregnant women before treatment

Laboratory parameters	Group I (n = 12)	Group II (n = 22)	Control group (n = 50)
Hemoglobin, g/L	65.8 ± 1.4	78.5 ± 1.1	118.5 ± 1.2
Erythrocytes, 10^{12}/L	2.28 ± 0.08	2.98 ± 0.06	3.95 ± 0.05
Hematocrit, %	32.0 ± 0.8	36.0 ± 0.6	37.8 ± 0.4
Color index	0.70 ± 0.02	0.80 ± 0.01	0.92 ± 0.01
Platelets, 10^9/L	185.0 ± 5.2	210.0 ± 4.1	225.0 ± 4.8
Reticulocytes, %	0.50 ± 0.04	0.90 ± 0.03	1.10 ± 0.05
Leukocytes, 10^9/L	10.6 ± 0.4	12.5 ± 0.5	8.2 ± 0.3
Ferritin, ng/mL	12.8 ± 0.9	28.5 ± 1.2	45.2 ± 1.9
Serum iron, µmol/L	15.6 ± 0.8	32.8 ± 1.4	18.6 ± 0.7

Note. Data are presented as M ± m (arithmetic mean ± standard error of the mean); the difference between the parameters in Groups I and II and the control group is statistically significant for all parameters ($p < 0.05$).

Fetal growth restriction was diagnosed in 84 % of women in Group I and 65 % of women in Group II. Therefore, maternal anemia contributed to impaired fetoplacental blood flow and the development of this complication. Moderate preeclampsia was present in half of all women with IDA examined. Thus, IDA in pregnant women had an adverse effect on the course of pregnancy and fetal condition.

The following treatment with parenteral iron preparations (ferric carboxymaltose) at a dose of 500 mg was administered: pregnant women in Group I received the drug three times at intervals of 5–7 days, while pregnant women in Group II received it twice. After the first administration of the drug, 50 % of pregnant women reported an improvement in their general condition, a decrease in fatigue, and improvement in appetite and mood.

Laboratory examinations were performed after 8 days and after 2 and 3 weeks. The results of the laboratory examinations (Fig. 2) indicate that restoration of iron stores and an increase in hemoglobin levels begin within 7–10 days after the initiation of treatment, and after 2–3 weeks, hemoglobin, ferritin, and serum iron levels reach normal values, contributing to safe delivery.

All examined pregnant women were at high risk of pathological obstetric hemorrhage due to existing obstetric pathology (placenta previa and placenta accreta), a complicated obstetric history (uterine scar after multiple surgical interventions), and anemia. Vaginal deliveries proceeded physiologically without complications. Cesarean section was performed in 26(76.5 %) pregnant women due to uterine scar, placenta previa, and placenta accreta. For the purpose of surgical hemostasis and to reduce blood loss, temporary balloon occlusion of the aorta was performed in 4(11.7 %) women, which reduced blood loss. Hysterectomy was performed in only 5(14.7 %) women due to placenta accreta, and hemotransfusion was performed in 3(8.8 %) cases. The course of labor in patients in Groups I and II was characterized by a higher frequency of preterm delivery at 35–36 weeks of gestation (66.7 ± 13.6 % and 63.6 ± 10.3 %, respectively), unlike the control group, in which all women (100.0 %) delivered at 37–38 weeks of gestation. Table 3 presents the gestational age and mode of delivery.

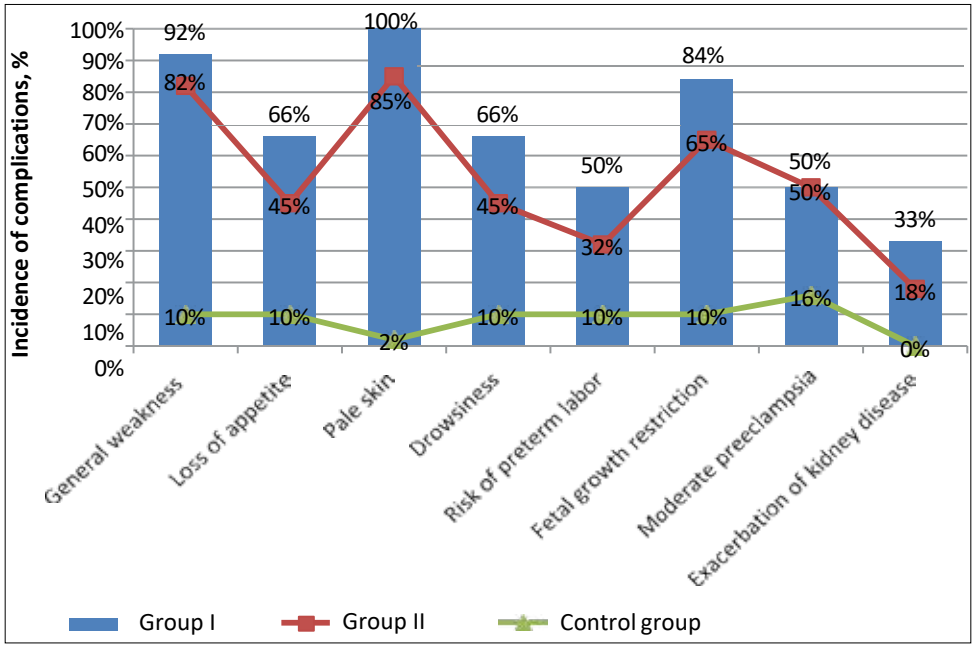


Fig. 1. Complications of pregnancy in the examined women

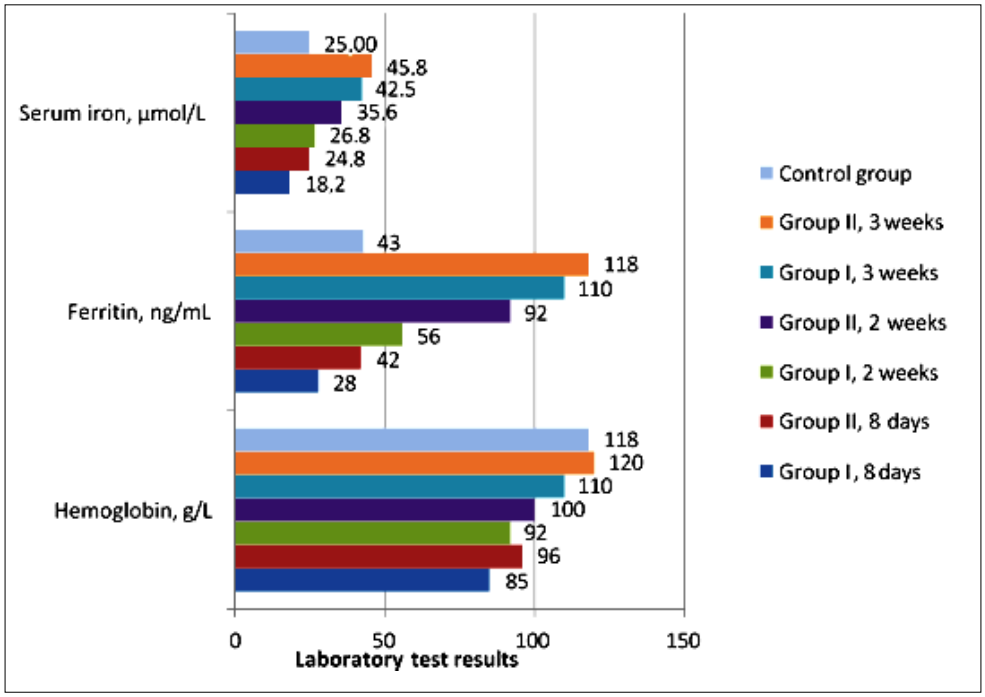


Fig. 2. Laboratory examination data of pregnant women after treatment

Table 3

Gestational age and mode of delivery in pregnant women of the study groups

Gestational age and mode of delivery	Group I (n = 12)		Group II (n = 22)		Control group (n = 50)	
	Abs. No.	P ± p, %	Abs. No.	P ± p, %	Abs. No.	P ± p, %
Delivery at 37–38 weeks of gestation	3	25.0 ± 12.5*	8	36.4 ± 10.3*	50	100.0 ± 0.0
35–36 weeks of gestation	8	66.7 ± 13.6*	14	63.6 ± 10.3*	0	0.0 ± 0.0
34 weeks of gestation	1	8.3 ± 8.0	0	0.0 ± 0.0	0	0.0 ± 0.0
Vaginal delivery	3	25.0 ± 12.5*	5	22.7 ± 8.9*	48	96.0 ± 2.8
Cesarean section	9	75.0 ± 12.5*	17	77.3 ± 8.9*	2	4.0 ± 2.8
Devasculari-zation of uterine vessels	5	41.7 ± 14.2*	6	27.3 ± 9.5*	0	0.0 ± 0.0
Temporary balloon occlusion of the aorta	3	25.0 ± 12.5*	1	4.5 ± 4.4	0	0.0 ± 0.0
Hysterectomy	3	25.0 ± 12.5*	2	9.1 ± 6.1	0	0.0 ± 0.0
Pathological blood loss	2	16.7 ± 10.8*	1	4.5 ± 4.4	0	0.0 ± 0.0
Hemotrans-fusion	2	16.7 ± 10.8*	1	4.5 ± 4.4	0	0.0 ± 0.0

Note. Abs. No. – absolute number of cases; P – relative value (%); p – error of the relative value (%); * – statistically significant difference compared with the control group ($p < 0.05$).

Thus, due to effective interventions (treatment of anemia before delivery), it was possible to preserve reproductive function in 88 % of women in the high obstetric risk group.

Conclusions

At late stages of pregnancy, when operative delivery is planned, the time before delivery is a limiting factor; therefore, the administration of parenteral iron preparations is a more appropriate option for rapid and effective correction of anemia, especially for those with severe IDA. The results of laboratory examinations indicate that restoration of iron stores and an increase in hemoglobin levels begin within 7–10 days after the initiation of treatment, and after 2–3 weeks, hemoglobin, ferritin, and serum iron levels reach normal values, contributing to safe delivery. Treatment of anemia in pregnant women at high risk of massive obstetric hemorrhage with parenteral iron preparations effectively increased hemoglobin and ferritin levels and contributed to a reduction in blood loss during delivery, as well as a reduction in the frequency of hysterectomy and hemotransfusion, which may be recommended for practical obstetrics.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global Nutrition Targets 2025: Policy brief series [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2026 Jun 5]. Available from: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-NMH-NHD-14.2.
2. World Health Organization. Anaemia in women and children [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [cited 2026 Jun 5]. Available from: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children.
3. Hamm RF, Wang EY, Levine LD, Speranza RJ, Srinivas SK. Implementation of a protocol for management of antepartum iron deficiency anemia: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4(2):100533. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100533.
4. Omotayo MO, Abioye AI, Kuyebi M, Eke AC. Prenatal anemia and postpartum hemorrhage risk: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(8):2565–2576. doi: https://doi.org/10.1111/jog.14834.
5. Georgieff MK. The importance of iron deficiency in pregnancy on fetal, neonatal, and infant neurodevelopmental outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;162(Suppl 2):83–88. doi: https://doi.org/10.1002/ijgo.14951.
6. Bellad MB, Patted A, Derman RJ. Is It Time to Alter the Standard of Care for Iron Deficiency/Iron Deficiency anemia in Reproductive-Age Women? *Biomedicines*. 2024;12(2):278. doi: https://doi.org/10.3390/biomedicines12020278.
7. O'Toole F, Sheane R, Reynaud N, McAuliffe FM, Walsh JM. Screening and treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: A review and appraisal of current international guidelines. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;166(1):214–227. doi: https://doi.org/10.1002/ijgo.15270.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin no. 233. Anemia in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2021;138(2):e55–e64. doi: https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004477.
9. Pavord S, Daru J, Prasannan N, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020;188(6):819–830. doi: https://doi.org/10.1111/bjh.16221.
10. Daru J, Zamora J, Fernández-Félix BM, et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *Lancet Glob Health*. 2018;6(5):e548–e554. doi: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30078-0.
11. Benson CS, Shah A, Frise MC, Frise CJ. Iron deficiency anaemia in pregnancy: a contemporary review. *Obstet Med*. 2021;14(2):67–76. doi: https://doi.org/10.1177/1753495X20932426.
12. Rooney DJ, Conway M, O'Keeffe LM, et al. Dietary intakes of iron, folate, and vitamin B12 during pregnancy and correlation with maternal hemoglobin and fetal growth: findings from the ROLO longitudinal birth cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;309(1):183–193. doi: https://doi.org/10.1007/s00404-023-06916-x.
13. Shi H, Chen L, Wang Y, et al. Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e2147046. doi: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47046.
14. Mei Z, Addo OY, Jefferds ME, Sharma AJ, Flores-Ayala RC, Brittenham GM. Physiologically based serum ferritin thresholds for iron deficiency in children and non-pregnant women: A US national health and nutrition examination surveys (NHANES) serial cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2021;8(8):e572–e582. doi: https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00168-X
15. Breymann C, Milman N, Mezzacasa A, et al. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*. 2017;45(4):443–453. doi: https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0050.
16. Froessler B, Gajic T, Dekker G, Hody NA. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(1):75–82. doi: https://doi.org/10.1007/s00404-018-4782-9.
17. Froessler B, Schubert KO, Palm P, et al. Testing equivalence of two doses of intravenous iron to treat iron deficiency in pregnancy: A randomised controlled trial. *BJOG*. 2023;130(1):15–23. doi: https://doi.org/10.1111/1471-0528.17288.
18. Pasricha SR, Mwangi MN, Moya E, et al. Ferric carboxymaltose versus standard-of-care oral iron to treat second-trimester anaemia in Malawian pregnant women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;401(10388):1595–1609. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00278-7.
19. Pandey AK, Gautam D, Tolani H, Neogi SB. Clinical outcome post treatment of anemia in pregnancy with intravenous versus oral iron therapy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):179. doi: https://doi.org/10.1038/s41598-023-50234-w.
20. Lakhno IV. The level of pregnancy and childbirth complications among the residents of front-line city of Kharkiv. *J V.N. Karazin Kharkiv Natl Univ Ser Med*. 2024;32(3;50):306–313. doi: https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-03.

Надійшла до редакції 31.12.2025 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування sposohova@ukr.net

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.12-008.313.2/.46-08
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-12

А. Д. Деренжі ***https://orcid.org/0009-0002-5649-1980***
Ю. І. Карпенко ***https://orcid.org/0000-0001-5511-2446***

АБЛЯЦІЯ АВ-ВУЗЛА ТА СТИМУЛЯЦІЯ ПРОВІДНОЇ СИСТЕМИ СЕРЦЯ (СТРАТЕГІЯ “ABLATE AND PACE”) У ЛІКУВАННІ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-008.313.2/.46-08

А. Д. Деренжі, Ю. І. Карпенко

АБЛЯЦІЯ АВ-ВУЗЛА ТА СТИМУЛЯЦІЯ ПРОВІДНОЇ СИСТЕМИ СЕРЦЯ (СТРАТЕГІЯ “ABLATE AND PACE”) У ЛІКУВАННІ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою стійкою аритмією серця, що пов’язана з підвищеною смертністю та гіршим прогнозом для пацієнтів, а також асоційована з розвитком серцевої недостатності (СН) і тахі-індукованої кардіоміопатії (ТІК). Згідно з чинними рекомендаціями ESC, абляція атріовентрикулярного вузла з імплантацією електрокардіостимулятора (так звана стратегія “ablate and pace”) є методом вибору у разі ФП із СН. На сьогодні в рамках цієї стратегії перевага надається фізіологічним методам стимуляції шлуночків: бівентрикулярній стимуляції (БВС) та стимуляції провідної системи серця (СПСС). Стимуляція провідної системи серця (СПСС) у поєднанні з абляцією АВ-вузла нині розглядається як ефективний та безпечний метод лікування ФП із супутньою СН, демонструючи позитивний вплив на клінічні показники, прогноз та якість життя пацієнтів.

Ключові слова: фібриляція передсердь, серцева недостатність, абляція атріовентрикулярного вузла, стимуляція провідної системи серця.

UDC 616.12-008.313.2/.46-08

A. D. Derenzhi, Yu. I. Karpenko

ATRIOVENTRICULAR NODE ABLATION AND CONDUCTION SYSTEM PACING (“ABLATE AND PACE” STRATEGY) IN TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION AND HEART FAILURE: A SYSTEMATIC REVIEW

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Objective is to analyze current literature data on the efficacy and safety of pacemaker implantation combined with catheter ablation of the atrioventricular (AV) node (ablate and pace strategy) in patients with atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF).

Materials and methods. A search for relevant publications was conducted in the PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, and Google Scholar medical databases. Clinical studies containing original data, as well as meta-analyses and systematic reviews, were analyzed.

Results. A total of 10 scientific papers were selected and analyzed. The review demonstrated that the “ablate and pace” strategy consistently provides superior heart rate control in refractory arrhythmias and concomitant HF. Classic right ventricular (RV) pacing with AV node ablation is associated with the development of myocardial dyssynchrony and pacing-induced cardiomyopathy. In contrast, physiological pacing modalities (CSP and CRT) achieve statistically significant increase in LVEF and a reduction in NYHA functional class, as well and reduction in mortality and hospitalization rates for HF and quality of life improvement. CSP was shown to provide better electrical and mechanical synchrony compared to standard CRT. Among the approaches to CSP, left bundle branch area pacing (LBBAP) demonstrates more stable, lower pacing thresholds and higher R-wave amplitudes compared to His bundle pacing (HBP) across the analyzed cohorts.

Conclusion. The combination of AV node ablation and CSP represents a highly effective therapeutic strategy for patients with long-standing persistent or permanent AF and concomitant HF. Overall, CSP demonstrates significant advantages over both conventional RV pacing and standard CRT in terms of improvements in hemodynamic parameters and clinical outcomes. Among CSP techniques, LBBAP exhibits a superior safety profile and higher procedural success rates compared to His bundle pacing. However, more high-power randomized comparative studies are required to elucidate full potential and perspectives of this pacing modality in the context of “ablate and pace” strategy.

Keywords: atrial fibrillation, heart failure, atrioventricular node ablation, conduction system pacing.

© А. Д. Деренжі, Ю. І. Карпенко, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

Вступ

Фібриляція передсердь (ФП) та серцева недостатність (СН) на сьогодні посідають провідне місце у структурі серцево-судинної патології у світі і є глобальними викликами для системи охорони здоров'я. За глобальними оцінками 59,7 мільйона людей у світі страждають на ФП і 64 мільйони – на СН. Прогнозується, що в наступні десятиліття кількість осіб, що хворіють на ФП, досягне 6–16 мільйонів у США до 2050 року та 14 мільйонів у Європі до 2060 року, тоді як поширеність СН може перевищити 8 мільйонів лише у США [1–3].

Є виражений взаємозв'язок між ФП та СН, зумовлений як спільними факторами ризику та супутніми захворюваннями, такими як вік, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), ожиріння та ішемічна хвороба серця (ІХС), так і комплексною взаємодією на патофізіологічному рівні. За епідеміологічними даними поєднання СН та ФП трапляється досить часто: зокрема, у дослідженні Framingham частка пацієнтів з ФП, у яких розвивалася СН, становила 37 %, а 57 % пацієнтів, у яких вперше діагностували СН, також страждали на ФП. Більше того, було виявлено, що ФП є основним фактором розвитку нової СН [4]. В інших дослідженнях ФП була асоційована з підвищеним ризиком смертності від усіх причин у всіх підтипах СН порівняно із синусовим ритмом [5–6].

Згідно з чинними клінічними рекомендаціями, фундаментом лікування пацієнтів з ФП є відновлення синусового ритму за допомогою катетерної абляції, кардіоверсії або антиаритмічної медикаментозної терапії або фармакологічний контроль частоти серцевих скорочень (бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, дигоксин). Дані досліджень та мережевих мета-аналізів переконливо демонструють перевагу методів контролю ритму над фармакологічним контролем ЧСС щодо якості життя та прогнозу пацієнтів [7]. Для категорії пацієнтів, у яких контроль ритму за допомогою фармакотерапії або катетерної абляції виявився невдалим чи неефективним, доцільною є імплантація постійного штучного водія ритму в поєднанні з катетерною абляцією АВ-вузла, так звана стратегія «ablate and pace». У чинних настановах Європейського Товариства Кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) з лікування СН цей метод має клас рекомендацій IIa та рівень доказовості B [8–9].

З огляду на значний масив клінічних даних щодо застосування стратегії "ablate and pace" у лікуванні ФП та СН є потреба у систематизованому узагальненні та вивченні наявних доказів, що безпосередньо пов'язано з важливим науково-практичним завданням сучасної аритмології: оптимізувати алгоритми надання допомоги, покращити результати лікування та прогноз у складної категорії хворих з тахісистолічними порушеннями ритму і кардіоміопатією, рефрактерними до інших видів лікування.

Мета дослідження – шляхом систематичного аналізу сучасних наукових публікацій визначити стан розробки проблеми лікування фібриляції передсердь, поєднаної із серцевою недостатністю, методом імплантації постійного ЕКС зі стимуляцією провідної системи серця та катетерної абляції АВ-вузла (методика "ablate and pace"), а також дослідити дані щодо результатів застосування цього методу в клінічній практиці.

Матеріали та методи дослідження

Пошук літературних джерел здійснювався серед публікацій у відкритих базах PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science. Були включені статті з оригінальними даними, систематичними оглядами та мета-аналізами, а також настанови (рекомендації) міжнародних лікарських товариств, які були опубліковані за період з 2020 по 2026 рік і стосувались ключових слів: серцева недостатність, фібриляція передсердь, серцева ресинхронізаційна терапія, стимуляція провідної системи серця, стимуляція пучка Гіса, стимуляція лівої ніжки пучка Гіса, катетерна абляція, абляція атріовентрикулярного вузла. Пошук обмежувався статтями англійською та українською мовами. Відбір публікацій був проведений за протоколом PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Початковий пошук релевантних наукових робіт у базах даних дозволив ідентифікувати 418 статей. Після автоматизованого видалення дублікатів ($n = 92$) було проведено скринінг назв та анотацій для 326 робіт. На цьому етапі у зв'язку з невідповідністю фокусу дослідження було відхилено 274 публікації. Для повнотекстового аналізу було відібрано 52 статті. За результатами критичної оцінки 42 роботи було виключено з таких причин: невідповідність критеріям дизайну дослідження ($n = 18$), відсутність повних даних про кінцеві точки ($n = 15$) та публікація результатів у вигляді препринтів без подальшого рецензування ($n = 9$). У підсумку до фінального систематичного огляду було включено 10 наукових робіт, у тому числі: 3 мережевих мета-аналізи, 2 рандомізованих клінічних дослідження (РКД), 2 проспективних дослідження та 3 ретроспективних дослідження.

У статті використано загальнодоступні публікації у відкритих базах PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, та Google Scholar, статті з оригінальними даними, систематичними оглядами та мета-аналізами, а також опубліковані Настанови (Рекомендації) міжнародних лікарських товариств, на які є посилання у тексті. Для підготовки статті не використовувалися дані власних клінічних досліджень, які потребували схвалення етичного комітету. Робота проведена відповідно до єдиних вимог, розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Усі джерела належним чином цитовані, плагіат та фабрикування даних виключені. У цій роботі не використовувався штучний інтелект для генерації тексту, аналізу даних або створення зображень. Весь контент підготовлено авторами, які несуть повну відповідальність за його точність, оригінальність та дотримання етичних стандартів. Протокол дослідження був затверджений на засіданні кафедри внутрішніх хвороб № 1 ОНМедУ від 23 березня 2026 року.

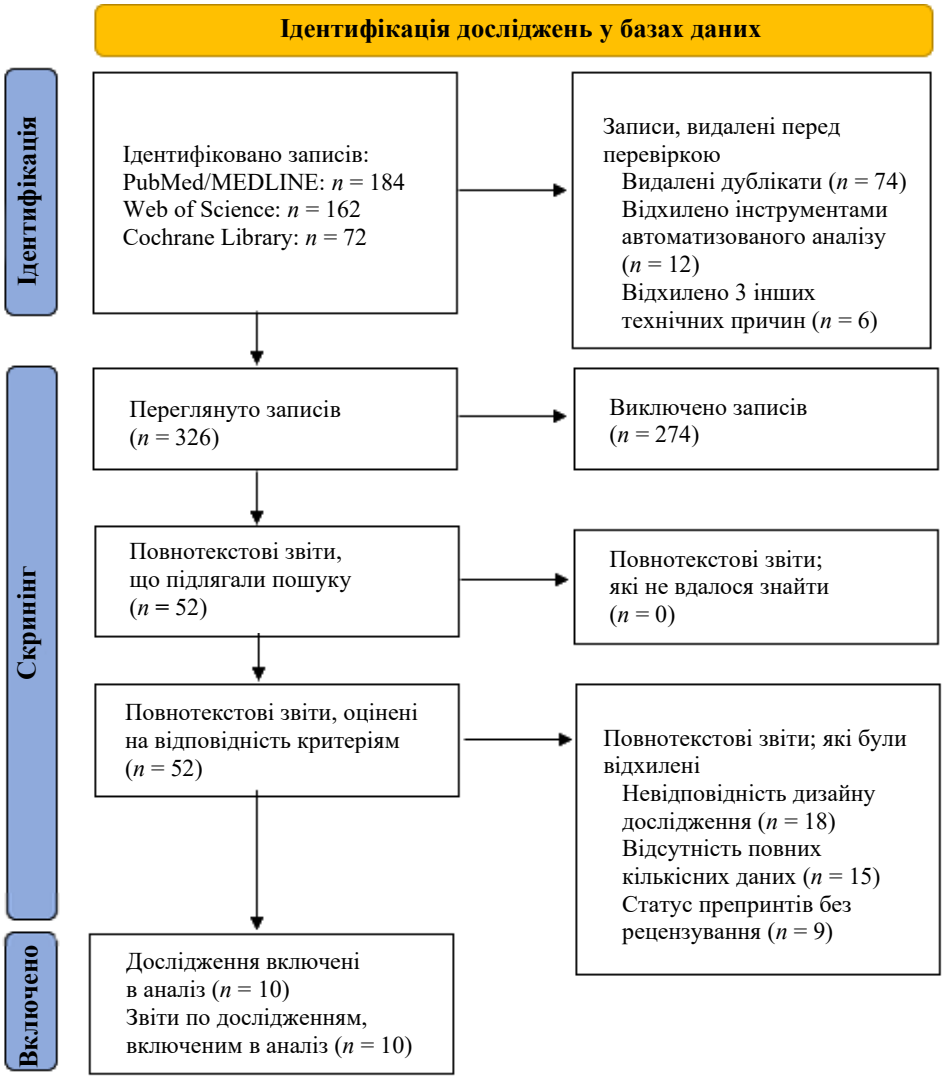


Рис. 1. Графічна репрезентація алгоритму PRISMA, за яким проводилося дослідження

Результати дослідження та їх обговорення

Добре відомо, що взаємодія між структурними та функціональними змінами під час ФП та СН відбувається на декількох рівнях: молекулярно-клітинному, біомеханічному, гуморальному, що призводить до формування спільного для обох захворювань патологічного субстрату. Найчастіше саме ФП є первинною патологією, тоді як СН виступає як супутнє захворювання чи ускладнення. Комплекс структурних та біомеханічних патологічних змін у міокарді шлуночків та передсердь, що виникають внаслідок первинних порушень ритму, на сьогодні розглядається в рамках концепції тахіндукованої кардіопатії (ТІК). Достовірно відомо, що тахісистолія у разі ФП та тріпотіння передсердь (ТП) асоційована з порушенням розслаблення та наповнення міокарду в діастолу, що згодом призводить до зміни геометрії та синхронії ЛШ і його систолічної дисфункції з розвитком застійної СН [10–12]. Окрім цього, дилатація та порушення скорочення ЛП з втратою систоли передсердь є важливим чинником розвитку гемодинамічних порушень у разі ФП. Дослідження останніх років також ставлять акцент на нерегулярності серцевого ритму (регулопатії) як окремого чинника розвитку та прогресування патологічних змін у міокарді, навіть у разі фізіологічних значень ЧСС [13]. Водночас на нейрогуморальному рівні стійка тахісистолія ФП асоційована з гіперактивацією симпатоадреналової (САС) та ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) систем, які є широко відомими промоторами надмірного апоптозу кардіоміоцитів, патологічної гіпертрофії та фіброзу міокарду, а маркери активності цих систем є незалежними предикторами та маркерами розвитку та прогресування СН [14–15].

Забезпечення регулярного шлуночкового ритму шляхом абляції АВ-вузла в поєднанні з імплантацією постійного ЕКС дозволяє розірвати несприятливе патологічне коло у разі СН та ФП, усуваючи основні тригери розвитку та прогресування гемодинамічної дисфункції ЛШ – стійку тахісистолію та регулопатію. Відновлення фізіологічної послідовності скорочення передсердь та шлуночків у поєднанні з контролем ЧСС достовірно призводить до зворотного ремоделювання міокарду, зменшення дилатації порожнин серця та значного покращення систолічної та діастолічної функцій ЛШ [16–17].

Вперше катетерна абляція АВ-вузла в поєднанні з постійною кардіостимуляцією як методу лікування рефрактерних надшлуночкових аритмій була описана у фундаментальній роботі Scheinman et al., де для руйнування клітин провідної системи серця застосовувався постійний струм шокового електроду. Починаючи з 1989 року розробка та впровадження технології радіочастотної абляції (РЧА) дозволило значно спростити та підвищити ефективність застосування катетерної абляції в лікуванні порушень ритму, зокрема в поєднанні з імплантацією кардіостимуляторів [18–19].

Традиційно в рамках методики "ablate and pace" для забезпечення регулярного шлуночкового ритму застосовувалася класична правошлуночкова (ПШ) стимуляція. Ефективність та безпека цього методу лікування у хворих з ФП та СН була підтверджена даними численних когортних досліджень. Мета-аналіз 2000 року достовірно продемонстрував полегшення симптомів з боку серцево-судинної системи, підвищення толерантності до фізичного навантаження, покращення об'єктивних параметрів функції ЛШ, таких як фракція викиду ЛШ (ФВ ЛШ), та поліпшення якості життя [20]. Окрім того, перевага методики "ablate and pace" над іншими методами лікування ФП та СН була показана у мережевому мета-аналізі T. Wang et al. З-поміж п'яти підходів до лікування ФП та СН (медикаментозна терапія, радіочастотна, кріобалонна та хірургічна абляції ФП та "ablate and pace") останній продемонстрував стабільно кращі результати в контексті зменшення серцево-судинної та загальної смертності, повторної госпіталізації та інсультів [21].

Протягом останніх років з'являється все більше даних щодо асоціації між конвенційною стимуляцією ПШ та підвищеним ризиком смерті та частотою госпіталізацій [22]. Було показано, що тривала апікальна стимуляція ПШ призводить до розвитку стимуляційно-індукованої кардіоміопатії (СІКМП) – термін, що охоплює розширення комплексу QRS, асинхронію ЛШ, порушення гемодинаміки, негативну інотропію, діастолічну та систолічну дисфункцію ЛШ, що розвиваються на тлі правошлуночкової стимуляції та зумовлені нею [23–24]. З огляду на це вивчення та використання інноваційних, більш фізіологічних методик стимуляції шлуночків є надзвичайно актуальним. На сьогодні двома основними напрямами фізіологічної стимуляції ЛШ є бівентрикулярна стимуляція (БВС, BiV) та стимуляція провідної системи серця (СПСС), яка включає у себе стимуляцію пучка Гіса (СПГ) та стимуляцію лівої ніжки пучка Гіса (СЛНПГ). У рекомендаціях HRS/APHRS/LAHRS 2023 року щодо фізіологічної стимуляції серця методика використання СПСС у пацієнтів, яким проводиться імплантація кардіостимулятора з очікуваною часткою стимуляції шлуночків ≥20–40 %, отримала клас доказовості 2а і може бути розглянута з метою знизити ризик розвитку стимуляційно-індукованої кардіоміопатії [25].

Бівентрикулярна стимуляція, яка в літературі найчастіше включається в термін «серцева ресинхронізаційна терапія» (СРТ), залишається рекомендованим методом стимуляції шлуночків у пацієнтів з постійною ФП, СН зі зниженою ФВ ЛШ (< 35 %) та широким комплексом QRS (>130 мс) [26]. З точки зору патофізіології додаткова ендокардіальна або епікардіальна стимуляція ЛШ дозволяє запобігти розвитку значної серцевої диссинхронії та забезпечити близький до фізіологічного патерн скорочення міокарду. Водночас наявні дані щодо того, що переваги бівентрикулярної стимуляції є порівняно меншими у групах пацієнтів з вузьким комплексом QRS та меншим рівнем зниження ФВ ЛШ, а також пацієнти з патерном QRS, який не

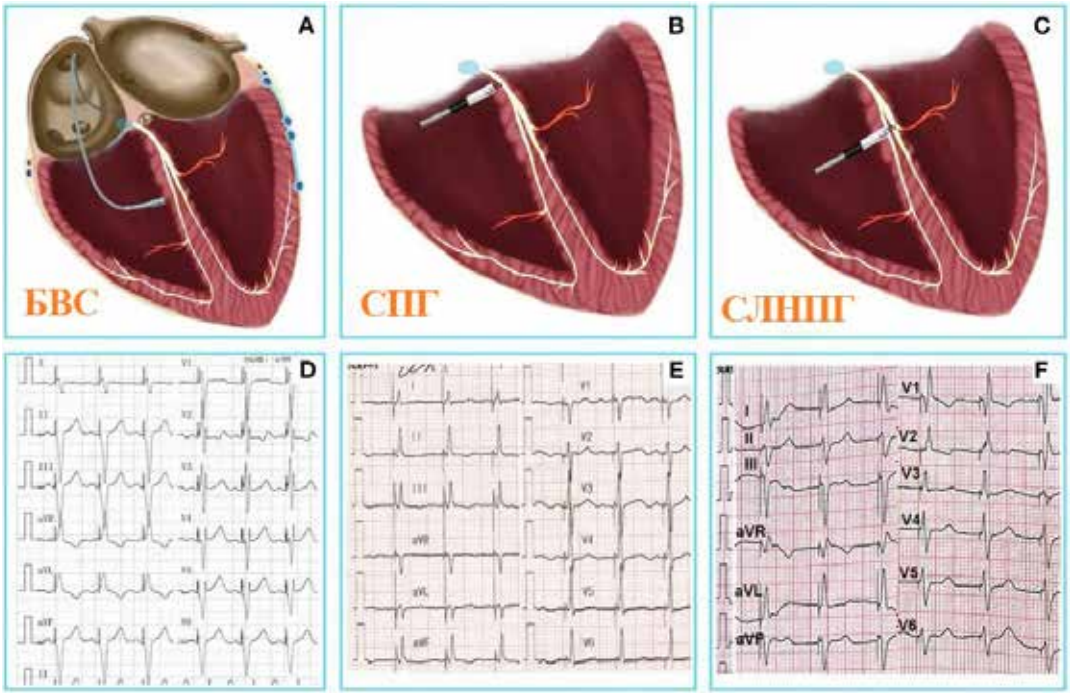


Рис. 2. Види фізіологічної стимуляції серця. БВС – бівентрикулярна стимуляція; СПГ – стимуляція пучка Гіса; СЛНПГ – стимуляція зони ЛНПГ. Адаптовано з Zhang et al., 2023

відповідає блокаді ЛНПГ (БПНПГ або фізіологічний комплекс) [27–28].

Серед найважливіших клінічних досліджень, які закріпили місце методики абляції АВ-вузла в поєднанні зі СРТ у лікуванні ФП та СН, слід виділити багатоцентрове рандомізоване дослідження APAF-CRT. У ньому 133 пацієнти з персистуючою ФП, вузьким комплексом QRS (< 110 мс) та симптомною СН були рандомізовані до стратегії абляції АВ-вузла з подальшою серцевою ресинхронізаційною терапією або до медикаментозного контролю частоти. Після 29 місяців спостереження дослідження було достроково завершене через достовірну перевагу інтервенційної стратегії: загальна смертність становила 11 % у групі абляції + CRT проти 29 % у групі фармакологічної терапії (ВР 0,26; 95 % ДІ 0,10–0,65; P = 0,004), а комбінована кінцева точка «смерть з будь-якої причини або госпіталізація з приводу СН» також була значно нижчою у групі інтервенції порівняно з контролем (29 % vs. 51 %; ВР 0,40; P = 0,002) [29].

Слід відзначити проблему відсутності відповіді на серцеву ресинхронізаційну терапію: за різними даними частка так званих нон-респондерів (non-responders) становить від 30 % до 40 % пацієнтів. Відсутність клінічної відповіді на стандартну бівентрикулярну стимуляцію може бути пояснена сукупністю чинників, зокрема індивідуальними анатомічними особливостями коронарного синуса, технічними обмеженнями під час імплантації лівошлуночкового електрода, підвищеним електричним імпедансом та неоднорідністю внутрішньоміокардіального проведення, що особливо виражена за наявності інтерстиційного або постінфарктного фіброзу [30–32].

З огляду на це нині все більше уваги приділяється стимуляції провідної системи серця (СПСС) як перспективному альтернативному методу контролю шлуночкового ритму, в тому числі в рамках стратегії “ablate and pace”. Водночас конвенційна СРТ зменшує показник міокардіальної диссинхронії, СПСС здатна забезпечити відновлення і збереження фізіологічного патерну деполяризації і реполяризації за рахунок прямого впливу на власну провідну систему серця [33].

Перевага СПСС, а саме стимуляції пучка Гіса (СПГ), над класичною ПШ стимуляцією була достовірно продемонстрована в нерандомізованих проспективних та ретроспективних дослідженнях. За даними дослідників СПГ не лише забезпечувала значне покращення гемодинамічних параметрів, а й позитивно впливала на прогноз та віддалені клінічні результати [34–35]. У ретроспективному обсерваційному дослідженні Vijayaraman et al. порівнювалася СПСС (як СПГ, так і СЛНПГ) та стимуляція ПШ у комбінації з абляцією АВ-вузла у пацієнтів з неконтрольованою ФП. У результаті було виявлено значне покращення ФВ ЛШ в обох групах (з 46.5 % ± 14.2 % до 51.9 % ± 11.2 % (P = 0.02) у групі СПСС та з 36.4 % ± 16.1 % до 39.5 % ± 16 % (P = 0.04) у групі ПШ стимуляції). Водночас комбінована кінцева точка, що включала у себе час-до-смерті та госпіталізації з приводу СН, була значно нижчою у групі СПСС порівняно з групою стимуляції ПШ (48 % для СПСС проти 62 % у групі стимуляції ПШ; ВР 0,61, 95 % ДІ 0,42–0,89, P < 0,01) [36].

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні ALTERNATIVE-AF було виявлено значне поліпшення ФВЛШ у 38 пацієнтів зі стимуляцією пучка Гіса порівняно з бівентрикулярною стимуляцією у пацієнтів з ФВЛШ ≤40 % і вузьким комплексом QRS, яким застосовували стратегію “ablate-and-pace”: (фаза 1: ΔФВ ЛШ (СПГ) 21,3 % і ΔФВ ЛШ (СРТ) 16,7 %; фаза 2: ΔФВ ЛШ (СПГ) 3,5 % і ΔФВ ЛШ (СРТ) –2,4 %; P (загальна адитивна модель) = 0,015). Порівняно з вихідними показниками у разі застосування обох методів стимуляції було відзначено значне поліпшення кінцевого діастолічного діаметра (КДР) ЛШ, функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Серця (NYHA) та рівня натрійуретичного пептиду типу В (NT-proBNP), тоді як між СПГ та СРТ значних відмінностей за цими показниками не було виявлено [37].

Віддалені клінічні результати пацієнтів, яким проводилася абляція АВ-вузла та стимуляція провідної системи серця з приводу ФП та СН, досліджувалися у роботі Su et al. У рамках цього проспективного дослідження вивчалася група з 94 пацієнтів з постійною ФП та симптоматичною СН. Були отримані такі результати: поліпшення ФВ ЛШ з 44,9 ± 14,9 % на початку дослідження до 57,6 ± 12,5 % протягом середнього терміну спостереження 3,0 (IQR: 2,0–4,4) роки (P < 0,001). Госпіталізація з приводу серцевої недостатності або смертність від усіх причин спостерігалися у 21(25,9 %) пацієнта [38].

У рамках ретроспективного дослідження, виконаного Ivanovski et al., було порівняно клінічні результати 50 пацієнтів із СН та рефрактерною ФП, які отримували СРТ або СПСС (СПГ або СЛНПГ) у поєднанні з абляцією АВ-вузла. Результати показали, що значення функціонального класу СН за NYHA покращилося як у групі стимуляції пучка Гіса ($p < 0,001$), так і в групі стимуляції ЛНПГ ($p = 0,008$), натомість у групі СРТ покращення не спостерігалося ($p = 0,096$). Під час спостереження ФВЛШ збільшилася у пацієнтів із СПГ (з 39 % (IQR 15) до 49 % (IQR 16), $p < 0,001$) та СЛНПГ(з 28 % (IQR 13) до 40 % (IQR 13), $p = 0,041$), але не змінилася в групі СРТ ($p = 0,916$). У висновку були наглядно продемонстровані переваги СПСС порівняно з класичною СРТ після катетерної абляції АВ-вузла в області поліпшення симптомів та клінічних показників [39].

Варто зазначити, що конкретно СПГ асоційована з певними унікальними для цього методу стимуляції технічними викликами, серед яких: потенційні труднощі, пов’язані з низькими значеннями чутливості з можливим надмірним сенсингом передсердь та пізнім підвищенням порогів захоплення, а також обмеженою доступністю сучасних інструментів імплантації та високими вимогами до досвіду та кваліфікації оператора. Ці та інші технічні та процедуральні особливості методики були визначені та закріплені, зокрема, в консенсусному документі Європейської асоціації ритму серця (EHRA) [40]. З огляду на це СЛНПГ усе частіше розглядається як більш перспективний з клінічної точки зору метод стимуляції ПСС. Було продемонстровано, що СЛНПГ дозволяє досягти практично фізіологічного патерну активації міокарду ЛШ та кращої

серцевої синхронії [41–42]. З анатомічної точки зору зона ЛНПГ являє собою більш вигідну мішень для стимуляції з огляду на розміри структури та відсутність вираженої фіброзної оболонки, характерної для зони пучка Гіса, що клінічно відображається в більш стабільних параметрах стимуляції [43].

В одноцентровому ретроспективному дослідженні Qi-Qi et al. був наглядно показаний позитивний вплив СЛНПГ у поєднанні з абляцією АВ-вузла на параметри гемодинаміки (КДР ЛШ, КДО ЛШ, ФВ ЛШ) та функціонального стану (клас СН за NYHA) у пацієнтів з ФП та СН. Автори виділяють вихідний діаметр правого передсердя (ПП), ступінь трикуспідальної регургітації (ТР) та товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) як факторів, що можуть впливати на успішність СЛНПГ [44].

Безпека та ефективність стратегії “ablate and pace” з використанням СЛНПГ вивчалася у проспективному дослідженні Cai et al. 99 пацієнтам з ФП та СН була виконана СЛНПГ та абляція АВ-вузла, а їх клінічні результати порівнювалися з групою контролю, в яку були включені пацієнти, яким була проведена абляція АВ-вузла та СПГ за період з 2012 по 2019 роки. Для коректного порівняння груп застосовувався метод зіставлення показників схильності (propensity score matching, PSM). Було показано, що СЛНПГ забезпечує значне поліпшення ФВ ЛШ та функціонального класу NYHA у пацієнтів з ФП незалежно від вихідного фенотипу СН, при цьому демонструючи вищі показники успішності, кращі параметри стимуляції та нижчу частоту пізніх процедурних ускладнень порівняно із СПГ [45]. Мета-аналіз 2022 року за авторством Hu et al. порівнював СПГ та СЛНПГ зі стандартною бівентрикулярною стимуляцією у хворих з показами до СРТ. СЛНПГ демонструвала кращий приріст ФВ ЛШ, ніж СПГ (СР = 7.17, 95 % ДІ = 4.31 to 10.04 у групі СЛНПГ; СР = 4.06, 95 % СІ = 1.09 to 7.03 у групі СПГ) порівняно з класичною СРТ. Не було виявлено статистично значущої різниці між покращеннями у ФВ ЛШ та тривалості комплексу QRS безпосередньо між СЛНПГ та СПГ, однак СЛНПГ асоціювалася з найнижчими порогами стимуляції серед усіх досліджуваних методів [46]. Більше того, дані іншого мережевого мета-аналізу Ding et al. демонструють не лише загальні переваги СПСС над бівентрикулярною та правошлуночковою стимуляцією, а й конкретні переваги СЛНПГ над СПГ: нижчий середній поріг стимуляції, кращі клінічні результати, зокрема, з точки зору смертності [47].

Зберігається потреба у подальших потужних рандомізованих клінічних дослідженнях, які безпосередньо досліджували б віддалені клінічні результати застосування абляції АВ-вузла та СПСС, зокрема СЛНПГ. Станом на сьогодні наближається до завершення масштабне одноцентрове рандомізоване дослідження PACE-FIB, яке було заплановане на 2022–2027 роки. В ньому планується порівняти абляцію АВ-вузла та СЛНПГ з оптимальною медикаментозною терапією у 334 хворих з постійною ФП та СН зі збереженою або помірно зниженою ФВ ЛШ [48]. Також знаходиться у своїй активній фазі рандомізоване клінічне дослідження RAFT-Pace&Ablate (NCT06299514), завершення якого заплановане на 2028 рік, в яке планується включити 600 пацієнтів з тривало персистуючою або постійною ФП, симптоматичною СН, які вже приймають оптимальну медикаментозну терапію. Очікується, що результати цього та аналогічних досліджень суттєво розширять та зміцнять доказову базу щодо стратегії абляції АВ-вузла зі стимуляцією провідної системи серця у пацієнтів з ФП та СН.

Висновки

Фібриляція передсердь і серцева недостатність тісно пов’язані між собою спільними факторами ризику та патофізіологічними механізмами. Неконтрольована тахісистолія в поєднанні з нерегулярністю серцевого ритму у разі ФП призводять до патологічного ремоделювання міокарду передсердь і шлуночків, комплексного порушення клітинних, тканинних та біомеханічних процесів у міокарді з розвитком діастолічної та систолічної дисфункції ЛШ та, зрештою, СН.

Стратегія постійної кардіостимуляції в поєднанні з абляцією АВ-вузла, яка отримала в літературі назву “ablate-and-pace”, посідає важливе місце у сучасній парадигмі лікування ФП, резистентної до фармакологічної терапії або інших видів лікування, із супутньою хронічною СН у різних групах пацієнтів. Постійна стимуляція ПШ достовірно асоційована з розвитком СІКМП, що робить застосування методів фізіологічної стимуляції серця (СРТ та СПСС) більш перспективним та клінічно виправданим. У численних дослідженнях та мета-аналізах продемонстровано, що методи СПСС мають переваги над правошлуночковою та бівентрикулярною стимуляцією в контексті “ablate and pace”: більш фізіологічний патерн скорочення міокарду ЛШ, потужніший вплив на електрографічні, ехокардіографічні та лабораторні маркери СН, кращі віддалені клінічні результати (смертність, частота госпіталізацій, поліпшення якості життя). Водночас дослідники звертають увагу на чинники, які потенційно можуть перешкоджати використанню цього методу або впливати на його ефективність: технічні та процедурні складнощі стимуляції, залежність від досвіду та навичок оператора, анатомічні особливості пацієнтів. Окреслені перспективи подальших досліджень та дискусій у цьому напрямі.

На основі проаналізованих даних можна зробити висновок, що комбінація стимуляції провідної системи серця та катетерної абляції АВ-вузла є перспективним, ефективним, надійним і безпечним методом лікування рефрактерної ФП та СН у широкого кола пацієнтів, достовірно покращує клінічні результати та якість життя пацієнтів та має достатню доказову базу. Серед методів СПСС у рамках стратегії “ablate and pace” СЛНПГ у низці досліджень демонструє перевагу щодо показників безпеки та успішності втручання порівняно із СПГ, однак необхідне подальше проведення масштабних рандомізованих досліджень у цьому напрямі для підтвердження клінічної переваги саме цієї методики фізіологічної стимуляції міокарду.

Обмеження огляду та перспективи подальших досліджень. Серед обмежень цього систематичного огляду слід відзначити відносно невелику загальну

кількість опублікованих на сьогодні наукових робіт із вказаної тематики, а також переважання нерандомізованих, проспективних та ретроспективних досліджень у вибірці та гетерогенність дизайнів вибраних досліджень. На сьогодні існує значна потреба у подальшому проведенні рандомізованих досліджень методики "ablate and pace", зокрема, з прямим порівнянням методик СПСС (СПГ проти СЛНПГ), а також більш прицільним дослідженням ефективності цього підходу в певних популяціях хворих (фенотипи з QRS < 130 мс, середнім ЧСС < 110/хв, СН зі збереженою ФВ ЛШ тощо). Також перспективним є вивчення взаємозв'язку між ефективністю стимуляції ПСС та катетерної абляції АВ-вузла та певними вихідними параметрами пацієнтів (вихідна ширина комплексу QRS, варіабельність та дисперсія інтервалу RR, вихідні значення ФВ ЛШ та NT-proBNP). Окрім того, певний інтерес являє вивчення субклінічних маркерів поліпшення систолічної та діастолічної функцій ЛШ, а також зворотного ремоделювання міокарду (глобальна повздовжня та сегментарна деформація ЛШ, візуалізована методом speckle-tracking ехокардіографії, або міокардіальний фіброз за даними МРТ серця).

Фінансування та конфлікт інтересів. Дослідження було профінансовано власними коштами авторів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів або фінансових інтересів, які можна було б інтерпретувати як такі, що впливають на результати або інтерпретацію рукопису. Усі автори дали згоду на публікацію рукопису.

REFERENCES

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2022;118(17):3272–3287. doi: https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013.
3. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606–619. doi: https://doi.org/10.1161/HHF.0b013e318291329a.
4. Bergau L, Bengel P, Sciacca V, Fink T, Sohns C, Sommer P. Atrial fibrillation and heart failure. *J Clin Med*. 2022;11(9):2510. doi: https://doi.org/10.3390/jcm11092510.
5. Verhaert DVM, Brunner-La Rocca HP, van Veldhuisen DJ, Vernooy K. The bidirectional interaction between atrial fibrillation and heart failure: consequences for the management of both diseases. *Europace*. 2021;23(Suppl 2):ii40–ii45. doi: https://doi.org/10.1093/europace/euaa368.
6. Boehmer AA, Ehrlich JR, Nattel S. Atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Clin Electrophysiol*. 2025;11(12):2774–2790. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacep.2025.09.014.
7. Khanra D, Deshpande S, Mukherjee A, et al. Rhythm Control of Persistent atrial fibrillation in systolic heart Failure: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Heart Fail*. 2021;3(3):179. doi: https://doi.org/10.36628/ijhf.2021.0008.
8. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314–3414. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368.
10. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, Kaszala K. Arrhythmia-induced cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(18):2328–2344. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.045.
11. Qin D, Mansour MC, Ruskin JN, Heist EK. Atrial fibrillation-mediated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(12):e007809. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007809.
12. Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, Spinale FG, Lakkireddy D, Olshansky B. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: mechanisms, recognition, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(15):1714–1728. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.038.
13. Lyon A, Van Mourik M, Cruts L, et al. Both beat-to-beat changes in RR-interval and left ventricular filling time determine ventricular function during atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23(Suppl 1):i21–i28. doi: https://doi.org/10.1093/europace/euaa387.
14. Atreya AR, Arora S, Subramanian M, Yalagudri SD, Narasimhan C, Saggu DK. Atrial fibrillation in heart failure: Strategies for restoring sinus rhythm. *Indian J Clin Cardiol*. 2024;5(3):262–277. doi: https://doi.org/10.1177/26324636241261456.
15. Koniari I, Artopoulou E, Mplani V, et al. Atrial fibrillation in heart failure patients: an update on renin-angiotensin-aldosterone system pathway blockade as a therapeutic and prevention target. *Cardiol J*. 2023;30(2):312–326. doi: https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0061.
16. Koniari I, Gerakaris A, Kounis N, et al. Outcomes of atrioventricular node ablation and pacing in patients with heart failure and atrial fibrillation: from cardiac resynchronization therapy to His bundle pacing. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(7):272. doi: https://doi.org/10.3390/jcdd10070272.
17. Brasca FMA, Menè R, Perego GB. Catheter ablation for atrial fibrillation in structural heart disease: a review. *J Clin Med*. 2023;12(4):1431. doi: https://doi.org/10.3390/jcm12041431.
18. Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA*. 1982;248(7):851–855. doi: 10.1001/jama.1982.03330070039027.
19. Langberg JJ, Chin MC, Rosenqvist M, et al. Catheter ablation of the atrioventricular junction with radiofrequency energy. *Circulation*. 1989;80(6):1527–1535. doi: https://doi.org/10.1161/01.cir.80.6.1527.

20. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation*. 2000;101(10):1138–1144. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.10.1138.
21. Wang T, Fang T, Cheng Z. Comparison of the efficacy and safety endpoints of five therapies for atrial fibrillation: a network meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:853149. doi: https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.853149.
22. Mizner J, Jurak P, Linkova H, Smisek R, Curila K. Ventricular Dyssynchrony and Pacing-induced Cardiomyopathy in Patients with Pacemakers, the Utility of Ultra-high-frequency ECG and Other Dyssynchrony Assessment Tools. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2022;11:e14. doi: https://doi.org/10.15420/aer.2022.01.
23. Duli E, Yacob S, Ibrahim A, et al. Pacing-induced cardiomyopathy: A narrative review. *Trends Cardiovasc Med*. 2026. doi: https://doi.org/10.1016/j.tcm.2026.02.002.
24. Gavaghan C. Pacemaker Induced Cardiomyopathy: An Overview of Current literature. *Curr Cardiol Rev*. 2022;18(3):e010921196020. doi: https://doi.org/10.2174/2772432816666210901111616.
25. Chung MK, Patton KK, Lau CP, et al. 2023 HRS/APHRS/LAHRS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm*. 2023;20(9):e17–e91. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.03.1538.
26. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427–3520. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364.
27. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1463–1472. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw270.
28. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J*. 2018;39(45):3999–4008. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy555.
29. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J*. 2021;42(46):4731–4739. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab569.
30. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2022;24(4):699. doi: https://doi.org/10.1093/europace/euab232.
31. Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, et al. Understanding non-response to cardiac resynchronisation therapy: common problems and potential solutions. *Heart Fail Rev*. 2019;24(1):41–54. doi: https://doi.org/10.1007/s10741-018-9734-8.
32. Wijesuriya N, Elliott MK, Mehta V, et al. Pacing interventions in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Front Physiol*. 2023;14:1054095. doi: https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1054095.
33. Herweg B, Welter-Frost A, Vijayaraman P. The evolution of cardiac resynchronization therapy and an introduction to conduction system pacing: a conceptual review. *Europace*. 2021;23(4):496–510. doi: https://doi.org/10.1093/europace/euaa264.
34. Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, et al. Permanent His-bundle pacing: long-term lead performance and clinical outcomes. *Heart Rhythm*. 2018;15(5):696–702. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.12.022.
35. Abdelrahman M, Subzposh FA, et al. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2319–2330. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.048.
36. Vijayaraman P, Mathew AJ, Naperkowski A, et al. Conduction system pacing versus conventional pacing in patients undergoing atrioventricular node ablation: Nonrandomized, on-treatment comparison. *Heart Rhythm O2*. 2022;3(4):368–376. doi: https://doi.org/10.1016/j.hroo.2022.04.005.
37. Huang W, Wang S, Su L, et al. His-bundle pacing vs biventricular pacing following atrioventricular nodal ablation in patients with atrial fibrillation and reduced ejection fraction: a multicenter, randomized, crossover study – the ALTERNATIVE-AF trial. *Heart Rhythm*. 2022;19(12):1948–1955. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.07.009.
38. Su L, Cai M, Wu S, et al. Long-term performance and risk factors analysis after permanent his-bundle pacing and atrioventricular node ablation in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Europace*. 2020;22(Suppl 2):ii19–ii26. doi: https://doi.org/10.1093/europace/euaa306.
39. Ivanovski M, Mrak M, Mežnar AZ, Žižek D. Biventricular versus conduction system pacing after atrioventricular node ablation in heart failure patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(7):209. doi: https://doi.org/10.3390/jcdd9070209.
40. Burri H, Jastrzebski M, Cano Ó, et al. EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: executive summary. *Europace*. 2023;25(4):1237–1248. doi: https://doi.org/10.1093/europace/euad044.
41. Heckman LI, Luermans JG, Curila K, et al. Comparing ventricular synchrony in left bundle branch and left ventricular septal pacing in pacemaker patients. *J Clin Med*. 2021;10(4):822. doi: https://doi.org/10.3390/jcm10040822.
42. Curila K, Jurak P, Jastrzebski M, et al. Left bundle branch pacing compared to left ventricular septal myocardial pacing increases interventricular dyssynchrony but accelerates left ventricular lateral wall depolarization. *Heart Rhythm*. 2021;18(8):1281–1289. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.04.025.
43. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A, et al. Prospective evaluation of feasibility and electrophysiologic and echocardiographic characteristics of left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm*. 2019;16(12):1774–1782. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.011.
44. Jin QQ, Zheng C, Wang YJ, et al. Feasibility of Left Bundle Branch Area Pacing Combined with Atrioventricular Node Ablation in Atrial Fibrillation Patients with Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(10):338. doi: https://doi.org/10.3390/jcdd9100338.
45. Cai M, Wu S, Wang S, et al. Left bundle branch pacing postatrioventricular junction ablation for atrial fibrillation: propensity score matching with his bundle pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(10):e010926. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCEP.122.010926.

46. Hua J, Wang C, Kong Q, et al. Comparative effects of left bundle branch area pacing, His bundle pacing, biventricular pacing in patients requiring cardiac resynchronization therapy: A network meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2022;45(2):214–223. doi: https://doi.org/10.1002/clc.23784.
47. Ding JW, Jiang YA, Wang QT, et al. Left bundle branch area pacing prevails over His bundle pacing for heart failure patients undergoing atrioventricular node ablation in permanent atrial fibrillation: a network meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2025;68:1363–1372. doi: https://doi.org/10.1007/s10840-025-02034-7.
48. Rodríguez Muñoz D, Crespo-Leiro MG, Fernández Lozano I, et al. Conduction system pacing and atrioventricular node ablation in heart failure: The Pace-FIB Study Design. *ESC Heart Fail*. 2023;10(6):3700–3709. doi: https://doi.org/10.1002/ehf2.14488.

Надійшла до редакції 25.03.2026 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування artemderenzhi@proton.me

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

UDC 616.314-089.843:616.716.4-007.24-089
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-13

I. G. Rytchenko *https://orcid.org/0009-0006-4980-5039*
V. V. Kaminskyy ***https://orcid.org/0000-0002-2693-9003***
O. P. Viesova ***https://orcid.org/0000-0002-7018-0487***

COMBINED APPROACH USING A CAS KIT, DENSAH BURS, A-PRF, AND SIMULTANEOUS IMPLANT PLACEMENT IN POSTERIOR MAXILLARY ALVEOLAR RIDGE RESORPTION (CASE REPORT)

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

UDC 616.314-089.843:616.716.4-007.24-089

I. G. Rytchenko, V. V. Kaminskyy, O. P. Viesova

COMBINED APPROACH USING A CAS KIT, DENSAH BURS, A-PRF, AND SIMULTANEOUS IMPLANT PLACEMENT IN POSTERIOR MAXILLARY ALVEOLAR RIDGE RESORPTION (CASE REPORT)

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Purpose is to describe the clinical outcome of a combined approach using a CAS kit, DENSAH burs, A-PRF, and simultaneous implant placement in severe posterior maxillary alveolar ridge resorption. **Methods.** This case report involved a patient with a residual bone height of approximately 2 mm. Hydraulic transcrestal sinus floor elevation, osteodensification, A-PRF application, and simultaneous implant placement were performed. Primary and secondary implant stability (ISQ) and the radiographic peri-implant bone condition at 18 months were assessed. **Results.** Primary stability was ISQ 63 and increased to ISQ 76 at 6 months. A-PRF may have contributed to a favourable reparative course. At 18 months, the implant remained clinically stable; qualitative CBCT assessment showed no signs of clinically significant peri-implant bone loss, although marginal bone loss was not measured quantitatively. **Conclusions.** In this case, the combined approach resulted in stable implant function despite critically low residual bone height. The finding should be confirmed in larger studies.

Keywords: sinus lift, CAS kit, DENSAH, A-PRF, implant stability.

УДК 616.314-089.843:616.716.4-007.24-089

І. Г. Ритченко, В. В. Камінський, О. П. Вєсова

КОМБІНОВАНИЙ ПІДХІД ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ НАБОРУ CAS, ФРЕЗ DENSAH, A-PRF ТА ОДНОЧАСНОГО ВСТАНОВЛЕННЯ ІМПЛАНТАТУ ПРИ РЕЗОРБЦІЇ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ГРЕБЕНЯ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Мета дослідження – описати клінічний результат комбінованого підходу із застосуванням набору CAS, фрез DENSAH, A-PRF та одночасного встановлення імплантату у разі вираженої резорбції альвеолярного гребеня дистального відділу верхньої щелепи. **Методи.** Представлено клінічний випадок пацієнта із залишковою висотою кістки близько 2 мм. Виконано гідравлічний трансальвеолярний синус-ліфтинг, остеоденсифікацію, застосовано A-PRF та одночасно встановлено імплантат. Оцінювали первинну й вторинну стабільність імплантату (ISQ) та рентгенологічний стан періімплантатної кістки через 18 місяців. **Результати.** Первинна стабільність становила ISQ 63, а через 6 місяців – ISQ 76. Застосування A-PRF могло сприяти сприятливому перебігу репаративних процесів. Через 18 місяців імплантат залишався клінічно стабільним; за якісною оцінкою КПКТ не виявлено ознак клінічно значущої періімплантатної втрати кістки, однак кількісне вимірювання маргінальної втрати кістки не проводили. **Висновки.** У цьому клінічному випадку комбінований підхід забезпечив стабільне функціонування імплантату за критично малої залишкової висоти кістки. Отриманий результат потребує підтвердження у дослідженнях із більшою вибіркою.

Ключові слова: синус-ліфтинг, CAS-набір, DENSAH, A-PRF, стабільність імплантату.

Introduction

Morphological features of the alveolar bone are of key importance for predicting the success of dental implantation, as they determine the choice of bone augmentation technique, implant stability and long-term effectiveness of prosthetic structures [1; 2]. One of the most difficult anatomical areas for implantation is the distal maxilla, where, after tooth loss, there is a pronounced resorption of the alveolar ridge due to bone remodeling and maxillary sinus pneumatization [2; 3]. This creates significant difficulties for implantation and requires the use of additional surgical techniques.

Sinus floor elevation is a common method for increasing bone volume in the posterior maxilla and is associated with high implant survival rates [3–5]. The conventional lateral-window approach described by Tatum [6] is predictable but

© I. G. Rytchenko, V. V. Kaminskyy, O. P. Viesova, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

carries a risk of Schneiderian membrane perforation and other complications [7; 8]. A less invasive alternative is transalveolar (transcrestal) sinus floor elevation, in which the sinus floor is elevated through the alveolar crest. Its predictability depends substantially on residual bone height. Modern instruments may improve procedural control: the CAS kit provides hydraulic membrane elevation, whereas DENSAH burs compact bone by osteodensification [10–14]. A-PRF is used as an adjunctive biologic material that may support angiogenesis and reparative processes [15; 16].

In the present case, simultaneous implant placement at a residual bone height of approximately 2 mm was technically possible because controlled hydraulic membrane elevation and osteodensification allowed primary stability to be achieved. A-PRF may have contributed to a favourable healing course; however, its causal effect cannot be established from a single case without a control group. Further studies are required to evaluate the long-term outcomes of this combined approach in patients with severe bone deficiency.

The aim of this report was to describe the clinical outcome of a combined approach comprising hydraulic transcrestal sinus floor elevation with a CAS kit, osteodensification with DENSAH burs, A-PRF application, and simultaneous implant placement in severe posterior maxillary alveolar ridge resorption, and to assess primary and secondary implant stability and the radiographic peri-implant bone condition during 18 months of follow-up.

Materials and Methods

This work is a case report with an 18-month follow-up. The combined approach included hydraulic transcrestal sinus floor elevation using a CAS kit, osteodensification with DENSAH burs, A-PRF application, and simultaneous implant placement in a site with severe posterior maxillary alveolar ridge resorption.

The 61-year-old patient had a residual alveolar ridge height of less than 3 mm, no active inflammatory disease of the maxillary sinus, and no general contraindications to implant surgery. Uncontrolled systemic disease, active chronic sinusitis, other relevant maxillary sinus pathology, and allergy or intolerance to the materials used were considered contraindications to the selected approach.

Preoperative diagnostics included cone-beam computed tomography (CBCT) to assess bone conditions and the anatomy of the surgical site. A Crestal Approach Sinus (CAS) kit (Osstem Implant) was used for controlled hydraulic elevation of the Schneiderian membrane [5; 17]. The system includes depth-controlled burs with an inverse-conical working tip for atraumatic access to the sinus floor. The membrane was elevated with sterile 0.9 % NaCl delivered through a sealed hydraulic lifter.

The implant osteotomy was prepared with DENSAH burs (Versah), which compact bone by osteodensification rather than removing it [12]. A tapered Dentis OneQ-SL implant, 5.2 mm in diameter and 7 mm in length, was placed simultaneously. Primary stability was assessed by resonance frequency analysis and expressed as the Implant Stability Quotient (ISQ).

As an adjunct to support reparative processes, platelet-rich fibrin (A-PRF) was prepared by centrifuging the patient's venous blood at 1300 rpm for 14 minutes without anticoagulants. The resulting membranes and fibrin clots were placed in the implant and sinus-elevation sites [18; 19].

The following outcomes were assessed: (1) primary implant stability by ISQ; (2) secondary stability at 6 months; and (3) clinical implant stability and the qualitative radiographic peri-implant bone condition on CBCT at 18 months. Marginal bone loss was not measured quantitatively.

Since the study is a description of a clinical case, no formal statistical analysis was performed. Statistical hypotheses were not evaluated due to the lack of a sample.

The case report was prepared in accordance with the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (2024 revision). The patient provided written informed consent for the surgical intervention and for publication of the clinical and radiographic data. Publication of the case was approved by the Bioethics Committee of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Protocol No. 12/19, dated 5 December 2024).

Research results and their discussion

The patient complained of missing teeth in the area of the upper left premolar and molar, which complicated the chewing function. The patient had a history of chronic periodontitis, which led to tooth loss. To assess the state of bone tissue and anatomical features of the surgical site, cone beam computed tomography (CBCT) was performed. The study revealed significant resorption of the alveolar ridge and a residual bone height of about 2 mm, which made traditional implantation difficult (Fig. 1).

The procedure was performed under local anesthesia. Hydraulic transcrestal sinus floor elevation was carried out with the CAS kit, allowing controlled elevation of the Schneiderian membrane. Sterile saline was delivered through a sealed hydraulic lifter to elevate the membrane evenly and reduce the risk of mechanical perforation [10].

After membrane elevation, the implant osteotomy was prepared with DENSAH burs in reverse (counterclockwise) rotation. Osteodensification compacted bone around the osteotomy and provided a small additional elevation of the sinus floor without placement of a bone graft. A tapered implant with an aggressive thread design was placed simultaneously. Despite a residual bone height of approximately 2 mm, primary stability of ISQ 63 was achieved, and no intraoperative complications were recorded (Fig. 2).

At 6 months, secondary stability was ISQ 76, and no clinical complications were identified. At the final surgical stage, A-PRF prepared at 1300 rpm for 14 minutes without anticoagulants was placed in the implant and sinus-elevation sites. According to the literature, this fibrin matrix may provide gradual release of biologically active factors and support reparative processes [18; 19]; in this case, its contribution cannot be separated from the effects of the other treatment components. Postoperative panoramic radiography and control imaging confirmed elevation of

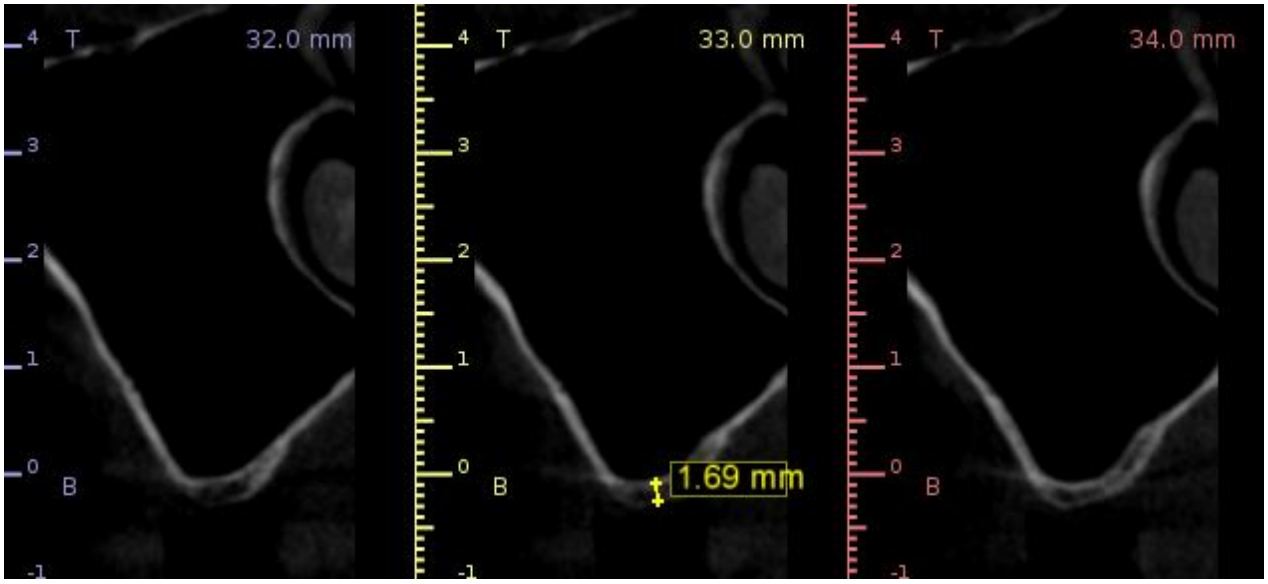


Fig. 1. Cone-beam computed tomography (CBCT) before surgery (initial bone condition)

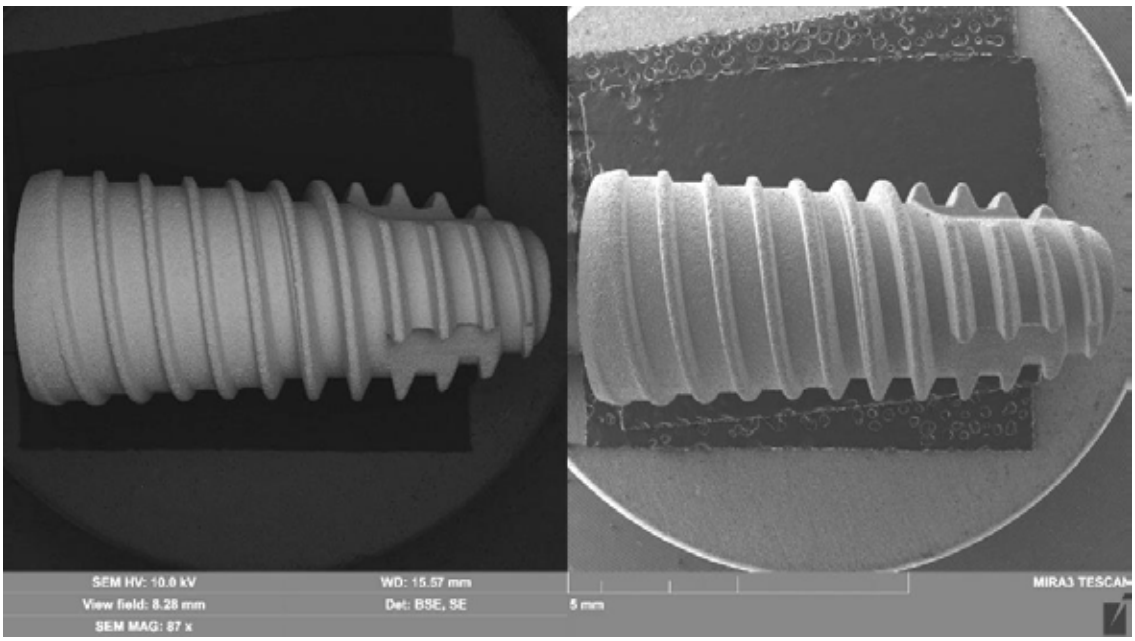


Fig. 2. Macro design of the installed implant (shows the features of the implant that contribute to its stability)

the Schneiderian membrane, appropriate three-dimensional implant position, and no early complications (Fig. 3). At 18 months, CBCT showed a preserved peri-implant bone level on qualitative assessment, without a continuous peri-implant radiolucent line or other radiographic signs of impaired osseointegration. Marginal bone loss was not measured quantitatively (Fig. 4).

The final clinical examination demonstrated successful functional and aesthetic restoration of the dentition, which was completed with the installation of a zirconium crown (Fig. 5). The crown had a natural anatomical shape, matched the color of the adjacent teeth and ensured proper occlusal contact.

The design of the crown provided natural aesthetics, matching the color and shape of the adjacent teeth, as well as optimal distribution of the chewing load. The patient noted the absence of discomfort and complete restoration of chewing function, which confirms the effectiveness of the applied technique and the stability of the implant in the long term.

Transalveolar (transcrestal) sinus floor elevation is less invasive than the lateral-window approach but is performed with limited direct visualization. Potential complications include Schneiderian membrane perforation, postoperative sinus complications, dizziness associated with traditional osteotome use, and implant displacement [10]. Careful case selection and controlled instrumentation are therefore essential.

Residual bone height is a key determinant of the surgical approach. Comparative and multicenter studies have most

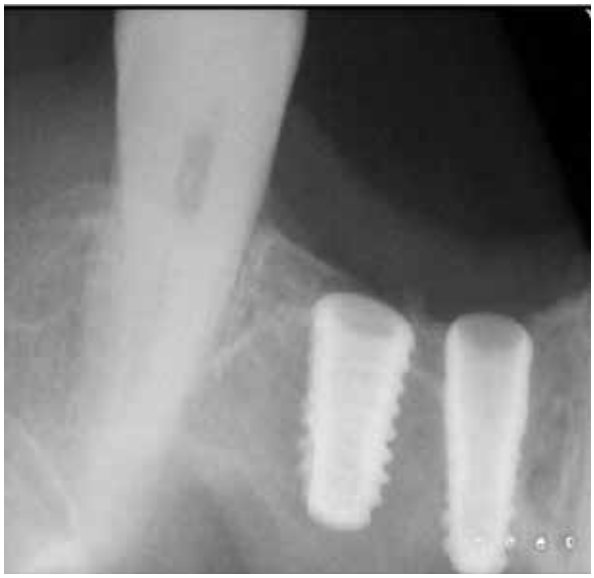


Fig. 3. X-ray image after surgery (shows the correct positioning of the implant and the raised membrane)

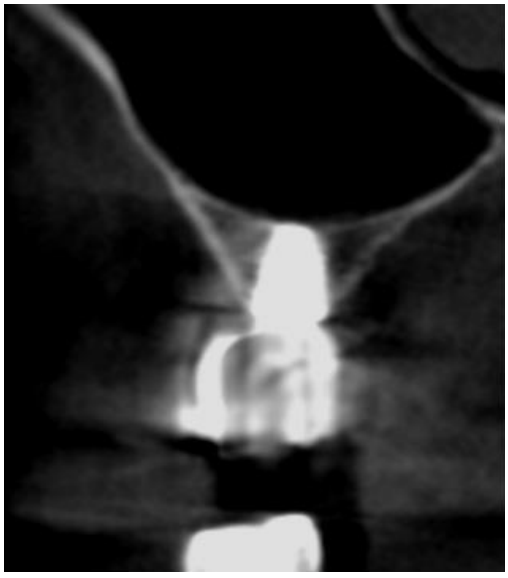


Fig. 4. Cone-beam computed tomography (CBCT) at 18 months (stable peri-implant bone level on qualitative assessment)



Fig. 5. Final restoration with a zirconia crown (illustrates the final aesthetic and functional result)

often evaluated transcrestal techniques at residual bone heights of 3–6 mm or ≤5 mm; when residual bone height is below approximately 3–4 mm, many treatment algorithms favor a lateral-window approach because primary stability and membrane control may be less predictable [3; 9; 12; 15]. Nevertheless, recent clinical studies of hydraulic or osteodensification-assisted transcrestal elevation with simultaneous implant placement have reported favourable short-term outcomes in carefully selected sites with low residual bone height [8; 11; 12; 15]. The present 2-mm case therefore lies at the lower boundary of the available evidence and should not be interpreted as a general indication for the transcrestal approach.

In this case, the transcrestal strategy was selected because the defect was localized, CBCT showed no active sinus disease, controlled hydraulic membrane elevation was available, and osteodensification was combined with a short, wide, tapered implant. An ISQ of 63 was obtained at placement. Implant macrodesign may have contributed to mechanical fixation [17]. A-PRF was used as an adjunct; because there was no control group, it can only be stated that it may have contributed to a favourable healing course [18; 19].

At 18 months, a favourable clinical and qualitative radiographic outcome was observed. However, a single case cannot establish efficacy or comparative superiority. Additional limitations include the absence of a control group, quantitative marginal bone-loss measurements, and standardized longitudinal radiographic comparison. Larger prospective studies with standardized measurements are required to confirm the safety, reproducibility, and long-term performance of this approach.

Conclusions

In this case report, hydraulic transcrestal sinus floor elevation with a CAS kit, osteodensification with

DENSAH burs, A-PRF application, and simultaneous implant placement were technically feasible at a residual bone height of approximately 2 mm. Primary stability of ISQ 63, secondary stability of ISQ 76 at 6 months, and a stable clinical and qualitative radiographic outcome at 18 months were achieved. A-PRF may have contributed to a favourable healing course, but its independent effect cannot be determined from a single case. Selection of this approach should be individualized, and the result cannot be generalized without confirmation in larger studies.

REFERENCES

1. Lombardi T, Bernardello F, Berton F, et al. Efficacy of alveolar ridge preservation after maxillary molar extraction in reducing crestal bone resorption and sinus pneumatization: a multicenter prospective case-control study. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9352130. doi: 10.1155/2018/9352130.
2. Levi I, Halperin-Sternfeld M, Horwitz J, Zigdon-Giladi H, Machtei EE. Dimensional changes of the maxillary sinus following tooth extraction in the posterior maxilla with and without socket preservation. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017;19(5):952–8. doi: 10.1111/cid.12521.
3. Danesh-Sani SA, Loomer PM, Wallace SS. A comprehensive clinical review of maxillary sinus floor elevation: anatomy, techniques, biomaterials and complications. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016;54(7):724–30. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.05.008.
4. Felix CBP, Kurien A, Devanarayanan A, Kumar D, Thirumurthy VR, Bindhoo YA. Subantral sinus augmentation using hydraulic lift system and alloplastic phosphosilicate putty followed by simultaneous implant placement for the rehabilitation of an atrophic posterior maxilla: a case report. *J Clin Transl Res*. 2022;8(2):86–92. doi: 10.18053/jctres.08.202202.002.
5. Park WB, Okany KP, Park W, Han JY, Lim HC, Kang P. Atypical and late-developed sinus graft complications following maxillary sinus augmentation: successful management with guided bone regeneration. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(8):1246. doi: 10.3390/medicina60081246.
6. Tatum H Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am*. 1986;30(2):207–229. doi: 10.1016/S0011-8532(22)02107-3.
7. Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8):216–40. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01272.x.
8. Gao J, Yin W, Liu Y, Zhao X, Qu Y, Man Y. Effectiveness and complications of transcrestal sinus floor elevation using the cushioned grind-out technique: A retrospective cohort study with up to 7 years of follow-up. *J Clin Periodontol.* 2023;50(9):1202–1216. doi: 10.1111/jcpe.13832.
9. Nagorniak IV. Lateral sinus lift. *J Diagn Treat Oral Maxillofac Pathol*. 2020;4(9):178. doi: 10.23999/j.dtomp.2020.9.4.
10. Lee CT, Choksi K, Shih MC, Rosen P, Ninneman S, Hsu YT. The impact of sinus floor elevation techniques on sinus membrane perforation: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2023;38(4):681–96. doi: 10.11607/jomi.10048.
11. Shalash M, Mounir M, Elbanna T. Crestal sinus floor elevation using Densah burs in cases with oblique sinus floor: a prospective clinical study. *Int J Implant Dent*. 2023;9(1):30. doi: 10.1186/s40729-023-00510-1.
12. Stacchi C, Bernardello F, Spinato S, et al. Intraoperative complications and early implant failure after transcrestal sinus floor elevation with residual bone height ≤5 mm: a retrospective multicenter study. *Clin Oral Implants Res*. 2022;33(8):783–91. doi: 10.1111/clr.13959.
13. Chrcanovic BR, Kisch J, Larsson C. Retrospective evaluation of implant-supported full-arch fixed dental prostheses after a mean follow-up of 10 years. *Clin Oral Implants Res*. 2020;31(7):634–45. doi: 10.1111/clr.13600.
14. Manekar V. Graftless crestal hydraulic sinus lift with simultaneous implant insertion. *Natl J Maxillofac Surg*. 2020;11(2):213–8. doi: 10.4103/njms.njms_38_19.
15. Elghobashy MT, Shaaban AM, Melek LN. Radiographic comparison between Densah burs and osteotome for graftless internal sinus lifting with simultaneous implant placement: a randomized clinical trial. *Int J Oral* Maxillofac Surg. 2023;52(3):388–395. doi: 10.1016/j.ijom.2022.06.020.
16. Serafini M. New concept of maxillary sinus lift through a new implant dedicated: "2s Implant". *J Stem Cells Res Dev Ther*. 2021;7(1):061. doi: 10.24966/srdt-2060/100061.
17. Huang YC, Huang YC, Ding SJ. Primary stability of implant placement and loading related to dental implant materials and macrodesigns: a literature review. *J Dent Sci*. 2023;18(4):1467–1476. doi: 10.1016/j.jds.2023.06.010.
18. de Lima Barbosa R, Stellet Lourenço E, de Azevedo Dos Santos JV, Rodrigues Santiago Rocha N, Mourão CF, Alves GG. The Effects of Platelet-Rich Fibrin in the Behavior of Mineralizing Cells Related to Bone Tissue Regeneration-A Scoping Review of In Vitro Evidence. *J Funct Biomater.* 2023;14(10):503. doi: 10.3390/jfb14100503.
19. Mijiritsky E, Assaf HD, Kolerman R, Mangani L, Ivanova V, Zlatev S. Autologous Platelet Concentrates (APCs) for Hard Tissue Regeneration in Oral Implantology, Sinus Floor Elevation, Peri-Implantitis, Socket Preservation, and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Literature Review. Biology (Basel). 2022;11(9):1254. doi: 10.3390/biology11091254.
20. Howe MS, Keys W, Richards D. Long-term (10-year) dental implant survival: A systematic review and sensitivity meta-analysis. *J Dent*. 2019;84:9–21. doi: 10.1016/j.jdent.2019.03.008.

Надійшла до редакції 06.07.2025 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування irritchenko@gmail.com

UDC 615.078:547.789.4:577.164
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-14

K. K. Isaycheva *https://orcid.org/0009-0009-4684-4720*
A. H. Kaplaushenko *https://orcid.org/0000-0003-3704-5539*
Yu. G. Sameliuk *https://orcid.org/0000-0001-8675-5081*

BIOLOGICAL ACTIVITY AND TOXICOLOGICAL PROFILE OF DIACETATE DERIVATIVES OF 3,5-*BIS*(5-MERCAPTO-4-R-4*H*-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)PHENOL

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

UDC 615.078:547.789.4:577.164

K. K. Isaycheva, A. H. Kaplaushenko, Yu. G. Sameliuk

BIOLOGICAL ACTIVITY AND TOXICOLOGICAL PROFILE OF DIACETATE DERIVATIVES OF 3,5-*BIS*(5-MERCAPTO-4-R-4*H*-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)PHENOL

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Objective. The main objective of this study is to identify novel antioxidant compounds with high efficacy and low toxicity, synthesized on the basis of nitriles and diacetate and dibenzoic acid salts derived from 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol. The study also encompasses the confirmation of their purity, structure elucidation, and determination of their physicochemical characteristics.

Research materials. This article investigates the synthesis and establishes the structure of a series of compounds, specifically salts and nitriles of diacetate and dibenzoic acids of 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol, which were selected as target materials for the search for highly efficient antioxidants.

Methods, research results, and their discussion. The research results demonstrated that several of the synthesized compounds possess significant antioxidant potential, which may be important for their application in various fields such as medicine, pharmaceuticals, and the chemical industry. Particular attention should be paid to 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))diacetonitrile (**compound 1c**) and 3,3'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl)) bis(sulfanediyl))dipropanenitrile (**compound 2a**), which exhibited the highest level of antioxidant activity among all tested samples. These findings indicate the feasibility of using the investigated compounds as potential antioxidants in the manufacturing of materials and products, holding great significance for further scientific research.

Keywords: 1,2,4-triazole, synthesis, biological activity, antioxidant activity, DPPH.

УДК 615.078:547.789.4:577.164

К. К. Ісайчева, А. Г. Каплаушенко, Ю. Г. Самелюк

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ДІАЦЕТАТНИХ ПОХІДНИХ 3,5-*БІС*(5-МЕРКАПТО-4-R-4*H*-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ІЛ)ФЕНОЛУ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

Наукове дослідження відкриває перспективи для створення біологічно активних речовин на основі 3,5-*біс*(5-меркапто-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу з антиоксидантною дією та низькою токсичністю. Зазначені АФІ мають потенціал для подальшого використання як самостійних, так і комбінованих препаратів для лікування патологічних станів, пов'язаних з оксидативним стресом.

Як перспективні антиоксидантні агенти були вибрані солі та нітрили діацетатних та дибензойних кислот, похідних 3,5-*біс*(5-меркапто-4-R-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. Застосовані методи включають органічний синтез, фізико-хімічне визначення будови (елементний аналіз, УФ-спектрофотометрія, ^{1}Н ЯМР-спектрометрія, хромато-мас-спектрометрія), а також біологічний метод оцінки АОА за допомогою DPPH та гострої токсичності сполуки-лідера.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, синтез, біологічна активність, антиоксидантна активність, DPPH.

Introduction

The modern landscape of the pharmaceutical market offers a wide range of active pharmaceutical ingredients (APIs) aimed at cellular and tissue protection, which is recognized as an essential component of healthcare. A striking example of this approach is the successful introduction of the drug Thiotriazoline and its derivatives, such as Thiocetam, Thiodarone, and Indotril, to the Ukrainian market. Pharmaceutical scientists at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, along with researchers from international academic institutions, are conducting studies to develop novel, highly effective, and low-toxicity 1,2,4-triazole derivatives [1–10].

In particular, our work aims to identify potent antioxidants [5] that could potentially be utilized as antihypoxants based on newly developed salts and nitriles

© K. K. Isaycheva, A. H. Kaplaushenko, Yu. G. Sameliuk, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

synthesized from diacetate and dibenzoic acids derived from 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol [5].

The aim of the work. The study is aimed at searching for and identifying novel antioxidant compounds characterized by high efficacy and minimal toxicity [5; 6]. These compounds are structurally based on nitriles and salts synthesized from diacetate and dibenzoic acids derived from 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol. Antioxidants with such characteristics hold potential for applications in medicine [1–3; 5; 6], pharmaceuticals, and other fields requiring effective agents to counteract oxidative stress and associated diseases.

In addition to searching for novel compounds, the study focuses on confirming their purity and determining their molecular structure. An important aspect involves establishing the physicochemical characteristics of the synthesized compounds, which will enable a deeper understanding of their properties and application capabilities. A thorough analysis of the structural features and properties of the new compounds is essential for evaluating their potential as effective and safe antioxidants. This approach not only expands knowledge regarding the chemical properties of new 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol derivatives, but also paves the way for utilizing these compounds in future scientific and practical developments [5].

Materials and Methods

The article investigates the synthesis and structure of a series of chemical compounds – salts and nitriles of diacetate and dibenzoic acids derived from 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol. These compounds were selected due to their potential as effective antioxidants with prospective applications in veterinary and human medicine. Their synthesis opens up prospects for developing materials capable of protecting cells from oxidative stress, which is crucial for the design of novel therapeutic agents.

To elucidate the structure, organic synthesis and physicochemical analytical methods were employed, including elemental analysis, UV spectrophotometry, ^{1}H NMR, mass spectrometry, and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). These methods confirmed the purity and targeted properties of the synthesized compounds.

The antioxidant activity was evaluated using a biological assay based on the free radical scavenging capacity (DPPH assay). Additionally, a bibliosemantic analysis of literature was conducted using Google Scholar, PubMed, Scopus, and Web of Science, ensuring the relevance and scientific validity of the findings.

Research results and their discussion

Determination of the antioxidant activity of 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenol derivatives

The antioxidant activity of the synthesized compounds was evaluated using the 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) free radical scavenging assay [5].

Our experimental data (*Table 1*) demonstrate that two compounds, namely 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl))diacetonitrile (**compound 1c**) and 3,3'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl))dipropanenitrile (**compound 2a**), possess a higher level of antioxidant activity than the reference drug, the natural antioxidant ascorbic acid. This indicates that the investigated compounds may be promising candidates for application as potent antioxidants. The high activity of these compounds may be attributed

Table 1

Antioxidant activity parameters of salts and nitriles derived from diacetate derivatives of 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol

No.	Compound	Absorbance, *A*	Antioxidant activity, %
1	**DPPH control solution**	1.4054	–
2	**Ascorbic acid (reference)**	0.6847	**51.28**
3	**1a**	0.8280	41.08
4	**1b**	0.7548	17.16
5	**1c**	0.6391	**54.53**
6	**2a**	0.6763	**51.88**
7	**2b**	0.8318	40.81
8	**2c**	0.7896	43.82
9	**3a**	0.8847	37.05
10	**3b**	0.7302	19.86
11	**3c**	0.7737	44.95
12	**4a**	0.8284	41.06
13	**4b**	0.9093	35.30
14	**4c**	0.9008	35.90
15	**5a**	0.7955	12.70
16	**5b**	0.7685	15.66
17	**5c**	0.6354	30.27
18	**6a**	0.716	21.42
19	**6b**	0.7583	16.78
20	**6c**	0.6871	24.59

to the presence of electron-donating groups capable of donating electrons, which promotes the reduction of free radical activity by stabilizing them through hydrogen atom transfer or π-electron delocalization. Furthermore, the presence of a sulfur atom bonded to the 1,2,4-triazole ring may additionally enhance the antioxidant capacity of the compounds.

Considering the antioxidant activity exhibited by 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol derivatives presented in Table 1, these compounds possess significant potential for prospective use in combating oxidative stress-related diseases, such as neurodegenerative disorders, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and cardiovascular diseases. Further studies could evaluate their efficacy in protecting cells from oxidative damage, investigate their underlying mechanisms of action, and validate their potential as therapeutic agents. In particular, additional research should focus on their capacity to scavenge free radicals, attenuate inflammatory processes, and improve cellular state under stress conditions.

Given the antioxidant activity demonstrated by the 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol derivatives (*Table 1*), these compounds may hold promise for use in the treatment of diseases associated with oxidative stress. Future studies could focus on evaluating their ability to protect cells from oxidative damage, as well as investigating their potential as therapeutic agents in pathologies such as neurodegenerative and cardiovascular diseases [5].

The prospects of the chosen research direction are further supported by the analyzed literature [11–16].

Acute toxicity of 3,3'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))dipropanenitrile

The safety profile of the most active antioxidant, 3,3'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl))dipropanenitrile (**compound 2a**), was evaluated in accordance with the international OECD Test Guideline 423 (Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method). This approach allows for the verification of the toxicological category of a substance while significantly reducing the number of experimental animals required. The experimental study was conducted in compliance with bioethical standards (Directive 2010/63/EU) and received a favorable opinion from the Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Minutes No. 2023-2phc dated February 14, 2023).

In accordance with the ARRIVE 2.0 guidelines, 15 sexually mature female Wistar rats weighing 180–220 g were selected for the study. The selection of females was based on their potentially higher sensitivity to xenobiotics compared to males. Animals were randomly allocated into experimental groups. Housing conditions complied with standard vivarium practices: a controlled temperature of 22 ± 2 °C, a 12-hour light/dark cycle, and ad libitum access to water. The experimental procedure involved step-by-step intragastric administration of the compound in the form of a suspension. Key survival metrics and the general clinical condition of the animals are presented in Table 2.

Analysis of the obtained data indicates that administration at doses of 5, 50, and 300 mg/kg was not accompanied by visible signs of intoxication (changes in the condition of skin, eyes, mucous membranes, etc.). Only at a dose of 2000 mg/kg were moderate behavioral reactions observed, manifesting as decreased somatomotor activity and somnolence during the first 24 hours post-exposure. Critical manifestations such as convulsions, tremors, diarrhea, or lethargy were absent across all groups. Over the 14-day observation period, body weight dynamics in animals remained stable (deviations < 5 %, $p > 0.05$), confirming the absence of prolonged toxic effects.

Based on the OECD TG 423 decision-making flowchart, taking into account the mortality of one animal at a dose of 300 mg/kg and two animals at 2000 mg/kg, **compound 2a** was classified as follows:

According to the Globally Harmonized System (GHS) and Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP), the substance belongs to Acute Oral Toxicity **Category 4**.

The estimated median lethal dose range is $300 < LD_{50} \leq 2000$ mg/kg.

For toxicological labeling purposes, the LD_{50} cut-off value was determined to be 1000 mg/kg.

Synthesis of biologically active compounds based on 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol derivatives

Synthesis of 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene) bis(4-R-4H-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl)) diaceto(propane)nitriles

To thoroughly study this class of compounds, acetic and propionic acid nitriles derived from 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol were synthesized. **Compounds 1a–c** and **2a–c** (Fig. 1, *Table* 3) were prepared by alkylation of the starting 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols obtained in previous studies [5]. The reaction was carried out in an anhydrous alcoholic medium using bimolar amounts of α-chloroacetonitrile or α-chloropropiononitrile in the presence of sodium hydroxide. Heating the reaction mixture to 60–65 °C resulted in the formation of a precipitate consisting of

Table 2

Acute toxicity parameters and survival rate of rats following administration of compound 2a (*n* = 3 per stage)

Dose level (mg/kg)	Experimental stage	Number of animals	Mortality (number of deaths)	Clinical signs
5	Initial step	3	0	No clinical signs observed
50	Initial step	3	0	No clinical signs observed
300	Initial step	3	1	Normal activity preserved
300	Control	3	0	Normal activity preserved
2000	Initial step	3	2	Hypodynamia, somnolence

acetic and propionic acid nitriles (Fig. 2, **compounds 1a–c** and **2a–c**). Upon completion of the reaction and cooling of the mixture, the precipitated products were filtered off and washed with ether for purification.

During the optimization of the synthetic conditions, alkylation of 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols without alkali metal solutions was attempted. To obtain pure products, a bimolar amount of anhydrous sodium acetate was added. Notably, the resulting acetic and propionic acid nitriles (**compounds 1a–c** and **2a–c**) showed no melting point depression after recrystallization, confirming their purity and stability. However, the addition of sodium hydroxide to the reaction mixture significantly increased the yields of the target products by more than 20 %. Therefore, this protocol was selected as the primary method for further experiments, as depicted in Figure 1.

The obtained **compounds 1a, c** are gray crystalline substances, while **1b** is a brown crystalline solid. All compounds are soluble in alkaline solutions, organic solvents, and mineral acid solutions. For purification, the compounds were recrystallized from ethanol.

The obtained **compounds 2a, b** are white crystalline substances, while **2c** is a gray crystalline solid. All of them are soluble in alkaline solutions, organic solvents, and mineral acid solutions. For purification, the compounds were recrystallized from ethanol.

Synthesis of 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-R-4H-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))diacetic acid salts

Many hetarylcarboxylic acids [1–3], despite their high bioactivity, exhibit low aqueous solubility, which limits their application. Since key physiological processes occur in an aqueous environment, enhancing the solubility of such compounds is essential.

In this study, water-insoluble 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl))diacetic acids and their salts (**compounds 3–6 a–c**, Fig. 2) with organic and inorganic bases were synthesized to improve solubility.

Due to the dual activity of their components, these compounds hold significant potential as therapeutic agents.

The synthesis of salts with Zinc (Zn^{2+}) and Iron (Fe^{2+}) cations is justified by their optimal coordination properties, biogenicity, low toxicity, and ability to effectively modulate the biological activity of compounds, in contrast to many other metals.

The selection of organic cations (ethylammonium and diethylammonium) is reasoned by their moderate basicity, high nucleophilicity, and capability to vary the steric and electronic properties of the molecule, thereby allowing targeted modulation of the solubility, lipophilicity, and biological activity of the synthesized compounds.

Salts of 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl))diacetic acids with organic bases (ethylamine, diethylamine) were synthesized in methanol followed by filtration.

Fe(II) and Zn salts were prepared via the intermediate formation of sodium salts followed by interaction with metal sulfates.

Compound 3a is a pink crystalline solid, while **3b, c** are brown crystalline solids; all are soluble in water, alkaline solutions, and mineral acids, and were purified by recrystallization (water–ethanol, 1:1).

Compounds 4a–c are brown crystals exhibiting similar solubility and purification parameters.

Compounds 5a–c are brown crystals, sparingly soluble in water (soluble upon heating), purified by reprecipitation from an alkaline NaOH/KOH solution upon the addition of Fe(II) sulfate.

Compounds 6a, b are white crystals, and **6c** is a gray crystalline solid; they are sparingly soluble in water (soluble upon heating) and were purified by reprecipitation from an alkaline NaOH/KOH solution upon the addition of $ZnSO_4$.

Experimental section

Synthetic procedures and characterization: ^{1}H NMR spectra were recorded on a Varian VXR-300 spectrometer (USA) using dimethyl sulfoxide-d_6 (DMSO-d_6) as a solvent and tetramethylsilane (TMS) as an internal standard. The ^{1}H NMR spectra of 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols and their derivatives were processed using the ADVASP 143 software.

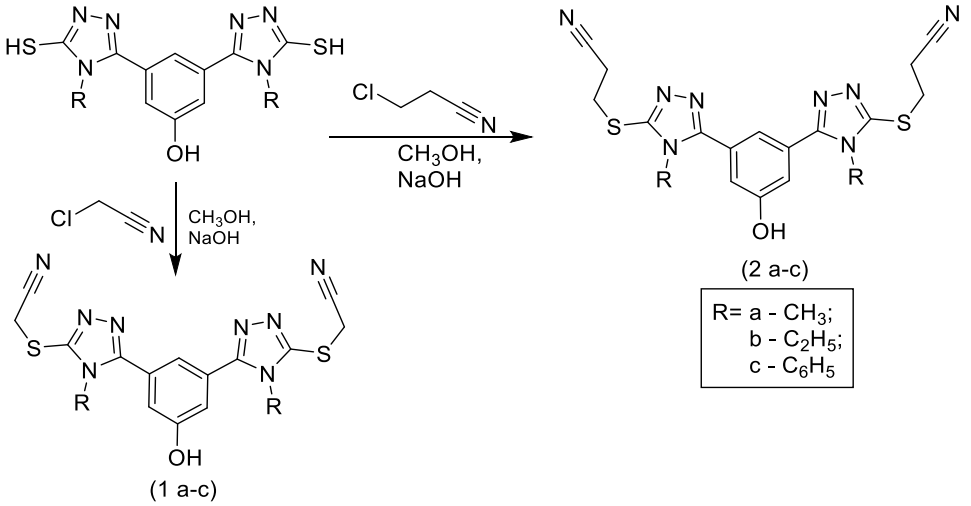


Fig. 1. Synthesis of 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl)) diaceto(propano)nitriles (compounds 1, 2a–c)

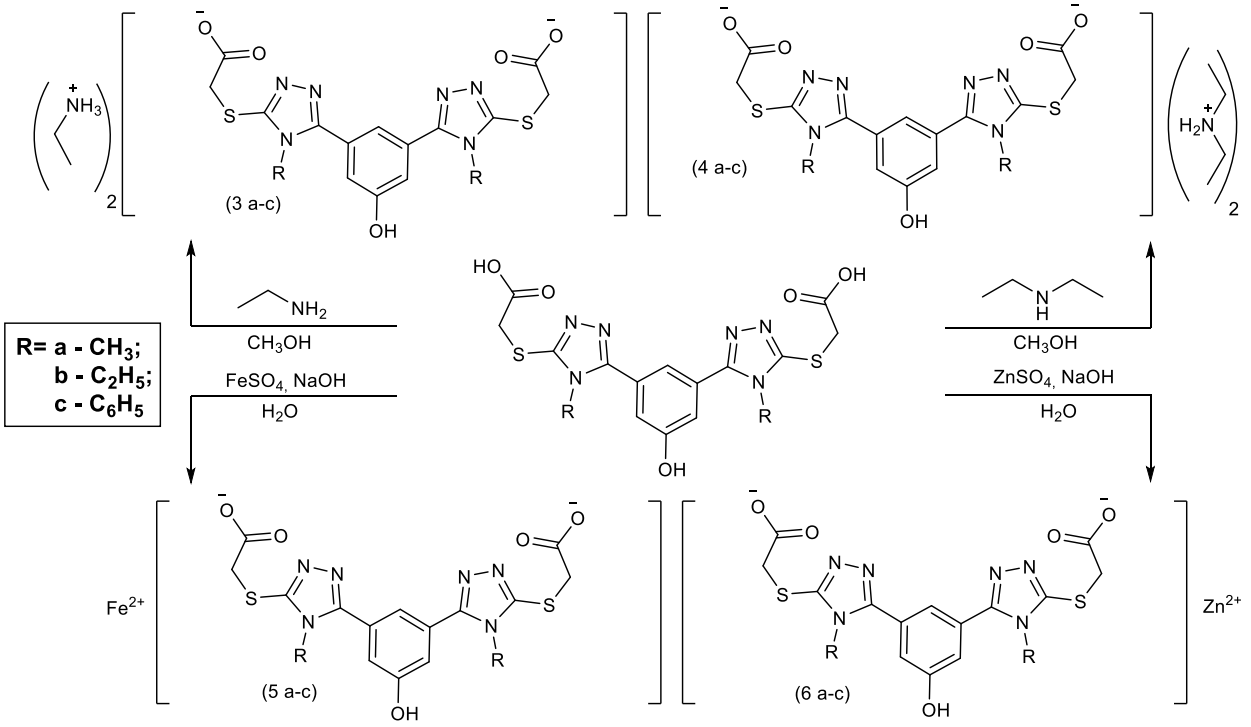


Fig. 2. Synthesis of 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)bis(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))bis(sulfanediyl))diacetic acids (compounds 3–6 a–c)

Table 3

Physicochemical constants of the synthesized compounds 1, 2 a–c; 3–6 a–c

Compound	R	Anion	Yield (%)	MP (°C)	m/z
1a	CH_3	–	78	134–136	399
1b	C_2H_5	–	74	153–155	427
1c	C_6H_5	–	89	114–116	523
2a	CH_3	–	91	97–99	427
2b	C_2H_5	–	90	89–91	455
2c	C_6H_5	–	95	125–127	651
3a	CH_3	Fe^{2+}	79	291–293	437
3b	C_2H_5	Fe^{2+}	90	296–298	465
3c	C_6H_5	Fe^{2+}	91	390–392	561
4a	CH_3	Zn^{2+}	83	>400	437
4b	C_2H_5	Zn^{2+}	85	>400	465
4c	C_6H_5	Zn^{2+}	88	>400	561
5a	CH_3	$(C_2H_5NH_3^+)_2$	79	142–144	437
5b	C_2H_5	$(C_2H_5NH_3^+)_2$	77	121–123	465
5c	C_6H_5	$(C_2H_5NH_3^+)_2$	85	111–113	561
6a	CH_3	$((C_2H_5)_2NH_2^+)_2$	82	148–150	437
6b	C_2H_5	$((C_2H_5)_2NH_2^+)_2$	82	134–136	465
6c	C_2H_5	$((C_2H_5)_2NH_2^+)_2$	82	127–129	561

LC-MS analysis of 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols and their derivatives was performed using an Agilent 1260 Infinity HPLC System (USA) equipped with a degasser, a binary high-pressure pump, an autosampler, a column thermostat, and a diode-array detector, coupled with an Agilent 6120 single quadrupole mass spectrometer with electrospray ionization (ESI).

Molecular structure calculations were carried out using the AM1 semiempirical method (MOPAC 2003) following preliminary geometry optimization using the HyperChem® 10.0 software package.

Melting points of the synthesized compounds were determined in open capillary tubes using an MPA100 OptiMelt automated melting point system (USA) within a temperature range of 30–400°C with a resolution of 1 °C.

Elemental analysis of (3-thio-4-R-1,2,4-triazol-5-yl)(phenyl)methanols and their derivatives was performed on an ELEMENTAR vario EL cube analyzer (Germany) using sulfanilamide as a standard.

Compounds 1a–c: 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene) *bis*(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl)) diacetonitriles (Fig. 1, *Table 3*). A mixture of 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol (0.01 mol; R = -CH_3, -C_2H_5, -C_6H_5) and sodium hydroxide (0.04 mol) in 50 mL of methanol was heated for 20 min (or until complete dissolution of the thiol). Subsequently, chloroacetonitrile (0.04 mol) was added to the reaction mixture, and the mixture was heated at 60 °C for 20 min (until a neutral pH was reached). The precipitate of formed sodium chloride was filtered off while the solution was hot. Upon complete cooling, the resulting precipitate of 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl))diacetonitriles (**compounds 1a–c**) was filtered off, washed with diethyl ether, and dried.

Compounds 2a–c: 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene) *bis*(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl)) dipropanenitriles (Fig. 1, *Table 3*). A mixture of 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol (0.01 mol; R = -CH_3, -C_2H_5, -C_6H_5) and sodium hydroxide (0.04 mol) in 50 mL of methanol was heated for 20 min (or until complete dissolution of the thiol). Subsequently, chloropropanenitrile (0.04 mol) was added to the reaction mixture, and the mixture was heated at 60 °C for 20 min (until a neutral pH was reached). The precipitate of formed sodium chloride was filtered off while the solution was hot. Upon complete cooling, the resulting precipitate of 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl)) *bis*(sulfanediyl))dipropanenitriles (**compounds 2a–c**) was filtered off, washed with diethyl ether, and dried.

1a ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.44 (s, 1H, OH), δ 7.45 (t, 1H, Ar), δ 7.22, (d, 2H, Ar), δ 4.40 (s, 4H, CH_2), δ 3.70 (s, 6H, S-CH_2). Deducted: C-45.57, H-3.11, N-24.66, S-14.11. Found: C-44.89, H-3.27, N-24.44, S-14.13.

1b ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 1H, OH), δ 7.51 (d, 2H, Ar), δ 7.25 (t, 2H, Ar), δ 4.15 (s, 4H, CH_2), δ 4.15 (qu, 4H, CH_2), 1.33 (t, 6H, CH_3). Deducted: C-49.78, H-3.76, N-23.22, S-13.29. Found: C-49.40, H-3.73, N-23.29, S-13.36.

1c ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H, OH), δ 7.60 (t, 2H, Ar), δ 7.45 (m, 9H, Ar), δ 7.20 (d, 2H, Ar), δ 4.19 (s, H, CH_2). Deducted: C-46.54, H-4.54, N-18.09, S-13.80. Found: C-47.01, H-4.59, N-17.90, S-13.77.

2a ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 1H, OH), δ 7.60, (t, 1H, Ar), δ 7.21 (d, 2H, Ar), δ 3.70 (s, 6H, N-CH_3), δ 3.40 (t, 4H, S-CH_2), δ 2.92 (t, 4H, CH_2-CH_2). Deducted: C-50.69, H-4.25, N-26.27, S-15.03. Found: C-50.20, H-4.33, N-26.49, S-15.74.

2b ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.39 (s, 1H, OH), δ 7.51 (t, 1H, Ar), δ 7.25 (d, 2H, Ar), δ 4.22 (qu, 4H, N-CH_2), δ 4.15 (t, 4H, S-CH_2), δ 3.05 (t, 4H, CH_2-CH_2), 1.50 (t, 6H, CH_2-CH_3). Deducted: C-52.85, H-4.88, N-24.65, S-14.11. Found: C-52.60, H-4.54, N-24.50, S-14.20.

2c ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 1H, OH), δ 7.60 (t, 2H, Ar), δ 7.55 (t, 5H, Ar), δ 7.39 (t, 4H, Ar), δ 7.22 (d, 2H, Ar), δ 3.50 (t, 4H, S-CH_2), δ 2.94 (t, 4H, S-CH_2). Deducted: C-61.07, H-4.03, N-20.35, S-11.64. Found: C-61.34, H-4.25, N-20.81, S-11.60.

Compounds 3a–c, 4a–c: Ethylammonium and diethylammonium 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl))diacetates (Fig. 2, *Table 3*).

A mixture of 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl))diacetic acid (0.01 mol; R = -CH_3, -C_2H_5, -C_6H_5) and 0.02 mol of the corresponding organic base (ethylamine or diethylamine) in 50 mL of methanol was kept at room temperature for 24 h. The reaction products were filtered off, washed, and dried.

Compounds 5a–c, 6a–c: Zinc and Iron(II) 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl))diacetates (Fig. 2, *Table 3*).

To a suspension of 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene) *bis*(4-R-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl)) diacetic acid (0.01 mol; R = -CH_3, -C_2H_5, -C_6H_5) in 30 mL of water, sodium hydroxide (0.02 mol) was added. The mixture was dissolved upon heating, followed by the addition of 0.02 mol of ZnSO_4 or FeSO_4 solution. The resulting precipitates were filtered off, washed with ethanol, and dried to afford **compounds 5a–c and 6a–c**.

3a ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.38 (s, 1H, OH), δ 7.49 (t, 1H, Ar), δ 7.18 (d, 2H, Ar), δ 4.43 (s, 4H, CH_2), δ 3.74 (s, 6H, S–CH_2). Deducted: C-45.57, H-3.11, N-24.66, S-14.11.

3b ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H, OH), δ 7.56 (d, 2H, Ar), δ 7.19 (t, 2H, Ar), δ 4.10 (s, 4H, CH_2), δ 4.21 (qu, 4H, CH_2), 1.28 (t, 6H, CH_3). Deducted: C-49.78, H-3.76, N-23.22, S-13.29.

3c ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H, OH), δ 7.66 (t, 2H, Ar), δ 7.41 (m, 9H, Ar), δ 7.15 (d, 2H, Ar), δ 4.23 (s, 1H, CH_2). Deducted: C-46.54, H-4.54, N-18.09, S-13.80.

4a ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.41 (s, 1H, OH), δ 7.43 (t, 1H, Ar), δ 7.28 (d, 2H, Ar), δ 4.38 (s, 4H, CH_2), δ 3.68 (s, 6H, S–CH_2). Deducted: C-45.57, H-3.11, N-24.66, S-14.11.

4b ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.35 (s, 1H, OH), δ 7.48 (d, 2H, Ar), δ 7.31 (t, 2H, Ar), δ 4.19 (s, 4H, CH_2), δ 4.11 (qu, 4H, CH_2), 1.38 (t, 6H, CH_3).

4c ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H, OH), δ 7.55 (t, 2H, Ar), δ 7.49 (m, 9H, Ar), δ 7.26 (d, 2H, Ar), δ 4.16 (s, 1H, CH_2). Deducted: C-46.54, H-4.54, N-18.09, S-13.80.

5a ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 1H, OH), δ 7.50 (t, 1H, Ar), δ 7.19 (d, 2H, Ar), δ 4.45 (s, 4H, CH_2), δ 3.65 (s, 6H, S–CH_2). Deducted: C-45.57, H-3.11, N-24.66, S-14.11

5b ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H, OH), δ 7.46 (d, 2H, Ar), δ 7.30 (t, 2H, Ar), δ 4.13 (s, 4H, CH_2),

δ 4.20 (qu, 4H, CH_2), 1.36 (t, 6H, CH_3). Deducted: C-49.78, H-3.76, N-23.22, S-13.29

5c ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.43 (s, 1H, OH), δ 7.54 (t, 2H, Ar), δ 7.49 (m, 9H, Ar), δ 7.18 (d, 2H, Ar), δ 4.17 (s, 1H, CH_2). Deducted: C-46.54, H-4.54, N-18.09, S-13.80

6a ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.39 (s, 1H, OH), δ 7.44 (t, 1H, Ar), δ 7.26 (d, 2H, Ar), δ 4.37 (s, 4H, CH_2), δ 3.77 (s, 6H, S–CH_2). Deducted: C-45.57, H-3.11, N-24.66, S-14.11

6b ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.45 (s, 1H, OH), δ 7.55 (d, 2H, Ar), δ 7.29 (t, 2H, Ar), δ 4.18 (s, 4H, CH_2), δ 4.09 (qu, 4H, CH_2), 1.29 (t, 6H, CH_3). Deducted: C-49.78, H-3.76, N-23.22, S-13.29

6c ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H, OH), δ 7.57 (t, 2H, Ar), δ 7.48 (m, 9H, Ar), δ 7.23 (d, 2H, Ar), δ 4.14 (s, 1H, CH_2). Deducted: C-46.54, H-4.54, N-18.09, S-13.80

Biological evaluation

Antioxidant activity: The antioxidant activity was determined using the DPPH assay [5]. A stock solution of the test compound (0.001 M) was prepared in 25 mL of DMSO and subsequently diluted to obtain a 0.0001 M solution. An aliquot of 2.00 mL of this solution was mixed with 2.00 mL of a 0.1 mM methanolic solution of DPPH (Sigma-Aldrich, Germany). The reaction mixture was incubated for 30 min in the dark at room temperature, and the absorbance was measured at 516 nm.

The control sample contained 2.00 mL of DPPH solution and 2.00 mL of methanol. Ascorbic acid was used as a reference standard. The free radical scavenging activity was calculated as percentage inhibition using the following formula:

$$\%\ of\ antioxidant\ activity = \frac{(A_0 - A_1)}{A_0} \cdot 100,$$

where A_0 is the absorbance of the control sample, and A_1 is the absorbance of the test sample. The absorbance of the test solutions was measured in aqueous-organic media by recording the absorption maximum at 516 nm using a Lambda 365 spectrophotometer.

Acute toxicity: The study was conducted on healthy female Wistar rats (aged 8–12 weeks, weighing 180–210 g), which are more sensitive than males. The animals were fasted overnight prior to dosing (with free access to water); food was withheld for an additional 3–4 h post-administration.

Housing conditions: Temperature was maintained 22 ± 3 °C, relative humidity at 50–60 % (range 30–70 %), with a 12/12 h light/dark cycle. Animals received standard diet and water *ad libitum*. The acclimatization period was at least 5 days.

Solutions of the test compounds were prepared immediately prior to administration and administered intragastrically via a gavage tube. Each testing step involved 3 animals. The initial starting dose was 5 mg/kg, followed by sequential doses of 50, 300, and 2000 mg/kg. If mortality occurred in 0–1 animals, the dose was repeated to confirm the results.

Observations: Animals were observed individually during the first 30 min, periodically throughout the first 24 h (with special emphasis during the first 4 h), and daily thereafter for a total observation period of 14 days.

Conclusions

1. Seventeen new compounds, including salts and nitriles derived from diacetic acid derivatives of 3,5-*bis*(5-mercapto-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol, were synthesized.
2. The structures of the synthesized molecules were confirmed by a combination of physicochemical analytical methods, including ^{1}H NMR spectroscopy, elemental analysis, and ultra-high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (UHPLC-MS).
3. The antioxidant activity parameters for all target compounds were evaluated using the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging assay.
4. Among the synthesized molecules, compounds exhibiting a high level of antioxidant capacity were identified.
5. The most prominent antioxidant effect was demonstrated by 2,2'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl)) diacetonitrile (**compound 1c**) and 3,3'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl)) *bis*(sulfanediyl))dipropanenitrile (**compound 2a**).
6. According to the GHS and Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP), **compound 2a** (3,3'-(((5-hydroxy-1,3-phenylene)*bis*(4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-5,3-diyl))*bis*(sulfanediyl))dipropanenitrile) belongs to Category 4 of acute oral toxicity ($300 < LD_{50} \leq 2000$ mg/kg), with an established LD_{50} cut-off value of 1000 mg/kg.

REFERENCES

1. Saadi L, Adnan S. Synthesis, Characterization, Molecular docking, Antibacterial Activity, Antioxidant and Anticancer of New 1,2,4-Triazole Derivative. *J Kufa Chem Sci*. 2024;3(2):54–70. doi: https://doi.org/10.36329/jkcm/2024/v3.i2.12420.
2. Gotsulya A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *J Fac Pharm Ankara Univ*. 2020;44(2):211–219. doi: https://doi.org/10.33483/jfpau.616116.
3. Aytemiz F, Yuksek H. Design, Synthesis and In Vitro Biological Assessment Of Novel 2-[(3-Alkyl/Aryl-4,5-Dihydro-1H-1,2,4-Triazol-5-One-4-Yl) Azomethine]Phenyl 2,5-Dichlorobenzenesulfonates Molecules as Antioxidant and Antibacterial Agents. *Bitlis Eren Univ Fen Bilim Derg*. 2025;14(3):1453–1468. doi: https://doi.org/10.17798/bitlisfen.1655093.
4. Gultekin E. Antimicrobial and antioxidant potential of novel s-alkylated and reduced schiff base 1,2,4-triazole derivatives. *Middle East J Sci*. 2025;11(2):212–227. doi: https://doi.org/10.51477/mejs.1804747.
5. Isaicheva K, Kaplaushenko AH, Sameliuk YH. Synthesis, determination of physico-chemical parameters, structure confirmation, and antioxidant activity of compounds based on 3,5-bis (5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl) phenol. *ScienceRise Pharm Sci*. 2024;5(51):22–31. doi: https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313832.
6. Isaicheva K, Kaplaushenko A. Komp'iuterne prohnozuvannia hostroi toksychnosti tiopokhidnykh 3,5-bis(5-merkapto-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-il) fenolu [Computer prediction of acute toxicity of thio derivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl) phenol]. *Curr Issues Pharm Med Sci Pract*. 2024;17(3):231–243. (In Ukrainian). doi: https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.3.312443.
7. Hamoud MM, Osman NA, Rezq S, et al. Design and synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as cyclooxygenase-2 inhibitors with anti-inflammatory and antioxidant activity in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages. *Bioorg Chem*. 2022;124:105808. doi: https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105808.

8. Koparir P, Parlak AE, Karatepe A, et al. Elucidation of potential anticancer, antioxidant and antimicrobial properties of some new triazole compounds bearing pyridine-4-yl moiety and cyclobutane ring. *Arab J Chem*. 2022;15(7):103957. doi: https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.103957.
9. Shcherbyna R, Kalchenko V, Kulish S, et al. Synthesis, characterization, molecular docking studies of new alkyl derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Ceska Slov Farm*. 2023;72(4):190–200. doi: https://doi.org/10.36290/csf.2023.004.
10. Çakmak I, Gümrükçüoğlu N. Investigation of Potential Antioxidant Properties of Some 1,2,4-Triazole Schiff Bases and Amine Derivatives by In Silico Methods. *Gazi Univ J Sci*. 2026;(Advanced Online Publication). doi: https://doi.org/10.35378/gujs.1703063.
11. Pachuta-Stec A. Antioxidant activity of 1,2,4-triazole and its derivatives: A mini-review. *Mini Rev Med Chem*. 2022;22(7):1081–1094. doi: https://doi.org/10.2174/1389557521666210401091802.
12. Gultekin E. Pyridine hybrid 1,2,4-triazole-5-thione-Schiff base derivatives: synthesis, characterization, antimicrobial, and antioxidant activity evaluations. *J Sulfur Chem*. 2026;47(2):182–199. doi: https://doi.org/10.1080/17415993.2025.2594083.
13. Matta R, Pochampally J, Dhoddi BN, et al. Synthesis, antimicrobial and antioxidant activity of triazole, pyrazole containing thiazole derivatives and molecular docking studies on COVID-19. *BMC Chem*. 2023;17(1):64. doi: https://doi.org/10.1186/s13065-023-00965-8.
14. Shnati AA, Al-Jibouri MN, Muftin NQ, et al. Synthesis, Characterization, Antimicrobial activity and Antioxidant Activity of Some Metal Complexes with 4-((4-bromobenzylidene) amino)-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *J College Basic Educ*. 2025;30(131):55–80. doi: https://doi.org/10.35950/cbej.v30i131.13360.
15. Begum S, Kumari VA, Arifa Begum SK, et al. Synthesis and evaluation of 1,2,4-triazole derivatives for antioxidant, antiinflammatory, cytotoxicity and QSAR analysis. *Asian J Chem*. 2023;35(1):194–202. doi: https://doi.org/10.14233/ajchem.2023.26878.
16. Mayer JCP, Pereira PC, Sagrilo PL, et al. Synthesis, spectroscopic, electrochemistry and antioxidant properties of benzofuroxan and 2H-benzimidazole 1,3-dioxide derivatives: Effects of conjugation with electron-acceptor 1,2,3-triazolyl-1,2,4-oxadiazole. *J Mol Struct*. 2024;1311:138420. doi: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138420.
17. OECD. Test No. 423: Acute Oral toxicity – Acute Toxic Class Method. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Paris: OECD Publishing; 2002. doi: https://doi.org/10.1787/9789264071001-en.

Надійшла до редакції 27.05.2025 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування sameluk_yurii@ukr.net

UDC 615.322:582.711.712].074:543.544
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-15

V. M. Odyntsova *https://orcid.org/0000-0002-7883-8917*
O. M. Denysenko *https://orcid.org/0000-0002-0448-4677*
V. V. Holovkin *https://orcid.org/0000-0001-7787-0969*
V. I. Kokitko *https://orcid.org/0000-0001-9231-7627*
S. V. Panchenko *https://orcid.org/0000-0002-6668-1959*
N. V. Kandybei *https://orcid.org/0009-0003-9988-8117*

GC–MS ANALYSIS OF TINCTURES OF *POTENTILLA ERECTA* INTRODUCED IN THE ZAPORIZHZHIA REGION

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

UDC 615.322:582.711.712].074:543.544

V. M. Odyntsova, O. M. Denysenko, V. V. Holovkin, V. I. Kokitko, S. V. Panchenko, N. V. Kandybei
GC–MS ANALYSIS OF TINCTURES OF *POTENTILLA ERECTA* INTRODUCED IN THE ZAPORIZHZHIA REGION
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Background. One of the major tasks of modern pharmacognosy and pharmaceutical science is the expansion of the medicinal plant raw material base and the development of effective herbal medicinal products derived from it. Particular attention should be paid to *Potentilla erecta* L. (tormentil), which has a long history of use in conventional and traditional medicine as a remedy exhibiting pronounced astringent, anti-inflammatory, and antimicrobial activities.

Aim is to perform an in-depth phytochemical profiling of biologically active compounds in tinctures obtained from rhizomes with roots and the herb of *Potentilla erecta* (L.) Raeusch. using gas chromatography–mass spectrometry in order to identify key quality markers and develop standardization criteria for a novel medicinal plant raw material.

Materials and methods. The objects of the study were tinctures prepared from the herb and rhizomes with roots of *Potentilla erecta* cultivated at the educational and research plot of medicinal plants of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

Results. The obtained results are of practical significance for pharmacognostic practice and pharmaceutical science, as they substantiate the prospects for expanding the raw material base through the utilization of the aerial parts of the plant in accordance with the principles of sustainable development and rational environmental management. The established set of phytochemical parameters of the herb and rhizomes with roots of *Potentilla erecta* may be used for reliable identification, quality control, and standardization of medicinal plant raw materials and tinctures derived from them. The identified organ-specific features of the chemical composition and the proposed marker compounds create prerequisites for the development of regulatory documentation for the standardization and quality control of herbal medicinal products.

Keywords: *Potentilla erecta*, herb, rhizomes with roots, tincture, GC–MS.

УДК 615.322:582.711.712].074:543.544

В. М. Одинцова, О. М. Денисенко, В. В. Головкін, В. І. Кокітко, С. В. Панченко, Н. В. Кандибей
ГХ-МС АНАЛІЗ НАСТОЙОК *POTENTILLA ERECTA*, ІНТРОДУКОВАНОЇ В УМОВАХ ЗАПОРІЗЬКОГО РЕГІОНУ
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

Проведено газохроматографічно-мас-спектрометричне дослідження настойок трави та кореневищ з коренями *Potentilla erecta* (L.) Raeusch., вирощеної в умовах Запорізького регіону. У настойці з трави ідентифіковано 40 сполук із 44 зафіксованих піків, у настойці з кореневищ з коренями – 26 сполук. Встановлено органоспецифічні відмінності хімічного складу: надземні органи характеризувалися більшою різноманітністю летких і кисневмісних сполук, а підземні – накопиченням жирних кислот, їхніх естерів, терпеноїдів і стероїдів. Визначено перспективні маркерні компоненти для ідентифікації та стандартизації настойок. Отримані результати обґрунтовують доцільність використання трави *P. erecta* як перспективного джерела лікарської рослинної сировини.

Ключові слова: *Potentilla erecta*, трава, кореневища з коренями, настойка, ГХ-МС.

Introduction

In the context of the growing demand for safe and effective herbal medicinal products, comprehensive pharmacognostic and phytochemical studies of promising medicinal plant species are of particular importance. One such species is *Potentilla erecta* L. (tormentil), which is widely used in traditional and official medicine as a remedy with pronounced astringent, anti-inflammatory, and antimicrobial activities [1–3].

Potentilla erecta is a perennial herbaceous plant of the *Rosaceae* family, commonly known as tormentil, traditionally used mainly for the treatment of diarrheal disorders, inflammatory diseases of mucous membranes, and as a component of dental preparations [1; 2]. Its ethnopharmacological significance has also been confirmed in regional medical practices, particularly in Ukraine [4].

The practical significance of *P. erecta* is further supported by its use in registered medicinal products. On the Ukrainian pharmaceutical market, medicinal products containing extracts or tinctures of the underground organs

© V. M. Odyntsova, O. M. Denysenko, V. V. Holovkin et al., 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

of *Potentilla erecta* are available, including Hemorol (marketing authorization No. UA/7628/01/01) and Wundehil (marketing authorization No. UA/7236/01/01). In addition, the State Register of Medicinal Products of Ukraine includes the registered pharmaceutical substance Potentilla Tincture (marketing authorization No. UA/6765/01/01), which is prepared from *P. erecta* rhizomes using a drug-to-extractant ratio of 1:5 with 70 % ethanol as the extraction solvent. According to the relevant regulatory specification, this tincture should contain not less than 2.0 % of total polyphenols, expressed as pyrogallol. In contrast to the registered pharmaceutical substance, the present study investigated tinctures prepared not only from rhizomes with roots but also from the aerial parts (herb) of *P. erecta*. The rhizome-with-roots tincture was prepared at a 1:10 drug-to-extractant ratio, whereas the herb tincture was prepared at a 1:5 ratio using 70 % ethanol as the extraction solvent. These differences in the plant material used and the extraction procedure may substantially influence the phytochemical composition of the tinctures, thereby justifying a comparative phytochemical investigation.

The chemical composition of *Potentilla erecta* is characterized by considerable variability depending on environmental conditions and geographical origin. It has been established that the tannin content in the rhizomes may exceed 15–30 % [2; 5]. The principal biologically active compounds include hydrolyzable and condensed tannins (ellagitannins and proanthocyanidins), as well as derivatives of gallic and ellagic acids, which largely determine the pharmacological properties of the plant [2; 3].

Phytochemical investigations have confirmed the presence of a broad spectrum of secondary metabolites, including phenolic acids, flavonoids, and triterpenoids [6; 7]. It has been demonstrated that the profile of biologically active compounds depends on the extraction solvent: ethanolic extracts are characterized by the highest content of polyphenolic compounds, whereas ethyl acetate extracts are enriched with flavonoids and phytosterols and exhibit enhanced antioxidant activity [8].

The pharmacological properties of *Potentilla erecta* are mainly associated with its polyphenolic complex. Pronounced antioxidant, antimicrobial, and antibiofilm activities of the extracts have been demonstrated, particularly against bacteria of the genus *Staphylococcus* and fungi of the genus *Candida* [9; 10]. In addition, the antitumor activity of the extracts against colorectal cancer cells has been reported [11; 12].

An important aspect is also the bioavailability and metabolism of the components of *Tormentillae rhizoma*. It has been shown that polyphenolic compounds undergo transformation under the influence of intestinal microbiota, resulting in the formation of biologically active metabolites [13; 14].

Recent studies have further expanded the prospects for the application of Pot*entilla erecta* in dermatology and biomedical technologies. In particular, plant extracts are considered promising components of preparations for the treatment of rosacea [15], as well as constituents of bioactive materials and pharmaceutical formulations intended for wound healing [16–18].

Environmental factors, particularly altitude above sea level, have a significant influence on the formation of the plant's chemical profile [5].

Thus, *Potentilla erecta* represents a promising source of biologically active compounds, which substantiates the expediency of its in-depth pharmacognostic investigation. Although the underground organs (rhizomes) are recognized as official pharmacopoeial raw material and have been sufficiently studied, their chemical composition and pharmacological activity still require further standardization, taking into account the influence of environmental factors and metabolite variability. At the same time, the aerial part (herb) of *Potentilla erecta* remains insufficiently investigated, although it may be considered an alternative and more accessible source of biologically active compounds. The species is characterized by broad ecological plasticity; however, within the steppe zone of Ukraine, its distribution is local and fragmented, which justifies the expediency of its cultivation for the preservation of resource potential and the implementation of sustainable development principles. Therefore, comprehensive comparative studies of the underground and aerial organs of the plant are highly relevant for expanding the medicinal plant raw material base, optimizing the use of natural resources, and substantiating the possibility of introducing new types of medicinal plant raw materials into pharmaceutical practice.

Aim is to perform an in-depth phytochemical profiling of biologically active compounds in tinctures obtained from the rhizomes with roots and the herb of *Potentilla erecta* (L.) Raeusch. using gas chromatography–mass spectrometry in order to identify key quality markers and develop standardization criteria for a novel medicinal plant raw material.

Materials and Methods

The objects of the study were tinctures prepared from the rhizomes with roots and the herb of *Potentilla erecta* cultivated at the educational and research plot of medicinal plants of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University during 2024–2025. The aerial parts (herb) of *P. erecta* were collected in July 2024 and 2025 during the full flowering stage, whereas the rhizomes with roots were harvested in October 2024, after the completion of the vegetation period, in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

The tinctures were prepared according to the industrial formulation using 70 % ethanol as the extraction solvent from rhizomes with roots (1:10) and herb (1:5) of *Potentilla erecta* (L.) Raeusch. (State Pharmacopoeia of Ukraine, 2015). The component composition of the tinctures was determined by gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS) using an Agilent 7890B gas chromatograph coupled with a 5977B mass spectrometric detector at the Gas Chromatography-Mass Spectrometry Laboratory of the Educational and Scientific Medical Laboratory Center with Vivarium of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

Chromatographic conditions were as follows: DB-5ms capillary column, 30 m × 250 μm × 0.25 μm; carrier gas – helium, flow rate 1.3 mL/min; injection volume – 0.5 μL; split ratio – 1:5; injector temperature – 265°C. The oven temperature program was set at 70 °C (held for 1 min),

increased to 150 °C at a rate of 20 °C/min (held for 1 min), and then increased to 270 °C at a rate of 20 °C/min (held for 4 min). Component identification was performed using the NIST14 mass spectral library in combination with AMDIS and NIST identification software.

The relative content of the identified constituents was determined using the peak area normalization method without applying response correction factors. The proportion of each compound (%) was calculated as the ratio of the corresponding chromatographic peak area to the total area of all recorded chromatographic peaks. The results are expressed as relative content (%).

Research results and their discussion

As a result of gas chromatography–mass spectrometry analysis of the tincture prepared from the herb of *Potentilla erecta* (Table 1), the composition of volatile and semi-volatile components reflecting the phytochemical

Table 1

Volatile and semi-volatile compounds of the tincture prepared from the herb of *Potentilla erecta* L. identified by GC–MS

No.	Rt, min	Compound name	Relative content, %
1	1.839	1,1-Diethoxyethane	0.78
2	2.822	(E)-3-Hexen-1-ol	0.49
3	4.180	–*	0.51
4	4.378	Tetrahydro-3-furanol	0.55
5	4.927	Benzyl alcohol	0.39
6	5.623	2-Nonanone	0.89
7	6.019	Phenethyl alcohol	0.55
8	6.306	(E)-3-Nonen-2-one	0.91
9	7.107	Allyl 2-ethylbutyrate	0.57
10	7.439	2-Octenoic acid	4.13
11	7.478	2,3-Dihydrobenzofuran	0.44
12	7.820	Ethyl (E)-2-octenoate	0.48
13	7.912	1-Ethyl-1-isopropoxy-1-silacyclohexane	0.55
14	8.067	*meta*-Methoxybenzenethiol	0.80
15	8.773	1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)ethanone	0.51
16	8.976	Ethyl ester of 3-hydroxyhexanoic acid	0.98
17	9.235	2,6-Dimethoxyphenol	1.83
18	9.718	4-Ethylbenzene-1,3-diol	1.36
19	11.937	5-Pentylbenzene-1,3-diol	0.53
20	12.584	Ethyl-*α*-D-glucopyranoside	0.77
21	12.776	Ethyl-*α*-D-glucopyranoside	9.32
22	13.153	Ethyl-*α*-D-glucopyranoside	1.33
23	14.533	Ethyl tetradecanoate	0.44
24	14.950	–	0.46
25	15.053	6,10,14-Trimethyl-2-pentadecanone	0.48
26	15.759	2-Thioxo-2,3-dihydro-1,3-dimethyl-4(1H)-quinazolinone	0.94
27	16.260	*n*-Hexadecanoic acid (palmitic acid)	3.41
28	16.497	Ethyl ester of 9-hexadecenoic acid	1.06
29	16.575	Ethyl hexadecanoate	7.67
30	16.610	cis-2-Benzofuranmethanol, hexahydro-	0.64
31	17.230	4-(3-Mercapto-4-methyl-5-(4H-1,2,4-triazolyl))pyridine	1.64
32	17.569	Isoprenoid sesquiterpene hydrocarbon	6.39
33	17.688	Phytol	3.85
34	17.778	4-Cyclohexylidene-3,3-diethyl-2-pentanone	0.84
35	17.953	9,12,15-Octadecatrienoic acid	1.93
36	18.152	Ethyl linoleate	3.82
37	18.213	Ethyl ester of 9,12,15-octadecatrienoic acid	13.59
38	18.410	Isoprenoid sesquiterpene hydrocarbon	5.07
39	19.370	–	0.65
40	19.553	–	14.86
41	19.747	Stanolone	2.00
42	22.406	*γ*-Sitosterol	0.76
43	22.845	Acetylated polyhydroxylated azulene terpene (azulene derivative)	0.40
44	24.650	*α*-Tocospiro A	0.40

Note: * – unidentified compound.

specificity of the aerial part of the plant was established. The chromatogram revealed 44 chromatographic peaks, of which 40 compounds were identified, while 4 peaks remained unidentified, which may be attributed to the low concentration of the compounds, partial co-elution, or the absence of corresponding spectra in the mass spectral libraries.

The high level of component identification (more than 90 %) indicates the adequacy of the analytical conditions and confirms the informativeness of the GC–MS method for the investigation of ethanolic extracts obtained from the herb of *Potentilla erecta*.

According to their chemical nature, the identified compounds belong to several major classes of biologically active substances:

– fatty acids and their ethyl esters, which constitute the dominant group in terms of total content. Among them, ethyl esters of saturated and polyunsaturated fatty acids, particularly palmitic, linoleic, and linolenic acids, predominated;

– terpenoids and isoprenoid compounds, including phytol and sesquiterpene hydrocarbons, which are characteristic constituents of photosynthetically active tissues;

– phenolic compounds and their derivatives, represented by alkylresorcinols, methoxy-substituted phenols, benzyl alcohol, and phenethyl alcohol;

– carbohydrates and their derivatives, particularly ethyl-*α*-D-glucopyranoside, formed during the ethanolic extraction of mono- and oligosaccharides;

– heterocyclic and nitrogen-containing compounds, detected in minor quantities and potentially representing secondary metabolites or products of biotransformation;

– phytosterols and steroid compounds, including *γ*-sitosterol and stanolone, which are typical constituents of the cell membranes of plants belonging to the Rosaceae family.

The greatest contribution to the total chromatographic profile of the herb tincture was provided by the ethyl ester of 9,12,15-octadecatrienoic (linolenic) acid (13.59 %); an unidentified compound (Rt 19.553 min) (14.86 %); ethyl-*α*-D-glucopyranoside (up to 9.32 %); ethyl hexadecanoate (palmitic acid ethyl ester) (7.67 %); isoprenoid hydrocarbons and terpenoids (more than 10 % in total); and phytol (3.85 %). Such a distribution of compounds indicates the amphiphilic nature of the tincture, which is determined by the use of ethanol as the extraction solvent and by the presence of both lipophilic and hydrophilic compounds in the herb of *Potentilla erecta*.

In the tincture prepared from the rhizomes with roots of *Potentilla erecta*, GC–MS analysis (Table 2) enabled the identification of 26 individual compounds belonging to different classes of organic substances. One chromatographic zone with a retention time of

Table 2

Volatile and semi-volatile compounds of the tincture prepared from the rhizomes with roots of *Potentilla erecta* L. identified by GC–MS

No.	Rt, min	Compound name	Relative content, %
1	3.127	2-Heptanone	0.94
2	8.785	Ethanone, 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-	0.58
3	8.932	Cyclohexanone, 5-methyl-2-(1-methylethylidene)-	0.83
4	9.371	3-Cyclohexen-1-one, 2-isopropyl-5-methyl-	1.98
5	9.497	(4aS,7S,7aR)-4,7-Dimethyl-5,6,7,7a-tetrahydrocyclopenta[c]pyran-1(4aH)-one	3.41
6	9.918	(4aR,7S,7aS)-4,7-Dimethyl-5,6,7,7a-tetrahydrocyclopenta[c]pyran-1(4aH)-one	19.51
7	10.200	2,3,4,4a,5,6,6a,7,8,9-Decahydropyrano[3,2-h]chromene-5,5,6,6-tetracarbonitrile	2.09
8	10.291	Caryophyllene	1.29
9	10.338	4-Methoxy-1-methylbicyclo[2.2.2]octan-2-one oxime	1.42
10	10.645	4-Hexenoic acid, 2-acetyl-2-methyl-, ethyl ester, (E)-	1.96
11	10.991	Benzene, 1-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-4-methyl-	2.28
12	11.291	1H-Cyclopropa[a]naphthalene, octahydro-1,1,7,7a-tetramethyl-	1.25
13	11.383	2,4,6-Cycloheptatrien-1-one, 2-hydroxy-5-(1-methylethyl)-	2.71
14	12.176	Benzene, 2-ethyl-1,4-dimethyl-	1.17
15	12.734	Ethyl-*α*-D-glucopyranoside	9.49
16	13.101	(S,Z)-2-Methyl-6-(p-toluyl)hept-2-en-1-ol	0.89
17	15.761	4(1H)-Quinazolinone, 2,3-dihydro-1,3-dimethyl-2-thioxo-	0.85
18	16.247	Palmitic acid	0.79
19	16.496	Ethyl 9-hexadecenoate	1.03
20	16.573	Hexadecanoic acid, ethyl ester	10.43
21	17.688	Phytol	5.22
22	17.940	*α*-Linolenic acid	0.85
23	18.150	Linoleic acid, ethyl ester	3.09
24	18.209	9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)-	20.49
25	19.545	–*	3.84
26	19.741	Androstan-3-one, 17-hydroxy- (5β,17β)-	0.67
27	22.390	*γ*-Sitosterol	0.96

Note: * – unidentified compound.

19.545 min remained unidentified. In general, the obtained chromatographic profile indicates a high chemical diversity of the tincture derived from the underground organs and reflects the specificity of the secondary metabolism of this species.

The identified compounds were represented by several major chemical classes, among which ketones and cyclic oxygen-containing compounds, terpenoids and their derivatives, fatty acids and their ethyl esters, aromatic compounds, steroid structures, as well as individual glycosidic and heterocyclic derivatives predominated. A significant part of the chromatographic profile was formed by terpenoid compounds, particularly caryophyllene, phytol, and derivatives of naphthalene and pyran systems, which are typical constituents of the underground organs of many representatives of the *Rosaceae* family. The presence of phytol, a degradation product of chlorophyll, indicates the involvement of the isoprenoid biosynthetic pathway in the formation of the chemical composition of the investigated raw material.

As a result of the GC–MS analysis of tinctures prepared from the herb and underground organs of *Potentilla erecta*, it was established that the dominant fraction of the chromatographic profile consisted of fatty acids and their esters. Among these compounds, the highest content was observed for the ethyl ester of 9,12,15-octadecatrienoic (linolenic) acid, amounting to 20.49 % in the tincture from rhizomes with roots and 13.59 % in the herb tincture, while the ethyl ester of hexadecanoic (palmitic) acid accounted for 10.43 % and 7.67 %, respectively. An important characteristic of the tinctures was the high content of ethyl-*α*-D-glucopyranoside, the total proportion of which reached 9.49 % in tinctures from underground organs and 11.42 % in tinctures from aerial organs, as well as phytol, the content of which amounted to 5.22 % and 3.85 %, respectively.

Based on the quantitative content, stability, and available literature data, the following compounds may be considered marker constituents of the tincture prepared from the herb of *Potentilla erecta* L.: phytol; ethyl esters of linolenic and linoleic acids; ethyl-*α*-D-glucopyranoside; alkylresorcinols (benzene diol derivatives); and *γ*-sitosterol, which is consistent with the findings reported by M J. Jamai and M.M. Sami [8]. The presence and ratio of these compounds may be used as criteria for the chemical identification and standardization of the tincture prepared from the herb of *Potentilla erecta*.

An important place in the composition of the tincture prepared from the underground organs is occupied by fatty acids and their esters, among which hexadecanoic (palmitic) acid, linoleic acid, 9,12,15-octadecatrienoic (*α*-linolenic) acid, and the corresponding ethyl esters were identified, which is consistent with the findings of A. Ivanovska et al. [16]. These compounds are characterized by high lipophilicity and significantly influence the total chromatographic peak area. The highest relative content was established for the ethyl ester of 9,12,15-octadecatrienoic acid (20.49 %), as well as for cyclopenta[*c*]pyran derivatives (19.51 %), hexadecanoic acid ethyl ester (10.43 %), and ethyl-*α*-D-glucopyranoside (9.49 %). Collectively, these compounds account for more than two-thirds of the total chromatographic profile of the tincture, indicating their dominant role in the chemical composition of the underground organs of *Potentilla erecta*.

Particular attention should be paid to the presence of steroid compounds, especially *γ*-sitosterol and androstane derivatives, which are characteristic constituents of the underground organs of medicinal plants and may be regarded as pharmacognostically significant compounds. Plant sterols are known to enhance membrane stability and exhibit anti-inflammatory and hypocholesterolemic properties, which is consistent with the traditional use of preparations obtained from the rhizomes of *Potentilla erecta* and has also been confirmed by other researchers [1; 13].

Conclusions

As a result of the GC–MS analysis of the tincture prepared from the herb of *Potentilla erecta*, 40 compounds were identified out of 44 recorded chromatographic peaks. In the tincture prepared from the rhizomes with roots of *Potentilla erecta*, 26 individual compounds were identified, while only one component remained unidentified. The chromatographic profile of the underground organs was characterized by a lower number of compounds but a considerably higher concentration of several dominant constituents. The chemical composition of the herb tincture was characterized by substantial diversity of components represented by fatty acids and their ethyl esters, terpenoids, phenolic and aromatic compounds, carbohydrates and their derivatives, as well as steroid structures.

Comparative analysis demonstrated a clear organ-specific differentiation of the chemical composition of the tinctures. The aerial organs of *Potentilla erecta* were characterized by a greater diversity of volatile and oxygen-containing low-molecular-weight compounds, whereas the rhizomes with roots were characterized by the accumulation of lipophilic constituents, including fatty acids, their esters, terpenoids, and steroid compounds. The content of steroids (*γ*-sitosterol – 0.96 %; androstan-3-one, 17-hydroxy-(5β,17β)- – 0.67 %) was a characteristic feature of the underground organs and was practically absent in the herb tincture.

Based on quantitative content, stability, and reproducibility, the following compounds may be considered marker constituents of the tincture prepared from the herb of *Potentilla erecta:* phytol, ethyl esters of linolenic and linoleic acids, ethyl-α-D-glucopyranoside, alkylresorcinol derivatives, and *γ*-sitosterol. For the tincture prepared from the rhizomes with roots, the most informative markers were the ethyl ester of 9,12,15-octadecatrienoic acid, cyclopenta[c]pyran derivatives, ethyl hexadecanoate, phytol, and *γ*-sitosterol.

The obtained results confirm the expediency of separate phytochemical analysis of the aerial and underground organs of *Potentilla erecta* and indicate the prospects for expanding the medicinal plant raw material base through the utilization of the aerial part of the plant in accordance with the principles of sustainable development and rational use of natural resources. The obtained data may be used to improve approaches to the standardization and quality control of tinctures prepared from different morphological parts of the plant.

REFERENCES

1. Kumari S, Seth A, Sharma S, Attri C. A holistic overview of different species of Potentilla a medicinally important plant along with their pharmaceutical significance: A review. *J Herbal Med*. 2021;29:100460. doi: https://doi.org/10.1016/j.hermed.2021.100460.
2. Melzig MF, Böttger S. Tormentillae rhizoma – review for an underestimated European herbal drug. *Planta Med*. 2020;86(15):1050–1057. doi: https://doi.org/10.1055/a-1129-7214.
3. Tomczyk M, Latté KP. Potentilla – a review of its phytochemical and pharmacological profile. *J Ethnopharmacol*. 2009;122(2):184–204. doi: https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.12.022.
4. Lukash O, Strilets S, Miroshnyk I, Sazonova O. The natural flora plants use by local inhabitants of the historical rural localities in Chernihiv Polesie (Ukraine). *Stud Quaternaria*. 2023;40(2):115–126. doi: https://doi.org/10.24425/sq.2023.148036.
5. Kolesnyk A, Kolesnyk O, Leno Y, et al. Chemotypic plasticity of Potentilla erecta (L.) Raeusch. across elevational gradients in the Ukrainian Carpathians. *Ecologies*. 2025;6(4):73. doi: https://doi.org/10.3390/ecologies6040073.
6. Dróżdż P, Sentkowska A, Pyrzynska K. Potentilla erecta (L.) rhizomes as a source of phenolic acids. *Nat Prod Res*. 2019;33(14):2128–2131. doi: https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1488704.
7. Synowiec A, Gniewosz M, Bączek K, Przybył JL. Antimicrobial effect of an aqueous extract of Potentilla erecta rhizome. *Herba Pol*. 2014;60(2):18–28. doi: https://doi.org/10.2478/hepo-2014-0007.
8. Jamai MJ, Sami MM. Analysis of the composition and biological activity of Potentilla erecta's organic extracts. *AIP Conf Proc*. 2026;3415(1):030003. doi: https://doi.org/10.1063/5.0322022.
9. Khyl AM, Peredera SB. Analysis of antimicrobial properties of medicinal plants. *Sci Messenger Lviv Nat Univ Vet Med Biotechnol*. 2023;25(110):146–151. (In Ukrainian). doi: https://doi.org/10.32718/nvlvet11023.
10. Kryvtsova M, Koščová J, Eftimova J, Spivak MJ. Antimicrobial, antibiofilm-forming and some biochemical properties of Potentilla erecta rhizome extract. *Biotechnol Acta*. 2019;12(5):72–78. doi: https://doi.org/10.15407/biotech12.05.072.
11. Augustynowicz D, Lemieszek MK, Strawa JW, et al. Anticancer potential of acetone extracts from selected Potentilla species against human colorectal cancer cells. *Front Pharmacol*. 2022;13:1027315. doi: https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1027315.
12. Augustynowicz D, Lemieszek MK, Strawa JW, et al. Phytochemical profiling of extracts from rare Potentilla species and evaluation of their anticancer potential. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4836. doi: https://doi.org/10.3390/ijms24054836.
13. Kruk A, Popowski D, Roszko MŁ, Granica S, Piwowarski JP. Heterogeneity of transport and metabolism of Tormentillae rhizoma constituents across human intestinal epithelium cellular model. *Food Res Int*. 2024;188:114326. doi: https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114326.
14. Kruk A. In vitro evaluation of antioxidant and cytokine-modulating activity of tormentil rhizome extract and its microbial metabolites in human immune cells. *Int J Mol Sci*. 2025;26(22):11164. doi: https://doi.org/10.3390/ijms262211164.
15. Leti M, Garidou L, Cuisiat SV, Stennevin A, Doat G, Lestienne F. Plant extracts in rosacea management: a narrative review. *Dermatology*. 2026;242(Suppl 1):66–98. doi: https://doi.org/10.1159/000548793.
16. Ivanovska A, Bradić J, Gašić U, et al. Innovative wound healing utilizing bioactive fabrics functionalized with Tormentillae rhizoma extract: an in vivo study. *Textiles*. 2025;5(4):46. doi: https://doi.org/10.3390/textiles5040046.
17. Bradić J, Petrović A, Nikolić M, et al. Potentilla tormentilla extract loaded gel: formulation, in vivo and in silico evaluation of anti-inflammatory properties. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17):9389. doi: https://doi.org/10.3390/ijms25179389.
18. Minarchenko VM, Kaplunenko VG, Glushchenko LA, Kovalska NP, Babenko LM. Mineral composition of rhizomes Potentilla erecta L. *Farm Zh*. 2017;(1):74–83. (In Ukrainian). doi: https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.17.10.

Надійшла до редакції 01.09.2025 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування vvgolovkin@gmail.com

UDC 615.252.349.7:614.27:330.13
DOI https://doi.org/10.32782/2226-2008-2026-3-16

D. D. Zaslavskyi https://orcid.org/0000-0002-3048-3512
K. V. Sokolova https://orcid.org/0000-0001-5022-3227
O. V. Makarenko https://orcid.org/0000-0001-8730-1081

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE CONSUMPTION OF GLUCOSE-LOWERING MEDICINAL PRODUCTS IN 2020–2025 USING THE ATC/DDD METHODOLOGY

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

UDC 615.252.349.7:614.27:330.13

D. D. Zaslavskyi, K. V. Sokolova, O. V. Makarenko

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE CONSUMPTION OF GLUCOSE-LOWERING MEDICINAL PRODUCTS IN 2020–2025 USING THE ATC/DDD METHODOLOGY

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Introduction. Diabetes mellitus remains a global challenge for healthcare systems, requiring continuous optimization of expenditures alongside the implementation of innovative treatment approaches. Monitoring real-world drug consumption and the rational use of financial resources is critical to ensuring sustainable pharmaceutical care.

Aim is to conduct a comprehensive pharmacoeconomic analysis of the consumption of glucose-lowering medicinal products in the retail pharmaceutical market during 2020–2025 using the ATC/DDD methodology and integrated ABC/VEN analysis to assess the rationality and dynamics of pharmaceutical care for patients with diabetes mellitus.

Materials and Methods. The study object was a dataset on the retail sales of medicinal products belonging to ATC group A10. The ATC/DDD methodology (calculation of NDDD) was applied to assess natural consumption volumes, while the integrated ABC/VEN analysis was used to evaluate the cost structure and assortment rationality for 2025. Statistical analysis was performed using MS Excel 365.

Results. Modernization of therapeutic regimens was identified: the share of SGLT2 inhibitors increased from 3.6 % to 9.5 % (NDDD), while long-acting insulin analogues reached 14.1 %. Sulfonylurea derivatives maintained leadership in natural consumption (61.7 %), remaining the most affordable drug group (category C according to ABC analysis). The ABC analysis revealed that 84.6 % of total expenditures (group A) were allocated to vital insulin products. The integrated ABC/VEN matrix confirmed a high level of assortment rationality: 100 % of expenditures were concentrated on medicines classified as V (Vital) and E (Essential), with a complete absence of category N products.

Keywords: glucose-lowering agents, ATC/DDD analysis, ABC analysis, VEN analysis, pharmacoeconomics.

УДК 615.252.349.7:614.27:330.13

Д. Д. Заславський, К. В. Соколова, О. В. Макаренко

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У 2020–2025 РР. ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ATC/DDD-МЕТОДОЛОГІЇ

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Стаття присвячена аналізу роздрібного споживання цукрознижувальних засобів (група А10) за 2020–2025 рр. Методом ATC/DDD встановлено модернізацію терапії: зростання частки інгібіторів SGLT2 з 3,6 % до 9,5 % (NDDD) та аналогів інсуліну (14,1 %), за збереження лідерства сульфонілсечовини (61,7 %). За результатами ABC-аналізу виявлено, що 84,6 % витрат припадає на життєво важливі інсуліни (група А). Матриця ABC/VEN підтвердила раціональність асортименту: 100 % коштів витрачено на препарати категорій V та E за повної відсутності другорядних засобів (категорія N). Отримані дані обґрунтовують необхідність подальшої оптимізації витрат у разі впровадження інноваційних підходів до лікування діабету.

Ключові слова: цукрознижувальні засоби, ATC/DDD-аналіз, ABC-аналіз, VEN-аналіз, фармакоекономіка.

Introduction

Diabetes mellitus (DM) remains one of the major medical and social problems of modern healthcare [1; 2]. According to projections of the International Diabetes Federation (IDF), the prevalence of this disease continues to increase steadily, leading to a persistent growth in the need for effective and affordable pharmacotherapy. Under conditions of limited financial resources and economic instability, the issues of rational selection of medicinal products (MPs) and optimization of expenditures for the treatment of DM acquire strategic importance for pharmacy chains and the healthcare system as a whole [3].

The modern pharmaceutical market offers a wide range of hypoglycemic agents, from traditional sulfonylurea preparations to innovative drug classes such as SGLT2 inhibitors and next-generation insulin analogues [4; 5]. However, the implementation of new therapeutic strategies requires continuous monitoring of real-world drug consumption and assessment of the extent to which treatment patterns comply with international clinical guidelines [6]. The most objective and internationally recognized tool for such population-based monitoring is the ATC/DDD methodology recommended by the World Health Organization (WHO), which enables the standardized

© D. D. Zaslavskyi, K. V. Sokolova, O. V. Makarenko, 2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії

analysis of consumption volumes and national utilization trends in natural units, regardless of price fluctuations and inflationary processes [6; 7].

Alongside clinical effectiveness, the economic component of pharmaceutical care is critically important. The use of integrated ABC/VEN analysis makes it possible not only to identify the highest-expenditure items within the assortment but also to correlate financial expenditures with the clinical priority of medicinal products. This approach allows for the identification of disproportions in budget allocation and ensures that patients are primarily provided with vital medicines [8; 9].

Despite the availability of numerous studies on the market of antidiabetic agents, the analysis of long-term consumption dynamics (2020–2025) under conditions of transformation of the reimbursement system and updates of treatment protocols remains insufficiently explored [10; 11]. This substantiates the need for a comprehensive pharmacoeconomic study that combines epidemiological consumption indicators with an assessment of expenditure rationality.

Aim is to conduct a comprehensive pharmacoeconomic analysis of the consumption of glucose-lowering medicinal products in the retail pharmaceutical sector during 2020–2025 using the ATC/DDD methodology and integrated ABC/VEN analysis to assess the rationality and dynamics of pharmaceutical care for patients with diabetes mellitus.

To achieve this aim, a series of consecutive research stages was defined. At the initial stage, a thorough analysis of the consumption dynamics of the main groups of glucose-lowering agents during 2020–2025 was planned using the international ATC/DDD methodology, which enables an objective assessment of pharmaceutical care volumes in natural units, expressed as the number of defined daily doses (NDDD).

The next stage involved examining structural changes in the use of different classes of hypoglycemic agents, including a comparison of the proportions of traditional therapies and innovative medicines such as SGLT2 and DPP-4 inhibitors, in order to identify current trends in diabetes mellitus treatment.

The economic component of the study included conducting an ABC analysis of the actual expenditures of the pharmacy network for 2025 to identify the highest-expenditure subgroups of medicinal products, as well as performing a VEN classification of the assortment in accordance with the requirements of the State Formulary of Medicines. The final stage of the research consisted of constructing an integrated ABC/VEN matrix, which allowed for a comprehensive assessment of the rationality of financial resource allocation and the compliance of the marketed assortment with the principles of evidence-based medicine and the clinical importance of medicinal products.

Materials and Methods

The study object was a dataset of anonymized data on the retail sales of medicinal products used for the treatment of diabetes mellitus (ATC group A10) through a pharmacy network during the period from 2020 to 2025. The primary data included comprehensive information on brand names, dosage forms, the strength of the active ingredients, the number of units per package, as well as sales volumes expressed in both natural units (packages) and monetary terms.

To ensure scientific accuracy and enable international comparability of the results, the medicinal products were systematized according to the international Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. Standardization of consumption volumes was performed using the ATC/DDD methodology recommended by the World Health Organization (WHO) for pharmacoepidemiological studies [12]. The primary consumption indicator was the Defined Daily Dose (DDD), defined as the assumed average maintenance daily dose of a drug used for its main indication in adults. DDD values for each active substance were adopted in accordance with the official WHO ATC/DDD Index 2025 [13]. In particular, the DDD for metformin (A10BA02) was set at 2000 mg, for vildagliptin (A10BH02) at 100 mg, and for all types of insulin at 40 international units (IU). In cases of dosage discrepancies, the doses were converted to milligrams where applicable to ensure the accuracy of calculations.

Quantitative consumption assessment was expressed using the NDDD indicator (number of defined daily doses), calculated as the ratio of the total amount of the active substance sold to the established DDD value for a specific ATC code. The pharmacoeconomic analysis included the calculation of the cost per defined daily dose (Cost/DDD), which made it possible to assess the economic affordability of therapy and the dynamics of price fluctuations over the study period.

To analyze the expenditure structure and identify priority drug groups within the total consumption budget for 2025, the ABC analysis methodology was applied, allowing medicinal products to be categorized into three groups: A (80 % of expenditures), B (15 %), and C (5 %). To assess the rationality of resource utilization, economic data were integrated with the results of the VEN analysis. Classification according to clinical importance (V – vital, E – essential, N – non-essential) was performed based on the State Formulary of Medicines (17th edition, 2025) and current treatment protocols [14]. Statistical data processing and visualization of results, including the construction of the integrated ABC/VEN matrix, were carried out using Microsoft Excel 365 software [15].

The study is a part of the departmental research project of the Department of Social Medicine, Public Health and Healthcare Management at Dnipro State Medical University, entitled “Scientific substantiation of strategies for maintaining and restoring public health through the impact on the determinants of healthcare system effectiveness” (State Registration No. 0123U104849, running from 2024 to 2027).

A notable limitation of the present study is the exclusion of the biguanides group (ATC group A10BA, primarily metformin) from the primary retail dataset due to technical and data extraction constraints. As metformin represents the first-line therapy for type 2 diabetes and commands a substantial share of natural consumption, its absence may artificially inflate the relative percentage shares of other pharmacological groups (such as sulfonylurea derivatives)

in the NDDD structure. Consequently, the findings reflect the structural dynamics of the analyzed retail network segments excluding biguanides, and future studies should incorporate comprehensive biguanide data to refine these proportions.

Research results and their discussion

The analysis of the study results began with an assessment of general trends in the consumption of glucose-lowering medicinal products expressed in natural units, which made it possible to neutralize the impact of price fluctuations and inflationary processes during 2020–2025. The application of the international ATC/DDD methodology enabled an objective evaluation of the intensity of consumption of different pharmacological groups through the calculation of the number of defined daily doses (NDDD).

At the initial stage, a time-based retrospective analysis of consumption was constructed, clearly demonstrating the dynamics of pharmaceutical care within the pharmacy network. The market of antidiabetic agents was characterized by a high degree of stability of the main segments despite overall market fluctuations (Figure 1). Oral hypoglycemic agents accounted for the largest share of consumption throughout the entire study period, among which sulfonylurea derivatives consistently maintained absolute dominance, as reflected by the stable prevalence of the corresponding segment in the graphical representation.

At the same time, the visualization of consumption dynamics makes it possible to trace a gradual transformation in the structure of treatment. A clear trend toward an increasing share of SGLT2 inhibitors and modern long-acting insulin analogues can be observed, indicating a progressive update of therapeutic approaches in line with current clinical guidelines. Such year-by-year distribution of consumption provides the necessary context for further analysis of structural shifts and for the assessment of the economic feasibility of resource utilization, which is examined in more detail in the subsequent stages of the study.

The analysis of the consumption of glucose-lowering medicinal products (ATC group A10) over the period 2020–2025 made it possible to identify key trends in the pharmacotherapy of diabetes mellitus and to evaluate the economic efficiency of expenditures within the pharmacy network.

Subsequently, changes in consumption volumes calculated in defined daily doses (NDDD) were analyzed. This approach allowed for the assessment of the actual share of each pharmacological group in the treatment process while neutralizing the effects of inflation and price fluctuations (Table 1).

As shown in Table 1, sulfonylurea derivatives (A10BB) remained the leading pharmacological group in terms of consumption throughout the study period. Their share in 2025 accounted for 61.7 % of the total NDDD, which is only 0.4 % lower compared to 2020. This stability can be explained by the high affordability of this drug group and its widespread use as a second-line therapy.

At the same time, a clear trend toward the modernization of treatment regimens was observed. The most significant

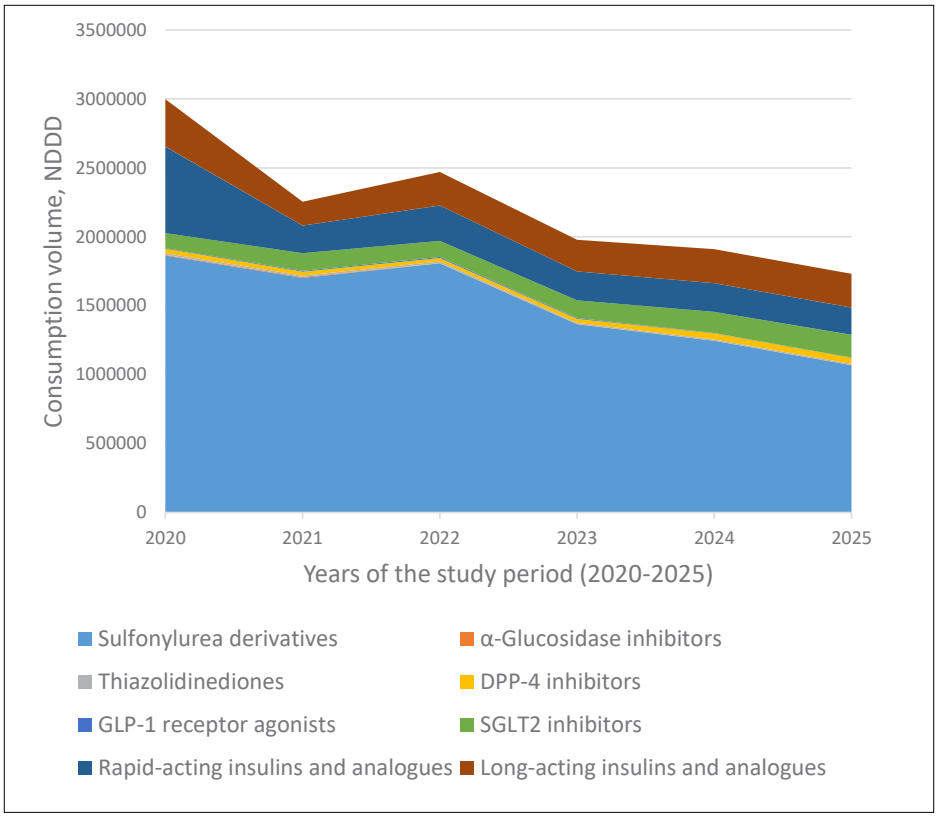


Fig. 1. Dynamics of consumption volumes of glucose-lowering medicinal products during 2020–2025 expressed as NDDD

Note: ATC group A10BA (biguanides) was not included in the analysis due to the absence of data in the primary dataset.

Table 1

Dynamics of consumption of glucose-lowering medicinal products in 2020 and 2025 expressed as NDDD

ATC code	Pharmacological group	NDDD, % (2020)	NDDD, % (2025)	Deviation (+/–)
A10BA	Biguanides	n/a	n/a	n/a
A10BB	Sulfonylurea derivatives	62.1 %	61.7 %	-0.4 %
A10BF	α-Glucosidase inhibitors	0.15 %	0.05 %	-0.1 %
A10BG	Thiazolidinediones	0.4 %	0.5 %	+0.1 %
A10BH	DPP-4 inhibitors	1.1 %	2.6 %	+1.5 %
A10BJ	GLP-1 receptor agonists	0.14 %	0.04 %	-0.1 %
A10BK	SGLT2 inhibitors	3.6 %	9.5 %	+5.9 %
A10A B	Rapid-acting insulins and analogues	20.9 %	11.4 %	-9.5 %
A10A E	Long-acting insulins and analogues	11.5 %	14.1 %	+2.7 %

Note: NDDD – number of defined daily doses. Calculations were based on retail pharmacy sales data. Due to technical limitations in the data extraction, the biguanides group (A10BA) was not included in the analysis.

increase was demonstrated by the group of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors, A10BK, gliflozins), whose share nearly tripled – from 3.6 % to 9.5 %. This aligns with current clinical guidelines, which recommend this group for patients with cardiovascular risks. DPP-4 inhibitors (A10BH) also showed a positive trend, with their share rising to 2.6 % (Figure 2).

Within the insulin segment, a redistribution toward long-acting insulin analogues (A10AE) was noted, with consumption increasing by 2.7 %, whereas the share of rapid-acting insulins (A10AB) decreased by 9.5 %.

For a clearer visualization of these structural changes, the data are presented in the diagram:

The next stage involved performing an ABC analysis based on 2025 expenditures, which allowed for the identification of drug groups that account for the main financial burden on the pharmacy turnover (Figure 3).

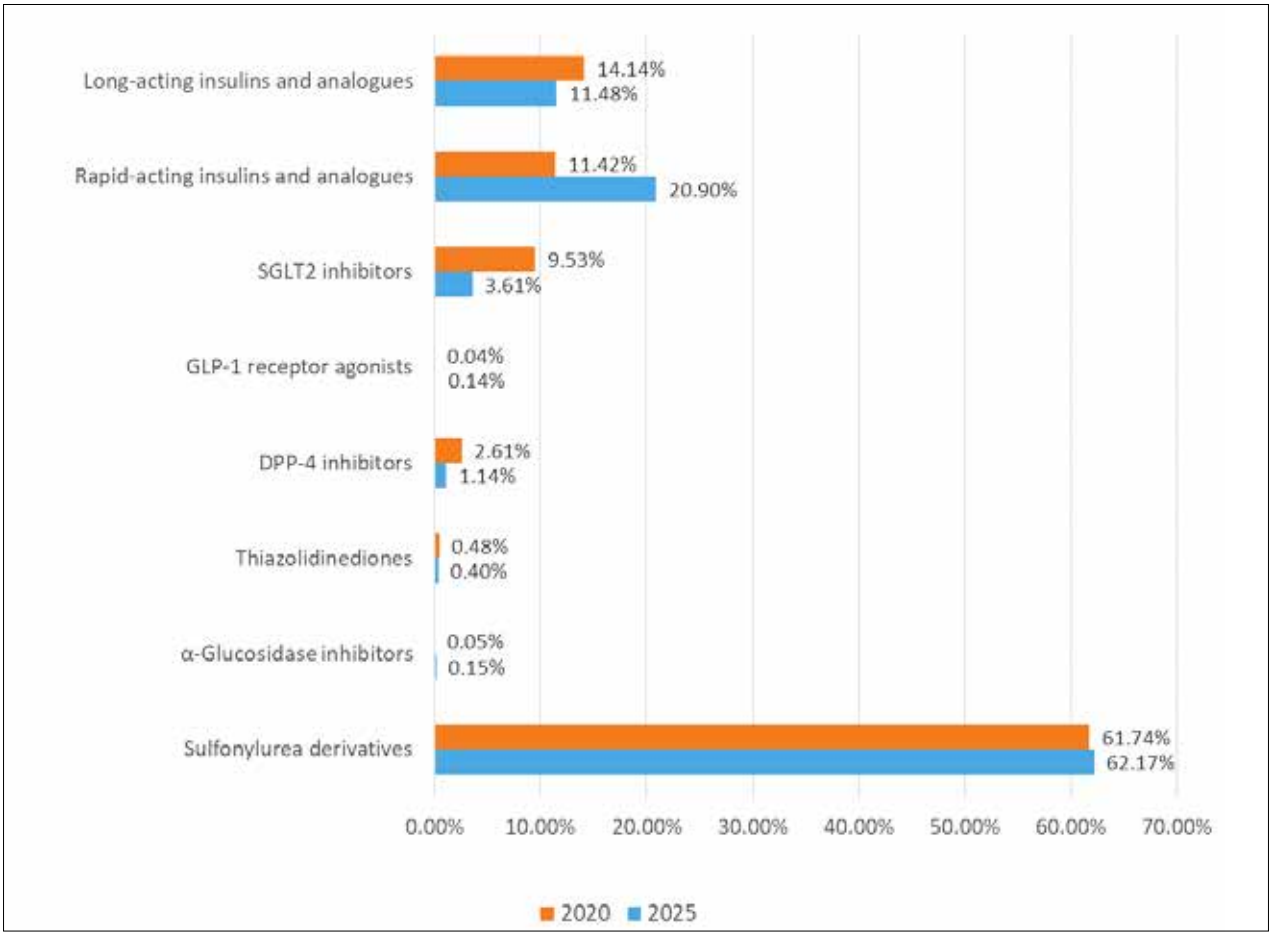


Fig. 2. Comparative structure of glucose-lowering medicinal product consumption in 2020 and 2025 (% of total NDDD)

Note: ATC group A10BA (biguanides) was not included in the analysis due to the absence of data in the primary dataset.

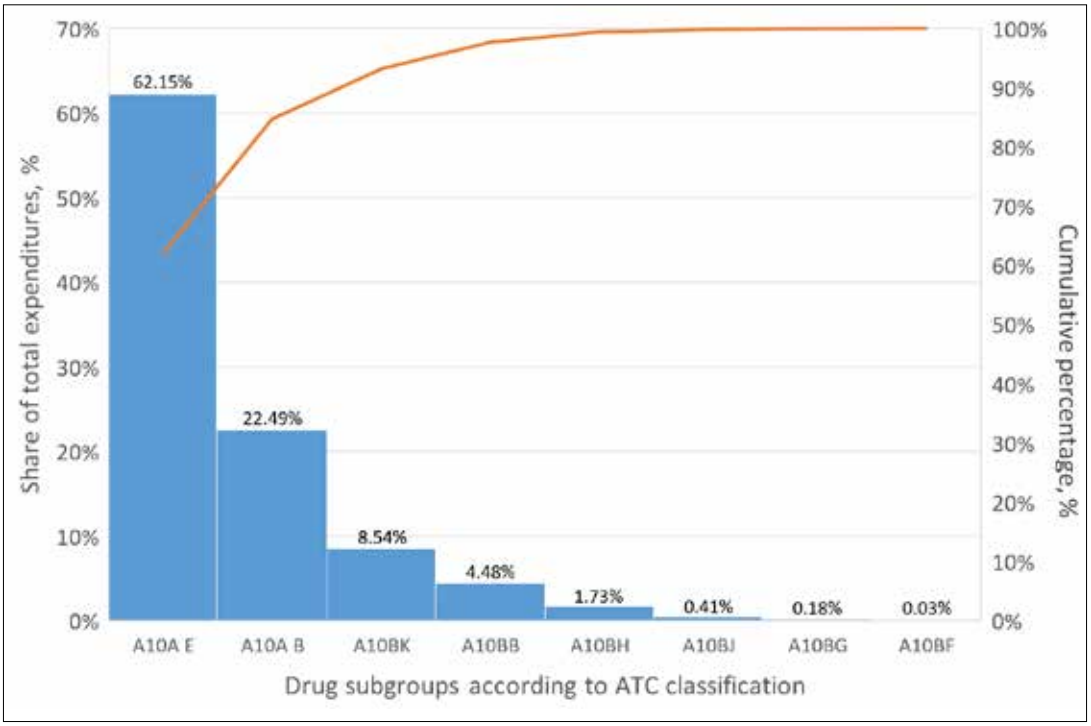


Fig. 3. Distribution of expenditures on glucose-lowering medicinal products according to ABC analysis (2025)

Note: ATC group A10BA (biguanides) was not included in the analysis due to the absence of data in the primary dataset

A detailed analysis of the expenditure structure revealed a pronounced disproportion between the natural volumes of medicinal product consumption and their financial equivalent.

The most illustrative finding concerns Group A. This category, which accounts for the lion's share of financial turnover (84.6 %), consists exclusively of biological insulin products (subgroups A10AE and A10AB). At the same time, it should be noted that in natural units (NDDD), their contribution to total consumption is considerably smaller, amounting to only about 25 %. This discrepancy highlights the high cost of biological therapy for the healthcare system compared to traditional oral agents.

Group B, representing a medium expenditure level, is comprised of SGLT2 inhibitors (A10BK). Occupying 8.5 % of the total cost structure, this drug group demonstrates a transition from "niche" innovations to financially significant agents, which correlates with their growing role in contemporary treatment protocols.

Group C, which collectively accounts for less than 7 % of the budget, includes five pharmacological subgroups. Of particular note are the sulfonylurea derivatives (A10BB). An inverse relationship is observed: while this group holds an absolutely dominant position in terms of the number of treatment days provided (61.7 % of all NDDD), it belongs to the category with the lowest financial expenditures (only 4.48 %). This fact vividly illustrates the status of sulfonylurea derivatives as the most economically accessible option for pharmacotherapy in the current market.

For a comprehensive assessment of the rationality of resource utilization, an integrated matrix combining financial indicators with the clinical importance of medicinal products according to the State Formulary was constructed (Table 2).

Table 2

Results of the integrated ABC/VEN analysis of glucose-lowering medicinal product consumption in 2025

ATC subgroup	Group name	Total (UAH)	Share (%)	Cumulative (%)	ABC category	VEN category
A10A E	Long-acting insulins and analogues	51871218.15	62.15	62.15	A	V
A10A B	Rapid-acting insulins and analogues	18770646.49	22.49	84.64	A	V
A10BK	SGLT2 inhibitors	7126911.76	8.54	93.18	B	E
A10BB	Sulfonylurea derivatives	3735065.53	4.48	97.66	C	E
A10BH	DPP-4 inhibitors	1440627.49	1.73	99.39	C	E
A10BJ	GLP-1 receptor agonists	339482.59	0.41	99.79	C	E
A10BG	Thiazolidinediones	150564.17	0.18	99.97	C	E
A10BF	α-Glucosidase inhibitors	22832.11	0.03	100.00	C	E

A detailed interpretation of the resulting matrix revealed a clear correlation between the clinical importance of medicinal products and the financial expenditures allocated for their procurement.

The dominant position in the expenditure structure is occupied by the Vital (V) category. This group includes insulins and their analogues (A10AE, A10AB), which simultaneously constitute Group A according to the ABC analysis. Such a concentration of the lion's share of the budget (over 80 %) on replacement therapy products is direct evidence of rational resource allocation, as funds are directed toward providing patients with medications whose absence poses an immediate threat to life.

The Essential (E) category demonstrated a balanced combination of innovative and traditional therapeutic approaches. It includes both high-cost SGLT2 inhibitors (A10BK, Group B) and economically accessible sulfonylurea derivatives (A10BB, Group C). This indicates that the pharmacy assortment ensures treatment accessibility for different patient categories, harmoniously combining modern cardioprotective strategies with baseline glucose-lowering therapy.

A marker of high pharmacoeconomic efficiency was the complete absence of Non-essential (N) products – secondary agents with unproven efficacy or questionable clinical appropriateness (0 % of expenditures).

Summarizing the results of the integrated analysis, it can be concluded that the financial policy of the studied pharmacy network is highly rational: 100 % of expenditures are concentrated in segments of medicinal products classified as Vital and Essential (V and E categories). This alignment underscores a resilient supply strategy tailored to the clinical needs of patients with diabetes mellitus.

Conclusions

A comprehensive pharmacoeconomic analysis of the consumption of glucose-lowering medicinal products over the period 2020–2025 allowed for the formulation of several key conclusions regarding the state and dynamics of pharmaceutical care for patients with diabetes mellitus.

During the study period, a clear trend toward the modernization of therapeutic approaches was observed. The main direction of change was an approximately 2.6-fold increase in the share of SGLT2 inhibitor consumption (from 3.6 % to 9.5 % NDDD) and a gradual shift in insulin therapy from rapid-acting insulins to modern long-acting analogues. This indicates the successful implementation of international treatment standards aimed at improving patients' quality of life and ensuring long-term cardiovascular protection.

Despite these innovative shifts, sulfonylurea derivatives remain the foundation of widespread pharmacotherapy, consistently accounting for over 60 % of total treatment days. The analysis of the "expenditure–consumption" disproportion confirmed the status of this group as the most economically accessible segment of the market, since expenditures on these drugs do not exceed 5 % of the total pharmacy network budget, despite their dominant consumption volumes.

The results of the integrated ABC/VEN analysis for 2025 confirmed the high rationality of financial resource utilization. It was established that 100 % of the pharmacy network's expenditures were directed toward the procurement of medicinal products classified as Vital and Essential. The concentration of the main funds (84.6 %) on vital insulins in the A/V segment of the ABC/VEN matrix emphasizes the priority of meeting the critical needs of patients.

Thus, the structure of glucose-lowering medicinal product consumption in 2020–2025 is characterized by balance, a high level of evidence-based practice, and a rational combination of modern high-cost treatment approaches with economically accessible traditional therapy, ensuring sustainability and efficiency of pharmaceutical provision.

Future scientific investigations will focus on deepening the pharmacoeconomic evaluation by incorporating biguanide consumption data, analyzing the direct impact of the governmental reimbursement program on patient adherence and market shifts, and assessing the cost-effectiveness of combination therapies in real-world clinical practice.

REFERENCES

1. Tomic D, Harding JL, Jenkins AJ, Shaw JE, Magliano DJ. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus in older adults. *Nat Rev Endocrinol*. 2025;21(2):92–104. doi: https://doi.org/10.1038/s41574-024-01046-z.
2. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res*. 2021;18(6):14791641211058856. doi: https://doi.org/10.1177/14791641211058856.
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. doi: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119.
4. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *J Clin Invest*. 2021;131(3):e142244. doi: https://doi.org/10.1172/JCI142244.
5. Gao H, Wei Q, Zou A, et al. Evaluation of three mechanisms of action (SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and sulfonylureas) in treating type 2 diabetes with heart failure: a systematic review and network meta-analysis of RCTs. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1562815. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1562815.
6. Hollingworth S, Kairuz T. Measuring Medicine Use: Applying ATC/DDD Methodology to Real-World Data. *Pharmacy (Basel)*. 2021;9(1):60. doi: https://doi.org/10.3390/pharmacy9010060.
7. Makarevičius G, Rinkūnienė E, Badarienė J. National Trends in Statin Use in Lithuania from 2010 to 2021. *Medicina (Kaunas)*. 2022;59(1):37. doi: https://doi.org/10.3390/medicina59010037.
8. Mfizi E, Niragire F, Bizimana T, Mukanyangezi MF. Analysis of pharmaceutical inventory management based on ABC-VEN analysis in Rwanda: a case study of Nyamagabe district. *J Pharm Policy Pract*. 2023;16(1):30. doi: https://doi.org/10.1186/s40545-023-00540-5.

9. Deressa MB, Beressa TB, Jemal A. Analysis of Pharmaceuticals Inventory Management Using ABC-VEN Matrix Analysis in Selected Health Facilities of West Shewa Zone, Oromia Regional State, Ethiopia. *Integr Pharm Res Pract*. 2022;11:47–59. doi: https://doi.org/10.2147/IPRP.S354810.
10. Kim J, Wang S, Marin M, Sikirica S, Anderson M, Shafrin J. Cost-effectiveness analysis model for sotagliflozin compared with insulin monotherapy for patients with type 1 diabetes and chronic kidney disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2025;31(7):641–650. doi: https://doi.org/10.18553/jmcp.2025.31.7.641.
11. Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M, et al. Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: A joint Advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and The Obesity Society. *Obesity (Silver Spring)*. 2025;33(8):1475–1503. doi: https://doi.org/10.1002/oby.24336.
12. World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. Geneva: WHO; 2003. 147 p. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/8280820396.
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC classification index with DDDs 2025. Oslo: WHOCC; 2025. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
14. Nizhenkovska IV, Shkrobanets ID, Babii LM, et al., editors. State Formulary of Medicines. 17th ed. Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine; 2025. (In Ukrainian).
15. The Document Foundation. LibreOffice Calc [software]. The Document Foundation; 2021. Available from: https://www.libreoffice.org/.

Надійшла до редакції 10.03.2026 р.
Прийнята до друку 29.06.2026 р.
Електронна адреса для листування zaslavskyidaniel@gmail.com

ЮВІЛЕЇ

ВАЛЕНТИН ЙОСИПОВИЧ КРЕСЮН – 85 РОКІВ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ

Життя – це не пошук себе.
Життя – це створення себе.
Джордж Бернард Шоу

85-річний ювілей – це віха в житті людини, що символізує зрілість, мудрість, багатий життєвий досвід. Таку ювілейну дату 30 листопада 2026 року відзначає Валентин Йосипович Кресюн – доктор медичних наук, професор, академік (дійсний член) Національної академії медичних наук України, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, видатний науковець у галузі фундаментальної та клінічної фармакології, автор численних наукових праць, підручників, навчальних посібників, талановитий керівник.

Валентин Йосипович 62 роки свого життя присвятив Одеському національному медичному університету. Тут він сформувався як вчений-дослідник, лікар, організатор вищої медичної освіти та науки, педагог, наставник молоді, який виховав плеяду послідовників і учнів.



Валентин Йосипович Кресюн народився у с. Шершенці Кодимського району Одеської області 30 листопада 1941 року. З 1959 по 1962 року навчався у медичному училищі, потім – служба в армії. У 1964 році вступив на лікувальний факультет Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова, який закінчив з відзнакою у 1970 році та був рекомендований до аспірантури при кафедрі фармакології. З того часу вся трудова діяльність Валентина Йосиповича пов'язана з Одеським медичним університетом, де він послідовно подолав шлях від аспіранта до завідувача кафедри, першого проректора, академіка Національної академії медичних наук України.

Професор Кресюн є послідовником провідних фармакологів – академіків В. В. Закусова, А. В. Вальдмана і одеської школи фармакологів професора Я. Б. Максимовича – учня відомого клінічного фармаколога, автора першого в колишньому СРСР підручника з клінічної фармакології професора Ю. О. Петровського. Суттєву роль у формуванні наукового світогляду В. Й. Кресюна відіграли й інші видатні фармакологи – С. В. Анічков, М. Д. Машковський, П. К. Анохін, Ю. І. Вихляєв, Р. В. Чаговець, Г. О. Батрак та багато інших. Це позначилося на подальшому виборі Валентином Йосиповичем наукового шляху.

Основним науковим напрямом В. Й. Кресюна в ті роки стають розробки у галузі психофармакології. У 1973 році він блискуче захистив дисертаційну роботу за спецтемою «Про характер і можливі механізми психотропних впливів нікотинату літію (ніколіту) – нового похідного нікотинової кислоти» (спеціальність – фармакологія) на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а в 1984 році – докторську дисертацію на тему «Молекулярні механізми стрес-протекторної та антистресорної дії типових і атипових транквілізаторів» (спеціальність – фармакологія).

Праці професора В. Й. Кресюна, присвячені вивченню молекулярно-клітинних механізмів розвитку стрес-синдрому, стають основоположними. Ним вперше було показано, що при стресі розвивається морфофункціональна неспроможність мембран, яка призводить до пригнічення тканинного дихання й окисного фосфорилування, їхнього поєднання та, як наслідок, до зниження енергозабезпечення нейронів мозку, що проявляється дезадаптацією організму. У результаті був розроблений та обґрунтований новий напрям цілеспрямованого створення лікарських засобів на основі природних метаболітів людського організму, зокрема, визначені підходи та принципи цілеспрямованого пошуку та створення низки нових високоефективних препаратів (нікомаг, тафтсин, полієнол та ін.). Разом з колегами було створено і впроваджено у виробництво новий атиповий транквілізатор літоніт, ідеологія синтезу якого запатентована у низці зарубіжних країн (США, Іспанія, Японія, Угорщина та ін.). Підсумки цієї роботи викладені в монографії "Tranquilizers and Stress: Adaptive Action Mechanism", що вийшла друком у Великій Британії у видавництві "Harwood Academic Publishers GmbH" у 1992 році.

Дослідження професора В. Й. Кресюна у даній галузі дали змогу зайнятися прицільним синтезом і фармакологічним вивченням цілої низки біологічно активних речовин, що мають мембранопротекторну активність. Спільно з хіміками синтезовано новий клас потенційних лікарських речовин на основі германію та

різних біолігандів метаболітного походження. Розробки науковців є унікальними у світі. Встановлені фармакологічні властивості цих сполук викликають значний інтерес вчених як нашої країни, так і далеко за її межами.

З 1973-го по 1976-й В. Й. Кресюн – асистент, з 1976-го по 1984-й– доцент, з 1984-го по 1985-й – професор кафедри фармакології Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова, з 1986-го по 2019-й – завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології, з 2019 року – професор кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету.

Важливими рисами Валентина Йосиповича є не тільки вірність сторічним традиціям одеських фармакологів, а й здатність «тримати руку на пульсі» з огляду на вимоги часу. Розуміючи крайню потребу клініки у фармакологічному обґрунтуванні доцільності застосування лікарських засобів, розробці критеріїв ефективності та безпеки фармакотерапії, він створив школу клінічних фармакологів. Професор В. Й. Кресюн одним із перших в Україні почав розвивати клінічну фармакологію як освітню та наукову спеціальність. У 1986 році вперше в Україні він реорганізував кафедру фармакології у кафедру загальної та клінічної фармакології та створив цикл клінічної фармакології на базі міської клінічної лікарні № 1 м. Одеси. За його участі у 1989 році було відкрито клінординатуру за спеціальністю «Клінічна фармакологія» та підготовлено першого в країні клінічного ординатора. Валентин Йосипович також сприяв включенню «Клінічної фармакології» до переліку наукових спеціальностей із захисту докторських і кандидатських дисертацій та відкриттю спеціалізованої ради при Одеському національному медичному університеті з їхнього захисту.

Пріоритетними є і наукові дослідження професора В. Й. Кресюна у цій галузі. Спільно зі своїми учнями і співробітниками кафедри клінічної імунології, генетики та медичної біології він одним із перших у країні заклав підвалини сучасного напряму клінічної фармакології – клінічної імунофармакології. Результати цих досліджень сформульовані в багатьох наукових фахових виданнях, таких як «Клінічні аспекти імунофармакології» (1990, 1993), «Клінічна імунологія» (2000), «Імунологія та імунопатологія травної системи» (2001, 2004) та ін. Важливим аспектом цієї роботи стала оцінка впливу стрес-протекторних засобів на імунологічну реактивність організму та обґрунтування їхнього комплексного використання з імуномодулюючими препаратами з метою підвищення неспецифічної та специфічної резистентності організму. Багаторічний досвід роботи з цієї проблеми сприяв виданню спільно з провідними імунологами підручника для студентів закладів вищої медичної освіти та лікарів «Клінічна імунологія та алергологія» (2006), в якому професор Кресюн висвітлив питання клінічної фармакології сучасних імунотропних лікарських засобів. Він не лише запропонував принципи раціонального та безпечного лікування імунопатології, а й значну увагу приділив вивченню негативного впливу сучасних лікарських засобів на імунну систему людини. Це привело до розвитку ще одного важливого напряму – вивчення клінічних аспектів застосування антибактеріальних засобів, що набуло подальшого обґрунтування в наукових працях («Клінічна фармакологія цефалоспоринів» та ін.).

Дослідження у галузі клінічної імунофармакології професор В. Й. Кресюн тісно поєднує з іншим найважливішим напрямом своєї наукової діяльності – впровадження новітніх медичних технологій у клінічну практику та на їхній основі розробка нових підходів до раціональної фармакотерапії з урахуванням фармакогенетичних особливостей людини. У створеному ним у 1995 році НДІ клінічної біофізики Одеського медичного університету за допомогою сучасних біофізичних та молекулярно-генетичних методів досліджень (полімеразна ланцюгова реакція, лазерна кореляційна спектроскопія) вирішуються питання експрес-діагностики, обґрунтування та моніторингу фармакотерапії багатьох поширених захворювань (туберкульоз, вірусні гепатити тощо), вивчаються фармакогенетичні аспекти ефективності та безпеки фармакотерапії. В умовах зростання в Україні захворюваності населення на туберкульоз особливу увагу вчений приділяє дослідженню фармакорезистентності мікобактерій туберкульозу до існуючих протитуберкульозних препаратів та пошуку шляхів оптимізації фармакотерапії хворих на туберкульозну інфекцію. Ці досягнення у галузі медичних технологій викладено в унікальних монографіях, присвячених вивченню молекулярно-генетичних і біофізичних методів дослідження в медицині (1996), молекулярно-генетичних механізмів туберкульозної інфекції (2005), фармакогенетичних основ взаємодії організму та ліків (2007), а також питанням генетичної медицини (2008), молекулярної епідеміології (2010), факторам і механізмам саногенезу (2014), здоровому харчуванню й основам загальної нутриціології (2015), у численних методичних рекомендаціях, журнальних статтях та патентах. На основі цих досліджень підготовлено та захищено понад 100 докторських і кандидатських дисертацій. Свої дослідження Валентин Йосипович координує з провідними науковими установами України, Італії, Польщі, Великої Британії тощо.

Наукові інтереси професора В. Й. Кресюна у сфері клінічної фармакології багатогранні. Вони стосуються також питань оптимізації ефективності та безпеки фармакотерапії патології серцево-судинної, гепатобіліарної системи та ін. На підставі цих досліджень розроблено та впроваджено в практичну роботу лікарів низку нових методів лікування.

Важливим етапом у науково-практичній діяльності вченого стала підготовка підручника для студентів вищих медичних закладів освіти і лікарів «Невідкладні стани», тричі перевиданого (2003, 2004, 2008) та присвяченого методології надання медичної допомоги при невідкладних станах.

Результати багаторічної науково-педагогічної та практичної діяльності Валентина Йосиповича знайшли віддзеркалення у понад однієї тисячі опублікованих у нашій країні та за кордоном наукових працях, серед них 22 монографії, інші наукові видання, 66 підручників, порадників, довідників, словників, атласів, навчальних посібників, 307 журнальних статей, 52 авторських свідоцтва, патенти зарубіжних країн і України, понад 160 навчально- і науково-методичних робіт. За підручник «Фармакологія»

йому та колективу співавторів була присуджена Державна премія України в галузі науки і техніки (2017).

Велику увагу Валентин Йосипович приділяє педагогічній діяльності. Він блискучий лектор, чудовий педагог, наставник молоді. Його вирізняє дивовижний талант згуртувати навколо себе молодь і запалити її своїми ідеями. Це зумовлено, перш за все, особистою захопленістю справою, яку він обрав і до якої долучає своїх учнів. Вміння просто викладати суть проблеми, розвинене почуття нового, здатність бачити сенс дослідження там, де інші його ще не помітили, – ще одна грань особистості професора В. Й. Кресюна – вченого з глибоким самобутнім мисленням.

Валентин Йосипович Кресюн по праву належить до рангу патріархів вітчизняної фармакології та має авторитет серед вчених найрізноманітніших напрямів медичної науки. Він нескінченно відданий науці – своєму покликанню у найвищому значенні цього слова – і, безперечно, саме цим можна пояснити секрет творчого довголіття, невичерпного запасу працездатності та позитивної енергетики нашого ювіляра. Кожен висококваліфікований фахівець має учнів, але мало хто здатний створити свою наукову школу. Саме це вдалося Валентину Йосиповичу Кресюну. Очолювана ним школа фармакологів вирізняється багатогранністю напрямів експериментальних та клінічних досліджень. Сьогодні його учні (а це 7 докторів і 26 кандидатів наук) примножують досягнення школи, готують нові науково-педагогічні та медичні кадри, стали професорами, завідувачами кафедр, заслуженими діячами та заслуженими лікарями, керівниками у системі охорони здоров'я.

Активною та плідною є науково-організаційна діяльність Валентина Йосиповича: він – керівник Південного наукового центру НАМН України, віце-президент Асоціації фармакологів України, голова її Одеського відділення, член міжнародної Асоціації з базисної та клінічної фармакології (IUPHAR), член редколегій низки профільних журналів. У 1995 році за його участі в Одеському медуніверситеті відтворено спеціалізовану вчену раду із захисту докторських дисертацій з фармакології, клінічної фармакології та патологічної фізіології. Це сприяло створенню та розвитку в нашій країні багатьох відомих фармакологічних і патофізіологічних наукових шкіл (тернопільська, львівська, івано-франківська, харківська, дніпровська, запорізька та ін.).

Розповідь про цю цікаву людину була б далеко не повною, якщо не відзначити ще одну сторону її багатогранної діяльності. Валентин Йосипович – чудовий організатор. З 1971 по 1974 роки він очолював підготовчі курси; з 1974 року був заступником декана лікувального факультету, а з 1982 року – деканом цього факультету, в 1986 році обійняв посаду проректора з міжнародних зв'язків, а з 1992 року – проректора з наукової роботи та міжнародних зв'язків, з 2001 року працював першим проректором Одеського національного медичного університету 15 років поспіль.

Особистість характеризує не лише те, що вона робить, а й те, як вона це робить. На всіх посадах, які Валентин Йосипович обіймав, його завжди вирізняли цілеспрямованість, організованість, висока працездатність, чудові організаторські якості, чуйне та уважне ставлення до людей, уміння виділити головну ланку в роботі. За його безпосередньої участі в *alma mater* створювалися спеціалізовані ради, університетські клініки, відкривалися нові кафедри, спеціальності та факультети… Так, у 2001 році, через півстоліття після закриття в Одесі Фармацевтичного інституту, під його керівництвом в Одеському медичному університеті було відтворено фармацевтичний факультет з очною та заочною формами навчання. За його участі в університеті була розпочата підготовка здобувачів вищої освіти за різними напрямами («Медицина», спеціальність «Медико-профілактична справа»; «Соціально-політичні науки», спеціальність «Практична психологія»; «Соціальне забезпечення», спеціальність «Соціальна допомога» та ін.). Не залишаються поза його увагою і насущні проблеми практичної охорони здоров'я Одеси і всього Південного регіону.

Афоризм Еразма Роттердамського «Нічого немає складного для людини, яка має волю» найточніше відбиває суть життєвого шляху В. Й. Кресюна. Втілюючи в життя задумане, він надихає учнів і колег до руху вперед, вчить ніколи не зупинятися на шляху досягнення мети.

Неможливо перерахувати всі напрями багатогранної наукової, освітньої та організаторської діяльності Валентина Йосиповича. Це різнобічна людина, що вміє дивним чином швидко перемикатися з одного виду роботи на інший і повністю віддаватися справі, якою вона займається.

Валентин Йосипович багато чого досяг у житті. У 1991 році йому присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України». У 2002 році його обрано членом-кореспондентом, а в 2021 році – дійсним членом Національної академії медичних наук України за спеціальністю «Фармакологія». Він удостоєний ордена князя Ярослава Мудрого V ступеня, є повним кавалером орденів України «За заслуги» I, II та III ступенів, нагороджений державними медалями, знаками «Відмінник охорони здоров'я», «Відмінник освіти України», престижними преміями закордонних академій.

Але найголовніша нагорода для Валентина Йосиповича Кресюна – любов, повага та визнання людей! Незважаючи на всі регалії, він, як і раніше, залишається щирою і доброзичливою людиною. Головний пріоритет у його житті – допомога людям, які його оточують: це визначає сутність академіка В. Й. Кресюна. Щиро даруючи людям душевну теплоту, надихаючи своєю енергією та впевненістю, Валентин Йосипович має магічну здатність згуртовувати навколо себе однодумців, учнів і послідовників.

Від щирого серця бажаємо Валентину Йосиповичу міцного здоров'я, довгих років, творчих успіхів і перемог в ім'я найблагороднішої науки – медицини, в ім'я людей!

Колектив Одеського національного медичного університету,
Асоціація фармакологів України, учні, друзі

ПРОФЕСОРУ ФЕДОРУ ІВАНОВИЧУ КОСТЄВУ – 80!



Щиро вітаємо заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора Федора Івановича Костєва з 80-річним ювілеєм!

Федір Іванович народився 3 жовтня 1946 року в селищі Стрілків Стрийського району Львівської області. Ще з юних років його покликанням стала медицина – благородна справа служіння людям, порятунку життів і повернення надії. Це покликання визначило його життєвий шлях, сповнений наполегливої праці, сміливих рішень, наукових відкриттів і беззавітної відданості обраній справі.

У 1979 році Федір Іванович із відзнакою закінчив Одеський медичний інститут імені М. І. Пирогова, а в 1979–1980 роках пройшов інтернатуру за спеціальністю «Хірургія».

У 1987 році на базі Одеської обласної клінічної лікарні він виконав першу в Одесі трансплантацію нирки – подію, що стала важливою віхою в розвитку вітчизняної урології.

У 1988 році Федір Іванович захистив докторську дисертацію, а в 1998 році очолив кафедру урології та нефрології Одеського медуніверситету. У 2001 році йому було присвоєно вчене звання професора цієї кафедри.

Вагомим надбанням Федора Івановича стало створення потужної урологічної наукової школи на Півдні України. Він виховав десятки науковців – кандидатів і докторів медичних наук, професорів, які продовжують розвивати медичну науку та передавати наступним поколінням знання, досвід і відданість професії. І сьогодні професор невтомно продовжує наукову діяльність, залишаючись прикладом невичерпної енергії, професійної мудрості та прагнення до нових звершень.

Важко перелічити всі наукові праці, статті, посібники, монографії та патенти на винаходи, що становлять вагомий внесок професора Костєва в розвиток української урології та її інтеграцію у світову медичну науку.

Та за кожним науковим здобутком стоїть дещо більше, ніж професійне визнання. За плечима Федора Івановича – тисячі врятованих життів, десятиліття самовідданої праці заради пацієнтів, безліч годин в операційній, на лікарських консиліумах і біля ліжок тяжкохворих. Це історії людей, яким було подаровано шанс на одужання, це родини, які отримали надію, і колеги, для яких його досвід став надійною опорою.

Особливе місце в житті професора посідає наставництво. Його професійний шлях – це не лише видатні досягнення в медицині, а й ціла плеяда учнів, однодумців і послідовників, яким він передає свої знання, підтримує їх у складні моменти та надихає рухатися вперед.

Неможливо переоцінити масштаб особистості Федора Івановича Костєва – ученого, лікаря, наставника й людини великого серця. Він вміє надихати й підтримувати, допомагати знайти шлях там, де, здається, його немає, і вселяти впевненість навіть у найскладніші моменти. Його відданість медицині, колегам і пацієнтам, невтомна праця та щира небайдужість є прикладом для всіх, кому пощастило працювати й навчатися поруч із ним.

І сьогодні Федір Іванович залишається душею нашого медуніверситету, розвитку якого присвятив стільки сил, знань і років свого життя, дбаючи про його майбутнє та виховуючи нові покоління лікарів.

Шановний Федоре Івановичу!

Ваші колеги, учні, однодумці й уся українська урологічна спільнота щиро вітають Вас із прекрасним ювілеєм!

Від усього серця бажаємо Вам міцного здоров'я, душевного тепла, невичерпної наснаги, життєвої енергії та радості від кожного нового дня. Нехай поруч завжди будуть близькі люди, вдячні пацієнти, віддані учні й колеги, які цінують Вас не лише за Ваші видатні професійні здобутки, а й за Вашу людяність, щедрість душі та добре серце.

Нехай вогонь у Ваших очах ніколи не згасає, а серце й надалі зігріває всіх, хто поруч. Нехай Ваша багаторічна праця повертається до Вас повагою, любов'ю, вдячністю та гордістю за справу всього Вашого життя.

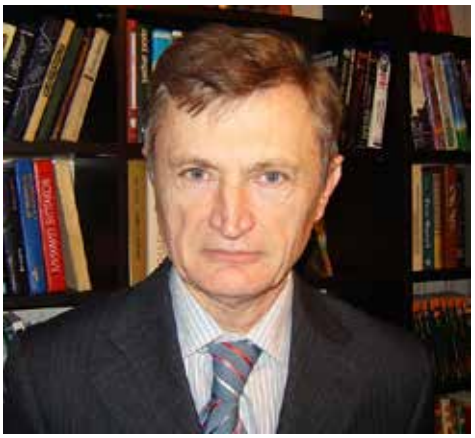
Для нас Ви – приклад справжнього Лікаря, Учителя й Людини, безмежно відданої своєму покликанню.

Низький Вам уклін, глибока шана й многая літа!

Колеги, учні, співробітники
Одеського національного медичного університету

СЛАВНИЙ ЮВІЛЕЙ ВИДАТНОГО НАУКОВЦЯ – ПРОФЕСОРУ ЛЕОНІДУ СЕМЕНОВИЧУ ГОДЛЕВСЬКОМУ – 70!

27 вересня 2026 року свій 70-річний ювілей відзначив видатний український учений-нейропатофізіолог, доктор медичних наук, професор Леонід Семенович Годлевський. Ця знаменна подія – чудова нагода висловити глибоку повагу людині, яка присвятила своє життя науці, медицині та вихованню нових поколінь науковців.



Життєвий і професійний шлях Леоніда Семеновича тісно пов'язаний з Одеським національним медичним університетом. У 1979 році він із відзнакою закінчив Одеський медичний інститут імені М. І. Пирогова, започаткувавши багаторічну історію відданого служіння рідному університету. Від перших кроків у студентській науці до професора й завідувача кафедри – його шлях став прикладом наполегливості, цілеспрямованості та невтомного прагнення до нових знань і відкриттів.

У 1984 році Леонід Семенович захистив кандидатську дисертацію «Вплив зубчастого та фастигеального ядер мозочка на епілептичну активність», а у 1992 році – докторську дисертацію «Функціональні механізми антиепілептичної системи мозку». У 1990 році йому було присвоєно вчене звання доцента, а в 1995 році – професора.

З 2000 року професор Годлевський очолював кафедри біофізичного, фізіологічного та патофізіологічного спрямування. Нині він керує кафедрою фізіології, патологічної фізіології, медичної фізики та інформатики Одеського національного медичного університету.

Наукова діяльність Леоніда Семеновича та очолюваного ним колективу охоплює важливі напрями фундаментальної медицини, патологічної фізіології нервової системи й експериментальної епілептології. До кола його наукових інтересів входять питання моделювання та експериментального лікування різних форм епілептичного синдрому, діагностики осередкових форм епілептичного синдрому, розробка та вдосконалення методичних аспектів експериментальних досліджень.

Особливої актуальності набули дослідження, присвячені неінвазивній стимуляції структур головного мозку для пригнічення хронічного судомного синдрому та вивченню впливу низькоінтенсивних ультразвукових хвиль на мозкову діяльність. Науковий пошук професора постійно розширюється, охоплюючи нейрофармакологічний аналіз функцій мозку та розроблення нових перспективних підходів до лікування складних нейропатологічних синдромів.

Результати багаторічної дослідницької роботи професора Годлевського знайшли відображення в численних наукових публікаціях, авторських свідоцтвах на винаходи та працях, опублікованих у провідних фахових виданнях. Його наукові здобутки та активність засвідчують вагомий особистий внесок у розвиток медичної науки.

Важливим складником діяльності Леоніда Семеновича завжди була міжнародна наукова співпраця. У 1998 році він розпочав спільну роботу з нейрофізіологами Університету Радбауд у Неймегені (Нідерланди), зокрема над розробленням математичних моделей електроенцефалографічних сигналів. Протягом 2005–2007 років був відповідальним за розробку концепції Регіональної телемедичної системи. З 2012 року входить до складу Координаційної ради Міністерства охорони здоров'я України з питань інформатизації охорони здоров'я, клінічної інформатики та телемедицини.

У 2011–2013 роках професор Годлевський долучився до українсько-турецької наукової співпраці, присвяченої проблемам експериментальної епілепсії. Цей напрям співробітництва продовжує розвиватися, залучаючи нових партнерів і розширюючи можливості міжнародного обміну науковим досвідом.

Визнанням вагомості його досліджень стало відзначення роботи з розроблення нових підходів до аналізу електроенцефалографії на IV Міжнародному конгресі з поліпшення якості життя при деменції, епілепсії, розсіяному склерозі та периферичних нефропатіях, що відбувся в Одесі у 2006 році.

У професора Л. С. Годлевського один із найвищих інтегративних показників наукової активності в університеті – індекс Хірша. Особливе місце в науковій біографії Леоніда Семеновича посідає створена ним наукова школа. Під його керівництвом захищено та затверджено Міністерством освіти і науки України п'ять докторських і дев'ятнадцять кандидатських дисертацій. За кожною з цих наукових праць стоять роки пошуку, наполегливої роботи, професійного становлення та переданого молодим дослідникам досвіду. Саме в цьому – одна з найважливіших складових справжньої спадщини вченого: знання й ідеї, які продовжують жити та розвиватися в працях його учнів і послідовників.

Багаторічна праця професора Годлевського здобула заслужене визнання. У 1986 році він отримав звання «Найкращий молодий винахідник УРСР», у 2000 році – премію імені О. Чижевського та міжнародну стипендію NIDA Hubert H. Humphrey Drug Abuse Research Fellowship (США), а в 2015 році йому було

присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

Високий професійний авторитет Леоніда Семеновича підтверджується його участю в роботі спеціалізованої вченої ради при Одеському національному медичному університеті та Експертної ради Міністерства освіти і науки України з питань експертизи дисертацій з медико-біологічних і фармацевтичних наук.

Та за всіма науковими здобутками, почесними званнями й професійними досягненнями особливо вирізняється ще одна риса Леоніда Семеновича – його уважне ставлення до людей і щира відданість справі виховання молодих фахівців.

Він приділяє значну увагу роботі зі студентами та молодими вченими, підтримує їхні перші кроки в науці, допомагає розвивати дослідницьке мислення й відкривати власні наукові горизонти. Для багатьох його учнів знайомство з наукою почалося ще в студентські роки, у наукових гуртках, де під його керівництвом зароджувався інтерес до досліджень і формувалося справжнє прагнення до пізнання.

Леоніда Семеновича вирізняють ретельність у проведенні експериментів, глибина аналізу, вміння бачити проблему з різних боків і знаходити нестандартні шляхи її розв'язання. Його ґрунтовні знання теоретичних засад медицини та клінічної практики, вміння доступно пояснювати складні питання й зацікавлювати студентів роблять його не лише авторитетним науковцем, а й справжнім Учителем.

Шановний Леоніде Семеновичу!

Від імені адміністрації Одеського національного медичного університету та редакційної ради «Одеського медичного журналу» щиро вітаємо Вас із прекрасним 70-річним ювілеєм!

Цей поважний ювілей – чудова нагода висловити Вам нашу глибоку шану, вдячність і захоплення Вашим життєвим шляхом, невтомною працею та відданістю університету й науці. Ваші здобутки є вагомою частиною історії нашого університету, а Ваша діяльність надихає колег, учнів і молодих дослідників упевнено рухатися вперед.

Від усього серця бажаємо Вам міцного здоров'я, душевної рівноваги, родинного затишку, любові та невичерпної життєвої енергії. Нехай кожен день приносить добрі новини, радісні зустрічі, нові ідеї та задоволення від улюбленої справи. Нехай поруч завжди будуть рідні й близькі люди, люблячі діти та непосидючі онуки, які наповнюють Ваш дім сміхом, теплом і щасливими митями.

Бажаємо Вам нових наукових звершень, талановитих учнів, вдячних студентів і ще багатьох років плідної праці, сповненої натхнення та радості. Нехай добро, яким Ви щедро ділитеся з людьми, повертається до Вас сторицею, а повага й любов колег і вихованців завжди зігрівають Ваше серце.

Для нас Ви – не лише видатний науковець і досвідчений педагог, а й наставник, колега та Людина з великої літери, чий приклад надихає й об'єднує.

З глибокою повагою, вдячністю та найтеплішими побажаннями – адміністрація університету, колеги, учні й однодумці

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, чиї 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 напрямах 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 відкриту 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 англомовним 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 обгрунтуванням 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 загальновживаними.

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 червоним 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 указати 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 nutririon, 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.

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.

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.

Datsko AY, Datsko OI. Teoretyko-metodolohichni zasady formuvannia farmatsevtychnoi bezpeky derzhavy [Theoretical and methodological principles of forming pharmaceutical safety of the state]. In: Hromovyk BP, editor. Modern aspects of pharmaceutical practice in Ukraine: collective monograph. Lviv: Liga-Press; 2014. p. 11–36 (In Ukrainian).

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 посилаєтесь. 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.

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 кожну додаткову 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.

24. Редакція «Одеського медичного журналу»: Валіховський пров., 2, ректорат Одеського національного медичного університету, м. Одеса, 65082, Україна;

e-mail: redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua

Відповідальний секретар журналу – доцент Грекова Алла, тел.: +38 (097) 938 30 52.

Контактна особа (Видавничий дім «Гельветика») – Демченко Христина, тел.: +380 (93) 035 42 60; e-mail: omj@onmedu.od.ua

Науковий редактор – Антоненко Петро, тел.: +380 (97) 587 56 36

Сторінки журналу: journal.odmu.edu.ua, 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).

Додаток до Правил підготовки статей
до «Одеського медичного журналу»

ДЕКЛАРАЦІЯ
щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), ***(П.І.Б. автора або авторів – зазначаються всі автори наукової статті),*** декларую(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 – pediatry:

– 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, farmacy, 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 nutririon, 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 volum'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.

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.

Datsko AY, Datsko OI. Teoretyko-metodolohichni zasady formuvannia farmatsevtychnoi bezpeky derzhavy [Theoretical and methodological principles of forming pharmaceutical safety of the state]. In: Hromovyk BP, editor. Modern aspects of pharmaceutical practice in Ukraine: collective monograph. Lviv: Liga-Press; 2014. p. 11–36 (In Ukrainian).

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 assess 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.

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.

24. "Odesa Medical Journal" contacts:

Valikhovsky Lane, 2, Odesa National Medical University Rectorate, Odesa, 65082, Ukraine;

e-mail: redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua

Executive Secretary – Associate Professor Alla Grekova, phone +38 (097) 938 30 52.

Person of contact (Publishing House "Helvetica") – Khrystyna Demchenko,

phone: +380 (93) 035 42 60;

e-mail: omj@onmedu.od.ua

Scientific editor – Petro Antonenko, phone: + 380 (97) 587 56 36

Journal sites: journal.odmu.edu.ua,

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 quotings, 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 sertified 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 editorin-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 signature, 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

№ 3 (200) 2026

Коректура • *Ірина Чудеснова*

Комп’ютерна верстка • *Юлія Семенченко*

E-mail: omj@onmedu.od.ua
Сайти: http://journals.onmedu.od.ua, http://journal.odmu.edu.ua

Підписано до друку: 16.11.2026 р.
Формат 60×84/8. Гарнітура Times New Roman.
Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 14,30. Ум. друк. арк. 15,58.
Замов. № 1026/796. Наклад 100 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглезі, 6/1
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб’єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.