

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical University



НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ
**УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ**

THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION
**UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL
YOUTH JOURNAL**

№1 (160) 2026



**Науково-практичне видання
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ**

Засновник і видавець:

Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця (ROR ID: 03edafd86)

Орган управління:

Міністерство охорони здоров'я України

Індексація:

Google Scholar, Index Copernicus, WorldCat (OCLC)

Періодичність: 4 рази на рік

Реєстраційне свідоцтво: КВ № 17028-5798ПР

Статус видання:

включено до переліку фахових видань України
(наказ МОН України від 02.07.2020 № 886.)

Наукові напрями публікацій (спеціальності):

- 221 — Стоматологія
- 222 — Медицина
- 225 — Медична психологія
- 226 — Фармація, промислова фармація
- 228 — Педіатрія

Рекомендовано до друку:

Вченою радою НМУ імені О.О. Богомольця
(протокол №5 від 24.03.2026 р.)

Редакція Українського науково-медичного
молодіжного журналу, науковий відділ НМУ,
бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна

Вебсайт журналу: www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@nmu.ua

Вебсайт установи: www.nmuofficial.com

Друк:

ТОВ «505», м. Житомир, вул. М. Бердичівська, 17а

Тел.: +38 (063) 101-22-33,

E-mail: polygraphyinz@gmail.com

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:

ДК № 5609 від 21.09.2017 р.

Вихідні дані:

Підписано до друку: 31.03.2026 р.

Формат: 60×84/8. Друк: офсетний. Папір: офсетний

Тираж: 50 прим. Замовлення: № Ж-2025/21.03

Правові положення:

Усі права на опубліковані матеріали належать редакції.
Відповідальність за достовірність поданих фактів несуть
автори.

Передрук матеріалів можливий лише за згоди редакції
з обов'язковим посиланням на джерело.

До друку приймаються наукові матеріали,
що відповідають вимогам видання.

ISSN 2786-6661 (Print)

eISSN 2786-667X (Online)

UDC: 378.6:61:001.891](477.411)(050)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Голова редакційної колегії:

Юрій Кучин

Головний редактор:

Сергій Земсков

Заступник головного редактора:

Павло Чернишов

Відповідальний секретар:

Анастасія Гринзовська

Редактор по науковій етиці:

Любов Петелицька

Редактор статистичних даних:

Віталій Гурьянов

Редактор контенту для соціальних мереж:

Анатолій Гринзовський

Літературний редактор:

Людмила Наумова,

Ярослава Демиденко

Секційні редактори:

Стоматологія

Ірина Логвиненко

Медицина

Володимир Мельник

Фармація, промислова фармація

Ірина Ніженковська

Педіатрія

Олександр Волосовець

Громадське здоров'я

Анна Благая

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Члени редакційної колегії:

Андрій Копчак, Владислав Маланчук, Денис Варивончик, Євгенія Бурлака, Жанна Полова, Ірина Журавель, Леся Беш, Микола Хайтович, Назарій Кобиляк, Олег Міщенко, Олег Яременко, Сергій Гичка, Сергій Омельчук, Юрій Захараш, Antonios Billis (Greece), Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Diana Karpman (Sweden), Francesca Sampogna (Rome, Italy), Françoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), Irina Nakashidze (Batumi, Georgia), Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Jutta Lindert (Germany), Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Maiia Aliusef (Latvia), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Oksana Goroshchuk (Poland), Piotr Donizy (Wroclaw, Poland), Roman Hossein Khonsari (Paris), Ryszard Kurzawa (Rabka-Zdroj, Poland), Sam Salek (Hatfield, UK), Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Tomasz Bochenek (Poland), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany), Vladislav Buryk (Latvia)



**Scientific and Practical Edition
UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL
YOUTH JOURNAL**

Founder and Publisher:

Bogomolets National Medical University
(ROR ID: <https://ror.org/03edafd86>)

Governing Body: Ministry of Health of Ukraine

Journal's indexing:

Google Scholar, Index Copernicus, WorldCat (OCLC)

Publication frequency: 4 issues per year
Registration Certificate: KB № 17028-5798ПП

Journal status:

Included in the list of professional scientific publications
of Ukraine (Order of the Ministry of Education and Science of
Ukraine dated 02.07.2020 № 886)

Scientific fields (specialties):

- 221 — Dentistry
- 222 — Medicine
- 225 — Medical Psychology
- 226 — Pharmacy, Industrial Pharmacy
- 228 — Pediatrics

Recommended for publication:

Academic Council of Bogomolets National Medical University
(Protocol №5, 24.03.2026)

Editorial office: Ukrainian Scientific Medical Youth Journal,
Research Department Bogomolets National Medical University
13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, 01601, Ukraine

Journal website: www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@nmu.ua

University website: www.nmuofficial.com

Printed by:

LLC "505", 17a M. Berdychivska St., Zhytomyr, Ukraine
Tel.: +38 (063) 101-22-33

E-mail: polygraphyinz@gmail.com

Certificate of publishing entity: ДК № 5609 dated 21.09.2017

Publication details:

Signed for print: 31.03.2026

Format: 60×84/8, Printing: offset, Paper: offset
Circulation: 50 copies. Order No.: Ж-2025/21.03

Legal notice:

All rights to the published materials are reserved by the
editorial board.

Authors are responsible for the accuracy of the data presented
in their articles.

Reproduction of materials is permitted only with the consent
of the editorial board and with proper citation.

Submitted manuscripts must comply with the journal's
publication requirements.

ISSN 2786-6661 (Print)

eISSN 2786-667X (Online)

UDC: 378.6:61:001.891](477.411)(050)

EXECUTIVE BOARD

Chairman Of The Editorial Board:

Iurii Kuchyn

Editor in Chief:

Sergii Zemskov

Deputy Editor-in-Chief:

Pavel Chernyshov

Executive Secretary:

Anastasiia Hrynzovska

Editor on scientific ethics:

Liubov Petelytska

Statistical Editor:

Vitaliy Gurianov

Social Media Editor:

Anatolii Hrynzovskyi

Language Editor:

Liudmyla Naumova,
Yaroslava Demydenko

Associate Editors

Stomatology

Iryna Logvylenko

Medicine

Volodymyr Melnyk

Pharmacy, Industrial Pharmacy

Iryna Nizhenkovska

Pediatrics

Oleksandr Volosovets

Public Health

Anna Blagaia

EDITORIAL BOARD

Members of the Editorial Board:

Antonios Billis (Greece), Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Andrey Kopchak, Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Denis Varyvonchuk, Diana Karpman (Sweden), Francesca Sampogna (Rome, Italy), Françoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), Irina Nakashidze (Batumi, Georgia), Ievgeniia Burlaka, Iryna Zhuravel, Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Jutta Lindert (Germany), Lesya Besh, Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Maiia Aliusef (Latvia), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Nazariy Kobyliaik, Oleg Mishchenko, Oleg Yaremenko, Oksana Goroshchuk (Poland), Piotr Donizy (Wroclaw, Poland), Roman Hossein Khonsari (Paris), Ryszard Kurzawa (Rabka-Zdroj, Poland), Sam Salek (Hatfield, UK), Sergiy Omelchuk, Serhii Gychka, Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Tomasz Bochenek (Poland), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany), Vladislav Buryk (Latvia), Vladyslav Malanchuk, Yuriy Zakharash, Zhanna Polova.

CONTENTS / ЗМІСТ

MEDICINE / МЕДИЦИНА

- Assessment of interest in drugs based on the active ingredient bisoprolol using the Google Trends search engine
Oleksandr Pyvovarov
- Оцінка інтересу до лікарських препаратів на основі діючої речовини бісопролола з використанням пошукової системи Google Trends
Олександр Пивоваров
- 7
- Concomitant Esodeviation and Diplopia in Adults in Modern Conditions of Increasing Screen Visual Load
Valentyna Litynska, Oksana Petrenko
- Співдружня езотропія та диплопія у дорослих у сучасних умовах зростаючого екранного зорового навантаження
Літинська Валентина, Петренко Оксана
- 18
- Fatal group ethylene glycol intoxication associated with hypothermia
Oleksii Shcherbak, Daria Kuzmina, Pavlo Leontiev
- Випадок смертельного групового отруєння етиленгліколем
Олексій Щербак, Дар'я Кузьміна, Павло Леонтєв
- 27
- Median arcuate ligament syndrome: a clinical case of a rare diagnosis
Volodymyr Chernyavskiy, Leonid Pavlovskiy, Lesya Gvozdetska, Vladislav Demeshko, Viktoriya Tishchenko
- Синдром середньої дугоподібної зв'язки: клінічний випадок рідкісного діагнозу
Володимир Чернявський, Леонід Павловський, Леся Гвоздецька, Владислав Демешко, Вікторія Тищенко
- 32
- Non-gestational ovarian Choriocarcinoma: a comprehensive review of current knowledge
Olha Derecha, Lada Prymak, Alina Balabai
- Негестаційна хоріокарцинома яєчників: комплексний огляд сучасних знань
Ольга Дереча, Лада Примак, Аліна Балабай
- 37
- Ozempic: the gold standard for weight normalisation or a "lifeboat"
Hanna Salivon, Olena Klymenko
- Оземпік: золотий стандарт нормалізації ваги чи «рятувальний човен»
Ганна Салівон, Олена Клименко
- 45
- pHPMA-hydrogel does not improve intensive autogenic recovery of motor function after lateral spinal cord fragment excision in adult rats
Victor Sahaidak, Volodymyr Medvediev
- pHPMA-гідрогель не покращує інтенсивне автогенне відновлення рухової функції після висічення бічного фрагменту спинного мозку у дорослого щура
Віктор Сагайдак, Володимир Медведєв
- 50

Restoration of Blood Pressure Control Through Management of Obstructive Sleep Apnea and Optimization of Testosterone Therapy in a Patient with Hypergonadotropic Hypogonadism

Anastasiia Shkvarok-Lisovenko, Yaroslava Korost

Відновлення контролю артеріального тиску шляхом лікування обструктивного апное сну та оптимізації терапії тестостероном у пацієнта з гіпергонадотропним гіпогонадізмом

Анастасія Шкварок-Лісовенко, Ярослава Корост

62

Selection of the Method of Laser Vision Correction for the Treatment of Acquired Ametropia Following Ophthalmic Surgical Procedures

Kostiantyn Zhmuryk

Вибір методу лазерної корекції зору для лікування набутих аметропій після офтальмохірургічних операцій

Костянтин Жмурик

70

Study of the possibilities of physical therapy for patients with gonarthrosis associated with traumatic injury or prosthetics of the lower extremities

Yevgeniya Kyrychenko, Yulia Antonova-Rafi

Вивчення можливостей фізичної терапії пацієнтів із гонартрозом, пов'язаним із травматичним ушкодженням чи протезуванням нижніх кінцівок

Євгенія Кириченко, Юлія Антонова-Рафі

80

The role of dual-energy X-ray absorptiometry in the detection of secondary skeletal involvement in a female patient with Gardner syndrome and HIV infection

Maksym Sytor, Mykyta Nechaiev, Nataliya Balatska, Oksana Kozlova, Kateryna Ruzhlyo

Роль двоенергетичної рентгенівської денситометрії у діагностиці вторинного ураження скелета у пацієнтки з синдромом Гарднера та ВІЛ-інфекцією

Максим Ситор, Микита Нечаєв, Наталія Балацька, Оксана Козлова, Катерина Ружило

84

The use of Anti-Reflux therapy in patients with chronic rhinosinusitis associated with Laryngopharyngeal Reflux

Diana Zabolotna, Eldar Ismahilov, Yaroslav Kizim

Використання антирефлюксної терапії у пацієнтів з хронічним риносинуситом на фоні ларингофарингеального рефлюксу

Діана Заболотна, Ельдар Ісмагілов, Ярослав Кізім

91

PEDIATRICS / ПЕДІАТРІЯ

Combination of Neurofibromatosis Type 1 and Type 1 Diabetes in an Adolescent: A Rare Case Report

Serhii Babii, Ievgeniia Burlaka

Поєднання нейрофіброматозу типу 1 та цукрового діабету 1 типу у підлітка: рідкісний клінічний випадок

Сергій Бабій, Євгенія Бурлака

97

Early Diagnosis of Congenital Malformations During Child Examination by Primary Care Specialists for the Purpose of Differentiating Genetically Determined Dysmorphisms from the Child's Constitutional Features

Anastasiia Horobets, Nataliia M. Horobets, Nataliia I. Horobets

Рання діагностика вроджених мальформацій при обстеженні дитини фахівцями первинної ланки з метою диференціювання генетично-зумовлених дисморфізмів з конституційними особливостями дитини

Анастасія Горобець, Наталія М. Горобець, Наталія І. Горобець

103

Features of changes in the oral microbiome in pediatric patients with pronounced adenoid tissue hypertrophy and associated complications of the dentoalveolar system

Orina Koshel, Yulia Dieieva

Особливості змін мікробіому ротової порожнини у пацієнтів дитячого віку з вираженою гіпертрофією аденоїдної тканини та асоційованими ускладненнями зі сторони зубо-щелепної системи

Орина Кошель, Юлія Деева

114

PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY/ ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

Antioxidant potential of blackberry extract: integrated in vitro, in vivo and in silico molecular docking analysis

Mykola Komisarenko, Artem Marchenko, Oleksandr Maslov, Iryna Lebedinets, Tetiana Yudkevych, Sergii Kolisnyk, Alla Koval

Антиоксидантний потенціал екстракту ожини: інтегрований аналіз in vitro, in vivo та in silico з молекулярним докінгом

Микола Комісаренко, Артем Марченко, Олександр Маслов, Ірина Лебединець, Тетяна Юдкевич, Сергій Колісник, Алла Коваль

120

DENTISTRY / СТОМАТОЛОГІЯ

Analysis of changes in anthropometric parameters of dentition and tongue mobility during orthodontic treatment

Alona Melnyk

Аналіз змін антропометричних показників зубних рядів та мобільності язика в процесі ортодонтичного лікування

Альона Мельник

130

Modern methods of vertical malocclusions' treatment in the period of permanent dentition

Yulia Trokhimets, Natalia Rashchenko

Сучасні методи лікування вертикальних зубощелепних аномалій в постійному періоді прикусу

Юлія Трохимець, Наталія Ращенко

139

Оцінка інтересу до лікарських препаратів на основі діючої речовини бісопролола з використанням пошукової системи Google Trends

UDC: 615.22:004.75

Received: December 11, 2025

Accepted: February 17, 2026

Published online: March 31, 2026

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(160\).2026.7-17](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(160).2026.7-17)

Олександр Пивоваров

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

ORCID:

Oleksandr Pyvovarov: [0000-0002-6062-9949](https://orcid.org/0000-0002-6062-9949)

Corresponding author:

Oleksandr Pyvovarov

E-mail: ov.pyvovarov@knu.edu.ua

Анотація: оцінити рівень інтересу до лікарських засобів на основі діючої речовини бісопрололу в Україні та світі за допомогою технології пошукового ресурсу Google Trends. Для оцінки загальних тенденцій інтересу до лікарського препарату Конкор та окремо діючої речовини бісопрололу з використанням вебінструменту Google Trends проаналізовано пошукову активність англійською мовою у світі з 2004 року. Google Trends – це пошукова система, яка використовується для вивчення тенденцій і закономірностей пошукових запитів у Google, дозволяє вченим отримувати кількісні та якісні показники інтересу користувачів у Google, визначати актуальні тенденції в різних регіонах світу в різних часових вимірах для аналізу. Дослідження присвячено оцінці інтересу до лікарського препарату Конкор та окремо до діючої речовини бісопрололу на основі сучасної пошукової системи Google Trends. Вирішення проблеми оцінки рівня інтересу до лікарського препарату Конкор у світі шляхом аналізу пошукових запитів англійською мовою в Google показало, що ця тема є значущою для дослідження. Оцінка запитів засвідчила, що з 2004 року спостерігається стабільне зростання пошукової активності користувачів Google щодо діючої речовини бісопрололу. Виділено країни з найвищим рівнем інтересу під час пошуку. Пошукова система Google Trends дає змогу дослідникам в медицині та охороні здоров'я отримувати кількісні та якісні показники пошукових запитів користувачів Google стосовно лікарських препаратів та інших питань, пов'язаних із здоров'ям, визначати сучасні тренди в різних країнах світу для проведення аналізу. Пошукова активність в Google щодо лікарського препарату Конкор і діючої речовини бісопрололу у світі показали зростання інтересу до цих лікарських препаратів. В Україні за останні п'ять років кількість запитів майже однакова щодо лікарського препарату Конкор та окремо діючої речовини бісопрололу. Відзначено наявність спорідненості взаємозв'язків за даними звіту ВООЗ 2025 року щодо поширеності та обізнаності захворювання АГ із пошуковою активністю із запити гіпотензивних лікарських препаратів в різних країнах світу. Отже, подальше використання пошукової системи Google Trends для оцінки рівня інтересу до нових лікарських препаратів для пацієнтів з артеріальною гіпертензією в Україні та світі може бути перспективним.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, бісопролол, серцево-судинні захворювання, пошукова система, тренди.

How to cite this article: Pyvovarov O. Assessment of interest in drugs based on the active ingredient bisoprolol using the Google Trends search engine. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):7-17. doi:10.32345/USMYJ.1(160).2026.7-17

Вступ

Незважаючи на значний прогрес у розумінні складної патофізіології, гіпертензія залишається серйозною проблемою громадського здоров'я, яка вражає понад 1,2 мільярда дорослих віком від 30 до 79 років у всьому світі [1].

ВООЗ опублікувала нові рекомендації щодо фармакологічного лікування гіпертензії в дорослих 2021 року, де виділено п.12. «Серцево-судинні засоби», серед яких визначено бісопролол [2]. Бісопролол, селективний β_1 -блокатор, широко призначається для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) та серцево-судинних захворювань [3]. За даними німецьких дослідників, з 1985 до 2022 рік. бісопролол увійшов у десятку найпопулярніших препаратів, на які припадало понад 41 % усіх призначених добових доз, які визначені через добові дози та витрати на визначену добову дозу для 10 препаратів були взяті зі звіту *Arzneiverordnungsreport (AVR)* з 1986 до 2023 рік, а також проаналізовано зміни в поведінці призначення ліків та їх причини. Протягом багатьох років витрати на фармацевтичні препарати були другою за величиною статтею витрат для фондів державного медичного страхування (SHI) у Німеччині після витрат на листки непрацездатності. Дослідники дійшли висновку, що таке дослідження є корисним для прогнозування рецептів на ліки та запобігання майбутньому дефіциту ліків не лише в Німеччині, але й у всьому світі, також можна вважати, що вимірювання пошукових запитів може бути додатковим інструментом для посилення точності прогнозів [4]. Група індійських вчених підтвердила, що бісопролол є висококардіоселективним бета-1-блокатором, має теоретичну перевагу над іншими кардіоселективними бета-блокаторами завдяки кращій ефективності та переносимості при лікуванні АГ, проведено метааналіз досліджень щодо місця бісопрололу в терапії АГ на базі літератури PubMed, Embase, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov, Surveillance, Epidemiology and End Results Program та 12 баз даних PV, які систематично переглянуті для виявлення рандомізованих, паралельних клінічних досліджень. Результати цього метааналізу показали, що бісопролол продемонстрував значне зниження артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень [5].

Мета

Оцінити рівень інтересу лікарськими препаратами на основі діючої речовини бісопролол в Україні та світі з використанням технології пошукової системи Google Trends.

Матеріали і методи

Пошуковий онлайн-ресурс Google Trends дозволяє визначити інтерес до тих чи інших лікарських препаратів в різних країнах світу протягом визначеного дослідником часу за наявними в пошуковій системі вимірами [6,7], який наочно представляє динаміку інтересу до заданих тем (від 0 до 100), географію запитів та сезонність. Дані пошукових систем, зокрема Google Trends, набули поширення у сфері охорони здоров'я для моніторингу різних тем інтересу населення до відстеження спалахів грипу або інших хвороб, а також до моніторингу цікавості певними фармацевтичними препаратами [8].

Для розв'язання завдання з оцінювання рівня інтересу використання лікарського препарату Конкор та його діючої речовини бісопролол автор використав сучасну пошукову систему Google Trends [7], що останнім часом усе частіше застосовується в наукових та аналітичних опрацюваннях і надає статистику пошукової активності споживачів у різних регіонах світу. Для вимірювання тенденції зміни рівня інтересу користувачів Google до лікарського препарату на основі діючої речовини бісопролола застосовується 100-бальна шкала, яка дозволила встановити закономірності, часові піки та розмах пошуків у конкретний період, який автор обрав за вимірювання відповідно до пропозицій пошукової системи. Для визначення світових трендів пошукової активності у світі та її особливостей в окремих країнах було обрано період з 2004 року. Зіставлення цих даних із рівнем обізнаності населення щодо артеріальної гіпертензії проводилося на основі останнього звіту ВООЗ [9]. Як інструмент дослідження використано аналіз даних, отриманих за допомогою сервісу Google Trends, для визначення рівня зацікавленості цукрознижуючим лікарським препаратом Джардінс в різних країнах світу, що дозволило отримати якісні та кількісні показники для визначення сучасних трендів у різних країнах щодо конкретного аналізованого лікарського препарату [10]. Для визначення статистичних параметрів оцінювання інтересу користувачів Google виділено 7 країн-лідерів з переважним пошуком лікарського препарату Конкор та переважним пошуком бісопролол через встановлення питомої ваги в загальній статистиці пошуку, для частини з яких далі виконано поглиблене оцінювання.

Відібрано 20 країн лідерів – по 10 країн з максимальним превалюванням пошуку кожного з лікарських препаратів. Визначено середній рівень пошукової активності користувачів Google в цих країнах щодо кожного з лікарських препаратів і

їх сумарний рівень інтересу за 100 бальною шкалою. Показники рівня поширеності АГ та рівня обізнаності осіб з ознаками АГ про своє захворювання у зазначених країнах взято зі звіту ВООЗ (стандартизовані показники) [9]. За результатами встановлення відповідності статистичних показників ВООЗ рівню пошукових запитів користувачів Google англійською мовою щодо лікарських препаратів Concor та bisoprolol побудовано діаграму, яка графічно представлена на рис. 7.

Результати

Для аналізу загальних тенденцій інтересу до лікарського препарату Конкор проаналізовано пошукову активність англійською мовою щодо препарату Конкор та окремо щодо його діючої речовини (бісопрололу) у світі за період із 2004 року до 5 січня 2026 року з використанням пошукової системи Google Trends. Одержаний розподіл запитів щодо лікарського препарату Concor та діючої речовини bisoprolol англійською мовою у світі подано на рис.1. Розв'язання завдання з оцінки рівня інтересу до гіпотензивного лікарського препарату Concor у світі через аналіз пошукових запитів англійською мовою у Google підтвердило, що ця тематика є значущою для дослідження, починаючи з 2004 року для бісопрололу, коли зі встановленими 10-балами пошукової активності на початку вимірювання відбулось поступове зростання наприкінці жовтня 2025 року її до 100 балів. Суттєвий перехід до превалювання пошукового інтересу до бісопрололу відбувався в січні 2017 року. Щодо лікарського препарату Конкор, то спостерігається більш повільне зростання пошукового інтересу за період спостереження

з певною затримкою після 2024 року, на початку 2024 року зафіксовано рівень 20 балів з максимумом у серпні 2024 року – до 60 балів.

За пошуковими запитамі за 100-бальною шкалою на Concor та bisoprolol за цей період співвідношення загальних середніх щодо цих запитів становить 36:41 на користь діючої речовини bisoprolol, отже, відзначено загальний тренд на зростання інтересу до цих гіпотензивних лікарських препаратів.

У табл.1 наведено розподіл країн за рівнем пошукових запитів Concor та bisoprolol англійською мовою у Google за період з 2004 року станом на 15 лютого 2026 року. Як видно з табл.1, аналіз з використанням технології Google Trends кількості пошукових запитів англійською мовою у Google щодо лікарського препарату Concor порівняно з кількістю пошукових запитів окремо лише діючої речовини bisoprolol у світі за період з 2004 року показав, що статистична значимість пошукових запитів англійською мовою відзначена у 73 країнах.

За кількістю країн (табл. 1) превалює пошук саме назви лікарського препарату Concor у 44 країнах, у В'єтнамі питома вага у запитах щодо порівняння лікарських препаратів мала 50:50 щодо діючої речовини bisoprolol. Перевагу в пошуку саме діючої речовини bisoprolol порівняно з кількістю запитів Google назви лікарського препарату Concor мають 29 країн. За складом країн більш відомий саме гіпотензивний препарат Concor у країнах Східної Європи, Азії. Переважне застосування діючої речовини бісопрололу у країнах Західної Європи можна пояснити місцевими

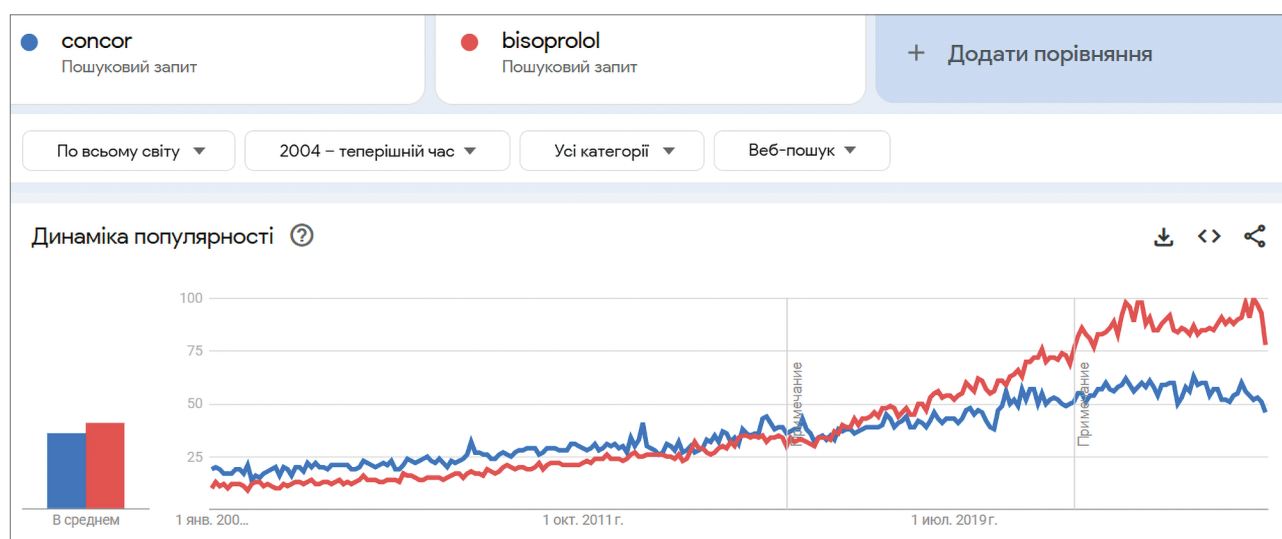


Рис. 1. Розподіл у світі пошукових запитів в Google лікарського препарату Concor та окремо діючої речовини bisoprolol англійською мовою з 2004 року на 05 січня 2026 року.

Джерело: авторська розробка

Таблиця 1. Розподіл країн із визначення рівня пошукової активності гіпотензивних лікарських препаратів Concor та bisoprolol англійською мовою у світі за період з 2004 року до 15 лютого 2026 року

Співвідношення рівня пошукових запитів у Google лікарського препарату Concor та діючої речовини bisoprolol англійською мовою	Розподіл 7 країн-лідерів за рівнем пошукових запитів у Google лікарського препарату Concor англійською мовою	Співвідношення рівня пошукових запитів у Google лікарського препарату Concor та діючої речовини bisoprolol англійською мовою	Розподіл 7 країн-лідерів країн за рівнем пошукових запитів у Google діючої речовини bisoprolol» англійською мовою
91:9	Індія	11:89	Нідерланди
91:9	Туреччина	10:90	Німеччина
90:10	Кувейт	8:92	Канада
88:12	Румунія	8:92	Швеція
87:13	Словенія	5:95	Велика Британія
86:14	Польща	5:95	Франція
85:15	Хорватія	4:96	Бельгія

Джерело: авторська розробка

медичними протоколами та лікарськими традиціями. Отже, можна зробити висновок, що серед англомовної аудиторії користувачів Google у світі спостерігається майже рівна зацікавленість по країнах світу до цих гіпотензивних лікарських препаратів. Для додаткового поглибленого аналізу розглянуто країни, у яких проводились довготривалі дослідження щодо використання гіпотензивних лікарських препаратів. В Індії проведено експертне опитування 504 клініцистів, серед яких 56 % визнали бісопролол переважним бета-блокатором [11]. За даними пошукової активності (табл.1), Індія також лідирує в пошуках лікарського препарату Конкор з діючою речовиною бісопролол. Для здійснення порівняльного аналізу щодо оцінки зацікавленості гіпотензив-

ним лікарським препаратом Конкор при використанні технології Google Trends запропоновано одержати додаткову інформацію щодо окремих країн з боку зацікавлених пошукувачів. Початок аналізу виконано на прикладі Індії, що наведено на рис. 2.

Як видно з рис. 2, за останні 5 років рівень зацікавленості лікарським препаратом Concor серед англомовної аудиторії був стабільним на середньому рівні 48 балів за 100 бальною шкалою з невеликими коливаннями, щодо діючої речовини bisoprolol відзначено теж стабільний рівень пошуку набагато нижчий на рівні 7 балів з незначним трендом до зростання у 2025 році. Отже, пошуковий інтерес залишається стабільно середнім, що може свідчити про застосування в

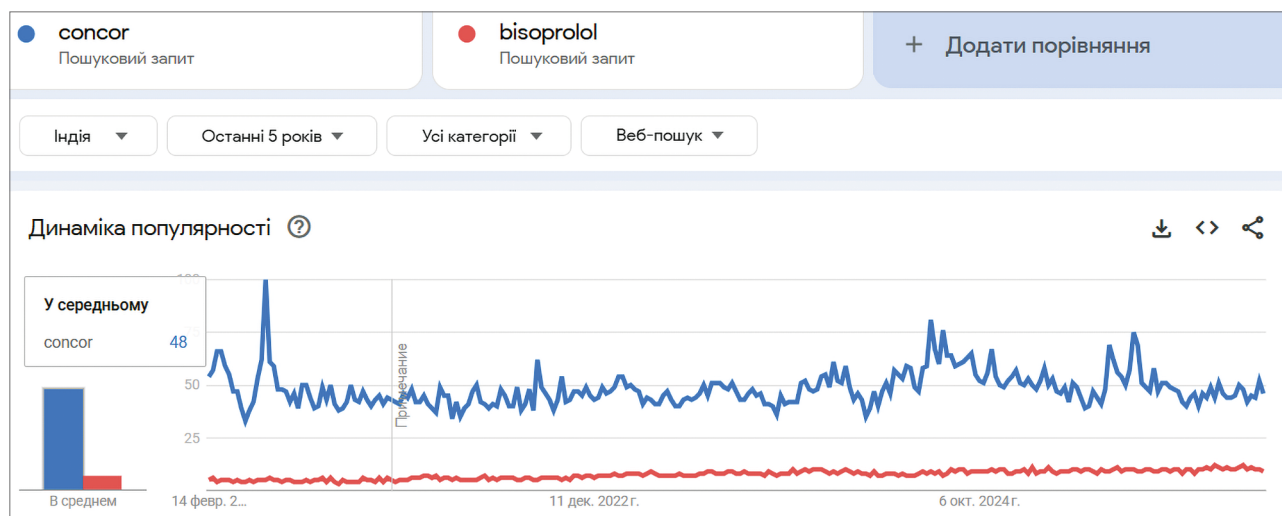


Рис. 2. Розподіл пошукових запитів в Google щодо лікарського препарату Concor та діючої речовини bisoprolol англійською мовою в Індії за останні 5 років станом на 15 лютого 2026 року.

Джерело: авторська розробка.

гіпотензивній терапії й інших лікарських препаратів [11]. Територіально виділено 35 осередків, які були статистично значимими щодо пошукової активності, у двох регіонах шукали тільки лікарський препарат Конкор, зокрема, у столиці Делі, а інші регіони мали різний ступінь співвідношення пошуку щодо Конкору та бісопрололу, з суттєвим переважанням Конкору, тільки в регіоні Пудучеррі співвідношення становить максимальну відмінність – 67:33 у бік Конкору за 100 бальною шкалою. Ефективність бісопрололу порівняно з іншими β -блокаторами та іншими гіпотензивними класами оцінено через когортне дослідження в Clinical Practice Research Datalink (CPRD), яка є базою даних первинної медичної допомоги, що збирає анонімізовані електронні медичні записи пацієнтів від лікарів загальної практики (СТЕ), що охоплюють понад 50 мільйонів пацієнтів у Великій Британії [12]. На рис.3 наведено розподіл пошукових запитів у Google лікарського препарату Сонсор та діючої речовини бісопролол у Великій Британії за останні 5 років.

Як видно з рис.3, рівень насиченості пошуку за останні 5 років показав, що переважає з середньої величиною у 79 балів діюча речовина бісопролол із стійким зростанням з грудня 2021 року і до цього часу. Рівень пошукових запитів лікарського препарату Конкор є статистично значимим, стабільним, але дуже низьким (3% як в Англії, так і в Шотландії, Північній Ірландії). Наведені результати вимірювання за пошуковою системою Google Trends можуть свідчити про посилення впровадження в терапевтичну практику через

пошукову активність користувачів лікарського препарату бісопролол за останні роки. Польща та Туреччина (табл.1) виділені серед лідерів щодо пошукових запитів лікарського препарату Конкор, який належить до β -блокаторів серед гіпотензивних препаратів. Значення для оцінювання ставлення лікарів до призначення цих препаратів є важливим з порівняльною метою.

Вчені провели кількісне опитування з використанням комп'ютерного вебінтерв'ю (CAWI) в Італії, Польщі та Туреччині, щоб дослідити лікарські призначення та сприйняття пацієнтами гіпотензивних препаратів з акцентом на β -блокатори, оцінити моделі використання препаратів та причини, що лежать в основі вибору рецептів [1]. На рис. 4 та рис. 5 подано розподіл пошукових запитів в Google лікарського препарату Сонсор та діючої речовини бісопролол у Туреччині та Польщі за останні 5 років.

Рівень насиченості пошуку (рис.4) за останні 5 років показав, що переважає з середньої величиною у 69 балів лікарський препарат Сонсор із стійким зростанням з липня 2022 року і до цього часу, але найвищий рівень був у травні 2025 року.

Рівень пошукових запитів діючої речовини бісопролол є статистично значимим, стабільним, але низьким на рівні 4%. Переважання рівня пошуку лікарського препарату по всій території Туреччини є майже однаковим, цікавим є 100% рівень пошукових запитів діючої речовини бісопролола в Анталії. Наведені результати вимірювання за технологією Google Trends можуть свідчити про посилення впровадження в терапе-

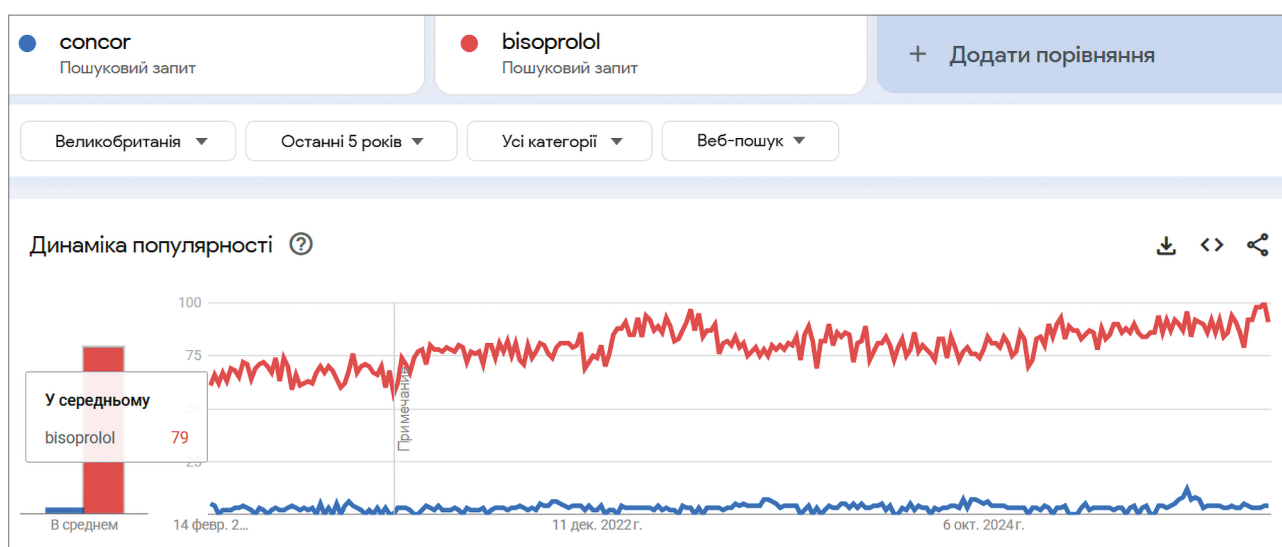


Рис. 3. Розподіл пошукових запитів в Google лікарського препарату Сонсор порівняно та окремо діючої речовини bisoprolol англійською мовою у Великій Британії за останні 5 років станом на 15 лютого 2026 року.

Джерело: авторська розробка.

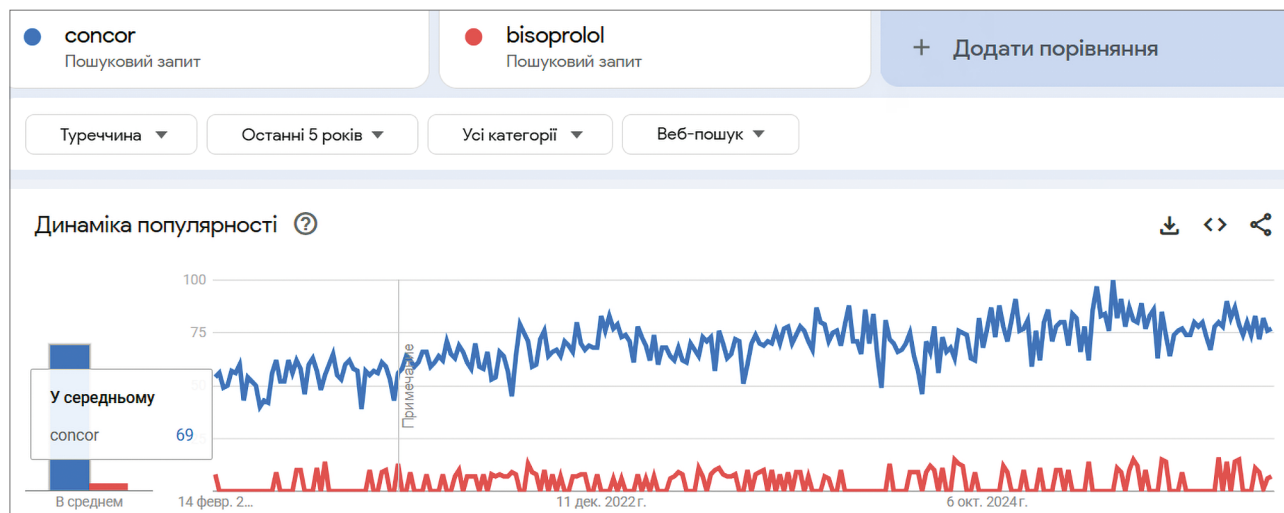


Рис. 4. Розподіл пошукових запитів в Google лікарського препарату Concor порівняно та окремо діючої речовини bisoprolol англійською мовою за останні 5 років у Туреччині станом на 15 лютого 2026 року.

Джерело: авторська розробка.

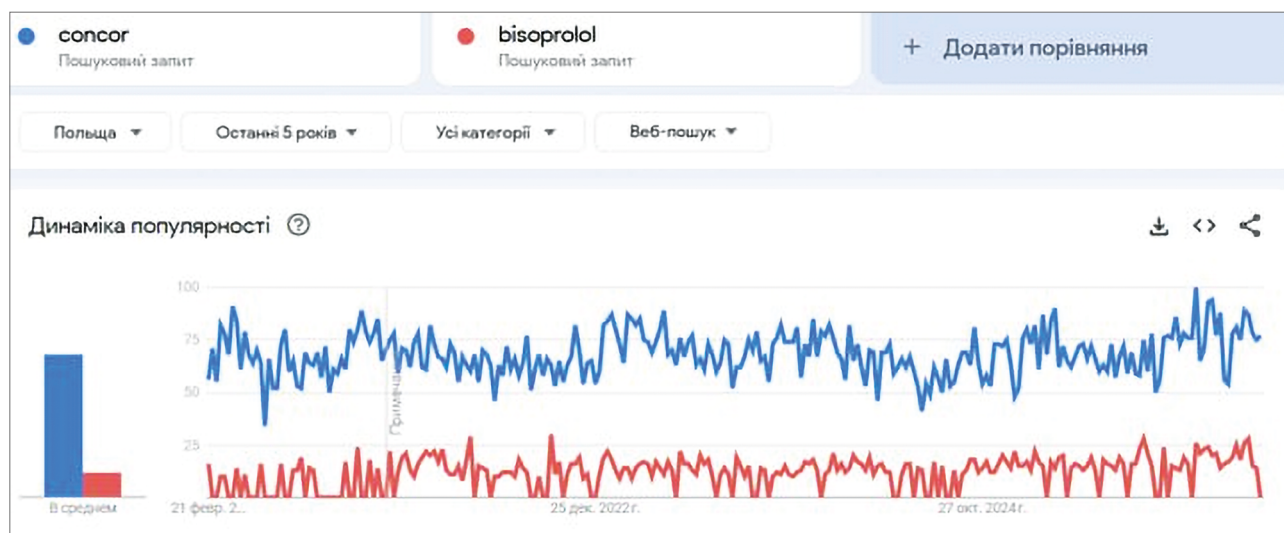


Рис. 5. Розподіл пошукових запитів в Google лікарського препарату Concor порівняно та окремо діючої речовини bisoprolol англійською мовою за останні 5 років у Польщі станом на 15 лютого 2026 року.

Джерело: авторська розробка.

втичну практику через пошукову активність користувачів лікарського препарату бісопролол за останні роки.

Як видно з рис. 5, рівень насиченості пошуку в Польщі за останні п'ять років показав, що переважає з середньої величиною у 71 бал лікарський препарат Concor, рівень пошукових запитів діючої речовини бісопролол є стабільним на рівні 12%, статистично значимим ($p > 0,005$) Переважання рівня пошуку лікарського препарату по всій території Польщі є достатньо рівномірним з виділенням майже 98% концентрації запитів у Лодзинському воєводстві. Спостерігається 95%

рівень пошукових запитів діючої в речовини бісопролол у Західнопоморському воєводстві країни. Кількість запитів в Google щодо лікарського препарату Concor та його діючої речовини bisoprolol англійською мовою в Україні (рис. 6). Отже, далі здійснено аналіз пошукової активності українською мовою за останні 5 років.

Рівень насиченості пошуку (рис. 6) за останні п'ять років в Україні показав, що пошук лікарського препарату Конкор переважає бісопролол (48:40), причому, починаючи з грудня 2022 року, зміни пошукової активності майже однакові до цього часу. Відзначається пік зацікавленості лі-



Рис. 6. Розподіл пошукових запитів в Google лікарського препарату Concor порівняно та окремо діючої речовини bisoprolol англійською та українською мовами за останні 5 років в Україні станом на 15 лютого 2026 року.

Джерело: авторська розробка.

карським препаратом Конкор у березні 2022 року. Щодо регіонального розподілу чітко відзначається пояс пошуку бісопролола навколо Київської області, пошукові запити щодо лікарського препарату Конкор представлені майже рівномірно у всіх областях України. Отже, інтерес як лікарським препаратом Конкор, так і окремо діючою речовиною бісопрололом в Україні однаково розподілений. Як видно з рис.1-6, тренди пошукової активності в Google показали, що в Україні, як і у світі, запити Конкор та бісопролол мають ідентичні напрями трендів.

Обговорення

Відповідні знання про різні фармацевтичні класи гіпотензивних препаратів та розуміння характеристик окремих молекул є важливими для оптимізації клінічних результатів у пацієнтів з гіпертензією [1]. В Україні проведено анкетування дорослого населення різних вікових груп щодо вживання гіпотензивних препаратів і дослідження комплаєнсу пацієнтів [13]. Приклад використання міжнародних непатентованих назв як обов'язкових для рецептів на ліки, що відшкодовуються державою, наведено в Латвії, що запроваджено з 1 квітня 2020 року. У ретроспективному аналізі досліджено вплив нового регулювання на зміни в практиці призначення та відпуску гіпотензивних препаратів на прикладі бісопрололу. Результат аналізу призначення та відпуску бісопрололу свідчить про те, що обов'язкове використання міжнародних непатентованих назв для рецептів, що відшкодовуються, суттєво вплинуло на звички лікарів щодо призначення цих ліків через зростання

частки рецептів міжнародних непатентованих назв на 90,2% [14]. Артеріальна гіпертензія є основною патологією, при цьому 30% пацієнтів мають супутні захворювання (цукровий діабет 2 типу, ожиріння, ішемічну хворобу серця). Головний біль є найпоширенішим симптомом (80%), що свідчить про недостатній контроль АТ у більшості пацієнтів. β -блокатори використовували тільки 30 % опитаних. Рівень використання β -блокаторів свідчить про актуальність контролю частоти серцевих скорочень для профілактики розвитку ускладнень [13]. Бажано виявляти цілеспрямовану клінічну пильність при застосуванні бісопролола. Виявлені дослідниками сигналів у FAERS Database мотивують до подальших наукових спостережень [3]. Залученість пацієнтів до програм реімбурсації (78% не користуються програмою) має низький рівень, що може бути результатом недостатньої поінформованості або перешкодах у доступі до компенсації вартості лікарських засобів. Необхідність розширення фармацевтичного супроводу та орієнтованого на пацієнта консультування встановлена під час дослідження, тому що майже 18% пацієнтів самотужки змінювали призначену терапію, а 15% ухвалювали рішення за порадою інших осіб [13]. Гіпотензивні препарати знижують смертність в осіб з серцево-судинними захворюваннями. Когортне дослідження впливу різних схем фармакотерапії на розвиток ускладнень серед пацієнтів з АГ та фібриляцією передсердь здійснено на вибірці чоловіків (n=2809) та жінок (n=2793) віком > 45 років з діагнозом АГ та фібриляцією передсердь на основі вивчення медичних запи-

сів пацієнтів. Чим більша кількість виписаних гіпотензивних препаратів, тим нижчий рівень смертності ($p=0,005$). Особи, яким призначали комбінацію гіпотензивних препаратів, мали нижчий ризик смертності, серед застосованих лікарських препаратів були β -блокатори, блокатори рецепторів ангіотензину та статини [15]. Бета-блокатори (β -блокатори) – це клас лікарських препаратів, рекомендованих у клінічних рекомендаціях для лікування серцево-судинних захворювань [16]. Пошукова система Google Trends дозволяє дослідникам у медицині та охороні здоров'я отримувати кількісні та якісні свідчення про рівень запитів користувачів Google (потенційних пацієнтів) стосовно лікарських препаратів та інших питань, пов'язаних із здоров'ям та визначати сучасні тренди (закономірності) в різних регіонах світу для проведення аналізу. Пошукова активність в Google щодо лікарського препарату Concor і діючої речовини bisoprolol у світі на прикладі Великої Британії, Польщі, Туреччини та Індії показали зростання інтересу до цих лікарських препаратів. При проведенні ретроспективного дослідження пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які отримували бісопролол, порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування цим препаратом, з бази даних Maccabi Health Services (MHS) упродовж 20 років у період з 2003 до 2023 рік доведено, що бісопролол мав нейтральний вплив на глікемічний профіль зі статистично позитивним впливом на ліпідний профіль [8]. Наукові роботи, проведені в Польщі, Італії та Туреччині, вивчали роль β -блокаторів при тривалому використанні в схемі лікування АГ [1]. В Україні за останні п'ять років показав, що пошук лікарського препарату Конкор майже однаковий порівняно з кількістю запитів бісопрололу, але наприкінці 2025 року посилалась пошукова активність саме щодо бісопрололу, що може бути пов'язано із змінами до Наказу МОЗ України № 1409 від 10 вересня 2025 року. Подібні оцінки рівня пошукової активності є важливими для дослідників, медичних працівників для розуміння сучасних трендів у поведінці пацієнтів для формування власної політики фармацевтичної терапії, підвищення зацікавленості у здоров'язбереженні, виробленні стратегічних заходів для охорони здоров'я населення. Здійснено порівняння за останній рік пошукової активності користувачів Google рівню обізнаності щодо захворювання на артеріальну гіпертензію, згідно рекомендацій ВООЗ (2025) [9]. Відібрано 20 країн – лідерів з максимальною питомою вагою в пошуку кож-

ного лікарського препарату 10 з переважним інтересом до лікарського препарату Конкору та 10 – до діючої речовини бісопрололу (аналогічно до відбору 7 країн з табл.1). Для кожної країни визначено середній рівень пошукової активності користувачів Google за 100 бальною шкалою за рік. Рівень інтересу до обох лікарських препаратів мають високу варіативність, але в країнах Західної Європи та Північної Америки (Бельгія, Франція, Велика Британія, Канада) віддають перевагу бісопрололу, а в Туреччині, Єгипті, Пакистані та країнах Східної Європи – Конкору. Україна не була задіяна в дослідженні, тому що рівень інтересу до виділених лікарських препаратів англійською мовою є статистично незначимим, він був оцінений тільки щодо інтересу українською мовою (рис. 6).

Середній рівень обізнаності, за звітом ВООЗ, становить приблизно 60%. Найвищий показник у Канаді (83%) та Німеччині (78%), найнижчий – у Пакистані (35%) та Індії (37%), що корелює з середнім сумарним рівнем пошукової активності на рівні 75%, що може бути підставою для подальшого дослідження, але вищий рівень відповідності простежується за назвою бісопрололу. Спостерігається помірна від'ємна кореляція, коли в країнах з високою поширеністю АГ (звіт ВООЗ) (приклад, ПАР) рівень обізнаності щодо захворюваності на АГ є нижчим, але це питання є подальших досліджень.

Для побудови діаграми (рис. 7) відібрано показники поширеності АГ у зазначених країнах згідно з профілями ВООЗ 2025 року (стандартизовані показники для обох статей) та рівня обізнаності, тобто частки осіб з АГ, які знають про свій діагноз за профілем країн та рівнем пошукової активності щодо лікарських препаратів на основі діючої речовини бісопролол за рік станом на 01 березня 2026 року.

Як видно з рис. 7, можна виділити декілька зон потенційної кластеризації: щодо Канади, Німеччини та Бельгії, де низька поширеність АГ поєднується з високою обізнаністю та високою пошуковою активністю. У Пакистані, ПАР, Індії висока поширеність захворювання на АГ поєднується з низьким рівнем обізнаності. Відзначено, що можливості онлайн пошукової системи Google Trends можуть бути застосовані для оцінки рівня інтересу до сучасних лікарських препаратів у різних країнах світу.

Висновки

Пошукова система Google Trends дозволяє дослідникам отримувати якісні та кількісні показники щодо запитів користувачів Google та визначати

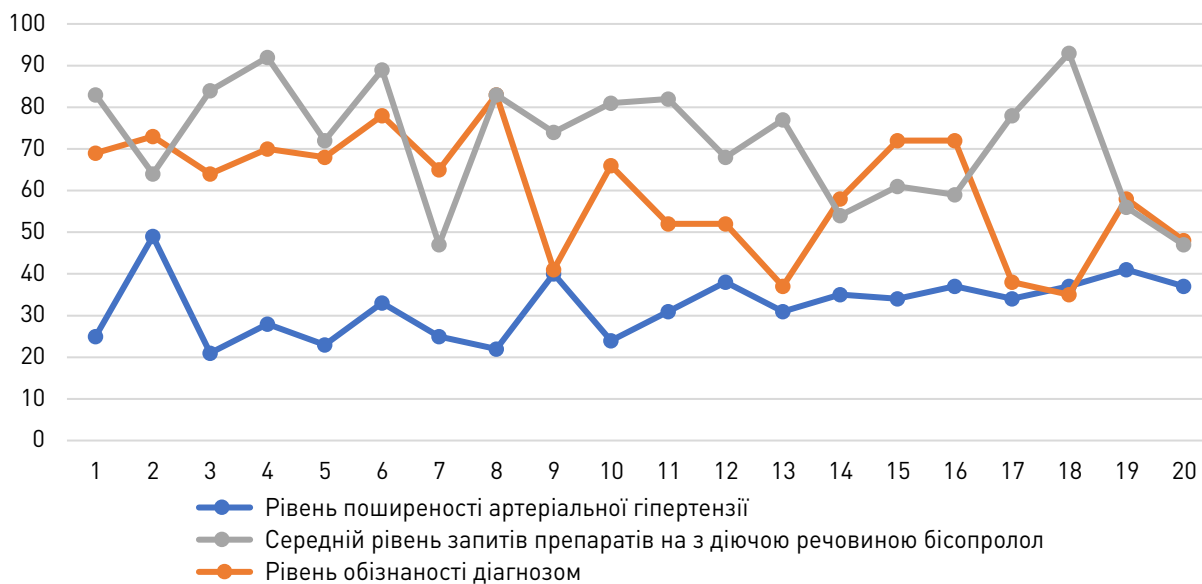


Рис. 7. Діаграма відповідності показника поширеності АГ за профілем ВООЗ 2025 рівню обізнаності діагнозом АГ за профілем країн у вибірці та рівню пошукової активності (за рік станом на 01 березня 2026 року) щодо лікарських препаратів на основі діючої речовини біспрололу.

Перелік країн: 1. Бельгія, 2. Фінляндія, 3. Франція, 4. Велика Британія, 5. Швеція, 6. Німеччина, 7. Нова Зеландія, 8. Канада, 9. Венесуела, 10. Іспанія, 11. Туреччина, 12. Румунія, 13. Індія, 14. Польща, 15. Греція, 16. Словаччина, 17. Єгипет, 18. Пакистан, 19. Сербія, 20. ПАР.

Джерело: авторська розробка.

сучасні тренди в різних регіонах світу для проведення аналізу. Пошукова активність в Google щодо лікарського препарату Concor і діючої речовини bisoprolol у світі показали зростання інтересу.

У додатковому дослідженні відзначено наявність спорідненості взаємозв'язків за даними звіту ВООЗ 2025 року щодо поширеності та обізнаності захворювання АГ із пошуковою активністю із запиту гіпотензивних лікарських препаратів у різних країнах світу, що може бути використано як оперативний індикатор онлайн-виміру для ухвалення рішень у системі

охорони здоров'я для впливу на позитивні зміни в практиках лікування АГ.

Перспективи подальших наукових досліджень

Оцінка рівня пошукової активності з використанням пошукової системи Google Trends може бути корисною для дослідників і фахівців охорони здоров'я в розумінні сучасних тенденцій, особливостей інтересу пацієнтів для формування актуальної політики фармакотерапії, для розробки стратегій здоров'язбереження та вдосконалення системи охорони здоров'я населення.

Фінансування. Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Використання ШІ. При підготовці цього рукопису не використовувалися інструменти ШІ (AI).

Конфлікт інтересів. Автор підтверджує відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

Етичне схвалення. Усі дослідження проведені відповідно до Гельсінської декларації (2013 року) та були схвалені інституційним комітетом з етики, були виконані всі міжнародні етичні рекомендації COPE, ICMJE та ВООЗ. При написанні статті проводився аналіз даних, розміщених знеособлено у відкритому доступі, виконано всі вимоги етичної комісії відповідно до Гельсінської декларації (2013 року).

Внесок авторів (CRediT). Conceptualization – Oleksandr Pyvovarov. Methodology – Oleksandr Pyvovarov. Software – Oleksandr Pyvovarov. Validation – Oleksandr Pyvovarov. Formal Analysis – Oleksandr Pyvovarov. Investigation – Oleksandr Pyvovarov. Resources – Oleksandr Pyvovarov. Data Curation – Oleksandr Pyvovarov. Writing – Original Draft – Oleksandr Pyvovarov. Writing – Review & Editing – Oleksandr Pyvovarov. Visualization – Oleksandr Pyvovarov. Supervision – Oleksandr Pyvovarov. Project Administration – Oleksandr Pyvovarov.

Література

1. Prejbisz A, Donnalaja F, Dobrowolski P, Tettamanti A, Januszewicz A, Zoghi M, Ferri C. Physicians' attitudes toward beta-blockers for the treatment of hypertension in Italy, Poland, and Turkey. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2024;26(6):624–34. <https://doi.org/10.1111/jch.14819>
2. World Health Organization. Hypertension [Internet]. Geneva: World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
3. Lai K, Luo L, Kang T, Zhang F, Chen X. Real-world safety profile of bisoprolol: signal detection and demographic stratification using the FAERS database. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2025:1–12. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04650-6>
4. Schröder L, Seifert R. The 10 top prescribed medicines in Germany from 1985 to 2022: pharmacological analysis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2025;398(5):5509–29. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03615-5>
5. Jadhav U, Nair T, Bansal S, Ray S. Efficacy and safety of bisoprolol compared to other selective beta-1 blockers in the treatment of hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized parallel clinical trials. *Eur Heart J*. 2021;42(Suppl 1):ehab724–2363. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.2363>
6. Morokhovets H, Kaidashev I. Matematychna model prohnozu zakhvoriuvanosti na COVID-19 v Ukraini z vykorystanniam resursiv Google Trends u realnomu chasi ta na maibutnii period [Mathematical model of COVID-19 incidence forecast in Ukraine using Google Trends resources in real time and for the future period]. *Probl Ekol Med*. 2022; 26(3-4): 3–10. Ukrainian. <https://doi.org/10.31718/mep.2022.26.3-4.01>
7. Yak korystuvatysia servisom Google Trends [How to use the Google Trends service] [Internet]. Adwservice; 2024. Ukrainian. Available from: <https://adwservice.com.ua/>
8. Arora V, McKee M, Stuckler D. Google Trends: Opportunities and limitations in health and health policy research. *Health Policy*. 2019;123(3):338–41. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2019.01.001>
9. World Health Organization. Hypertension country profiles 2025 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/hypertension/_country_profiles_2025.pdf?sfvrsn=30246b6e_
10. Pyvovarov O. Otsinka zatsikavlenosti likarskymy preparatamy na osnovi diiuchoi rehovyny empahliflozynu z vykorystanniam tekhnolohii Google Trends [Evaluation of interest in drugs based on the active substance empagliflozin using Google Trends technologies]. *Aktualni problemy profilaktychnoi medytsyny*. 2025;30:62–71. Ukrainian. <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2025-30-8>
11. Manjula S, Krishna Kumar M. Expert perspectives on the role of beta-blockers in managing hypertension and associated disease risk factors in Indian settings. *Int J Cardiol Sci*. 2025; 7(1): 152–7. <https://doi.org/10.33545/26649020.2025.v7.i1b.106>
12. Foch C, Allignol A, Hohenberger T, Boutmy E, Schaefer S, Hostalek U. Effectiveness of bisoprolol versus other β -blockers and other antihypertensive classes: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. *J Comp Eff Res*. 2022;11(6):423–36. <https://doi.org/10.2217/cer-2021-0305>
13. Nesteruk I. Osoblyvosti farmatsevtichnoi opiky khvorykh na arterialnu hipertenziiu v suchasnykh umovakh [Features of pharmaceutical care of patients with arterial hypertension in modern conditions] [Master's thesis]. Ternopil: TNMU; 2025. 64 p. Ukrainian. Available from: <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/18649>
14. Gavrilova A, Zolovs M, Latkovskis G, Urtāne I. The impact of international nonproprietary names integration on prescribing reimbursement medicines for arterial hypertension and analysis of medication errors in Latvia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16):10156. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610156>
15. Carlsson A, Wändell P, Sundquist K, Johansson S, Sundquist J. Effects of prescribed antihypertensives and other cardiovascular drugs on mortality in patients with atrial fibrillation and hypertension: a cohort study from Sweden. *Hypertens Res*. 2014;37(6):553–9. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.32>
16. Gazit S, Yonatan Y, Hoshen M, Mahfoud F, Patalon T. Effect of bisoprolol versus other beta-blockers on glycemic control and metabolic parameters in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2025:1–11. <https://doi.org/10.1007/s10557-025-07753-7>

Assessment of interest in drugs based on the active ingredient bisoprolol using the Google Trends search engine

Oleksandr Pyvovarov

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Corresponding author:

Oleksandr Pyvovarov

E-mail: ov.pyvovarov@knmu.edu.ua

Abstract: to assess the level of interest in medicines based on the active ingredient bisoprolol in Ukraine and the world using the technology of the Google Trends search resource. To assess the general trends of interest in the medicine Concor with the active ingredient bisoprolol using the Google Trends web tool, search activity in English and separately only for its active ingredient bisoprolol in the world since 2004 was analyzed. Google Trends is a technology used to study the trends and patterns of search queries in Google and allows scientists to obtain quantitative and qualitative indicators of user queries in Google, to determine current trends in different countries of the world in different time dimensions for analysis. The study is devoted to assessing the interest in the popular medicine Concor based on the active ingredient bisoprolol using modern search technologies Google Trends. Solving the problem of assessing the level of interest in the new drug Concor in the world by analyzing search queries in English on Google showed that this topic is significant for research. The evaluation of indicators showed that since 2004 there has been a steady increase in the search activity of Google users for drugs based on the active ingredient bisoprolol. The countries with the highest level of interest during the search were highlighted. Google Trends technology allows scientists to obtain quantitative and qualitative indicators of Google users' queries and determine current trends in different countries of the world for analysis. Search activity on Google for the drug Concor and the active ingredient bisoprolol is high in the world. The existence of a relationship between the data of the WHO 2025 report on the prevalence and awareness of hypertension and search activity for antihypertensive drugs in different countries of the world was noted, therefore, further use of the Google Trends search engine to assess the level of interest in new drugs for patients with arterial hypertension in Ukraine and the world may be promising.

Keywords: [Hypertension](#), [Bisoprolol](#), [Cardiovascular Diseases](#), [Search Engine](#), [Trends](#).



Copyright: © 2026 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Співдружня езотропія та диплопія у дорослих у сучасних умовах зростаючого екранного зорового навантаження

UDC:617.753.2+617.753.1:617.713

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.1\(160\).2026.18-26](https://doi.org/10.32345/USMJ.1(160).2026.18-26)

Received: December 12, 2025

Accepted: February 19, 2026

Published online: March 31, 2026

Валентина Літинська^{1,2}, Оксана Петренко¹

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

² Відокремлений структурний підрозділ "Університетська клініка" Приватного закладу вищої освіти "Київський міжнародний університет"

ORCID:

Valentyna Litynska [0009-0001-2888-6857](https://orcid.org/0009-0001-2888-6857)

Oksana Petrenko [0000-0003-0671-8681](https://orcid.org/0000-0003-0671-8681)

Corresponding Author:

Valentyna Litynska

E-mail: valentinabitinsh@gmail.com

Анотація: зростання екранного зорового навантаження впродовж останнього десятиліття, посилене пандемією COVID-19, супроводжується помітним збільшенням частоти співдружньої езотропії та симптоматичної диплопії у дорослих, особливо серед молодих пацієнтів із міопією. Ця тенденція відображає глобальні зміни в структурі зорових навантажень та актуалізує проблему ранньої діагностики та своєчасної стратифікації механізмів порушення. Метою даного огляду є дослідження співдружньої езотропії та диплопії у дорослих у сучасних умовах зростаючого екранного зорового навантаження. Проведено аналітичний огляд опублікованих клінічних, патофізіологічних та епідеміологічних досліджень, присвячених співдружній езотропії та диплопії. Симптом двоїння при співдружній езотропії виникає внаслідок декомпенсації фузійних механізмів і зниження дивергентних резервів, що призводить до нестабільності або втрати бінокулярного зору. Зростання екранного часу асоціюється з прогресуванням міопії, що розглядається як один із ключових факторів підвищення частоти виникнення цих станів у молодих пацієнтів. Ймовірно, у молодих людей провідним механізмом є функціональна декомпенсація фузійних механізмів із вибіркоким зниженням дивергентних резервів, тоді як у літніх — морфологічні зміни очорухового апарату. ААСЕ, ДІ та АРДЕ/SES становлять групу клінічно схожих, але патогенетично різних форм із функціональними або морфологічними механізмами. Ці стани можуть частково збігатися за клінічними проявами та динамікою перебігу, що ускладнює диференціальну діагностику. Визначальне значення для встановлення механізму порушення відіграють страбометричні показники, оцінка фузійних резервів та морфологічний аналіз очорухового апарату (МРТ орбіт). Наявність функціональних або морфологічних змін визначає клінічні орієнтири для вибору лікувальної тактики — від консервативних методів до хірургічного втручання. Водночас нині відсутні уніфіковані діагностичні та терапевтичні протоколи, що зумовлює необхідність подальшої стандартизації.

Ключові слова: бінокулярний зір, диплопія, езотропія, міопія, косоокість.

How to cite this article: Litynska V, Petrenko O. Concomitant esodeviation and diplopia in adults in modern conditions of increasing screen visual load. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):18-26. doi:10.32345/USMJ.1(160).2026.18-26

Вступ

Останнє десятиліття характеризується зростанням цифрового навантаження через зміну форм праці й дозвілля та перехід до дистанційних форматів під час пандемії COVID-19. На цьому тлі описано зсув епідеміологічного профілю пацієнтів із бінокулярною диплопією. В опублікованих результатах наукових досліджень у світі зазначається, що зросла частота спідружніх форм езотропії на відстані — насамперед у молодих міопів, які інтенсивно користуються електронними пристроями (смартфони, ноутбуки, ігрові консолі) [1–5]. Згідно з даними популяційного аналізу в США, частка спідружньої езотропії з диплопією серед дорослого населення зросла з 1,27 % у 2007 році до 3,49 % у 2022 році [1]. Систематичні огляди та метааналізи демонструють зв'язок між тривалістю екранного часу зблизька та прогресуванням міопії, що, може супроводжуватися підвищеним навантаженням на конвергенційно-акомодаційні механізми та підвищеним ризиком декомпенсації бінокулярної фузії при погляді вдаль. У клінічній практиці це дедалі частіше проявляється гострою набутою спідружньою езотропією з диплопією переважно на відстані за відсутності або за наявності порівняно малих кутів девіації зблизька [2, 5].

Отже, актуальність обраної теми дослідження для сучасної офтальмології обґрунтована поширеністю проблеми серед молодого найбільш працездатного населення в умовах активної цифровізації суспільства, а також наявністю певних прогалин як в розумінні патофізіології, так і в діагностиці та методах лікування цієї патології.

Мета

Дослідити спідружню езотропію та диплопію у дорослих у сучасних умовах зростаючого екранного зорового навантаження.

Матеріали і методи

Проведено аналітичний огляд наукової літератури, клінічних досліджень та метааналізів з використанням міжнародних електронних баз даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar, що стосуються епідеміології, патогенезу, діагностики та лікування спідружніх форм езотропії та диплопії у дорослих. Пошук здійснювався за період 2020-2025 років з включенням першоджерел, що розтлумачують патофізіологію захворювання. Використовувалися комбінації таких ключових слів, як “esotropia”, “acute acquired comitant esotropia”, “diplopia”, “binocular vision”, “divergence insufficiency”, “age-related distance esotropia”, “sagging eye syndrome”, “vergence disorders”, “digital eye strain”, “myopia”, “screen time” із застосу-

ванням логічних операторів AND/OR. Критеріями включення були оригінальні клінічні дослідження англійською та іншими доступними мовами, систематичні огляди та метааналізи присвячені спідружній езотропії, диплопії та бінокулярним порушенням, що включали дорослу популяцію або містили аналіз даних для дорослих. Критеріями виключення відповідно були дослідження виключно дитячої популяції, поодинокі клінічні випадки без аналітичної складової чи публікації без доступу до повного тексту. Відбір джерел здійснювався поетапно: спочатку ідентифіковано понад 150 публікацій, після первинного скринінгу за заголовками та анотаціями відібрано близько 80 джерел, з яких після аналізу повного тексту до фінального огляду включено 50 публікацій, що мали найбільше наукову цінність.

Огляд

Згідно з останніми опитуваннями, в середньому людина витрачає близько 7 годин на день на електронні пристрої, що становить 38–43% часу неспання [2, 5]. Ці види діяльності висувають підвищені вимоги до функціонування бінокулярної системи. Одним із клінічних проявів її порушення є диплопія [6–10].

Диплопія – один із сенсорних симптомів, що характеризується одночасним сприйняттям двох зображень одного об'єкта внаслідок порушення нормальної взаємодії сенсорної та моторної фузії [6–10]. Її наявність істотно знижує якість життя, обмежує повсякденну активність і є частою причиною звернення до офтальмолога і невролога [11–14]. За механізмом виникнення диплопію поділяють на монокулярну, зумовлену переважно оптичними феноменами в одному оці, та бінокулярну, що пов'язана з порушенням вирівнювання зорових осей або механізмів бінокулярної фузії [6–10]. Такий поділ є основою сучасних діагностичних алгоритмів у клінічній практиці [8, 9, 10].

Як відомо за літературними джерелами, монокулярна диплопія найчастіше зумовлена оптичними, ретинальними або центральними механізмами. Найпоширенішими причинами є нерегулярний астигматизм (зокрема при кератоконусі або рефракційних втручань), аберації високого порядку та порушення слізної плівки. Подібні симптоми також можуть виникати при початкових катарактах або після імплантації мультифокальних інтраокулярних лінз, що супроводжуються дисфотопсіями [15–17]. Ретинальні причини пов'язані з феноменом центрально-периферичної конкуренції (CPR, central-peripheral rivalry), зокрема при макулярній патології, що призводить до формування кон-

куруючих точок фіксації [18, 19]. Рідкісні нейрогенні та кортикальні форми описані при епілепсії та мігрени [20]. У клінічній практиці для диференціації оптичної та неоптичної природи монокулярної диплопії може використовуватися тесту із діафрагмою [15, 16].

Бінокулярна диплопія при неспівдружніх формах найчастіше пов'язана з ураженнями очорухових нервів, рестриктивними або нейром'язовими порушеннями [8, 21–23]. Її характерною ознакою є варіабельність кута девіації залежно від напрямку погляду, що зумовлює змінний характер диплопії та має важливе значення для топічної діагностики й обґрунтовує необхідність нейровізуалізації.

На відміну від цього, при співдружніх формах кут девіації залишається відносно стабільним у всіх напрямках погляду, а диплопія має більш постійний характер [24–28]. Такі стани часто виникають унаслідок декомпенсації гетерофорій або втрати сенсорної адаптації у дорослих. Хоча вони, як правило, не пов'язані з органічною неврологічною патологією, їх наявність істотно знижує якість життя. Призматична корекція використовується як діагностичний і прогностичний інструмент, тоді як збереження стереопсису асоціюється з кращими функціональними результатами [27, 28].

Бінокулярна фузія забезпечує інтеграцію зорових сигналів з обох очей і включає сенсорні та моторні компоненти [6, 7, 10]. Відповідно, диплопію можна класифікувати з урахуванням провідного патофізіологічного механізму. Сенсорна диплопія пов'язана з порушеннями механізмів бінокулярної фузії та виникає у випадках, коли зорові сигнали з обох очей не інтегруються належним чином. Вона може спостерігатися при рефракційних порушеннях, макулярній патології або дисбалансі центральної та периферичної фузії [29, 30]. У дітей завдяки пластичності нервової системи швидко формується сенсорна адаптація, тоді як у дорослих навіть незначна девіація може супроводжуватися вираженою диплопією. Моторна диплопія є наслідком очорухових порушень включаючи парези, рестриктивні стани або дисбаланс м'язових сил. Змішана форма поєднує обидва механізми та часто спостерігається, зокрема, після хірургічного лікування косоокості [28, 31].

Таке розмежування має безпосереднє клінічне значення: при сенсорних формах пріоритетним є відновлення якості зорового сигналу тоді як при моторних — корекція положення очей.

Якщо зосередити увагу на моторних формах диплопії, пов'язаних із співдружніми девіаціями,

то варто зазначити, що навіть незначне відхилення положення очей (у межах кількох призматичних діоптрій) може порушувати бінокулярне злиття та знижувати зорову працездатність [6, 32]. Саме ці стани часто супроводжуються появою бінокулярної диплопії на відстані за відсутності ознак ураження очорухових нервів. До них належать гостра набута співдружня езотропія (AACE), недостатність дивергенції (divergence insufficiency), вікова езотропія на відстані (age-related distance esotropia, ARDE) та синдром «провислого ока» (sagging eye syndrome, SES), які формують сучасний клінічний спектр співдружніх девіацій у дорослих [33–35].

У межах співдружніх косоокостей (комітантних девіацій) окремо виділяють гостру набуту співдружню езотропію (AACE).

Класична класифікація гострої набуті співдружньої езотропії (AACE), запропонована Burian і Miller, виділяє три основні типи [36].

Тип I (тип Swan) розвивається після втрати зору або монокулярної оклюзії та пов'язаний із порушенням механізмів бінокулярної фузії [37].

Тип II (тип Burian–Franceschetti) частіше спостерігається у пацієнтів із гіперметропією та може бути асоційований із соматичним або психоемоційним стресом [38].

Тип III (тип Bielschowsky) характерний для пацієнтів із міопією і проявляється диплопією переважно на відстані зі зменшенням симптомів при погляді зблизька [39].

У сучасній літературі також запропоновано розширені етіологічні класифікації AACE, що включають декілька підтипів залежно від провідного тригера [40–42]. Однак вони мають переважно аналітичне значення і не набули широкого застосування у клінічній практиці.

Сучасна література виділяє щонайменше три основні моделі пояснення механізмів AACE та суміжних станів.

Конвергентійно-акомодаційна модель передбачає, що надмірне зорове навантаження зблизька призводить до перенапруження акомодатійно-вергентійної системи та виснаження дивергентійних резервів. Це підтверджується асоціацією між інтенсивним використанням цифрових пристроїв і розвитком AACE, а також прискореним прогресуванням міопії [5, 43].

М'язово-зв'язкова модель пов'язує розвиток девіації зі структурними змінами орбітальних зв'язок і порушенням біомеханіки екстраокулярних м'язів, що характерно для вікових змін і лежить в основі синдрому «провислого ока» (sagging eye syndrome) та ARDE [21, 24].

Нейроадаптивна модель пояснює виникнення диплопії зниженням сенсорної толерантності до латентних девіацій навіть за відсутності виражених анатомічних змін. Сучасні методи оцінки фузійних резервів дозволяють краще виявляти такі механізми декомпенсації [32].

Ймовірно, у більшості пацієнтів ці механізми поєднуються: у молодих частіше домінує функціональне перенапруження, у літніх — структурні зміни, тоді як у середньому віці можливі змішані варіанти.

Важливу роль у патофізіології відіграє взаємодія акомодатії та конвергенції, що описується співвідношенням АС/А. Цей показник визначає величину конвергенції у відповідь на акомодатцію та пояснює клінічні відмінності між різними формами ААСЕ, недостатністю дивергенції, ARDE та SES [7, 10].

Таким чином, зазначені стани доцільно розглядати як єдиний спектр порушень, у якому функціональні та структурні механізми призводять до виснаження фузійних резервів і появи диплопії.

Актуальність проблеми ААСЕ підтверджується сучасними епідеміологічними даними, які свідчать про нерівномірну динаміку її частоти з можливим підвищенням у період пандемії [44, 45]. За результатами окремих досліджень, також відзначається зростання частоти співдружньої езотропії з диплопією у дорослих [1, 46]. Когортні дослідження та огляди літератури вказують на можливий зв'язок між тривалим зоровим навантаженням зблизька, екранним часом і прогресуванням міопії [2, 5, 47]. Водночас клінічні прояви можуть відрізнятися залежно від віку: у дорослих частіше спостерігається симптоматична диплопія навіть при невеликому куті девіації, а також відзначається швидке відновлення стереопсису при застосуванні призматичної корекції [48, 49].

Сучасне уявлення про ААСЕ сформувався на основі історичних описів von Graefe та Bielschowsky, а також подальших класифікацій Burian, Swan і Franceschetti, які показали, що співдружня езотропія може виникати у дітей і молодих дорослих без ознак парезу, ймовірно у контексті порушення фузії або дії провокуючих чинників [30, 36–39, 50].

Ще Bielschowsky припускав, що у пацієнтів із міопією надмірне зорове навантаження зблизька може порушувати баланс між конвергенцією та дивергенцією, що сприяє формуванню девіації [39]. Це припущення залишається актуальним і частково підтверджується сучасними дослідженнями, незважаючи на розвиток діагностичних

методів, зокрема цифрової страбометрії, eye-tracking та нейровізуалізації [42].

Клінічно ААСЕ зазвичай характеризується раптовим розвитком езотропії без обмеження рухів очей, однак окремі аспекти її визначення залишаються дискусійними. Зокрема, тривають обговорення щодо обов'язкової наявності диплопії, оскільки у підлітків вона може бути менш вираженою або не усвідомлюватися [8, 28, 40].

Крім того, описано випадки, коли пацієнти відзначають нетипові зорові скарги, що можуть бути пов'язані не лише з диплопією, а й зі зниженням якості бінокулярного зору. Питання щодо “гострого” характеру перебігу також не є однозначним: хоча класично ААСЕ розглядається як стан із раптовим дебютом протягом днів або тижнів, деякі автори повідомляють про можливу наявність початкових інтермітуючих симптомів, які згодом переходять у стійку девіацію [31, 43, 44].

Ймовірно, одним із недооцінених механізмів distance-diplopia у молодих є декомпенсація латентної езофорії. Тривале зорове навантаження на зблизька, особливо у пацієнтів із міопією, у поєднанні зі зниженими дивергентними резервами та повільною вергентційною динамікою може призводити до декомпенсації, коли латентна форія переходить у симптоматичну езотропію з диплопією [6, 10, 25, 32, 48].

На відміну від класичної недостатності дивергенції, де дефіцит є відносно стабільним, при декомпенсації латентної форії він може поступово наростати після зорового навантаження. Водночас для обох станів характерні знижені дивергентні резерви на відстані при відносно збережених показниках зблизька та зазвичай нормальному або дещо зниженому співвідношенню АС/А [6, 10, 49].

Окремо доцільно розглядати роль міопії. Високий ступінь міопії, ймовірно, не є самостійною причиною дистанційної езотропії, однак може виступати як фактор, що сприяє декомпенсації фузійних механізмів унаслідок підвищених вимог до сенсомоторної стабілізації [2, 45, 50]. Це відрізняється від рестриктивних форм, таких як heavy eye syndrome, де провідну роль відіграють анатомічні зміни екстраокулярних м'язів [21, 35].

У клінічній практиці спостерігається часткове перекриття між divergence insufficiency (DI) у молодих та гострим варіантом ААСЕ (тип Bielschowsky). Обидва стани характеризуються більшим кутом девіації на відстані, зниженими дивергентними резервами та відносно нормальним АС/А. Водночас перебіг може відрізнятися: для ААСЕ більш типовим є гострий дебют після

зорового навантаження, тоді як для DI — поступова декомпенсація латентної форії [1, 28, 34, 48].

У пацієнтів із диплопією на відстані важливим є розмежування DI у молодих і вікової дистанційної езотропії (ARDE), асоційованої із sagging eye syndrome (SES) [7, 34, 49]. При DI зазвичай відзначається переважне збільшення кута девіації на відстані з його варіабельністю та посиленням після зорового навантаження, зниження дивергентних резервів на відстані при відносно збережених зблизька, а також швидке відновлення бінокулярних функцій при пробній корекції [6–10, 21, 24, 35].

Натомість ARDE/SES частіше пов'язують із віковими морфологічними змінами орбітальних структур, що призводять до більш стабільного зміщення положення очей. Клінічно це може проявлятися поступовим перебігом без значної варіабельності, іноді з додатковими вертикальними або торсійними компонентами, тоді як інструментальні методи, зокрема MPT, можуть виявляти характерні зміни зв'язкового апарату [7, 24, 35, 51].

Клінічна диференціація між DI та ARDE/SES базується на віці пацієнта, характері перебігу та функціональних показниках. У молодших пацієнтів із міопією і зоровим навантаженням більш імовірно є DI, тоді як у старших — ARDE/SES. Додаткове значення мають особливості фузійних резервів і сенсорних відповідей, а також допоміжні тести, зокрема Bielschowsky head-tilt test [7, 21, 24, 32, 48, 51].

Таким чином, AACE, DI та ARDE/SES доцільно розглядати як спектр станів, у яких функціональні та структурні механізми можуть у різній мірі призводити до декомпенсації бінокулярного зору та появи диплопії. Ключові клінічні та патофізіологічні відмінності між цими станами узагальнено в таблиці 1.

Сучасна діагностика диплопії ґрунтується на поєднанні клінічного аналізу, сенсорних тестів і методів візуалізації, що дозволяє оцінити не лише наявність девіації, а й можливі механізми її виникнення. Уже на етапі анамнезу розмежування монокулярної та бінокулярної диплопії істотно звужує діагностичний пошук: перша частіше асоціюється з оптичними або макулярними порушеннями, друга — з дискоординацією положення очей [8, 9, 16]. Характер дебюту також має значення: у молодих пацієнтів частіше описується гострий початок після зорового навантаження, тоді як у літніх — більш поступовий перебіг, що може бути пов'язано з віковими змінами [21, 24, 28, 35].

Основним методом оцінки залишається cover-тест із призматичною компенсацією, який дозволяє визначити кут девіації; для AACE типовим є його збільшення на відстані [7, 10, 28, 48]. Додатково застосовують тести для оцінки сенсорного статусу та латентних девіацій (Worth 4-dot, Maddox rod), а також стереотести й синоптофор. Збережений або швидко відновлюваний стереопсис при пробній призматичній корекції розглядається як сприятливий прогностичний показник

Таблиця 1. Диференційна характеристика AACE, DI та ARDE/SES

Параметр	AACE	DI	ARDE / SES
Типовий вік	Діти, підлітки, молоді дорослі (частіше міопи)	Молоді та середнього віку	Переважно ≥ 50 років
Дебют	Гострий (дні-тижні)	Поступовий або підгострий	Поступовий
Кут девіації	Помірний або значний, частіше більше на відстані	Більший на відстані, менший зблизька	Невеликий-помірний, більше на відстані
Варіабельність кута	Відносно стабільний	Варіабельний, посилюється після навантаження	Переважно стабільний
Диплопія	Гостра, виражена	Інтермітуюча або помірна	Хронічна, переважно на відстані
Фузійні резерви	Знижені, особливо дивергенція	Вибіркове зниження дивергенції	Генералізоване зниження
АС/А	Зазвичай нормальне	Нормальне або знижене	Зазвичай нормальне
MPT орбіт	Без патологічних змін	Без патологічних змін	Ознаки SES (інволютивні зміни зв'язкового апарату)
Патогенез	Функціональна декомпенсація фузії	Функціональний дефіцит дивергенції	Морфологічні інволютивні зміни

Примітка. AACE — acute acquired comitant esotropia; DI — divergence insufficiency; ARDE — age-related distance esotropia; SES — sagging eye syndrome.

[11, 32, 44, 48]. Фузійні резерви мають високу діагностичну цінність: у молодих пацієнтів частіше відзначається вибіркоче зниження дивергенції, тоді як у літніх — більш генералізований дефіцит [7, 32, 48]. За підозри на SES використовують МРТ орбіт для виявлення характерних морфологічних змін [21, 24, 35].

Пробна призматична корекція дозволяє оцінити сенсорний потенціал і стабільність кута девіації та може використовуватися для планування лікування [11, 35, 48, 51]. Додатково для об'єктивізації симптомів застосовують стандартизовані опитувальники (Diplopia Questionnaire, AS-20) [11, 13, 14].

Лікування співдружної езотропії зазвичай проводять поетапно. Початковим кроком є повна корекція рефракції. При невеликих кутах і збереженому стереопсисі призматична корекція може бути ефективною як тимчасово, так і тривало [7, 11, 28, 35, 48]. У разі недостатнього ефекту може розглядатися застосування ботулотоксину типу А, особливо у пацієнтів із потенціалом до фузії [27, 28, 48].

Хірургічне лікування застосовують при стійких або прогресуючих девіаціях; найчастіше виконують рецесію медіальних прямих м'язів із можливими комбінованими втручаннями. Передопераційна призмаадаптація та використання регульованих швів можуть підвищувати точність корекції, тоді як збережений стереопсис асоціюється з кращими результатами [27, 28, 48]. При ARDE/SES ефективність консервативних підходів може бути обмеженою, тому частіше застосовують хірургію [21, 24, 35]. У молодих пацієнтів із невеликими кутами можливе використання вправ на дивергенцію як допоміжного методу [10, 48].

Таким чином, діагностика та лікування диплопії при співдружній езотропії базується на комплексній оцінці клінічних, сенсорних і морфологічних факторів із індивідуальним підбором тактики. Величина кута девіації, стан бінокулярних функцій і наявність структурних змін можуть впливати на перебіг захворювання та результати лікування.

Обговорення

Попри накопичення свіжих даних, прогалини залишаються суттєвими. Епідеміологічні тренди після 2020 року вказують на збільшення частки співдружної езотропії із диплопією серед дорослих звернень, але причинно-наслідковий зв'язок між екранним часом, міопією та типом ААСЕ/DI ще потребує проспективної валідації із чіткими критеріями і стандартами функціональних вимірювань (запаси фузійної дивергенції, АС/А, найближча точка конвергенції, вергенційна швид-

кість) [1–3, 24, 43, 45, 48]. Незважаючи на суттєвий прогрес у розумінні фенотипів ААСЕ, DI, ARDE та SES, низка питань залишається відкритою. Насамперед відсутні стандартизовані діагностичні критерії для раннього розмежування функціональних та морфологічних форм. Зокрема, межа між ААСЕ-типом Більшовського і DI у молодих міопів досі визначається переважно за анамнестичними та клінічними ознаками, що створює ризик гетерогенності вибірок у дослідженнях [1–5, 24, 41–43]. Враховуючи уже відомі з літературних джерел дані, можна зазначити, що бракує також узгоджених морфо-функціональних маркерів, які дозволили б надійно розрізнити «чисту» DI-езотропію у молодих та ранні прояви SES/ARDE у пацієнтів середнього віку — тут перспективними виглядають високороздільні МРТ дослідження очорухового апарату в поєднанні зі стандартизованою страбометрією [12, 24, 28, 41, 42, 44–46]. Високороздільна МРТ орбіт дала змогу описати морфологічну основу ARDE/SES, проте її роль у стратифікації ризику чи прогнозуванні результатів лікування потребує подальшого вивчення [24, 41, 42, 44–46]. А інтеграція сучасних інструментів: цифрові системи страбометрії, eye-tracking та стандартизовані сенсорні опитники (Diplopia Questionnaire, AS-20) дозволяють кількісно оцінювати якість життя та адаптацію пацієнта, проте ще не стали частиною рутинної практики [11, 13, 17, 32].

Також відсутня уніфікована тактика ведення пацієнтів із малими або помірними кутами дистанційної езотропії. Наразі лікувальна тактика варіює від призм, повної оптичної корекції та модифікації поведінки до ботулінотерапії та хірургії. Хоча існують дані про ефективність призматичної компенсації та ботулінотерапії, бракує рандомізованих досліджень, які б визначили довготривалу стабільність результатів і чіткі показання для переходу до хірургії [27, 28, 31, 45, 48]. Вибір тактики наразі не є стандартизованим, а прогностичні фактори результатів лікування ще уточнюються [13–15, 20, 22–26, 27, 28, 31, 45, 50].

Отже, попри наявний прогрес у розумінні патогенезу та підходів до лікування, диплопія, асоційована з ААСЕ, DI, ARDE та SES, залишається багатофакторною клінічною проблемою, яка потребує подальшої стандартизації діагностики та оптимізації терапевтичних стратегій.

Висновки

Зростання екранного зорового навантаження у сучасному суспільстві стало особливо помітним в останнє десятиліття та, ймовірно, посилюється в період пандемії COVID-19. Це може бути асоційоване зі збільшенням частоти співдружної

езотропії та диплопії у дорослих, зокрема серед молодих пацієнтів із міопією.

Гостра набута співдружня езотропія (ААСЕ), недостатність дивергенції (DI) та вікова дистанційна езотропія (ARDE/SES) характеризуються подібними клінічними проявами, однак можуть відрізнятися за провідними патогенетичними механізмами. У молодих пацієнтів ці стани частіше пов'язані з функціональною декомпенсацією фузійних механізмів, тоді як у літніх — із морфологічними зміна-

ми окоорухового апарату. Водночас можливе часткове перекриття їх клінічних характеристик, що ускладнює диференціальну діагностику.

Розмежування функціональних і морфологічних механізмів співдружньої езотропії має важливе клінічне значення для вибору лікувальної тактики. Водночас відсутність уніфікованих підходів до діагностики та лікування підкреслює необхідність подальших досліджень і стандартизації ведення таких пацієнтів.

Фінансування. Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній.

Згода на публікацію. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

Етичне схвалення. Це дослідження має аналітично-оглядовий характер і не передбачало залучення пацієнтів чи проведення експериментів. Етичне схвалення не вимагалось. Стаття підготовлена відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації та міжнародних стандартів наукової публікації.

Використання ШІ. Авторами використовувалась програма ChatGPT (OpenAI, Сан-Франциско, США) як інструмент для мовного та стилістичного редагування тексту. Усі фрагменти, оброблені (але не створені) за допомогою ШІ, були перевірені авторами для забезпечення точності та достовірності.

Внесок авторів (CRediT). Conceptualization: Valentyna Litynska; Oksana Petrenko. Methodology: Valentyna Litynska; Oksana Petrenko. Software: Valentyna Litynska. Validation: Oksana Petrenko. Formal Analysis: Valentyna Litynska. Investigation: Valentyna Litynska. Resources: Oksana Petrenko. Data Curation: Valentyna Litynska. Writing – Original Draft Preparation: Valentyna Litynska. Writing – Review & Editing: Oksana Petrenko; Valentyna Litynska. Visualization: Valentyna Litynska. Supervision: Oksana Petrenko. Project Administration: Oksana Petrenko. Funding Acquisition: Valentyna Litynska.

Література

1. Kim DH, Lambert SR. Is the incidence of concomitant esotropia with diplopia in the United States increasing? *Ophthalmol Sci.* 2025;5(5):100799. doi:10.1016/j.xops.2025.100799
2. Lanca C, Saw SM. The association between digital screen time and myopia: a systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020;40(2):216–29. doi:10.1111/opo.12657
3. Mohan A, Sen P, Mujumdar D, Shah C, Jain E. Series of cases of acute acquired comitant esotropia in children associated with excessive online classes on smartphone during COVID-19 pandemic: DESK study-3. *Strabismus.* 2021;29(3):163–7. doi:10.1080/09273972.2021.1948072
4. Neena R, Remya S, Anantharaman G. Acute acquired comitant esotropia precipitated by excessive near work during COVID-19-induced home confinement. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(4):1359–64. doi:10.4103/ijo.IJO_2813_21
5. Wang J, Li Y, Musch DC, et al. Progression of myopia in school-aged children after COVID-19 home confinement. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(3):293–300. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.6239
6. Candy TR, Cormack LK. Recent understanding of binocular vision in the natural environment with clinical implications. *Prog Retin Eye Res.* 2022;88:101014. doi:10.1016/j.preteyeres.2021.101014
7. Ansons AM, Davis H. *Diagnosis and management of ocular motility disorders.* 4th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2014.
8. Mackay DD. Approach to diplopia. *Continuum (Minneapolis).* 2025;31(2):463–78. doi:10.1212/cont.0000000000001544
9. Danchaivijitr C, Kennard C. Diplopia and eye movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75 (Suppl 4): iv24–iv31. doi:10.1136/jnnp.2004.053413
10. Scheiman M, Wick B. *Clinical management of binocular vision.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
11. Havstam Johansson L, Levinsson A, Flodin SM. Translation, evaluation and validation of the Adult Strabismus-20 (AS-20) questionnaire in Swedish. *Clin Ophthalmol.* 2024;18:3615–25. doi:10.2147/OPTH.S477032
12. Hatt SR, Leske DA, Castañeda YS, et al. Association of strabismus with functional vision and eye-related quality of life in children. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(5):528–35. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.0539
13. Mansukhani SA, Hatt SR, Leske DA, Holmes JM. Test–retest reliability of the revised diplopia questionnaire. *J AAPOS.* 2019;23(6):319.e1–319.e5. doi:10.1016/j.jaapos.2019.08.277
14. Mason A, Joronen K, Lindberg L, et al. Strabismic adults' expectations of psychosocial support from healthcare professionals: a qualitative descriptive study. *Health Sci Rep.* 2025;8(5):e70698. doi:10.1002/hsr2.70698

15. Coffeen P, Guyton DL. Monocular diplopia accompanying ordinary refractive errors. *Am J Ophthalmol.* 1988;105(5):451–9. doi:10.1016/0002-9394(88)90234-6
16. Iliescu DA, Timaru CM, Alexe N, et al. Management of diplopia. *Rom J Ophthalmol.* 2017;61(3):166–70. doi:10.22336/rjo.2017.31
17. Hatt SR, Leske DA, Holmes JM. Patient-derived questionnaire items for patient-reported outcome measures in adults with strabismus. *J AAPOS.* 2019;23(2):100–101.e3. doi:10.1016/j.jaapos.2018.11.004
18. Lepore FE, Yarian DL. Monocular diplopia of retinal origin. *J Clin Neuroophthalmol.* 1986;6(3):181–3
19. Hatt SR, Leske DA, Iezzi R Jr, Holmes JM. Binocular interference vs diplopia in patients with epiretinal membrane. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(11):1121–7. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.3328
20. Smith SV. Neuro-ophthalmic symptoms of primary headache disorders. *J Neuroophthalmol.* 2019;39(2):200–7. doi:10.1097/WNO.0000000000000790
21. Demer JL, Clark RA. Functional anatomy of muscle mechanisms: compensating vertical heterophoria. *Am J Ophthalmol.* 2021;221:137–46. doi:10.1016/j.ajo.2020.09.002
22. Mudalegundi S, Huang P, Henderson AD, Carey AR. Objective diplopia outcomes for patients treated with teprotumumab for thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol.* 2024;44(1):80–6. doi:10.1097/WNO.0000000000002001
23. Son Y, Suh HB, Choi HY, Cabrera MT, Jeon H. Clinical predictors of causative radiographic findings in adults with acute onset diplopia. *Front Neurol.* 2024;15:1470805. doi:10.3389/fneur.2024.1470805
24. Goseki T. Sagging eye syndrome. *Jpn J Ophthalmol.* 2021;65(4):448–53. doi:10.1007/s10384-021-00839-3
25. Anstice NS, Davidson B, Field B, et al. Repeatability and reproducibility of four techniques for measuring horizontal heterophoria. *J Optom.* 2021;14(3):275–81. doi:10.1016/j.optom.2020.05.005
26. Hatt SR, Leske DA, Klaehn LD, et al. Treatment for central-peripheral rivalry-type diplopia. *Am J Ophthalmol.* 2019;208:41–6. doi:10.1016/j.ajo.2019.06.030
27. Li Y, Zhang T, Ding J, et al. Augmented medial rectus recession versus botulinum toxin therapy for acute acquired comitant esotropia. *Br J Ophthalmol.* 2025. Epub 2025 Oct 1. doi:10.1136/bjo-2025-328201
28. Wen W, Farzavandi SK, Sato M, et al. Clinical practices on acute acquired comitant esotropia: a consensus statement proposed by the Council of Asia-Pacific Strabismus and Pediatric Ophthalmology Society. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2025;14(1):100134. doi:10.1016/j.apjo.2025.100134
29. Carter D, Pujara P, Bolton K, Nicholson R. Simultaneous development of acute acquired concomitant esotropia in two siblings during the COVID-19 pandemic: a case report. *Br Ir Orthopt J.* 2023;19(1):1–6. doi:10.22599/bioj.283
30. Mohny BG. Common forms of childhood strabismus in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(3):465–7. doi:10.1016/j.ajo.2007.06.011
31. Merino P, Freire M, Yáñez-Merino J, Gómez de Liaño P. Surgical outcomes of acquired acute comitant esotropia: causes and classification. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2022;97(10):558–64. doi:10.1016/j.oftale.2022.06.009
32. Rovira-Gay C, Mestre C, Argilés M, et al. Feasibility of measuring fusional vergence amplitudes objectively. *PLoS One.* 2023;18(5):e0284552. doi:10.1371/journal.pone.0284552
33. Burian HN. Motility clinic: sudden onset of comitant convergent strabismus. *Am J Ophthalmol.* 1945;28:407–10
34. Chen X, Marsh JD, Zafar S, et al. Increasing incidence and risk factors for divergence-insufficiency esotropia. *J AAPOS.* 2021;25(5):278.e1–278.e6. doi:10.1016/j.jaapos.2021.05.013
35. Goseki T, Suh SY, Robbins L, et al. Prevalence of sagging eye syndrome in adults with binocular diplopia. *Am J Ophthalmol.* 2020;209:55–61. doi:10.1016/j.ajo.2019.09.006
36. Burian HM, Miller JE. Comitant convergent strabismus with acute onset. *Am J Ophthalmol.* 1958;45:55–63
37. Swan KC. Esotropia following occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1947;36:444–51
38. Franceschetti A. Le strabisme concomitant aigu. *Ophthalmologica.* 1952;123(4–5):219–26. doi:10.1159/000301172
39. Bielschowsky A. Das Einwärtsschielen der Myopie. *Dtsch Ophthalmol Ges.* 1892;43:245–8
40. Buch H, Vinding T. Acute acquired comitant esotropia of childhood: a classification based on 48 children. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(6):568–74
41. Cai J, Lai WX, Li X, et al. Analysis of independent risk factors for acute acquired comitant esotropia. *Int J Ophthalmol.* 2023;16(11):1854–9. doi:10.18240/ijo.2023.11.18
42. Nishikawa N, Sato M. Acute acquired comitant esotropia: current understanding of its etiological classification and treatment strategies. *Taiwan J Ophthalmol.* 2024;15(1):79–87. doi:10.4103/tjo.TJO-D-23-00084
43. Zhu M, Tang Y, Wang Z, et al. Clinical characteristics and risk factors of acute acquired comitant esotropia in last 5 years: a retrospective case-control study. *Eye (Lond).* 2023;37(2):320–4. doi:10.1038/s41433-022-01939-1
44. Okita Y, Kimura A, Masuda A, et al. Yearly changes in cases of acute acquired comitant esotropia during a 12-year period. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023;261(9):2661–8. doi:10.1007/s00417-023-06047-8
45. Roda M, di Geronimo N, Valsecchi N, et al. Epidemiology, clinical features, and surgical outcomes of acute acquired comitant esotropia associated with myopia. *PLoS One.* 2023;18(5):e0280968. doi:10.1371/journal.pone.0280968

46. Adhan IK, Lam L, Wallingford M, et al. Adult-onset comitant esotropia: patient characteristics and medical evaluation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2025. Epub 2025 Apr 4. doi:10.3928/01913913-20250404-05
47. Zong Z, Zhang Y, Qiao J, et al. The association between screen time exposure and myopia in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1625. doi:10.1186/s12889-024-19113-5
48. Holmes JM. Evaluation and management of divergence insufficiency-type esotropia. *J Binocul Vis Ocul Motil*. 2022;72(4):230–3
49. von Graefe A. Über die von Myopie abhängige Form des konvergierenden Schielens und deren Heilung. *Arch Ophthalmol*. 1864;10:156–75
50. Glisson CC. Approach to diplopia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(5):1362–75. doi:10.1212/CON.0000000000000786

Concomitant Esodeviation and Diplopia in Adults in Modern Conditions of Increasing Screen Visual Load

Valentyna Litynska^{1,2}, Oksana Petrenko¹

¹ O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Separate structural unit "University Clinic" of the Private Institution of Higher Education "Kyiv International University", Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Valentyna Litynska

E-mail: valentinabitinsh@gmail.com

Abstract: the increase in screen-related visual load over the past decade, further intensified during the COVID-19 pandemic, appears to be associated with a rising prevalence of concomitant esotropia and symptomatic diplopia in adults, particularly among young myopic individuals. This trend likely reflects changes in visual behavior and highlights the importance of early diagnosis and identification of underlying mechanisms. To investigate concomitant esotropia and diplopia in adults under contemporary conditions of increased screen-related visual load. An analytical review of published clinical, pathophysiological, and epidemiological studies on concomitant esotropia and diplopia was performed. Diplopia is a sensory symptom defined as the perception of two images of a single object with horizontal, vertical, or oblique separation, resulting from impaired interaction between the sensory and motor components of the visual system. Diplopia associated with concomitant esotropia may develop due to decompensation of fusion mechanisms and a reduction in divergence reserves, leading to instability or loss of binocular vision. Acute acquired comitant esotropia (ACE), divergence insufficiency (DI), and age-related distance esotropia associated with sagging eye syndrome (ARDE/SES) represent clinically similar but pathogenetically heterogeneous conditions. Increased screen time has been associated with myopia progression and may contribute to the development of these conditions, particularly in younger patients. In younger individuals, the predominant mechanism is likely functional decompensation of fusion with selective reduction of divergence reserves. In contrast, morphological changes of the extraocular motor apparatus appear to play a greater role in older patients. These conditions may partially overlap in clinical presentation and disease course, which can complicate differential diagnosis. Strabometric assessment, evaluation of fusion reserves, and morphological analysis of the extraocular motor system (including orbital MRI) are essential for identifying the underlying mechanism. The presence of functional or structural changes influences clinical decision-making and determines the choice of treatment strategy, ranging from conservative approaches to surgical intervention. However, unified diagnostic and therapeutic protocols remain limited, indicating the need for further standardization. Increased screen-related visual load appears to be an important factor associated with a higher prevalence of concomitant esotropia in myopic adults. ACE, DI, and ARDE/SES represent a spectrum of clinically similar but pathogenetically distinct conditions involving functional or structural mechanisms. Identification of the underlying mechanism is important for clinical management and may contribute to the development of standardized diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: [Binocular Vision](#), [Diplopia](#), [Esotropia](#), [Myopia](#), [Strabismus](#).



Copyright: © 2026 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Fatal group ethylene glycol intoxication associated with hypothermia

UDC 616-092.9:615.9-085.281.1

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.1\(160\).2026.27-31](https://doi.org/10.32345/USMJ.1(160).2026.27-31)

Received: October 28, 2025

Accepted: January 06, 2026

Published online: March 31, 2026

Oleksii Shcherbak¹, Daria Kuzmina¹, Pavlo Leontiev²¹ State specialized institution "Kharkiv regional bureau of forensic-medical examination", Kharkiv, Ukraine² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine**ORCID:****Oleksii Shcherbak** [0009-0009-4126-2692](https://orcid.org/0009-0009-4126-2692)**Daria Kuzmina** [0009-0004-1819-4680](https://orcid.org/0009-0004-1819-4680)**Pavlo Leontiev** [0000-0003-2802-367X](https://orcid.org/0000-0003-2802-367X)**Corresponding author:**

Oleksii Shcherbak

E-mail: koldi27@gmail.com

Abstract: in this case report, we present a fatal incident of group ethylene glycol poisoning involving three individuals. The bodies were discovered near a river in an advanced stage of decomposition and transported to the Department of Forensic Medical Examination at the State specialized institution "Kharkiv Regional Bureau of Forensic." In the absence of external signs of violent death, such cases are investigated using all available forensic methods, including autopsy, toxicological screening, and histological examination. The autopsy did not determine a definitive cause of death, and the histological examination revealed no features typically associated with ethylene glycol intoxication. However, qualitative forensic toxicological analysis confirmed the presence of ethylene glycol in renal and hepatic tissues. Clustered fatalities of this nature are relatively rare but do occur in forensic medical practice and require meticulous investigation to determine the underlying cause and circumstances of the death.

Keywords: [Forensic Medicine](#), [Forensic Toxicology](#), [Ethylene Glycol](#), [Poisoning](#), [Autopsy](#)

Introduction

Ethylene glycol is a widely used chemical compound and an essential intermediate in various industrial processes. Due to its unique properties and broad industrial applications, numerous catalytic and non-catalytic chemical systems have been investigated for their synthesis. These systems often rely on reaction pathways derived from fossil fuels as well as biomass-based resources. [1].

Ethylene glycol (EG) is a technical fluid commonly used as an antifreeze agent. EG poisoning is usually marked as domestic or accidental for the purpose of intoxication, even though there are many genuine suicide attempts. The severity of a toxic effect will depend on the general condition of the organism,

its individual features, ethylene glycol intake, and previous or simultaneous ethanol alcoholization.

In previous researches was mentioned [2, 3, 4] that ethylene glycol intoxication is occasionally encountered in forensic practice; however, such cases are relatively rare and typically do not involve multiple individuals.

Three bodies, members of the same family – were delivered to the Department of Forensic Medical Examination at the State specialized institution "Kharkiv Regional Bureau of Forensic", According to the investigator's decree, the bodies were discovered at the beginning of March near a river, lying close to one another. At the time of discovery, they were frozen and in an advanced stage of decomposition,

How to cite this article: Shcherbak O, Kuzmina D, Leontiev P. Fatal group ethylene glycol intoxication associated with hypothermia: a case report. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):27-31. doi:10.32345/USMJ.1(160).2026.27-31

showing signs of partial mummification. All three deaths are considered as a single case report since bodies were found at the same location and the incidents occurred at approximately the same time with an identical cause of death.

Aim

The main goal of this case report is to describe and analyse a fatal case of group ethylene glycol intoxication, emphasizing the clinical presentation, diagnostic challenges, laboratory findings, and forensic aspects, in order to highlight the importance of early recognition of ethylene glycol poisoning.

Materials and Methods

Autopsies were performed using the method of complete evisceration (according to Schor). After collecting venous blood and urine (where it was possible), the detection of alcohols (methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, isobutyl, n-butyl, and isoamyl alcohols) was conducted using an "LKhM-80" gas chromatograph according to standard methodology. The detection method for presence of ethylene glycol is used as qualitative and based on examining the aqueous portion of the distillate in a reaction with sodium sulfite and fuchsine sulfuric acid. Histological examination was performed by staining the specimens with hematoxylin and eosin and then examining them under an OLYMPUS CX-23 light microscope with magnification x4, x10, x20, x40, x100.

Case description

First Body – Male, 54 Years Old. Postmortem changes were observed, including green skin discoloration in both iliac regions, consistent with putrefactive changes. Deposits of soot were noted on the skin of both hands. Upon examination, the testicles were not palpable within the scrotum, having retracted to the level of the external inguinal canal. An autopsy revealed that all bodily fluids were in a frozen state.

The brain weighed 1290 grams. The brain tissue, on section, exhibited a well-preserved general pattern corresponding to its anatomical structures. The tissue appeared edematous, moist, and congested, with no visible focal lesions. The lungs were of average size, with emphysematous expansion along the periphery. The right lung mass was 600 grams, and the left lung was 570 grams. Palpation revealed that the lungs have a dough-like consistency. The lung tissue, both on the surface and the section, was red brown. On compression of the cut surface, a large quantity of reddish, foamy fluid mixed with frozen blood was released. The esophagus contained a black, viscous fluid mixed with ice. The stomach contained approximately 200 mL of dark brown liquid. Multiple petechial hemorrhages, ranging up to 0.3 cm in diameter, were observed at the apices of the

gastric folds. These hemorrhages shifted upon gentle scraping with the back of a knife. The urinary bladder contained approximately 200 mL of urine.

Second Body – Female, 73 Years Old. Mummification of the face and hands was noted. Putrefactive changes were observed, including a putrefactive venous network and putrefactive liquefaction of the eyes. Deposits of soot were present on the face, neck, and hands. Internal examination revealed a fibrous tissue replacement area measuring 2.0×1.5 cm on the posterior wall of the heart's left ventricle. The urinary bladder was empty.

Third Body – Male, 74 Years Old. Putrefactive changes were observed, including brown-green discoloration of the skin, a putrefactive venous network, and putrefactive liquefaction of the eyes. Internal examination revealed changes in the brain, lungs, and gastric mucosa similar to those observed in the first body.

For laboratory analysis, tissue samples from various organs were collected from all three bodies for forensic histological examination. Blood and urine samples (where available) were taken to determine the concentration of alcohol and carboxyhemoglobin. Additionally, a set of organs was collected for toxicological analysis to determine the concentration of unknown poisons, including the stomach with its contents, one meter of intestine with contents, cerebral cortex, liver with an intact gallbladder, and an intact kidney. A characteristic purple coloration indicative of ethylene glycol was observed in the tissue samples. Consequently, forensic toxicological analysis confirmed the presence of ethylene glycol in all three cases, except the first body where ethyl alcohol in the blood at a concentration of 0.88‰ and in the urine at 6.35‰ was found. Carboxyhemoglobin was not detected in the blood of any of the subjects by gas chromatography. The liver was not analyzed for starch due to the time of death, which occurred more than 24 hours before the forensic examination of the body.

Forensic histological examination revealed signs of postmortem autolysis in the second body. In the first and third bodies, there were signs of rapid death (acute circulatory failure in the internal organs, venous congestion of the internal organs, and edema of the brain and its membranes), along with hemorrhagic erosions of the gastric mucosa, saturated with erythrocytes, forming a brown granular mass. The leading cause of death was determined to be ethylene glycol poisoning.

Discussion

Therefore, in the absence of ethylene glycol, general hypothermia could be considered as a possible cause of death in this case.

Table 1. Comparison between findings in bodies

Findings	Body 1 (male)	Body 2 (female)	Body 3 (male)
Stage of putrifaction	green skin discoloration in both iliac regions	mummification of the face and hands; putrefactive venous network and putrefactive liquefaction of the eyes	brown-green discoloration of the skin, a putrefactive venous network, and putrefactive liquefaction of the eyes
Signs of sudden death	+	-	+
Puparev sign	+	not applicable	-
Vishnevsky spots	+	-	+
Other pathological conditions	-	fibrous tissue replacement area of the heart's left ventricle	-
Calcium oxalate deposits in organs	-	-	-
Presence of alcohol	blood – 0.88‰ urine – 6.35‰	-	-
Presence of carbon monoxide	-	-	-
Presence of ethylene glycol	+	+	+

Firstly, in the first body, palpation detected a significant retraction of the testicles toward the level of the external inguinal canal – a finding known as Puparev's sign – indicating antemortem exposure to low temperatures [5].

Secondly, in both the first and third bodies, multiple petechial hemorrhages were observed on the gastric mucosa. Histological examination identified these as hemorrhagic erosions, infiltrated with erythrocytes, and appearing as brown granular masses. Several studies [6,7] support hypothesis that these features resemble Vishnevsky's spots, typically associated with hypothermia.

Moreover, the presence of soot in the absence of carbon monoxide in the blood may suggest the existence of a nearby fire, possibly indicating that the individuals were near a source of warmth.

Histological signs of ethylene glycol poisoning involve multiple organs and systems [8]. In the central nervous system, edema, meningoencephalitis, and loss of Purkinje cells are typically observed [9]. The kidneys show proximal and distal tubular dilation, interstitial edema, tissue necrosis, and intratubular deposition of calcium oxalate crystals [10,11]. The adrenal glands may exhibit hemorrhages, while the lungs often present with edema and interstitial pneumonitis. Other affected organs include the myocardium, which appears pale and flaccid with signs of interstitial myocarditis and electrophysiological disturbances. Additionally, erythema of trachea, hepatic congestion, and calcium oxalate deposits in the retina may also be present [4,12]. However, in acute ethylene glycol intoxication cases, calcium oxalate crystals may not always be observed in the kidneys [4].

In this case, we observed that histologically, no pathological changes were detected in the first body, apart from signs indicative of a sudden death. At the same time, cerebral and pulmonary edema were observed in this case, which may support the hypothesis of sudden death.

The second body was in a state of putrefactive decomposition. Although the organs were macroscopically preserved, microscopic examination showed marked postmortem autolysis, which precluded a reliable assessment of pathological or reactive tissue changes.

Recent study [13] indicates that measurement of glycolic acid levels may be useful in similar cases during postmortem investigations of EG poisoning, as determining EG concentration alone may not provide a sensitive indicator for detecting or assessing the severity of EG poisoning. Additionally, a method has been described for detecting elevated glucose levels in vitreous humor, which may correlate with EG poisoning [14].

The detection of ethylene glycol in the liver and kidneys by qualitative methods can be explained by the fact that the most significant amount accumulates in these organs, where it undergoes biological oxidation to form glycolates, glyoxalates, and oxalates, substances primarily responsible for initiating the toxic process [15].

Conclusions

This study highlights the diagnostic challenges of ethylene glycol poisoning, particularly in forensic contexts where toxicological testing is limited or unavailable. In the absence of direct detection of EG, alternative causes of death must be carefully considered based on autopsy findings

and histological features. Therefore, histological and biochemical markers-including glycolic acid levels and vitreous glucose-should be integrated into standard forensic protocols in Ukraine to improve

postmortem detection of EG poisoning. Enhanced diagnostic awareness is essential for identifying this rare but potentially overlooked cause of fatal intoxication.

Funding. This study did not receive external funding.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Consent to publication. All authors reviewed the article and gave their consent to its publication.

Patient Consent. Informed consent for publication was not obtained from relatives due to the anonymization of information about the research subjects.

Ethics Approval Statement. Our clinical case was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration (2013) and was approved for publication by the Ethics and Bioethics Committee of Kharkiv National Medical University ("Expert opinion" dated June 25, 2025).

AI Statement. All the authors claim to not have used any tool based on artificial intelligence during the preparation of this manuscript.

Author Contributions (CRediT taxonomy). Conceptualization — Oleksii Shcherbak; Methodology — Oleksii Shcherbak, Daria Kuzmina, Pavlo Leontiev; Software — Daria Kuzmina; Validation — Oleksii Shcherbak, Daria Kuzmina, Pavlo Leontiev; Formal Analysis — Oleksii Shcherbak, Pavlo Leontiev; Investigation — Oleksii Shcherbak, Daria Kuzmina; Resources — Oleksii Shcherbak, Daria Kuzmina; Data Curation — Oleksii Shcherbak; Writing – Original Draft — Oleksii Shcherbak; Writing – Review & Editing — Daria Kuzmina; Visualization — Daria Kuzmina; Supervision — Pavlo Leontiev; Project Administration — Oleksii Shcherbak; Funding Acquisition — Not applicable

References

1. Yue H, Zhao Y, Ma X, Gong J. Ethylene glycol: properties, synthesis, and applications. *Chem Soc Rev.* 2012;41(11):4218. <https://doi.org/10.1039/c2cs15359a>
2. Furnica C, Knieling A, Damian SI, Diac M, David S, Bulgaru Iliescu D, Sandu I, Iov CJ. Fatal Ethylene Glycol Intoxication Secondary to Accidental Ingestion. *Rev Chim.* 2017 Aug 15;68(7):1591-4. <https://doi.org/10.37358/rc.17.7.5723>
3. Jang W, Kim Y, Kang TM, Ko KS, Choi J. Ethylene Glycol Poisoning with Acute Liver Injury Due to Delayed Diagnosis: An Autopsy Case Report and Literature Review. *Korean J Leg Med.* 2024 Aug 31;48(3):122-7. <https://doi.org/10.7580/kjlm.2024.48.3.122>
4. Vadysinghe AN, Kumarasinghe WG, Kodikara S, Wickramasinghe N. Suicide by ethylene glycol/brake oil poisoning-a case report. *Egypt J Forensic Sci.* 2021 Oct 16;11(1). <https://doi.org/10.1186/s41935-021-00244-4>
5. Dervišević E, Jesenković DA, Avdić E, Bešić A, Šuta N, Selmanagić A. The forensic significance of core temperature in identifying primary and secondary hypothermia as a cause of death: A pilot study on Wistar rats. *Leg Med.* 2024 Nov; 71:102523. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2024.102523>
6. Palmiere C, Teresiński G, Hejna P. Postmortem diagnosis of hypothermia. *Int J Leg Med.* 2014 Feb 21;128(4):607-14. <https://doi.org/10.1007/s00414-014-0977-1>
7. Yang C, Sugimoto K, Murata Y, Hirata Y, Kamakura Y, Koyama Y, Miyashita Y, Nakama K, Higashisaka K, Harada K, Katada R, Matsumoto H. Molecular mechanisms of Wischnewski spot development on gastric mucosa in fatal hypothermia: an experimental study in rats. *Sci Rep.* 2020 Feb 5;10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58894-8>
8. Zoja R, Andreola S, Gentile G, Palazzo E, Piga M, Rancati A. Histopathological findings of medico-legal significance in delayed death from ethylene glycol poisoning. *Aust J Forensic Sci.* 2013 Mar;45(1):37-42. <https://doi.org/10.1080/00450618.2012.702787>
9. Martinez Manzano JM, Elkholy KO, Lo KB. Brain MRI abnormalities in acute ethylene glycol poisoning: a case report. *Toxicol Commun.* 2022 Jun 14;6(1):75-8. <https://doi.org/10.1080/24734306.2022.2087019>
10. Taira S, Tamayose S, Kikumura T, Nishihira M. Clinical manifestations and renal pathology of ethylene glycol. *CEN Case Rep.* 2024 Aug 12;14(2):157-161. <https://doi.org/10.1007/s13730-024-00921-y>
11. Muraki N, Hori K, Inanaga R, Hamano N, Matsui K, Shinozaki M. Urine calcium oxalate monohydrate crystals in ethylene glycol intoxication. *QJM.* 2024 Aug 14. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcae159>
12. Héja M, Oláh L. Case report: Ethylene glycol intoxication presenting as a mimic of acute stroke: a report of three cases. *Front Stroke.* 2023 Aug 2;2. <https://doi.org/10.3389/fstro.2023.1233229>
13. Rosano TG, Swift TA, Kranick CJ, Sikirica M. Ethylene Glycol and Glycolic Acid in Postmortem Blood from Fatal Poisonings. *J Anal Toxicol.* 2009 Oct 1;33(8):508-13. <https://doi.org/10.1093/jat/33.8.508>
14. Kriikku P, Ojanperä I, Lunetta P. Ethylene glycol poisoning may be associated with elevated postmortem vitreous glucose level. *Leg Med.* 2023 Sep;64:102279. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2023.102279>

15. Skoroplit S, Mihnevich K, Zagurovskiy V, Kursov S, Ohiienko L. Emergencies in addiction medicine: intoxication with alcohol surrogates. EM. 2023 May 14;19(2):105-18. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.2.2023.1565>

Випадок смертельного групового отруєння етиленгліколем

Олексій Щербак¹, Дар'я Кузьміна¹, Павло Леонтєв²

¹ Державна спеціалізована установа «Харківське обласне бюро судово-медичної експертизи», Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Corresponding author:

Oleksii Shcherbak

E-mail: koldi27@gmail.com

Анотація: у цьому клінічному випадку представлено летальний інцидент групового отруєння етиленгліколем, що стався з трьома особами. Тіла були знайдені поблизу річки в стадії значного аутолізу та доставлені до Відділу судово-медичної експертизи трупів Державної спеціалізованої установи «Харківське обласне бюро судово-медичної експертизи». За відсутності зовнішніх ознак насильницької смерті подібні випадки досліджуються з використанням усіх доступних судово-медичних методів, включаючи розтин, токсикологічний скринінг та гістологічне дослідження. Під час розтину не було встановлено остаточної причини смерті, а гістологічне дослідження не виявило змін, характерних для інтоксикації етиленгліколем. Проте якісний судово-токсикологічний аналіз підтвердив наявність етиленгліколю в тканинах нирок і печінки. Групові летальні випадки такого типу трапляються відносно рідко, проте зустрічаються у судово-медичній практиці й потребують ретельного розслідування для встановлення причини та обставин смерті.

Ключові слова: Судово-медична експертиза, судово-медична токсикологія, етиленгліколь, отруєння, розтин.



Copyright: © 2026 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Синдром серединної дугоподібної зв'язки: клінічний випадок рідкісного діагнозу

UDC: 616.13-007.64:616.33-008.6(083.1)

Received: October 06, 2025

Accepted: January 15, 2026

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.1\(160\).2026.32-36](https://doi.org/10.32345/USMJ.1(160).2026.32-36)

Published online: March 31, 2026

**Володимир Чернявський, Леонід Павловський, Леся Гвоздецька,
Владислав Демешко, Вікторія Тищенко**

Кафедра внутрішньої медицини з курсом гастроентерології,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

ORCID:

Volodymyr Chernyavskiy	0000-0001-5831-8810
Leonid Pavlovskiy	0000-0001-7121-5867
Lesya Gvosdetska	0000-0002-3973-762X
Victoria Tishchenko	0000-0002-4157-4428
Vladislav Demeshko	

Corresponding Author:

Leonid Pavlovskiy

E-mail: Leonya545@gmail.com

Анотація: синдром серединної дугоподібної зв'язки, або синдром Данбара є одним із рідкісних синдромів у клінічній практиці. Він характеризується різноманітною клінічною картиною, яка утруднює його діагностику та робить його діагнозом виключення. Мета дослідження: аналіз клінічного випадку – синдрому Данбара, щоб актуалізувати проблему для лікарів, які стикаються з пацієнтами з тривалими симптомами з боку шлунково-кишкового тракту незрозумілого походження. Матеріали та методи. Пацієнта протягом майже 20 років турбували постійні болі в животі, порушення стулу, здуття, а в останні роки приєдналася значна втрата маси тіла. Він був багаторазово проконсультований різними спеціалістами та всебічно обстежений з використанням всіх доступних методів. З приводу цього постійно приймав різноманітні препарати зокрема антидепресанти, проте значного покращення не спостерігалось. Був направлений на КТ-ангіографію, де був підтверджений компресійний стеноз черевного стовбура дугоподібною зв'язкою діафрагми. У зв'язку з цим пацієнт був направлений до судинного хірурга. Після оперативного втручання загальний стан пацієнта покращився, а скарги на біль та інші симптоми зменшилися або повністю зникли вперше за 18 років. Висновок: синдром Данбара слід включати в диференційний діагноз на етапі, коли природа симптомів пацієнта не має чіткого пояснення.

Ключові слова: синдром серединної дугоподібної зв'язки, синдром Данбара, синдром компресії черевного стовбура аорти, КТ-ангіографія, операція, діагноз, диференційний діагноз.

Вступ

Синдром Данбара це клінічний синдром, що виникає через стиснення черевного стовбура серединною дугоподібною зв'язкою діафрагми [1]. Поширеність його складає 2 випадки на 100 тисяч населення з переважним ураженням жінок із час-

тотою 4:1 та віком від 30 до 50 років. В основі цього синдрому лежить компресія серединною дугоподібною зв'язкою та ніжною діафрагми черевного сплетення, яка натягується під час видиху [2-4]. Попри те, що за даними рентгенологічного дослідження поширеність цього синдрому може скла-

How to cite this article: Chernyavskiy V, Pavlovskiy L, Gvosdetska L, Demeshko V, Tishchenko V. Median arcuate ligament syndrome: a clinical case of a rare diagnosis. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):32-36. doi:10.32345/USMJ.1(160).2026.32-36

дати від 10 до 24 %, клінічні прояви його виникають тільки у невеликої кількості пацієнтів [5-6]. Серед найчастіших симптомів, які зустрічаються при цьому синдромі, є симптоми мезентеріальної ішемії, а саме: постпрандіальний абдомінальний біль, нудота, блювання та втрата маси тіла [7-8]. Проте доволі часто у пацієнтів із синдромом Данбара наявні супутні функціональні стани, в основі яких лежить порушення осі «мозок-кишечник». Зокрема синдром подразненої кишки або функціональна диспепсія, симптоми яких маскують клінічні прояви даного синдрому [9]. Своєю чергою це ускладнює ранню діагностику синдрому Данбара. Окрім того, пацієнти в процесі постійного пошуку природи своїх симптомів, а також поліпрагмазії, яка зустрічається на їхньому шляху, страждають на тривожні та депресивні розлади [3, 10-11]. Через які вони приймають різні анксиолітичні або антидепресивні препарати. Таким чином це сприяє низькому комплаєнсу з пацієнтом та пізній діагностиці синдрому Данбара. До основних методів діагностики цього синдрому належать комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія з ангиографією. Також до переліку обстежень синдрому входить ультрасонографія [12-13]. Синдром Данбара лікується оперативним шляхом, який полягає у лапароскопічній декомпресії черевного стовбура з наступним його нейролізисом особливо за наявності незворотних змін у ньому, а також при вираженому нейропатичному больовому синдромі [14-15].

Мета

Метою цієї роботи стало висвітлення випадку синдрому Данбара для лікарів різних спеціальностей, які зустрічають у своїй практиці пацієнтів, симптоми яких мають невстановлену етіологію.

Матеріали та методи

Ми провели описове дослідження клінічного випадку синдрому Данбара у 38-річного пацієнта, який був на амбулаторному спостереженні. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Пацієнтом була надана інформована згода.

Опис клінічного випадку

Анамнез захворювання. Пацієнт, 38 років, скаржиться на болі у животі, здуття, чергування проносів та закрепів, схуднення на 15 кг за останні 3 роки. Відомо, що ці скарги пацієнта турбують протягом останніх 18 років. З цього приводу він неодноразово звертався до спеціалістів для пошуку причини своїх симптомів. На початку як, в якості лікування пацієнтові були рекомендовані спазмолітичні препарати. Проте через неефек-

тивність останніх було рекомендоване подальше дообстеження.

Результати обстеження. Пацієнтові була проведена колоноскопія, під час якої будь-яких ознак органічної патології не було виявлено та езофагогастродуоденоскопія з подальшим гістологічним дослідженням і швидким уреазним тестом. Результати яких виявили атрофічний гастрит за системою OLGA – 1, без ознак кишкової метаплазії OLGIM – 0 та наявність *Helicobacter pylori*. Пацієнт проходив курс ерадикаційного лікування *Helicobacter pylori* потрійною терапією з кларитроміцином. Успішність ерадикації через місяць після лікування була підтверджена негативним аналізом калу на фекальний антиген. На фоні проведеного лікування стан пацієнта тимчасово покращився, зменшилися здуття та болі у животі. Через деякий час пацієнт знову помітив погіршення свого стану та загострення попередніх симптомів. Також проводилося ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, під час якого не було виявлено суттєвих змін, які б пояснили природу симптомів пацієнта.

Паралельно з інструментальними дослідженнями пацієнтові також проводилося лабораторне обстеження. Так, були виконані загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, визначення фекальної еластази, аналіз крові на визначення антитіл до тканинної трансглютамінази, аналіз крові на амілазу та ліпазу. Результати лабораторних досліджень не виявили патологічних змін у загальному та біохімічному аналізах крові, а також були виключені целиакія та зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози.

Діагноз та лікування. В результаті отриманих результатів пацієнтові були неодноразово виставлені діагнози: синдром подразненої кишки та функціональна диспепсія. Згідно з ними пацієнтові були запропоновані FODMAP-дієта та продовження прийому спазмолітичних препаратів та інгібіторів протонної помпи. Також пацієнт час від часу проходив курси лікування рифаксиміном, на фоні якого він відмічав зменшення симптомів, попри те, що закреп у нього посилювався. Неефективне лікування та постійні виснажливі симптоми призвели до розвитку у пацієнта соматизованих розладів. Надалі пацієнт був проконсультований психотерапевтом і йому був виставлений діагноз: соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи, тривожно-депресивний розлад. З приводу цього наступним кроком у лікуванні даного пацієнта було призначення антидепресантів. Загалом пацієнт у різні проміжки часу свого захворювання приймав такі

препарати як: сульпірид, сертралін, венлафаксин, прегабалін, амітриптилін. Широкий вибір препаратів був обумовлений індивідуальною непереносимістю, побічними діями та неефективністю препаратів.

Пізніше при зверненні на експертну консультацію на кафедру внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця був запідозрений судинний генез даних симптомів. З огляду на це для подальшого дообстеження пацієнтові була рекомендована КТ з ангіографією. Після її проведення був зроблений висновок про наявність у пацієнта компресійного стенозу черевного стовбура дугоподібною зв'язкою діафрагми, або синдрому Данбара (рис. 1).



Рисунок 1. КТ-картина стенозу черевного стовбура дугоподібною зв'язкою діафрагми у даного пацієнта

З результатами КТ дослідження пацієнт надалі направлений на консультацію до судинного хірурга, який підтвердив даний синдром. Пацієнтові було проведено оперативне втручання з розсіченням серединної зв'язки діафрагми. Післяопераційний період у пацієнта протікав без ускладнень. Через 1 місяць після оперативного втручання пацієнт повторно звернувся на консультацію на кафедру внутрішньої медицини №1, зі скаргами на абдомінальний біль, який полегшувався після дефекації, метеоризм, несформований стул (за Брістольською шкалою відповідав 5 і 6 типу), Призначено рифаксимін 400 мг 3 рази на добу – 7 днів, амітриптилін 25 мг 1 раз на добу, протягом 4 днів прийому вказані симптоми зникли, стул нормалізувався (3 тип). Слід зазначити, що до оперативного втручання лікування вказаними препаратами жодного разу задовільного ефекту не давало. Це може свідчити про те, що на-

явність судинної аномалії у пацієнта, окрім ішімізації та порушень іннервації могла спричинити у нього також і порушення осі "мозок-кишечник" з відповідними наслідками. Наразі пацієнт приймає 12,5 мг амітриптиліну, самопочуття задовільне, скарг немає, продовжує набирати вагу, не має дієтичних обмежень. Запланована тривалість лікування – 6 місяців.

Обговорення

Синдром Данбара є судинною патологією, що може бути причиною різних симптомів, таких як абдомінальний біль, порушення стулу, схуднення та інші. В основі розвитку їх при цьому синдромі лежать два механізми – ішемічний та нейропатичний [6]. Проте, через неспецифічність та різноманітність клінічних проявів, що виникають у пацієнтів, при цьому синдромі можуть виникати труднощі у діагностичному пошуку даного захворювання. Так, за даними дослідження, у пацієнтів із синдромом Данбара найчастіше виникає абдомінальний біль (94%), постпрандіальний біль (80%), нудота та блювання (56%), втрата маси тіла (50%) [16,17]. Крім того, в пошуках причин даних симптомів у пацієнтів із синдромом Данбара як на прикладі даного випадку, можуть виникати різні соматоформні порушення вегетативної нервової системи, що разом із цим синдромом утруднюють його своєчасну діагностику та лікування.

Основне місце в діагностиці синдрому Данбара займає рентгенологічне дослідження з контрастуванням для візуалізації стенозу черевного стовбура, а також інших додаткових ознак, таких як постстенотичне розширення, вираженість коллатерального кровообігу та потовщення дугоподібною зв'язкою [18-19].

До основних методів лікування синдрому Данбара відноситься хірургічна декомпресія черевного сплетення, стентування, ангіопластика або резекція черевного сплетення [9,20]. Той чи інший метод лікування у 60-70% пацієнтів призводить до покращення загальної симптоматики, проте у деяких пацієнтів може ще деякий час залишатися больовий синдром [21].

Висновок

Синдром Данбара необхідно включати в диференційну діагностику у пацієнтів з тривалими персистуючими абдомінальними симптомами, природа яких не має чіткого походження.

Фінансування. Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів.

Згода на публікацію. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

Етичне схвалення. Згода на публікацію отримана від пацієнта. Робота виконана з дотриманням етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Форталеза, 2013) та не потребував схвалення етичної комісії.

Використання ШІ: під час підготовки цього рукопису ШІ-інструменти не використовувалися.

Внесок авторів (CRediT). Conceptualization – Volodymyr Chernyavskiy; Methodology – Leonid Pavlovskiy, Volodymyr Chernyavskiy; Software – Vladislav Demeshko; Validation – Leonid Pavlovskiy, Lesya Gvosdetska; Formal Analysis – Volodymyr Chernyavskiy, Leonid Pavlovskiy; Investigation – Volodymyr Chernyavskiy; Resources – Volodymyr Chernyavskiy; Data Curation – Victoria Tishchenko; Writing – Original Draft – Leonid Pavlovskiy; Writing – Review & Editing – Volodymyr Chernyavskiy, Victoria Tishchenko; Visualization – Lesya Gvosdetska; Supervision – Volodymyr Chernyavskiy; Project Administration – Volodymyr Chernyavskiy; Funding Acquisition – Volodymyr Chernyavskiy; Leonid Pavlovskiy; Victoria Tishchenko; Lesya Gvosdetska

Література

1. Zambrano-Lara M, Gonzalez-Urquijo M, Lozano-Balderas G, Rodarte-Shade M, Fabiani MA. Median arcuate ligament syndrome as a rare cause of chronic abdominal pain. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2021 Apr-Jun;86(2):199-201. doi: 10.1016/j.rgmx.2020.05.004.
2. Duncan AA. Median arcuate ligament syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2008 Apr;10(2):112-6. doi: 10.1007/s11936-008-0012-2.
3. Mostamand S. Median arcuate ligament syndrome: challenges, comorbidities, and controversies. *Curr Opin Pediatr*. 2025 Oct 1;37(5):447-451. doi: 10.1097/MOP.0000000000001503.
4. Kozhimala M, Chan SM, Weininger G, Sumpio BJ, Levine LJ, Harris S, et al. Prevalence and Characteristics of Patients with Median Arcuate Ligament Syndrome in a Cohort Diagnosed with Celiac Artery Compression. *J Am Coll Surg*. 2023 Jun 1;236(6):1085-1091. doi: 10.1097/XCS.0000000000000500.
5. Koç M, Artaş H, Serhatlıoğlu S. The investigation of incidence and multidetector computed tomography findings of median arcuate ligament syndrome. *Turk J Med Sci*. 2018 Dec 12;48(6):1214-1218. doi: 10.3906/sag-1701-17.
6. Kim EN, Lamb K, Relles D, Moudgill N, DiMuzio PJ, Eisenberg JA. Median Arcuate Ligament Syndrome-Review of This Rare Disease. *JAMA Surg*. 2016 May 1;151(5):471-7. doi: 10.1001/jamasurg.2016.0002.
7. Gander S, Mulder DJ, Jones S, Ricketts JD, Soboleski DA, Justinich CJ. Recurrent abdominal pain and weight loss in an adolescent: celiac artery compression syndrome. *Can J Gastroenterol*. 2010 Feb;24(2):91-3. doi: 10.1155/2010/534654.
8. Bobadilla JL. Mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am*. 2013;93(4):925-40, ix. doi: 10.1016/j.suc.2013.04.002.
9. Torres OJM, Gama-Filho OP, Torres CCS, Medeiros RM, Oliveira CMB. Laparoscopic treatment of Dunbar syndrome: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2017;37:230-232. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.06.056.
10. Skelly CL, Stiles-Shields C, Mak GZ, Speaker CR, Lorenz J, Anitescu M, et al. The impact of psychiatric comorbidities on patient-reported surgical outcomes in adults treated for the median arcuate ligament syndrome. *J Vasc Surg*. 2018 Nov;68(5):1414-1421. doi: 10.1016/j.jvs.2017.12.078.
11. Huynh DTK, Shamash K, Burch M, Phillips E, Cunneen S, Van Allan RJ, et al. Median Arcuate Ligament Syndrome and Its Associated Conditions. *Am Surg*. 2019 Oct 1;85(10):1162-1165.
12. Miura D, Hiwatashi R, Sakita M, Sakata T. A new comprehensive ultrasonic diagnostic method for celiac artery compression syndrome that hybridizes "arterial compression hook sign" and peak systolic velocity. *J Ultrasound*. 2021 Sep;24(3):289-295. doi: 10.1007/s40477-020-00519-x.
13. Römer C, Fischer T, Haase O, Möckel M, Hamm B, Lerchbaumer MH. Assessment of celiac artery compression using color-coded duplex sonography. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020;76(3):413-423. doi: 10.3233/CH-200903.
14. França LH, Mottin C. Surgical treatment of Dunbar syndrome. *J Vasc Bras*. 2013;12(1):57-61. doi: 10.1590/S1677-54492013000100012.
15. Sultan S, Hynes N, Elsafty N, Tawfik W. Eight years experience in the management of median arcuate ligament syndrome by decompression, celiac ganglion sympathectomy, and selective revascularization. *Vasc Endovascular Surg*. 2013 Nov;47(8):614-9. doi: 10.1177/1538574413500536.
16. Garriboli L, Miccoli T, Damoli I, Rossini R, Sartori CA, Ruffo G, Jannello AM. Hybrid Laparoscopic and Endovascular Treatment for Median Arcuate Ligament Syndrome: Case Report and Review of Literature. *Ann Vasc Surg*. 2020 Feb;63:457.e7-457.e11. doi: 10.1016/j.avsg.2019.08.077.
17. Ho KKF, Walker P, Smithers BM, Foster W, Nathanson L, O'Rourke N, Shaw I, McGahan T. Outcome predictors in median arcuate ligament syndrome. *J Vasc Surg*. 2017 Jun;65(6):1745-1752. doi: 10.1016/j.jvs.2016.11.040.

18. Sunkara T, Caughey ME, Zhen KC, Chiong B, Gaduputi V. Dunbar Syndrome-A Rare Cause of Foregut Ischemia. *J Clin Diagn Res.* 2017 Jul;11(7):OD13-OD14. doi: 10.7860/JCDR/2017/28142.10267.
19. Horton KM, Talamini MA, Fishman EK. Median arcuate ligament syndrome: evaluation with CT angiography. *Radiographics.* 2005 Sep-Oct;25(5):1177-82. doi: 10.1148/rg.255055001.
20. Ali, Farhan DO, Steimle, Cassandra DO, Reddy, Dayakar MD, Kelts, Andrew DO, Jeng, Jennifer DO, Kochik, Michael DO, et al. Dunbar Syndrome: A Rare Cause of Abdominal Pain. *The American Journal of Gastroenterology* 114():p S1486-S1487, October 2019. DOI: 10.14309/01.ajg.0000600300.93205.
21. Kuruvilla A, Murtaza G, Cheema A, Arshad HMS. Median Arcuate Ligament Syndrome: It Is Not Always Gastritis. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2017 Sep 5;5(3):2324709617728750. doi: 10.1177/2324709617728750.

Median arcuate ligament syndrome: a clinical case of a rare diagnosis

Volodymyr Chernyavskiy, Leonid Pavlovskiy, Lesya Gvozdetska, Vladislav Demeshko, Viktoriya Tishchenko

Department of Internal Medicine with a Gastroenterology Course,
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Corresponding Author:

Leonid Pavlovskiy

E-mail: Leonya545@gmail.com

Abstract: median arcuate ligament syndrome, or Dunbar syndrome, is one of the rare syndromes in clinical practice. It is characterized by a diverse clinical picture, which makes its diagnosis difficult and makes it a diagnosis of exclusion. Purpose of the study: analysis of a clinical case – Dunbar syndrome, in order to update the problem for doctors who encounter patients with long-term symptoms from the gastrointestinal tract of unknown origin. Materials and methods. The patient had been troubled by constant abdominal pain, stool disorders, bloating for almost 20 years, and in recent years had experienced significant weight loss. He was repeatedly consulted by various specialists and comprehensively examined using all available methods. For this reason, he constantly took various medications, including antidepressants, but no significant improvement was observed. He was referred for CT angiography, which confirmed compression stenosis of the celiac trunk by the arcuate ligament of the diaphragm. In this regard, the patient was referred to a vascular surgeon. After surgery, the patient's general condition improved, and complaints of pain and other symptoms decreased or completely disappeared for the first time in 18 years. Conclusion: Dunbar syndrome should be included in the differential diagnosis at a stage when the nature of the patient's symptoms has no clear explanation.

Keywords: [Median Arcuate Ligament Syndrome](#), [Dunbar Syndrome](#), [Celiac Trunk Compression Syndrome](#), [CT Angiography](#), [Diagnosis](#), [Surgery](#), [Differential Diagnosis](#).



Copyright: © 2026 by the authors;
licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article
distributed under the terms and conditions of the Creative
Commons Attribution License
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Non-gestational ovarian Choriocarcinoma: a comprehensive review of current knowledge

UDC 618.11-006.0-073-091.8

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(160\).2026.37-44](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(160).2026.37-44)

Received: October 20, 2025

Accepted: January 18, 2026

Published online: March 31, 2026

Olha Derecha¹, Lada Prymak¹, Alina Balabai²¹ Student 4 year, Medical faculty №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine² Associate Professor, Department of Pathological Anatomy,
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**ORCID:****Olha Derecha:** [0009-0006-6842-8523](https://orcid.org/0009-0006-6842-8523)**Lada Prymak:** [0009-0002-0490-0789](https://orcid.org/0009-0002-0490-0789)**Alina Balabai:** [0000-0001-6716-5334](https://orcid.org/0000-0001-6716-5334)**Corresponding author:**

Olha Derecha

E-mail: Olhaderechaa@gmail.com

Abstract: non-gestational ovarian choriocarcinoma is an extremely rare and highly aggressive germ cell tumor, accounting for less than 0.6% of all ovarian cancers. Unlike its gestational counterpart, non-gestational choriocarcinoma arises independently of pregnancy and lacks paternal genetic material, defining it as a distinct clinicopathological entity. Although most cases occur in women of reproductive age, instances in postmenopausal patients have also been reported. Its rarity, rapid progression, and early hematogenous dissemination pose considerable diagnostic challenges. Because clinical and laboratory findings often overlap with more common gynecologic conditions, accurate diagnosis requires a comprehensive multidisciplinary approach. Imaging modalities such as ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging are essential for detecting pelvic masses and assessing metastatic spread, but histological, immunohistochemical, and genetic examinations remain the cornerstone of definitive diagnosis. Microscopically, non-gestational choriocarcinoma is characterized by biphasic proliferation of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts, typically accompanied by extensive hemorrhage and necrosis. Diagnostic markers, including elevated serum β -human chorionic gonadotropin and expression of placental proteins such as placental alkaline phosphatase and human placental lactogen, provide critical diagnostic support. These findings confirm trophoblastic differentiation and assist in distinguishing of non-gestational choriocarcinoma from other ovarian germ cell tumors with overlapping features. Despite advances in diagnostic techniques, prognosis remains poor due to the aggressive course and early metastasis, most frequently to the lungs, liver, and brain. The limited number of published cases impedes the development of standardized diagnostic and therapeutic protocols, contributing to variability in clinical outcomes and underscoring the importance of each documented case. This review consolidates current knowledge on ovarian non-gestational ovarian choriocarcinoma, emphasizing its clinical presentation, morphopathological characteristics, and diagnostic complexities. By highlighting the absence of unified recommendations and the risk of misdiagnosis – particularly in women of reproductive age – this work aims to serve as a valuable resource for oncologists, pathologists, gynecologists, medical educators, and researchers engaged in the study of germ cell neoplasms and trophoblastic tumors.

Keywords: [Diagnostic Errors](#), [Differential Diagnosis](#), [Morphological and Microscopic Findings](#), [Non-Gestational Choriocarcinoma](#), [Ovarian Neoplasms](#), [Pathology](#)

How to cite this article: Derecha O, Prymak L, Balabai A. Non-gestational ovarian choriocarcinoma: a comprehensive review of current knowledge. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):37-44. doi:10.32345/USMYJ.1(160).2026.37-44

Introduction

Choriocarcinoma is a rare and aggressive malignant tumor of trophoblastic origin, characterized pathologically by biphasic proliferation of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts without the presence of chorionic villi, while producing human chorionic gonadotropin [1]. Choriocarcinoma most commonly develops in the uterus or ovaries and metastasizes predominantly via the hematogenous route to the lungs, vagina, liver, brain, gastrointestinal tract, kidneys, and adrenal glands [2].

Based on pathogenetic origin and genetic characteristics, choriocarcinoma is classified into two groups: gestational and non-gestational [3]. Gestational choriocarcinoma (GC), which is better studied and documented, typically develops in women of reproductive age within the uterus, necessarily contains paternal genetic material, and may occur following hydatidiform mole, abortion, ectopic pregnancy, or normal full-term pregnancy [4].

Non-gestational choriocarcinoma (NGC), in contrast, is unrelated to pregnancy and lacks paternal genetic contribution, arising instead from pluripotent germinal gonadal cells [5]. Unlike gestational forms, NGC is characterized by rapid progression and the early development of both hematogenous and lymphogenous metastases [6, 7].

NGCs have been reported not only in women of reproductive age but also in men, children, and postmenopausal women [8–10]. The exact etiopathogenesis of these tumors remains unclear due to their extreme rarity, and the limited amount of accumulated data makes it difficult to fully characterize their clinical course, diagnostic features, and therapeutic approaches [11].

Aim

The article is a review and analysis of the current state of knowledge regarding NGC as a rare and insufficiently studied malignant neoplasm. Particular emphasis is placed on its clinical and morphological characteristics, as well as the challenges and current approaches to the differential diagnosis between NGC and GC.

Materials and methods

This systematic review was conducted in accordance with the PRISMA guidelines. A comprehensive literature search was performed across four international databases: PubMed, Scopus, Web of Science, and Embase, covering the period from 2000 to 2025. The following Boolean keyword combinations were used: ("non-gestational choriocarcinoma" OR "extragonadal choriocarcinoma") AND ("ovarian choriocarcinoma" OR "germ cell tumors") AND ("diagnosis" OR

"prognosis"). Inclusion and exclusion criteria: we included original clinical case reports, systematic reviews, meta-analyses, and expert guidelines that provided diagnostic approaches or prognostic data related to NGC. In addition, studies in which authors directly compared NGC and GC were also included, as they provide valuable insights into differential diagnosis and clinical outcomes. Only publications in English with full-text availability were considered eligible. Studies were excluded if they were duplicate records, focused exclusively on GC without comparative analysis, lacked analytical data, or originated from non-peer-reviewed sources. All records were independently screened by two reviewers. Titles and abstracts were assessed in the first phase, followed by full-text evaluation of eligible articles. Discrepancies were resolved through consensus. After removing duplicates and applying eligibility criteria, 42 articles were included in the final synthesis. These sources were selected based on relevance, methodological quality, and contribution to the understanding of NGC. In this review, we deliberately focused on the diagnostic and morphological aspects of NGC rather than therapeutic approaches. The topic of treatment was excluded, as a separate article dedicated to therapeutic strategies is planned for future publication.

The choice of this topic was determined by the rarity of ovarian NGC, the absence of unified diagnostic and treatment protocols, and the potential for misdiagnoses with the gestational form, especially in women of reproductive age. The article is addressed to oncologists, pathologists, gynecologists, students and teachers of medical universities, as well as researchers interested in the study of germ cell neoplasms and trophoblastic tumors.

Review and discussion

Due to the extremely low incidence of NGC, most of the available information is derived from isolated clinical case reports, underscoring the importance of synthesizing and generalizing the published data. Among germ cell tumors, NGC most frequently develops in the ovary, accounting for approximately 0.6% of cases. It is characterized by highly aggressive malignant growth and a marked tendency toward early metastasis [12–15].

Epidemiological studies indicate that NGC is most frequently diagnosed in women of reproductive age, typically between 12 and 25 years. However, isolated cases have also been reported in prepubertal girls and postmenopausal women [5,14,16]. The true prevalence of the tumor is difficult to determine due to the lack of comprehensive epidemiological data. In a recent study, Sakhr Alshwayat et al. (2025)

analyzed patient records from 2000 to 2020 in the SEER database (a major source of cancer statistics in the United States) and identified 919 cases of choriocarcinoma, of which only 200 were classified as NGC [17].

The origin of NGC remains uncertain, and several hypotheses have been proposed to explain how a trophoblastic tumor can arise without association with pregnancy. The most widely discussed is the germ cell hypothesis, which suggests that the tumor originates from pluripotent germ cells capable of differentiating into any tissue, including trophoblastic; DNA analyses consistently demonstrate maternal genetic material only [18,19]. A less common explanation is the embryonic dedifferentiation hypothesis, in which ovarian epithelial cells undergo malignant transformation and acquire trophoblastic characteristics [20,21]. Additionally, some studies have indicated that NGC may result from arrested migration of germ cells along the urogenital ridge from the yolk sac, which subsequently differentiate into choriocarcinoma [22].

There are two types of NGC: the pure type, which consists solely of choriocarcinoma without other germ cell components, and the mixed type [23]. Castiglioni et al. (2014) reported that mixed ovarian NGCs are frequently associated with other germ cell tumors, including embryonal carcinoma, yolk sac tumor, and teratoma, either within the same ovary or in the contralateral ovary. In contrast, the pure form is considered the rarest subtype [24].

Diagnosis of NGC at an early stage is particularly challenging, and most authors emphasize the need for a multimodal approach that combines imaging, pathomorphological examination, and genetic analysis. The clinical symptoms of NGC are non-specific and overlap with those of more common ovarian pathologies, such as ectopic pregnancy, ovarian cysts, or other germ cell tumors, which often results in delayed or incorrect diagnoses [6]. Clinically, NGC most frequently mimics ectopic pregnancy, presenting with vaginal bleeding, abdominal pain, elevated levels of β -human chorionic gonadotropin (β -hCG), and systemic signs of intoxication such as fatigue, dizziness, and nausea [25, 26].

When examined by ultrasound, NGC typically appears as a mass with irregular contours, containing cystic areas with dense mobile echo signals and septa resulting from abundant vascularization [27, 28]. The tumor's well-developed vascular supply is further confirmed by color Doppler imaging [29]. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are generally regarded as the most informative diagnostic modalities, as they

are effective in detecting metastatic and hemorrhagic lesions in other organs [30, 31]. According to Yanfeng Y. (2019), in cases of suspected ovarian NGC, a minimum diagnostic workup should include ultrasound, MRI, and CT in combination with tumor marker assessment [22].

On macroscopic examination the tumor typically presents as a soft or moderately firm mass of reddish-brown to dark brown coloration, composed of highly vascular neoplastic tissue. Viable tumor cells are usually concentrated at the periphery, whereas extensive areas of necrosis and hemorrhage are predominantly located in the central regions of the lesion [22, 32, 33].

Microscopically, NGC is composed of cytotrophoblasts, syncytiotrophoblasts, and intermediate trophoblasts [22, 34]. The neoplastic cells are arranged in lattice-like, papillary, or tufted structures and may include poorly differentiated components resembling mixed germ cell tumors [22, 29]. Cytotrophoblasts and intermediate trophoblasts are typically medium-sized cells with distinct borders, oval or polygonal in shape, containing a centrally located round hyperchromatic nucleus and a scant amount of clear or eosinophilic cytoplasm [31]. These cells are usually organized in layers, occasionally forming villous-like structures, and often line blood-filled spaces [29]. Cytotrophoblasts are typically surrounded by syncytiotrophoblasts, which are multinucleated cells with indistinct borders and eosinophilic cytoplasm containing vacuoles [29, 35, 36]. These cells are metabolically active and secrete β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) and human placental lactogen. NGC cells exhibit marked atypia, including abnormal mitotic figures, nuclear pleomorphism, and hyperchromasia. Histologically, the tumor structure is highly similar to GC; both lack chorionic villi, and no definitive pathohistological features exist to reliably distinguish NGC from GC [28, 36]. In a study of 37 patients with NGC, Yuming Shao (2020) reported that additional tumor components included elements of dysgerminoma, embryonal carcinoma, teratoma, and adenocarcinoma [33].

The highly vascularized architecture of NGC contributes to its pronounced invasiveness. Tumor emboli, together with hematogenous and local metastatic dissemination, can be detected in the lungs, liver, brain, intestines, and other organs [36–38]. Numerous studies have documented that more than half of patients present with pulmonary metastases at the time of diagnosis [30, 32].

The diagnostic profile of ovarian NGC remains nonspecific, and neither serum markers nor immunohistochemical markers currently provide

a reliable panel to differentiate NGC from GC [31]. Syncytiotrophoblasts actively express β -hCG, which aids in distinguishing NGC from other ovarian tumors [30]. However, when interpreting β -hCG elevation, it is important to recognize that increased levels are characteristic not only of pregnancy and all forms of choriocarcinoma, but also of other neoplasms, including ovarian germ cell tumors, lung tumors, transitional cell carcinoma of the bladder, hypernephroma, renal cell carcinoma, pancreatic carcinoma, osteosarcoma, and squamous cell carcinoma of bone [39, 40]. Elevated β -hCG is considered a key diagnostic criterion in differentiating NGC from GC in young prepubertal female patients and in cases where pregnancy can be definitively excluded [15]. Serial measurement of β -hCG remains the most widely used parameter for monitoring therapeutic response, with declining levels indicating effective treatment [12]. In addition to serum β -hCG, several immunohistochemical markers have been identified in the literature as diagnostically and prognostically significant. These include cytokeratin, placental alkaline phosphatase, Ki-67, alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, among others, which provide supplementary information for both diagnosis and outcome assessment [6, 22, 28].

While researchers recommend the use of an immunohistochemical panel as an auxiliary tool to confirm the trophoblastic nature of the tumor, the only definitive method for distinguishing NGC from GC is genetic profiling – specifically short

tandem repeat (STR) analysis to detect paternal DNA. However, this technique is costly and not widely available [41]. Given the close similarity between NGC and GC, as well as the complexity of their differential diagnosis, we provide a comparative analysis of the main distinguishing features of these tumors (Table 1).

The prognosis of ovarian is extremely poor; in many reports, the 3-year survival rate does not exceed 50% [5,26,37]. Standard treatment involves surgery combined with multidrug chemotherapy, yet the therapeutic response, complication rates, and overall outcomes in NGC are significantly worse compared to GC [33, 42].

Conclusions

Ovarian NGC is an extremely rare but highly aggressive malignant neoplasm of germ cell origin, characterized by rapid progression, early metastatic spread, and significant challenges in differential diagnosis. Although morphologically similar to GC, the absence of pregnancy association and paternal genetic material renders NGC a clinicopathological enigma. Literature analysis indicates that accurate diagnosis requires a multidisciplinary approach, incorporating imaging modalities, morphological verification, and, where feasible, genetic profiling. Serum and immunohistochemical markers play an important role in confirming the trophoblastic nature of the tumor, but do not allow reliable differentiation of NGC from GC without molecular analysis. The prognosis for NGC remains poor, particularly in cases of late detection or extragonadal localization. The

Table 1. Comparison of main features of Non-Gestational Choriocarcinoma (NGC) and Gestational Choriocarcinoma (GC).

Characteristic	Non-Gestational Choriocarcinoma (NGC)	Gestational Choriocarcinoma (GC)
Frequency of occurrence	Extremely rare; most often arises as a germ cell tumor of the ovaries or testicles; can occur in both children and adults	More common; typically develops after molar pregnancy, miscarriage, childbirth, or ectopic pregnancy in women of reproductive age
Etiology and mechanism of development	Originates from primitive gonadal or extragonadal germ cells capable of differentiating into trophoblastic elements; not genetically associated with pregnancy	Develops from trophoblastic cells following pregnancy, molar pregnancy, or childbirth; genetically corresponds to the fetal chromosome set (diploid, sometimes androgenetic)
Morphology	Morphologically similar to GC, but trophoblastic differentiation may be less pronounced	Atypical syncytiotrophoblasts and cytotrophoblasts; extensive necrosis and hemorrhage; absence of chorionic villi
Diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> - β-hCG levels: may be highly or moderately elevated - Imaging (ultrasound, CT, MRI) - Biopsy for morphological verification - Genetic testing to exclude gestational origin 	<ul style="list-style-type: none"> - β-hCG levels: markedly elevated, often exceeding normal pregnancy values - Imaging (ultrasound, CT, MRI) to identify lesions - Biopsy if necessary
Treatment response and prognosis	Limited response; chemotherapy less effective, prognosis worse, especially with extragonadal localization or late detection	Excellent response; chemotherapy highly effective, complete recovery often achievable

absence of standardized treatment protocols and the limited number of reported cases hinder therapeutic optimization, underscoring the high clinical and scientific importance of each documented case.

By reviewing the available literature, we identified several unresolved questions that warrant further investigation and may guide future research:

1. Optimal chemotherapy regimens. What treatment protocols are most effective for NGC, given its limited sensitivity to standard regimens used for the gestational form?

2. Development of molecular markers. Is it possible to establish reliable molecular markers that can differentiate NGC from other germ cell tumors without the need for genetic profiling?

3. Creation of an international database. How can a global registry of NGC cases be organized to facilitate systematic data collection, comparative analysis, and the development of evidence-based recommendations?

This review systematizes the current data on ovarian NGC, highlighting the urgent need for further research, the development of standardized diagnostic algorithms, and the optimization of treatment strategies to improve patient outcomes and prognostic indicators.

Limitations

The present review has several limitations. Most of the available data are derived from isolated clinical case reports rather than large-scale studies, and no randomized controlled trials have been published to date. Considerable heterogeneity exists in diagnostic approaches across the literature, which restricts the ability to generalize findings. Moreover, many publications do not consistently provide specific numerical indicators or comparative datasets, further limiting the possibility of quantitative synthesis and robust statistical analysis. These factors should be taken into account when interpreting the results of this review.

Funding. This project received no external financial support.

Conflict of interests. The authors declare that they have no financial, academic or personal conflicts of interest related to the publication of this article.

Consent to Publication. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Ethics Approval Statement. Not applicable (this is a review article; no human participants or identifiable data were involved).

AI Statement. AI tools were not used in preparing this manuscript.

Author Contributions (CRediT taxonomy). Conceptualization – Alina Balabai; Methodology – Alina Balabai, Olha Derecha, Lada Prymak; Software – Not applicable; Validation – Alina Balabai; Formal Analysis – Alina Balabai; Resources – Olha Derecha; Data Curation – Lada Prymak; Writing – Original Draft – Olha Derecha, Lada Prymak; Writing – Review & Editing – Alina Balabai; Visualization – Lada Prymak; Supervision – Alina Balabai; Project Administration – Alina Balabai; Funding Acquisition – Not applicable

References

1. Wang L, Wan Y, Sun Y, Zhang X, Cheng X, Wu M, Liu G. Pure nongestational uterine choriocarcinoma in postmenopausal women: a case report with literature review. *Cancer Biol Ther.* 2019;20(9):1176-1182. doi:10.1080/15384047.2019.1617564
2. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):531-539. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.073
3. Jones KO, Petrosyan A, Yoon J, Roytman M. Non-gestational choriocarcinoma presenting in a post-menopausal woman: a case report. *ACG Case Rep J.* 2024;11(10):2937. doi:10.14309/01.ajg.0001047904.35427.30
4. Bogani G, Ray-Coquard I, Mutch D, Vergote I, Ramirez PT, Prat J, et al. Gestational choriocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(10):1504-1514. doi:10.1136/ijgc-2023-004704
5. Liu X, Zhang X, Pang Y, Ma Y, Zhang X, Liu P. Clinicopathological factors and prognosis analysis of 39 cases of non-gestational ovarian choriocarcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(4):901-912. doi:10.1007/s00404-020-05502-9
6. Ao X, Hu S, Tan S, Xiong W. Nongestational ovarian choriocarcinoma with bilateral teratoma: a rare case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(18):e36996. doi:10.1097/MD.00000000000036996
7. Mangla M. Gestational or non-gestational choriocarcinoma – a diagnostic dilemma. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(3):564. doi:10.1016/j.tjog.2022.03.031
8. Huang W, Zheng Z, Bao Z, Xiao X, Li L, Sun Z, et al. A poor prognostic male choriocarcinoma with multiple systemic metastases: a case report and literature review. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1382672. doi:10.3389/fmed.2024.1382672

9. Mangla M, Palo S, Kanikaram P, Kaur H. Non-gestational choriocarcinoma: unraveling the similarities and distinctions from its gestational counterpart. *Int J Gynecol Cancer*. 2024;34(6):926-934. doi:10.1136/ijgc-2023-004906
10. Li H, Cai Z, Liu R, Hu J, Chen J, Zu X. Clinicopathological characteristics and survival outcomes for testicular choriocarcinoma: a population-based study. *Transl Androl Urol*. 2021;10(1):408-416. doi:10.21037/tau-20-1061
11. Oda Y, Niimi K, Yoshida K, Tamauchi S, Yokoi A, Yasui Y, et al. Establishment and characterization of a non-gestational choriocarcinoma patient-derived xenograft model. *BMC Cancer*. 2023;23(1):1103. doi:10.1186/s12885-023-11626-3
12. Coutinho FM, Raposo S, Carvalho T, Sousa R. Non-gestational uterine choriocarcinoma inside a leiomyoma: importance of early suspicion in prognosis. *BMJ Case Rep*. 2022;15(2):e246731. doi:10.1136/bcr-2021-246731
13. Yu X, Du Q, Zhang X, Liu Y, Shen Y. Pure primary non-gestational choriocarcinoma originating in the ovary: a case report and literature review. *Rare Tumors*. 2021;13:20363613211052506. doi:10.1177/20363613211052506
14. Gafar I, Elhassan M, Elhaj A, Calvert P. Unusual presentation of non-gestational extragonadal choriocarcinoma. *Cureus*. 2024;16(11):e74072. doi:10.7759/cureus.74072
15. Fu X, Chen W, Zhu J. Clinical and imaging characteristics of non-gestational ovarian choriocarcinoma: a case report. *Curr Med Imaging*. 2025;21:e15734056386021. doi:10.2174/0115734056386021250520043409
16. Ono K, Hoshi R, Hirano T, Watanabe Y, Goto S, Hosokawa T, et al. Nongestational ovarian choriocarcinoma with precocious puberty in a 7-year-old girl: a rare case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2025;38(4):528-531. doi:10.1016/j.jpag.2025.02.007
17. Alshwayyat S, Hawa MBAA, Maraqa K, Alshwayyat TA, Alshwayyat M, Hanifa H, et al. Outcomes in gestational and non-gestational choriocarcinoma: a retrospective cohort study with nomograms and web tools. *Womens Health (Lond)*. 2025;21:17455057251344386. doi:10.1177/17455057251344386
18. Di Fiore R, Suleiman S, Felix A, O'Toole SA, O'Leary JJ, Ward MP, et al. An overview of the role of long non-coding RNAs in human choriocarcinoma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6506. doi:10.3390/ijms22126506
19. De Lucia DR, Castaldo A, D'Agostino V, Ascione R, Pesce I, Coppola L, et al. Metastatic choriocarcinoma with hemorrhagic complications and spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome: a case report. *Radiol Case Rep*. 2021;16(12):3868-3874. doi:10.1016/j.radcr.2021.09.031
20. Xing D, Zheng G, Pallavajjala A, Schoolmeester JK, Liu Y, Haley L, et al. Lineage-specific alterations in gynecologic neoplasms with choriocarcinomatous differentiation: implications for origin and therapeutics. *Clin Cancer Res*. 2019;25(14):4516-4529. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-4278
21. Tsujioka H, Hamada H, Miyakawa T, Hachisuga T, Kawarabayashi T. A pure nongestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed with DNA polymorphism analysis. *Gynecol Oncol*. 2003;89(3):540-542. doi:10.1016/s0090-8258(03)00139-2
22. Yang Y, Zhang X, Chen D, Liu L, Hao L. Adolescent non-gestational ovarian choriocarcinoma: report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019;12(5):1788-1794.
23. Malovrh EP, Lukinović N, Bujas T, Sobočan M, Knez J. Ultra-high-risk gestational choriocarcinoma of the ovary associated with ectopic pregnancy. *Curr Oncol*. 2023;30:2217-2226. doi:10.3390/curroncol30020171
24. Castiglioni V, Farhang Ghahremani M, Goossens S, De Maglie M, Ardizzone M, Haigh JJ, et al. Immunohistological description of nongestational ovarian choriocarcinoma in two female mice with conditional loss of Trp53 driven by the Tie2 promoter. *Vet Pathol*. 2015;52(4):752-756. doi:10.1177/0300985814551581
25. Kumar N, Arora A, Rathod G, Mangla M, Setty A, Rathod PT, et al. A rare case of pure non-gestational ovarian choriocarcinoma: diagnostic mimicry and management strategies. *Oncoscience*. 2025;12:70-78. doi:10.18632/oncoscience.622
26. Cronin S, Ahmed N, Craig AD, King S, Huang M, Chu CS, et al. Non-gestational ovarian choriocarcinoma: a rare ovarian cancer subtype. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3):560. doi:10.3390/diagnostics12030560
27. Moro F, Bolomini G, Sibal M, Vijayaraghavan SB, Venkatesh P, Nardelli F, et al. Imaging in gynecological disease (20): clinical and ultrasound characteristics of adnexal torsion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(6):934-943. doi:10.1002/uog.21981
28. Dai GL, Tang FR, Wang DQ. Primary ovarian choriocarcinoma occurring in a postmenopausal woman: a case report. *World J Clin Cases*. 2023;11(15):3592-3598. doi:10.12998/wjcc.v11.i15.3592
29. Wang Q, Guo C, Zou L, Wang Y, Song X, Ma Y, et al. Clinicopathological analysis of non-gestational ovarian choriocarcinoma: report of two cases and review of the literature. *Oncol Lett*. 2016;11(4):2599-2604. doi:10.3892/ol.2016.4257
30. Yee LS, Zakaria R, Mohamad N, Fong OW. Non-gestational choriocarcinoma of the ovary: a case report. *J Taibah Univ Med Sci*. 2021;16(4):632-636. doi:10.1016/j.jtumed.2021.01.001
31. Sait HK, Alghamdi F, Ragab Y, Aljadani S, Sait KH. Non-gestational choriocarcinoma of the ovary: a report of a rare case from Saudi Arabia. *Cureus*. 2024;16(8):e66487. doi:10.7759/cureus.66487
32. Montenegro MV, Lucio da Silva TM, Pereira MF, Cândido HLL. Mixed non-gestational ovarian choriocarcinoma: relevance of early diagnosis in a case report. *Rev Bras Cancerol*. 2023;69(4):e184434. doi:10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n4.4434

33. Shao Y, Xiang Y, Jiang F, Pan B, Wan X, Yang J, et al. Clinical features of a Chinese female nongestational choriocarcinoma cohort: a retrospective study of 37 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):325. doi:10.1186/s13023-020-01610-6
34. Szabova L, Karim B, Gordon M, Lu L, Pate N, Ohler ZW. A transplantable syngeneic allograft mouse model for nongestational choriocarcinoma of the ovary. *Vet Pathol.* 2019;56(3):399-403. doi:10.1177/0300985818823669
35. Imamura Y, Tashiro H, Saito F, Takaishi K, Ohba T, Fukunaga M, Katabuchi H. Choriocarcinoma coexisting with epithelioid trophoblastic tumor of the uterine horn. *Gynecol Oncol Rep.* 2015;14:31-33. doi:10.1016/j.gore.2015.10.002
36. Syed M, Meshram S, Deshpande P, Parida B. Extremely rare case of bilateral pure primary non-gestational ovarian choriocarcinoma. *Pol J Radiol.* 2017;82:547-550. doi:10.12659/PJR.902578
37. Nishino K, Yamamoto E, Ikeda Y, Niimi K, Yamamoto T, Kajiyama H. A poor prognostic metastatic nongestational choriocarcinoma of the ovary: a case report and the literature review. *J Ovarian Res.* 2021;14(1):56. doi:10.1186/s13048-021-00810-3
38. Rao KV, Konar S, Gangadharan J, Vikas V, Sampath S. A pure non-gestational ovarian choriocarcinoma with delayed solitary brain metastases: case report and review of the literature. *J Neurosci Rural Pract.* 2015;6(4):578-581. doi:10.4103/0976-3147.169869
39. Demirtas E, Krishnamurthy S, Tulandi T. Elevated serum beta-human chorionic gonadotropin in nonpregnant conditions. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(10):675-679. doi:10.1097/01.ogx.0000281557.04956.61
40. Ostreni I, Colatosti A, Basile EJ, Rafa O. Elevated beta-human chorionic gonadotropin in a non-pregnant female with altered kidney function. *Cureus.* 2022;14(4):e23747. doi:10.7759/cureus.23747
41. Zhang X, Yan K, Chen J, Xie X. Using short tandem repeat analysis for choriocarcinoma diagnosis: a case series. *Diagn Pathol.* 2019;14(1):93. doi:10.1186/s13000-019-0866-5
42. Maybury EK, Gwacham NI, Singh C, Mondo S, Ahmad S, McKenzie ND. Rapid recurrence of stage IIB non-gestational ovarian choriocarcinoma with minor yolk sac tumor: a rare case report and literature review. *Gynecol Oncol Rep.* 2023;50:101312. doi:10.1016/j.gore.2023.101312

Негестаційна хоріокарцинома яєчників: комплексний огляд сучасних знань

Ольга Дереча¹, Лада Примак¹, Аліна Балабай²

¹ Студентка 4 курсу, медичний факультет №1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² Доцентка кафедри патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Corresponding author:

Olha Derecha

E-mail: Olhaderecha@gmail.com

Анотація: негестаційна хоріокарцинома яєчника – надзвичайно рідкісна та агресивна герміногенна пухлина, що становить менше 0,6% усіх злоякісних новоутворень яєчника. На відміну від гестаційної форми, негестаційна хоріокарцинома розвивається без зв'язку із вагітністю та не містить батьківського генетичного матеріалу, що визначає її як окрему клініко-морфологічну нозологію. Хоча більшість випадків діагностується у жінок репродуктивного віку, описані також поодинокі випадки у пацієнок в менопаузі. Рідкісність, швидке прогресування та рання гематогенна дисемінація створюють значні діагностичні труднощі. Через схожість клінічних та лабораторних ознак з більш поширеними гінекологічними патологіями, точна діагностика потребує мультидисциплінарного підходу. Візуалізаційні методи (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія) є корисними для виявлення тазових утворень та оцінки метастатичного ураження. Водночас гістологічне, імуногістохімічне дослідження та генетичний аналіз залишаються основними методами підтвердження діагнозу. Мікроскопічно негестаційна хоріокарцинома характеризується біфазною проліферацією цитотрофобластів і синцитіотрофобластів, що супроводжується вираженими крововиливами та некрозом. Діагностичні маркери, зокрема підвищений рівень β-хоріонічного гонадотропіну людини у сироватці крові та експресія плацентарних білків, таких як плацентарна лужна фосфатаза та плацентарний лактоген, мають важливе діагностичне значення. Вони не лише підтверджують трофобластичну диференціацію, а й дозволяють диференціювати негестаційну хоріокарциному від інших герміногенних пухлин яєчника зі схожими ознаками. Незважаючи на вдосконалення діагностичних методик, прогноз при негестаційній хоріокарциномі залишається несприятливим через агресивний перебіг та раннє метастазування в легені, печінку та головний мозок. Обмежена кількість задокументованих випадків ускладнює розробку стандартизованих протоколів діагностики та лікування, що спричиняє варіативність клінічних результатів і підвищує цінність кожного клінічного спостереження. Цей огляд узагальнює наявні дані щодо негестаційної хоріокарциноми яєчника з акцентом на її клінічні прояви, морфологічні особливості та діагностичні труднощі. Підкреслюючи відсутність уніфікованих рекомендацій і ризик помилкової діагностики, особливо у жінок репродуктивного віку, наша робота може бути цінним джерелом для онкологів, патологів, гінекологів, викладачів і студентів медичних університетів, а також дослідників, що займаються герміногенними та трофобластичними пухлинами.

Ключові слова: Діагностичні Помилки, Диференціальний Діагноз, Морфологічні та Мікроскопічні Знахідки, Негестаційна Хоріокарцинома, Патологія, Пухлини Яєчників



Copyright: © 2026 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Ozempic: the gold standard for weight normalisation or a “lifeboat”

UDC: 615.252.349.7:616.379-008.64:616-056.52(048.8)

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.1\(160\).2026.45-49](https://doi.org/10.32345/USMJ.1(160).2026.45-49)

Received: November 05, 2025

Accepted: February 13, 2026

Published online: March 31, 2026

Hanna Salivon, Olena Klymenko

Department of Pharmacology Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine

ORCID:

Salivon Hanna: [0009-0007-3778-2746](https://orcid.org/0009-0007-3778-2746)Klymenko Olena: [0000-0002-2537-7029](https://orcid.org/0000-0002-2537-7029)**Corresponding Author:**

Salivon Hanna

E-mail: anyyasalivon@gmail.com

Abstract: obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM), and metabolic syndrome remain prevalent global health challenges requiring comprehensive management strategies. Semaglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA), has emerged as a significant pharmacological intervention. The study aims to analyze current scientific data to critically assess the clinical efficacy and safety of semaglutide (Ozempic) in treating T2DM and obesity, determining its position in modern therapeutic protocols. A descriptive review of the literature was conducted, analyzing key phase III clinical trials, including the SUSTAIN, PIONEER, STEP, and SELECT programmes. The review focuses on pharmacokinetic properties, glycaemic control, weight loss outcomes, and cardiovascular safety profiles of both subcutaneous and oral semaglutide formulations. Clinical trials demonstrate that semaglutide significantly reduces glycated haemoglobin (HbA1c) by -1.0% to -1.8% and induces substantial weight loss (averaging ~15%), surpassing earlier GLP-1RAs. The drug exhibits pleiotropic effects, including improved endothelial function and reduced inflammation, contributing to cardiovascular protection, with a relative reduction of major adverse cardiovascular events (MACE) by ~20%. However, rapid weight regains upon discontinuation and potential adverse effects such as gastrointestinal disturbances remain significant concerns. Semaglutide represents a highly effective pharmacological option for managing metabolic disorders, offering benefits beyond glycaemic control. While it sets a high standard for efficacy, issues regarding cost, accessibility, and the necessity for long-term adherence categorize it as a specialized resource requiring strategic implementation rather than a universally accessible cure.

Keywords: [Semaglutide](#), [Ozempic](#), [Obesity](#), [Metabolic Syndrome](#), [Type 2 Diabetes Mellitus](#)

Introduction

Ozempic is the trade name for an injectable medication containing semaglutide as its active ingredient. This drug is part of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) class, a widely utilized group of medications in medical practice [1]. Initially developed and approved for the treatment of type 2 diabetes, Ozempic has gained notable international popularity due to its remarkable effectiveness in weight management and

obesity treatment. Semaglutide, the latest addition to the GLP-1RA family, stands out as the only drug in this class available in both subcutaneous and oral forms. GLP-1RAs are known for their strong efficacy in improving glycaemic control and aiding weight loss, though concerns regarding their safety have emerged in recent years [2]. For semaglutide specifically, these issues have been carefully examined through extensive phase III registration trials, which included studies focused on cardiovascular outcomes.

How to cite this article: Salivon H, Klymenko O. Ozempic: the gold standard for weight normalisation or a “lifeboat”. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):45-49. doi:10.32345/USMJ.1(160).2026.45-49

Subcutaneous semaglutide was evaluated within the SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) programme, while oral semaglutide underwent evaluation in the PIONEER (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) programme. Additionally, the drug's safety and effectiveness continue to be investigated through further studies and real-world data registries [3].

Aim

The goal is to perform a thorough analysis and synthesis of current scientific research to critically assess semaglutide (Ozempic) as a treatment option for type 2 diabetes mellitus and obesity. The evaluation will determine whether it qualifies as a 'gold standard' therapy or if its utility is better described as a 'lifeline' tailored to specific patient populations.

Review and discussion

Experimental data showed that, at equivalent exposure levels, comparable responses to glycaemic parameters and weight were observed with both oral and subcutaneous administration of semaglutide. Both forms of semaglutide – subcutaneous and oral – have undergone large-scale clinical trials in phase 3 (confirmation of efficacy and dosage, identification of side effects). For the subcutaneous form, administered once a week, the SUSTAIN one was developed, which included 13 randomised phase 3a and 3b clinical trials. The SUSTAIN 1–10 studies were international in nature, while three additional studies were conducted specifically in China and Japan. In four of these, semaglutide was compared with placebo in different patient groups. The SUSTAIN-6 study was designed to evaluate the cardiovascular effects of subcutaneous semaglutide [3,4].

Semaglutide, as a GLP-1RA, has two main mechanisms of action in the endocrine system. First, it enhances glucose-dependent insulin secretion from pancreatic β -cells, providing a physiological response to elevated postprandial glucose levels, which significantly reduces the risk of hypoglycaemia. Second, it simultaneously inhibits the release of glucagon, which further contributes to lowering blood sugar levels [5]. In addition, the drug slows down gastric emptying. This has a dual significance: it improves postprandial glycaemic control and promotes rapid satiety, which is critical for reducing overall calorie intake [5].

The SUSTAIN clinical trial programme has clearly confirmed the high efficacy of semaglutide in patients with T2DM. The drug significantly reduced glycated haemoglobin (HbA1c) levels by an average -1.0% to -1.8% compared to placebo. It should be noted that the effect on glycaemia was more pronounced in patients with poorer baseline control: those with

HbA1c \geq 8% showed a more significant reduction in levels compared to patients with HbA1c $<$ 8% [4]. Furthermore, semaglutide contributed to a significant reduction in body weight, reaching several kilograms. This effect was observed in all subgroups of the, regardless of baseline glycaemia [6]. The independence of the drug's effect on weight from blood sugar levels emphasises the role of central appetite regulation as the main mechanism of action of semaglutide. International guidelines, including those of the European Society of Cardiology (ESC), identify semaglutide as a priority drug for patients with T2DM and diagnosed atherosclerotic cardiovascular disease. Semaglutide is recommended to reduce the risk of cardiovascular events regardless of baseline glycaemic status or concomitant antidiabetic therapy [6, 7].

Metabolic syndrome dramatically increases the risk of developing coronary heart disease (CHD), as it is a disease caused by impaired blood flow in the heart vessels (mainly in the coronary arteries), leading to insufficient oxygen supply to the myocardium. The cardiovascular benefits of semaglutide are secondary effects of weight loss and improved glycaemic control and include direct or independent pleiotropic effects. Semaglutide improves endothelial function and restores protective immune responses in visceral adipose tissue, as well as improving heart structure and function. This indicates a systemic anti-inflammatory and antioxidant effect that provides a beneficial cardiometabolic effect beyond that achieved by physical reduction of adipose tissue alone [7]. This is particularly important in obesity associated with heart failure with preserved ejection fraction (HfPEF). While preclinical models (such as in mice) have demonstrated significant structural cardioprotective effects, clinical translation makes this drug an important new therapeutic option for patients [7]. In addition, the STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) has established a new standard in the medical management of obesity. Administering semaglutide at a dose of 2.4 mg once weekly resulted in significant and clinically meaningful weight loss, averaging approximately 15% of body weight over a 68-week period. This level of efficacy surpasses that of earlier medications like liraglutide when comparing average weight loss outcomes [8]. Such substantial weight reduction is particularly important due to its association with improved metabolic health and a lowered risk of organ fat accumulation [7]. The weight loss induced by semaglutide also brings notable systemic improvements in the metabolic profile. The STEP trials demonstrated wide-ranging benefits on cardiometabolic parameters, including

Table 1. Comparison of semaglutide formulations [1, 5]

Feature	Subcutaneous (Ozempic/Wegovy)	Oral (Rybelsus)
Administration frequency	Once weekly	Once daily
Maximal dose	1.0 mg (T2DM) / 2.4 mg (Obesity)	14 mg
Plasma concentration	~45 nM (at 1 mg)	~25 nM (at 20 mg)
Site of administration	Subcutaneous tissue	Gastrointestinal tract
Specific side effect risks	Injection site reactions	Higher GI issues due to portal vein concentration

marked decreases in blood pressure and waist circumference – a key indicator of reduced visceral fat.

Furthermore, semaglutide contributed to positive lipid profile changes, such as reduced levels of total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and triglycerides (TG), alongside an increase in high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. These improvements were consistent regardless of a patient's diabetes status, highlighting semaglutide's ability to address various facets of metabolic syndrome effectively [7].

Additionally, the treatment led to reductions in inflammatory markers such as CRP and provided significant improvements in liver enzyme levels, indicating its potential role in managing fatty liver disease [1].

The target effects of GLP-1RAs are those that contribute to lowering blood glucose levels. The remaining effects can be interpreted as pleiotropic, side effects, or off-target effects, including undesirable ones. Many side effects of this class are characteristic of various GLP-1RAs, although certain differences can be observed [1]. In the case of semaglutide, a different side effect profile is expected depending on the form of administration – oral or subcutaneous (Table 1). For example, tablets do not cause reactions at the injection site, but may lead to more frequent gastrointestinal problems due to higher concentrations in the portal vein. At the same time, the maximum oral dose provides lower plasma levels of semaglutide compared to the maximum subcutaneous dose (an oral dose of 20 mg reaches approximately 25 nM in plasma, while a subcutaneous dose of 1 mg reaches approximately 45 nM). It should be noted that while pharmacokinetic data exist for both forms, direct head-to-head clinical studies comparing their pharmacokinetic profiles remain limited. Also noted are the risks of hypoglycaemia, gastrointestinal side effects, including a potential link to pancreatitis, pancreatic or thyroid cancer, it is essential to clarify that there is currently no conclusive clinical evidence of carcinogenicity in humans; these

warnings are predominantly based on preclinical animal experiments [1].

Off-label use for cosmetic weight loss

The unprecedented efficacy of semaglutide in weight reduction has led to a widespread surge in its off-label use for purely cosmetic purposes among individuals without clinical obesity or T2DM. This phenomenon has created substantial ethical and medical challenges, notably precipitating global supply shortages that limit access for patients with legitimate, severe metabolic conditions. Furthermore, using GLP-1RAs without proper medical indication exposes healthy individuals to potential gastrointestinal and systemic side effects without justifiable clinical benefit [1, 2].

Conclusions

The clinical efficacy of semaglutide, confirmed by large-scale research programmes SUSTAIN, STEP and SELECT, has been proven in key areas: significant weight loss, deep glycaemic control and, most importantly, proven cardiovascular protection in patients with T2DM and other metabolic disorders. Notably, the SELECT trial recently demonstrated that semaglutide reduces the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) by approximately 20% in overweight or obese patients without diabetes, further validating its cardiometabolic benefits [9]. The multifaceted therapeutic effect elevates this drug to a leading position in the treatment of T2DM, obesity, and metabolic syndrome. However, the success of semaglutide also raises important ethical and medical issues. There is a growing awareness that obesity should be considered a chronic neuroendocrine disease requiring ongoing pharmacological intervention. At the same time, rapid weight regain after discontinuation of treatment is confirmed by extension studies [8]. The need for lifelong use of the drug, combined with its high cost, logistical difficulties, and significant inequality of access to therapy, defines semaglutide as an essential but resource-intensive intervention. It represents a vital therapeutic tool that, while highly effective, requires sustainable access strategies to be available to all patients who need its clinical benefits.

Funding. This study was performed without external funding.

Conflict of interests. There are no conflict of interests in this article.

Consent to publication. All authors reviewed the article and gave their consent to its publication.

Ethics Approval Statement. Not applicable. This article is a review of existing literature and does not involve direct interventions with human or animal subjects.

AI Statement. The authors declare that no Artificial Intelligence (AI) tools were used in the writing or analysis of this manuscript.

Author Contributions (CRediT). Conceptualization – Klymenko Olena. Methodology – Klymenko Olena. Software – Not applicable. Validation – Klymenko Olena, Salivon Hanna. Formal Analysis – Klymenko Olena, Salivon Hanna. Resources – Klymenko Olena, Salivon Hanna. Data Curation – Klymenko Olena, Salivon Hanna. Writing – Original Draft – Klymenko Olena, Salivon Hanna. Writing – Review & Editing – Klymenko Olena. Visualization – Klymenko Olena, Salivon Hanna. Supervision – Klymenko Olena. Project Administration – Klymenko Olena. Funding Acquisition – Not applicable.

References

1. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 7 July 2021;12:645563. doi: 10.3389/fendo.2021.645563. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 10 November 2021;12:786732. doi: 10.3389/fendo.2021.786732. PMID: 34305810; PMCID: PMC8294388.
2. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jan;25(1):18-35. doi: 10.1111/dom.14863. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36254579; PMCID: PMC10092086.
3. Mellbin LG, Bhatt DL, David JP, Ekström K, Petrie MC, Rasmussen S, Vilsbøll T. Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline HbA1c in diabetes: the SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials. *Eur Heart J*. 2024 Apr 14;45(15):1371-1374. doi: 10.1093/eurheartj/ehae028. PMID: 38416593; PMCID: PMC11015952.
4. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
5. Kommu S, Whitfield P. Semaglutide. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Feb 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603723/>
6. Withaar C, Meems LMG, Nollet EE, Schouten EM, Schroeder MA, Knudsen LB, Niss K, Madsen CT, Hoegl A, Mazzoni G, van der Velden J, Lam CSP, Silljé HHW, de Boer RA. The Cardioprotective Effects of Semaglutide Exceed Those of Dietary Weight Loss in Mice With HFpEF. *JACC Basic Transl Sci*. 2023 Jul 26;8(10):1298-1314. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.05.012. PMID: 38094687; PMCID: PMC10714176.
7. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
8. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingvay I, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224. PMID: 33755728; PMCID: PMC7988425.
9. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, Hovingh GK, Kahn SE, Kushner RF, Lingvay I, Oral TK, Michelsen MM, Plutzky J, Tornøe CW, Ryan DH; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563. Epub 2023 Nov 11. PMID: 37952131.

Оземпik: золотий стандарт нормалізації ваги чи «рятувальний човен»

Ганна Салівон, Олена Клименко

Кафедра фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Київ, Україна

Corresponding Author:

Salivon Hanna

E-mail: anyyasalivon@gmail.com

Анотація: ожиріння, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) та метаболічний синдром залишаються поширеними глобальними проблемами охорони здоров'я, що потребують комплексних стратегій лікування. Семаглутид, агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), став важливим засобом фармакологічного втручання. Метою дослідження є аналіз сучасних наукових даних для критичної оцінки клінічної ефективності та безпеки семаглутиду (Оземпik) у лікуванні ЦД2 та ожиріння, а також визначення його місця в сучасних терапевтичних протоколах. Проведено описовий огляд літератури з аналізом ключових клінічних випробувань III фази, включаючи програми SUSTAIN, PIONEER, STEP та SELECT. Огляд зосереджено на фармакокінетичних властивостях, глікемічному контролі, результатах зниження ваги та профілях серцево-судинної безпеки як підшкірної, так і пероральної форм семаглутиду. Клінічні випробування демонструють, що семаглутид значно знижує рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) на -1.0%-1.8% та сприяє суттєвій втраті ваги (у середньому ~15%), перевершуючи попередні агоністи рецепторів ГПП-1. Препарат виявляє плейотропні ефекти, включаючи покращення ендотеліальної функції та зменшення запалення, що сприяє серцево-судинному захисту, зі зниженням ризику MACE на ~20%. Однак швидкий набір ваги після припинення лікування та потенційні побічні ефекти, такі як шлунково-кишкові розлади, залишаються значними проблемами. Семаглутид є високоефективним фармакологічним варіантом для лікування метаболічних розладів, пропонуючи переваги, що виходять за межі глікемічного контролю. Хоча він встановлює високий стандарт ефективності, питання вартості, доступності та необхідності тривалого дотримання терапії класифікують його як спеціалізований ресурс, що вимагає стратегічного впровадження, а не як універсально доступну панацею.

Ключові слова: семаглутид, оземпik, ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу



Copyright: © 2026 by the authors;
licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

pHPMA-hydrogel does not improve intensive autogenic recovery of motor function after lateral spinal cord fragment excision in adult rats

UDC: 616.832-001-089.843-003.93:[615.454.1-026.564.3:678.745.8]-092.9

Received: October 30, 2025

Accepted: January 29, 2026

Published online: March 31, 2026

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.1\(160\).2026.50-61](https://doi.org/10.32345/USMJ.1(160).2026.50-61)

Victor Sahaidak, Volodymyr Medvediev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ORCID:

Volodymyr Medvediev: [0000-0001-7236-3191](https://orcid.org/0000-0001-7236-3191)

Victor Sahaidak: [0000-0002-0927-1638](https://orcid.org/0000-0002-0927-1638)

Corresponding author:

Volodymyr Medvediev

E-mail: vavo2010@gmail.com

Abstract: spinal cord injury (SCI) is a form of trauma with high prevalence, mortality, and disability. One approach in SCI rehabilitation is to create conditions for regenerative axon growth across the lesion site using tissue scaffolds, notably pHPMA-hydrogel (pHPMA – poly(N-[2-hydroxypropyl] methacrylamide)). Assessing the effectiveness of such approach can only be done in laceration models of SCI with reliable reproducibility. The aim of this work was to determine the effect of immediate implantation of pHPMA-hydrogel into the epicenter of a unilateral one-millimeter spinal cord defect in an adult rat on the paretic limb motor function in comparison with the effectiveness of the same intervention in young animals. The study was performed on white male outbred adult rats (3–4 months). For comparative analysis of the obtained data, the results of young animals from another institution, previously published in other works, were used. In both cases, a 1-mm excision of the spinal cord lateral half at the lower thoracic/upper lumbar level was made, with immediate filling of the defect by a fragment of pHPMA-hydrogel. Over a period of 5 months after intervention, the motor function of the paretic limb in adult animals reached about one-third of normal levels, both with and without pHPMA-hydrogel implantation. Spasticity of the paretic limb was minimal in adult animals with or without hydrogel implantation. There is generally a negative correlation between motor function and spasticity. These data suggest that pHPMA-hydrogel implantation into a one-millimeter unilateral spinal cord defect, unlike in young animals, does not significantly affect recovery outcomes in adult animals. Based on a comparative analysis of the results of young and adult animals we hypothesize that the recovery of the paretic limb's motor function after unilateral SCI may be mediated with the participation of interneurons/proprio-spinal neurons in the contralateral part of the injured cord with a limited rostro-caudal axonal and dendritic extent.

Key words: [Spinal Cord Injuries](#), [Hindlimb](#), [Paresis](#), [Muscle Spasticity](#), [Spinal Cord Regeneration](#), [Hydrogels](#).

How to cite this article: Sahaidak V, Medvediev V. pHPMA-hydrogel does not improve intensive autogenic recovery of motor function after lateral spinal cord fragment excision in adult rats. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):50-61. doi:10.32345/USMJ.1(160).2026.50-61

Introduction

Spinal cord injury (SCI) is one of the most dramatic human pathologies, characterized by low annual incidence but relatively high prevalence [1], a significant proportion in combat trauma [2], high mortality [3], and, most importantly, a permanent disability and reduced life expectancy and quality due to various complications [4, 5]. A typical SCI is characterized by impairments of motor function, sensation, and autonomic innervation below the lesion level [6, 7], as well as numerous exhausting disorders, including lower urinary tract dysfunction [8], spasticity [9], and chronic pain [10]. When the lesion is located outside the motor innervation zones of the limbs, the primary goal of rehabilitation is to restore supraspinal innervation of motor neurons. A promising approach is bioengineered facilitation of axon regenerative growth through the lesion site by implanting artificial tissue scaffolds [11], for example, macroporous pHPMA-hydrogel (pHPMA – poly(N-[2-hydroxypropyl] methacrylamide)) [12-16]. The importance of this approach is underscored by the fact that mammals require preservation of even a small fraction of spinal cord white-matter fibers to maintain voluntary stepping [17, 18].

However, most SCIs are, from a pathomorphological point of view, belong to spinal cord contusion, compression, or crushing [6, 19]. In all this types of SCI at the trauma epicenter injured cord tissue remains, possibly containing surviving nerve fibers and serve as a matrix for regenerative growth of transected axons. It is possible to determine the results of such scenario and whether scar tissue can be replaced by an artificial scaffold in each individual case only retrospectively, after a long term observation, i.e., in a period that is unfavorable for regeneration. For this reason, early replacement of injured spinal cord tissue is feasible only if the implanted scaffold is guaranteed to provide better functional recovery than injured spinal cord tissue which are in a course of glyo-fibrotic scar formation. At present, no artificial scaffolds demonstrate such guaranteed efficacy, even with added stem cells (see [11, 20]).

Most positive experimental results of SCI treatment in small mammals have not translated reliably to clinical confirmation [21]. Contributing factors include: (1) use of animals with standardized phenotypes under uniform care conditions – unlike real clinical situations; (2) large size differences between small mammals and humans [22]; (3) lack of an accurate model for common human SCI forms [19]; and (4) imperfect tools for assessing functional outcomes in experimental animals [23, 24].

Aim

The purpose of this work is to determine the effect of immediate pHPMA-hydrogel implantation into the unilateral one-millimeter spinal cord defect in an adult rat on the paretic limb motor function, based on the 5-month observation and in comparison with the effectiveness of the same intervention in young animals.

Materials and Methods

Research was conducted in accordance with bioethics and animal welfare rules.

White male outbred rats (250–300 g, 3–4 months old) from the vivarium of the State Institution “Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, kept under natural light/dark cycles at room temperature and balanced feed and water ad libitum. Juvenile white male rats (~50 g, ~1 month old), which results were included for comparative analysis, kept in the Bogomoletz Institute of Physiology vivarium (technical conditions described in [14, 23]) and underwent similar injury and treatment [14, 23, 25].

Adult animals were divided into two experimental groups: SCI – SCI modeling (n = 22, end-to-end observation – n = 19); HG (HG – hydrogel) – SCI modeling and immediate pHPMA-hydrogel implantation (n = 18, end-to-end observation – n = 15). Each group included animals from multiple litters from the same vivarium; animals from each individual litter were not specifically separated between the two groups. Reference groups of juvenile animals [14, 23, 25] included: SCI_j (j – juvenile) – SCI modeling (n = 8); HG_j – SCI modeling with immediate pHPMA-hydrogel implantation (n = 6).

The model used was a left-sided one-millimeter excision of the lateral half of the spinal cord at the lower thoracic-upper lumbar level, the technique of which is described in detail in previous works [14, 23]. Briefly, the interventions were performed under general anesthesia of the animal using intraperitoneal injection of xylazine (15 mg/kg) and ketamine (70 mg/kg). The zone of SCI modeling was selected by palpation of the caudal edge of the thoracic cage of a deeply anesthetized animal at the site of its fixation to the spine. Given the theoretically lower ossification in young individuals and the greater mobility of the anterior ends of the caudal pairs of ribs (costae fluctuantes), in the absence of surgical or radiographic visualization of the places of fixation of these ribs to the spine, the laminectomy site can be localized at the level of ~T₁₁–T₁₂ vertebrae, which, taking into account skeletal data, corresponds to the spinal cord segments ~Th₁₃–L₁ (SCI and HG groups), and with

correction for the young age of the animals, – to the segments $\sim T_{12}$ – T_{13} (SCIj and HGj groups) [14, 23]. A limited left-sided laminectomy was performed from a linear skin incision. Without separating the dura mater and spinal roots, along the left edge of the posterior median vessel at two points, at a distance of ~ 1 mm from each other the spinal cord was perforated in the ventral direction with insulin syringe needle. A longitudinal paramedian spinal cord incision was formed between the perforations with ophthalmic scissors, after which the tissue of the left half of the spinal cord was cut off at the rostral and caudal ends of the incision and removed from the wound with microtweezers with different geometries. The spinal cord defect formed in this way was left empty (SCI and SCIj groups) or filled with a fragment of pHPMA-hydrogel (HG and HGj groups). In all cases, the bone defect was covered with a fragment of subcutaneous fascia, the edges of the soft tissues and skin were connected in two rows of knotted sutures and, for prophylactic purposes, a solution of bicillin-5 (OJSC “Kyvimedpreparat”; 0.5 million U/kg) was injected subcutaneously into the posterior cervical region, and a solution of dexamethasone (KRKA, Slovenia; 5 mg/kg) was injected intraperitoneally. Until the complete restoration of motor activity, the animals were kept at elevated air temperature, and subsequently in standard vivarium conditions, 3–6 (SCI and HG groups) or 2–3 (HGj group) individuals in larger cages or in individual smaller cages (SCIj group) [14, 23].

The pHPMA-hydrogel was synthesized from N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide by radical polymerization under heterogeneous phase-separation conditions in a porogenic medium [14–16]. After washing and high-temperature sterilization, macroporous hydrogel fragments were transported in distilled water in sealed containers [14–16].

A successfully modeled rat displayed a motor deficit of the hind limb on the SCI side as a spastic paresis. Motor activity (function index, FI) and spasticity (spasticity index, SI) of the paretic limb were evaluated using the Basso–Beattie–Bresnahan (BBB) scale and the Ashworth scale, respectively, in our technical modifications [23], without prior training. The BBB scale determines the degree of rat motor activity during free locomotion on an open plane in the following main intervals: 1) orchestration of movements in the three key joints of the hind limb (0–9 points), 2) maintenance of body weight by the hind limbs (9–11 points), 3) coordination of movements by different limbs (12–14 points), 4) fine mobility within the foot of the paretic hind limb (14–20 points), 5) keeping the tail above the plane of

movement (19–20 points) and 5) translateral stability of the trunk (20–21 points) [23]. The Ashworth scale in rats allows for the assessment of spasticity mainly based on the mobility of the joints of the paretic limb during conditionally passive flexion-extension movements, ranging from no resistance (0 points) to significant resistance in contracture and in some cases, ankylosis (4 points) [23].

The assessment of FI and SI was carried out by the same researcher, conditionally blinded both to the individual characteristics of all animals operated on by him and, usually, to the previous values of FI and SI in groups SCIj and HGj [14, 23], but not blinded to the previous values of FI and SI in groups SCI and HG. In case of doubt about the exact whole value of FI or SI, the half value was recorded.

FI and SI were recorded weekly at 1 and 2 weeks, then monthly up to 5 months for groups SCI and HG. A similar time scheme for displaying results was used for groups SCIj and HGj, however, actual testing intervals for this animals differed by $\sim 29\%$ at 1 week post-injury, and $\leq 7\%$ thereafter [14, 23]. This nullifies the results of the comparative analysis involving the SCIj and HGj groups at the first two observation periods, however, due to the decrease in changes in FI and SI after the 2nd month of observation, these deviations are not of fundamental importance for assessing the significance of differences in FI and SI between the groups.

Animals with FI of the paretic limb > 9 BBB points at first testing (SCIj – 1 animal, HGj – 2 animals) or persistent deficit of the contralateral hind limb (≤ 14 points; SCIj – 2 animals, HGj – 1 animal) were excluded [14, 23]. Throughout both experiments, no signs of self-injurious behavior, regional trophic and/or purulent-inflammatory processes that would require immediate euthanasia of the animal were detected. Animals with obvious signs of persistent peripheral paresis (L_3 – L_6 motor neuron damage) were retained [23]. No cases of excessively rostral injury causing ipsilateral abdominal muscle paresis were noted. Cases of excessively rostral injury and obvious ipsilateral paresis of the abdominal wall muscles were not specifically recorded [23]; a frequent or characteristic manifestation of such a symptom for a particular group was not observed.

During the experiment, animal deaths were recorded, the causes of which were not specifically investigated: in the SCI group – 3 animals (at the 2nd and 3rd months; 13 %), in the HG group – 3 animals (at the 4th month; 17%). The FI and SI of these animals was taken into account for intergroup comparisons at the observation periods, when they were part of the experimental groups.

Statistical processing of numerical data was performed using the EZR software package (R Statistics), which is freely available (<https://www.softpedia.com/get/Science-CAD/EZR.shtml>), on a personal computer. The distribution pattern was assessed using the Shapiro-Wilk test. Mean values of FI and SI in the compared samples were presented as Median (Q I; Q III), when parameters distribution in the samples differed from normal, or as $M \pm SD$ (M – mean, SD – standard deviation) for normally distributed data.

To identify differences in individual values of FI and SI (performed only for animals that were observed throughout the experiment; SCI – $n = 19$, HG – $n = 15$; SCIj and HGj – in full) at different observation time points within each group, repeated-measures ANOVA ($rANOVA$) or the Friedman test was used; in both cases, the Bonferroni correction was applied for multiple comparisons. Pairwise comparisons of related samples were performed using the Wilcoxon signed-rank test (T-test).

The significance of differences in FI and SI between different experimental groups at each observation time point, under normally distributed data, was determined using ANOVA after assessing the homogeneity of variances with Bartlett's test, followed by Tukey's post hoc test for pairwise comparisons. In cases where the distribution of FI or SI values differed from normal or when variances were non-homogeneous, the significance of differences was assessed using the Kruskal-Wallis test, followed by the Steel-Dwass test for post hoc comparisons. The results of the described analysis were further supplemented by pairwise comparisons of FI or SI values between experimental groups using the Wilcoxon-Mann-Whitney test.

Statistical correlation between FI and SI values was assessed for data of animals, which are observed throughout the experiment (see above), using Pearson's correlation coefficient (r_s ; when at least one variable was normally distributed) and Spearman's rank correlation test (r_p ; when the distributions of both variables were non-normal).

In all cases, the results were considered statistically significant when the probability of the opposite assumption was less than 0.05 ($p < 0.05$).

Results

Dynamics of the paretic limb motor function.

At 1 week after injury, the median of FI values in the SCI group were 1 (1; 1) BBB score, in the HG group – 3 (1; 6), in the SCIj group – 0.5 (0; 1), in the HGj group – 3.5 (1.5; 5.5) BBB score (Fig. 1 A). FI values at this time point were significantly different for the comparison pairs SCI and HG group, as well

as SCI and SCIj group ($p < 0.05$; Wilcoxon-Mann-Whitney test) (Fig. 1 A). Subsequently, a significant increase in FI in the SCI group ($n = 19$) occurred within 2 months after injury, and in the HG group ($n = 15$) – within one month ($p < 0.05$; Friedman criterion with Bonferroni correction; Wilcoxon T-test). At 5 months after injury, the median of FI values in the SCI group were 7 (6; 8.5) BBB points, in the HG group – 8 (4; 11) BBB points (Fig. 1 B).

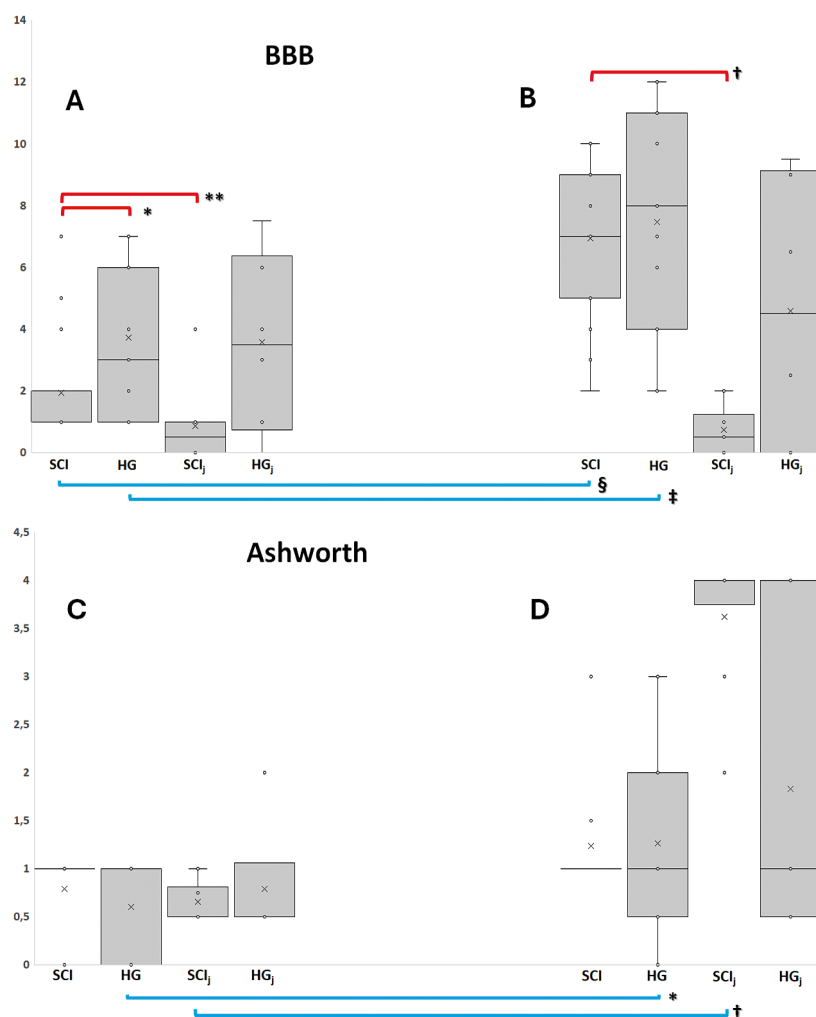
Changes in FI values in the groups of young animals during the experiment were mostly statistically insignificant. However, during the 4th-5th month of observation, a decrease in FI level to 0.5 (0; 1.3) BBB points was recorded for the SCIj group ($p < 0.05$ when compared with the value at the 2nd observation period; Wilcoxon T-test and Friedman test with Bonferroni correction) and decrease in FI level to the 4.6 ± 4.3 BBB points was detected for the HGj group (Fig. 1 B).

During the experiment, significant differences in FI values for the SCI and HG groups were detected only after 1 week ($p < 0.01$, Wilcoxon-Mann-Whitney test), and for the SCIj and HGj groups – after 5 months after injury ($p < 0.05$; Wilcoxon-Mann-Whitney test) [14], however, in the current statistical analysis – significant differences were not detected ($p > 0.05$; Wilcoxon-Mann-Whitney test). The FI values of the SCI and SCIj groups were significantly different at all observation times ($p < 0.05$, Wilcoxon-Mann-Whitney test). No significant differences in the FI values of the HG and HGj groups were found at any of the observation times ($p > 0.05$, Wilcoxon-Mann-Whitney test). As a result, the highest FI values according to the results of both experiments were observed in the HG group, the lowest in the SCIj group.

Dynamics of the paretic limb spasticity.

The distribution of SI values in all experimental groups 1 week after injury differed from normal ($p < 0.01$; Shapiro-Wilk test). At this observation point, the median of SI values in the SCI group were 1 (1; 1) Ashworth score, in the HG group – 1 (0; 1), in the SCIj group – 0.5 (0.5; 0.8) and in the HGj group – 0.5 (0.5; 0.7) Ashworth score (Fig. 1 C). The SI values of the experimental groups at this time point did not differ from each other ($p > 0.05$; Wilcoxon-Mann-Whitney test).

The SI level in the experimental groups increased during the total observation period in an unequal and uneven manner. Thus, 1 month after the injury, the distribution of SI values in all experimental groups differed from normal ($p < 0.05$; Shapiro-Wilk test) and the median of SI values in the SCI group were 1 (1; 1) Ashworth score, in the HG group – 0.8 (0; 1) points, in the SCIj group – 3.5 (1.8; 4) points, and in the HGj group – 0.8 (0.5; 1.8) points. The values of SI



Notes for statistical significance of differences.

BBB-part (A, B):

* – group SCI vs group HG, at 1 week time point, Wilcoxon–Mann–Whitney test, $p < 0.01$;

** – group SCI vs group SCIj, at 1 week time point, Wilcoxon–Mann–Whitney test, $p < 0.05$;

† – group SCI vs group SCIj, at 5-month time point, Wilcoxon–Mann–Whitney test, $p < 0.001$;

§ – within the SCI group, between the 1 week and 5-month time point, Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.001$ (performed for animals that were observed throughout the experiment, $n = 19$);

‡ – within the HG group, between the 1 week and 5-month time point, Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.01$ (performed for animals that were observed throughout the experiment, $n = 15$).

Ashworth-part (C, D):

** – within the HG group, between the 1 week and 5-month time point, Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.01$ (performed for animals that were observed throughout the experiment, $n = 15$);

† – within the SCIj group, between the 1 week and 5-month time point, Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.05$.

Figure 1. Median values of FI (A, B) and SI (C, D) (horizontal lines inside the boxes), the limits of the first and third quartiles (the shaded portions of the box located below and above the median line at each time point, respectively), mean values (×), standard deviations (the average distance between the lower or upper edge of each box), and the range of data dispersion (outliers) beyond the upper and lower quartiles (horizontal caps of the whiskers at each observation time point) in four experimental groups (SCI, HG, SCIj, and HGj) at 1 week (A, C) and 5 months (B, D) after injury modeling.

in the HG and SCI groups ($p < 0.01$, Steele-Dwass test for posterior comparisons; $p < 0.01$, Wilcoxon-Mann-Whitney test – in the case of pairwise comparisons) and in the SCI and SCIj groups ($p < 0.01$, Wilcoxon-Mann-Whitney test) significantly differed at this observation point.

Two months after the injury, the distribution of SI values in all experimental groups differed from normal ($p < 0.01$; Shapiro-Wilk test) and the median of SI values in the SCI group were 1 (1; 1) Ashworth points, in the HG group – 1 (0.6; 1) points, in the SCIj group – 4 (2.8; 4) points, and in the HGj group – 0.8 (0.5; 2.5) points. SI values in the SCI and HG groups, as well as SCI and SCIj groups, differed at this observation point in a pairwise comparison ($p < 0.05$; Wilcoxon-Mann-Whitney test).

Five months after injury, the distribution of SI values was normal only in the HG group ($p > 0.05$;

Shapiro-Wilk test), and the median of SI values in the SCI group were 1 (1; 1) Ashworth score, in the HG group – 1 (0.8; 1.5) score, in the SCIj group – 4 (3.8; 4) points, and in the HGj group – 1 (0.6; 3.3) point (Fig. 1 D). At this observation point, SI values were significantly different only for the SCI and SCIj groups ($p < 0.001$, Wilcoxon-Mann-Whitney test) (Fig. 1 D).

Overall, an increase in SI was observed in the SCI group during the first month, in the HG group – during the 2nd and 3rd months, in the SCIj group – during the first 2 months, and in the HGj group – during the 1st and 3rd months after the injury. Statistical analysis, performed for animals that were observed throughout the experiment, generally confirmed these observations. Thus, in the SCI group sample ($n = 19$), a significant change in SI values was detected only during the second week of the

experiment ($p < 0.001$; Friedman test with Bonferroni correction) or was not detected at all ($p > 0.05$; Wilcoxon T-test for all pairs of comparisons). In the HG group sample ($n = 15$), a significant increase in SI relative to values at 1 week after injury was detected during the period from the 3rd to the 5th month after the injury ($p < 0.05$, Wilcoxon t-test, Friedman test with Bonferroni correction). In the SCIj group, a significant increase in SI was observed during the first two months ($p < 0.03$, Wilcoxon T-test; $p < 0.05$, Friedman test with Bonferroni correction), while in the HGj group, SI values did not change significantly throughout the experiment ($p > 0.05$, Wilcoxon T-test; $p < 0.01$, Friedman test with Bonferroni correction).

Correlation of motor function and spasticity values.

As already noted, in general, after 5 months from the experiment beginning, the highest FI values were

observed in the HG group, the lowest – in the SCIj group, and intermediate values were observed in the remaining two groups. On the contrary, highest SI values were observed in the SCIj group, and lower values were observed in the remaining three groups. Such an inverse relationship between FI and SI probably has a pathophysiological basis: it is well known that the limitation of voluntary muscle control after SCI due to the damage of supraspinal innervation of the corresponding motor neurons (state of central paresis, decrease in FI) is accompanied by an increase in the involuntary activity of denervated motor neurons, i.e., the formation of spasticity (increase in SI). Correlation analysis of the data, obtained from animals, which are observed throughout the experiment (SCI group – $n = 19$, HG group – $n = 15$; groups SCIj and HGj – in full), generally confirmed this opinion (Fig. 2).

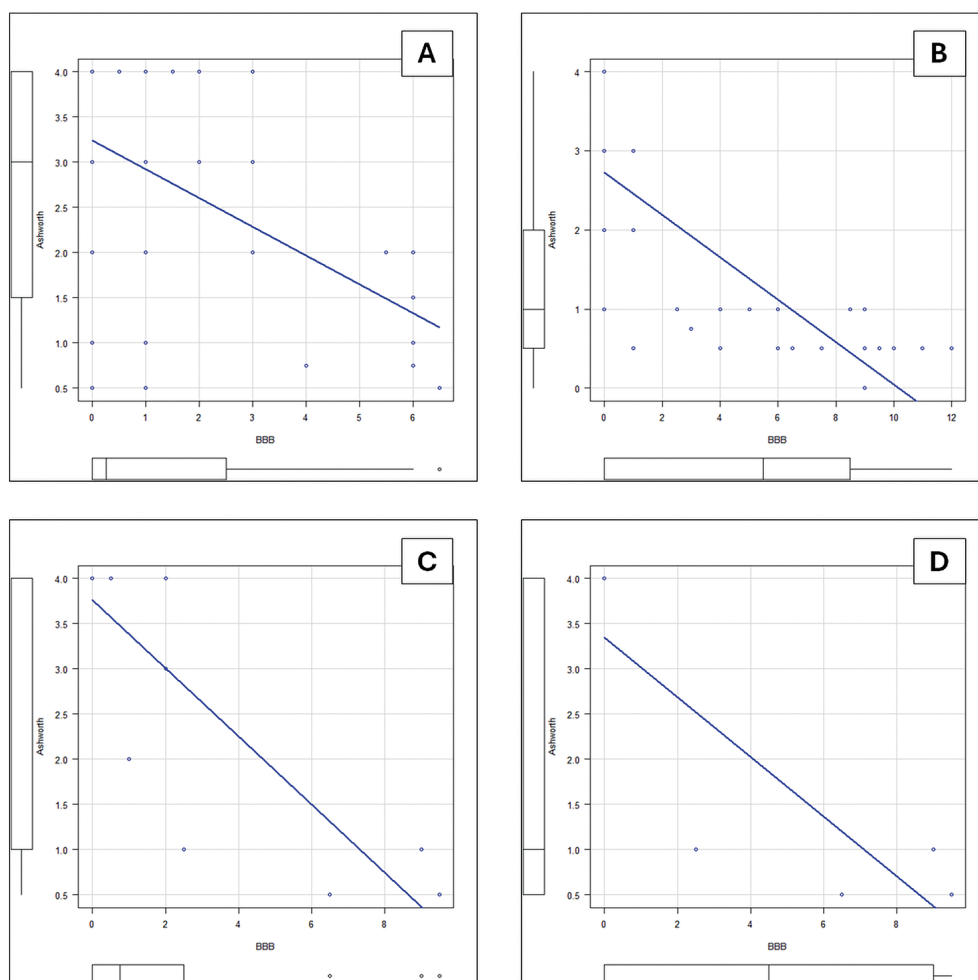


Figure 2. Examples of correlations between individual FI and SI values: A – a moderate negative correlation between FI and SI values in the SCIj group recorded throughout the entire experiment ($r_s = -0.47$, $p < 0.001$); B – a strong negative correlation between FI and SI values in the HGj group recorded throughout the entire experiment ($r_s = -0.77$, $p < 0.001$); C – a strong negative correlation between FI and SI values in both the SCIj and HGj groups at 5 months after injury modeling ($r_s = -0.87$, $p < 0.001$); D – a strong negative correlation between FI and SI values in the HGj group at 5 months after injury ($r = -0.84$, 95% CI $-0.98 \dots -0.102$, $p < 0.05$). The ordinate axis represents SI values, and the abscissa axis represents FI values.

For example, 1 week after injury in the SCI group sample, a moderate negative correlation was found for FI and SI values ($r_s = -0.53$, $p < 0.05$), and 1 month after injury a strong negative correlation was found in the HGj group ($r_p = -0.86$, 95% CI $-0.98 \dots -0.14$, $p < 0.03$). At 2 months after injury in the SCI group sample, a moderate negative correlation was found ($r_s = -0.68$, $p < 0.01$), and a strong negative correlation was found in the SCIj and HGj groups ($r_s = -0.71$, $p < 0.05$, and $r_p = -0.96$, 95% CI $-1.00 \dots -0.70$, $p < 0.002$, respectively). Similarly, 3 months after injury, in the SCI group sample, a moderate negative correlation was found ($r_s = -0.63$, $p < 0.01$), and a strong negative correlation was found in the SCIj and HGj groups (respectively, $r_s = -0.83$, $p < 0.01$, and $r_p = -0.98$, 95% CI $-1.00 \dots -0.80$, $p < 0.001$). At 4 months after injury, a strong negative correlation was found in the SCI group sample ($r_p = -0.73$, 95% CI $-0.89 \dots -0.41$, $p < 0.001$), and moderate negative correlation was found in the HG group sample ($r_p = -0.57$, 95% CI $-0.84 \dots -0.08$, $p < 0.05$). At the same observation point a strong negative correlation in the SCIj and HGj groups was found (respectively, $r_s = -0.88$, $p < 0.01$, and $r_p = -0.88$, 95% CI $-0.99 \dots -0.23$, $p < 0.05$). At 5 months after injury, a moderate negative correlation was found in the SCI group sample ($r_p = -0.7$, 95% CI $-0.87 \dots -0.35$, $p < 0.001$), and a strong negative correlation was found in the HGj group ($r_p = -0.84$, 95% CI $-0.98 \dots -0.10$, $p < 0.05$).

Discussion

SCI is a severe pathology which leads, among other things, to the loss of supraspinal innervation of motor neurons due to axonal tracts disruption. Therefore, the main goal of SCI treatment is restoration of this innervation, for example, by creating an artificial environment for axon growth through the lesion site using tissue scaffolds [11], notably pHPMA-hydrogel [12-16]. In this context, here we obtained two main results: 1) the same volume of SCI in adult animals, compared to young animals, leads to a smaller neurological deficit; 2) against the background of significant autogenic recovery of the motor function, the effect of pHPMA-hydrogel on the outcome of the regeneration process is not significant. Both results were unexpected, based on the available literature data, and require discussion.

Regarding the first result, it is well known that mechanisms of autogenic regeneration after SCI include rewiring motor system networks at supraspinal [21, 22, 26, 27] and spinal [21, 22, 26-28] levels and involve propriospinal neurons [26, 28-30], and injured long projection axons [22]. For example, it was found that damaged spinal cord axons can sprout over short distances, branch, and form new

synapses [21], and this process, at least in rats, begins within the first 6 hours after SCI [31]. Apparently, thanks to such mechanisms, a significant proportion of SCI patients exhibit spontaneous recovery of neurological functions [32-34].

Literature data indicate significant autogenic restoration of motor activity of the paretic limb after lateral hemisection of the rat spinal cord. Mills et al. (2001) [35] report that after lateral hemisection at the lower thoracic level in male rats (100-125 g), the function of the paretic limb is restored on the 35th day, depending on the breed of animals, to the level of ~15-17 BBB points. At the same time, the authors consider the motor function of the posterior contralateral limb to the site of injury to be intact in this observation. These results are consistent with the data of a number of other works [36-39]. However, Arvanian et al. (2009) [37], and later Li et al. (2017) [39], report a deficit in motor function of the contralateral hind limb one month after lateral hemisection of the thoracic spinal cord at the level of ~15 BBB points, only a few points less than the deficit in the paretic limb. Apparently, similar results of autogenic restoration of motor function of paretic limbs are inherent in the crossing of the dorsal half of the spinal cord or the corticospinal, rubrospinal or other descending supraspinal pathways in the rat, with the exception of the reticulospinal pathway, which in animals of this species plays a leading role in ensuring walking locomotion [40].

In contrast, after excision of a lateral half fragment of the rat spinal cord substance at the mid- or lower thoracic level, autogenic restoration of motor function is generally less effective. For example, Jian et al. (2015) [41] after a three-millimeter excision in adult female rats (Sprague-Dawley) obtained a FI value of the paretic limb at the level of ~6 BBB points after 8 weeks. Zhang et al. (2016) [42] after a two-millimeter excision in adult male rats (Sprague-Dawley) as of the 70th day describe a FI of the paretic limb at ~4.8 BBB points, demonstrating data (fig. 4 A-D) on the deficit of motor function of the hind contralateral limb as of the 30th day. Pertici et al. (2013) [13] in adult male rats (Sprague-Dawley) 14 weeks after a one-millimeter excision found a FI of the paretic limb at 8-9 BBB points. In contrast, Hsieh et al. (2010) [43] 55 days after a one-two-millimeter excision in adult male Wistar rats recorded a FI of the paretic limb at the level of ~11 BBB points, and of the hind contralateral limb at the level of ~15 BBB points, and the next day after the intervention, the function of the hind contralateral limb was described at the level of ~3 BBB points. Ke et al. (2022) [44] 4 weeks after an approximately two-millimeter excision in

six-week-old male Sprague-Dawley rats detected a FI of the hind limbs at the level of ~15 BBB points.

According to our early observations [45], lateral spinal cord hemisection in male rats with the procedure for verifying its completeness is accompanied by a profound persistent deficit in motor function of the paretic limb – in young animals at the level of ~5 BBB points, in adults – ~3 BBB points. In these observations, signs of damage to the contralateral part of the spinal cord were recorded in almost every third case, and signs of peripheral paresis, i.e. caudalized spinal cord injury or more caudal spread of secondary alteration, were recorded in almost every fifth case [23], which indicates significant injury to the areas of the spinal cord adjacent to the hemisection zone. By the way, Zhang et al. (2019) [46] 4 weeks after modeling a lateral half-section of the spinal cord in adult male rats (Sprague-Dawley line) with similar intraoperative pathomorphological consequences (Fig. 1 c), describe a FI of the paretic limb of ~8 BBB points, without revealing the condition of the contralateral hind limb. More careful lateral hemisection in young animals, without significant trauma to the butt ends of the transected half of the spinal cord, according to our data, is accompanied by spontaneous restoration of motor function of the paretic limb up to ~10 BBB points [14, 23], one-millimeter excision of the lateral half of the spinal cord in young animals (SCIj group) leads to a deficit of motor function of the paretic limb at the level of ~1 BBB point, and in adult animals (SCI group) – to a deficit at the level of ~7 BBB points, without signs of impaired motor function of the contralateral limb.

In our opinion, the differences between the data of several of our experimental series [14, 23, 45], as well as between the experimental data of other authors, can, among other factors, be associated with the hemisection technique, in particular, with injury to adjacent areas of the spinal cord and the rostrocaudal and translateral spread of post-traumatic inflammation, which makes it difficult to involve contralateral and bilaterally distributed interneurons of the spinal cord in the formation of supraspinal reinnervation pathways of the paretic limb motoneurons “bypassing” the epicenter of the injury. This interpretation is consistent with another observation—a significant difference in the results of the autogenous repair process after a careful one-millimeter excision of the lateral half of the spinal cord in young (SCIj group) and adult (SCI group) animals. A possible explanation for this difference may be the small (less than 1 mm) rostrocaudal distribution of the axonal and dendritic apparatus of

most of those interneurons of the contralateral part of the spinal cord of the young rat, through which the alternative supraspinal innervation pathway is established. Under these conditions, implantation of pHPMA-hydrogel (apparently, precisely as a matrix for axon growth) has a significant positive effect on the restoration of motor function (HGj group [14]). Since significant postnatal neurogenesis in the mammalian spinal cord is most likely absent, the increase in the size of this part of the nervous system during the animal's maturation is accompanied by an increase in the length of the processes of neurons – participants in the supraspinal innervation pathways of motor neurons. Under such conditions, the zone of a one-millimeter defect of the lateral half of the spinal cord in adult animals, unlike young ones, can be covered by the rostrocaudal spread of the processes of many interneurons of the contralateral part, with the participation of which an alternative path of supraspinal innervation of caudal motor neurons will be established. Within this hypothesis, if the primary or secondary damage at the level of spinal cord unilateral injury spreads contralaterally, the effectiveness of such a mechanism will be significantly reduced due to the damage to the corresponding interneurons of the contralateral part.

Also, from the point of view of the same hypothesis, in the case of spinal cord lateral hemisection in young animals (see [14]), or one-millimeter spinal cord lateral hemi-excision in adult animals (SCI group), the role of the pHPMA-hydrogel in restoration of motor function is insignificant (see [14, 23], as well as the HG group in this work), since the establishment of an alternative pathway with the participation of contralateral interneurons is likely faster and more extensive than the growth of injured fibers through the pHPMA-hydrogel. However, in the case of a rough spinal cord lateral hemisection in adult animals (see [45; 47, p. 136-138]), the pHPMA-hydrogel implanted immediately after the injury may limit secondary damage to the spinal cord substance, increase survival of the opposite part interneurons population and therefore increases motor function restoration [47, p. 136-138].

In general, the participation of propriospinal interneurons in establishing connections with motor neurons of the paretic limb after lateral hemisection of the spinal cord is quite well known [28-30], however, the nature, diversity and functions of this neuronal population, despite long-term study [49] remain fragmentary [49, 50], not enough to confirm or refute our interpretation of the results proposed above. However, the literature also describes cases

of significant recovery of the ipsilateral paretic limb motor function after adult rat lateral spinal cord hemisection in the lower thoracic region with morphological signs of paramedian contralateral damage [36], or with signs of significant motor deficit of the contralateral hind limb [37, 39].

Study limitations

The methodology of this study has a number of limitations. First of all, the differences found between the results of the recovery process in young and adult animals may be associated with genetic characteristics and differences in the maintenance and nutrition of both groups of animals in two different institutions [23]. For example, differences of ~2 points on the BBB scale have been described between the results of one month regeneration in adult rats of different stocks after unilateral spinal cord injury [35]. Second, the data obtained using the BBB scale after unilateral spinal cord injury should be evaluated with caution in the range of motor function values above 8 points [23]. Also, the lack of consensus among numerous experimental data on the results of the recovery process after unilateral spinal cord injury in rats [13, 14, 23, 35-46], in our opinion, indicates the significant importance of certain, currently unexplained surgical features of modeling this type of injury, which could also be reflected in the differences in the results of the two experimental series discussed in this article. At the same time, the lack of classical blinding and randomization in this work, in our opinion, did not have a significant impact on the reliability of the data obtained, since the result of the experiment turned out to be opposite to our research hypothesis. Finally, our assumption regarding the role of propriospinal neurons of the contralateral spinal cord part, although contextual to the classical ideas about the mechanisms of supraspinal reinnervation of paretic limbs motor neurons after SCI [26, 28-

30], requires complex verification involving modern neurophysiological studies on living spinal cord preparations, viral tracing of neuronal pathways, and optogenetic confirmation of their participation in the motor function. Therefore, our data, obtained in this study, require further careful verification.

Conclusions

1. Despite the fact that in young rats, a one-millimeter defect in the lateral half of the spinal cord is accompanied by a profound permanent deficit in the motor function of the paretic limb, in adult animals, after such an injury, the motor function of the paretic limb recovers quite quickly to ~30% of its normal level.

2. In contrast to the significant positive effect of pHPMA-hydrogel implantation on the motor function restoration after a one-millimeter excision of the spinal cord lateral half in young rats, the role of pHPMA-hydrogel in adult animals under similar conditions is not significant.

3. Spasticity of the paretic limb is minimal in adult animals with or without pHPMA-hydrogel implantation, and also minimal in young animals with pHPMA-hydrogel implantation; only young animals without pHPMA-hydrogel implantation exhibit maximal spasticity.

4. There is generally a negative correlation between motor function and spasticity after 1-mm excision of the spinal cord lateral half.

Acknowledgment:

We are grateful to Ziya Melikov for his work on the statistical processing of the digital data presented in this article and the preparation of illustrations. We also thank the management of the State Institution “Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, as well as the head of the experimental animal clinic, Volodymyr R. Vorobyov, for the opportunity to perform part of the experimental studies covered in this work.

Funding. This research received no external funding.

Conflict of Interest. The authors declare that they have no financial, academic, or personal conflicts of interest related to the publication of this article.

Consent to publication. All authors consented to the publication of this manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Ethical Approval Statement. Approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research of the Bogomolets National Medical University (Protocol No. 114, dated 10.10.2018, and No. 172, dated 22.06.2023).

AI Statement. No AI tools were used in the preparation of this manuscript.

Author Contributions (CRediT). Conceptualization – Volodymyr Medvediev; Victor Sahaidak. Methodology – Volodymyr Medvediev; Victor Sahaidak. Software – not applicable. Validation – Volodymyr Medvediev. Formal Analysis – Volodymyr Medvediev; Victor Sahaidak. Investigation – Victor Sahaidak. Resources – not applicable. Data Curation – Volodymyr Medvediev; Victor Sahaidak. Writing – Original Draft – Volodymyr Medvediev. Writing – Review & Editing – Volodymyr Medvediev. Visualization – Volodymyr Medvediev. Supervision – Volodymyr Medvediev. Project Administration – Volodymyr Medvediev. Funding Acquisition – not applicable

 References

1. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators (2019). Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Neurol.* 18(1):56-87. doi:10.1016/S1474-4422(18)30415-0.
2. Furlan JC, Gulasingam S, Craven BC. Epidemiology of war-related spinal cord injury among combatants: a systematic review. *Global Spine J.* 2019;9(5):545-58. doi:10.1177/2192568218776914.
3. Kumar R, Lim J, Mekary RA, Rattani A, Dewan MC, Sharif SY, et al. Traumatic spinal injury: global epidemiology and worldwide volume. *World Neurosurg.* 2018;113:e345-e363. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.033.
4. Cardile D, Calderone A, De Luca R, Corallo F, Quartarone A, Calabrò RS. The quality of life in patients with spinal cord injury: assessment and rehabilitation. *J Clin Med.* 2024;13(6):1820. doi: 10.3390/jcm13061820.
5. Johansson E, Koskinen E, Helminen M, Vainionpää A, Luoto TM. Mortality and causes of death of traumatic spinal cord injury in Finland. *Spinal Cord.* 2025;63(1):24-30. doi: 10.1038/s41393-024-01047-9.
6. Eli I, Lerner DP, Ghogawala Z. Acute traumatic spinal cord injury. *Neurol Clin.* 2021;39(2):471-88. doi:10.1016/j.ncl.2021.02.004.
7. Izzy S. Traumatic spinal cord injury. *Continuum (Minneapolis, Minn.).* 2024;30(1):53-72. doi:10.1212/CON.0000000000001392.
8. Dodd W, Motwani K, Small C, Pierre K, Patel D, Malnik S, et al. Spinal cord injury and neurogenic lower urinary tract dysfunction: what do we know and where are we going? *J Mens Health.* 2022;18(1):24. doi: 10.31083/j.jomh1801024.
9. Levasseur A, Mac-Thiong JM, Richard-Denis A. Are early clinical manifestations of spasticity associated with long-term functional outcome following spinal cord injury? A retrospective study. *Spinal Cord.* 2021;59(8):910-916. doi: 10.1038/s41393-021-00661-1.
10. Felix ER, Cardenas DD, Bryce TN, Charlifue S, Lee TK, MacIntyre B, et al. Prevalence and impact of neuropathic and nonneuropathic pain in chronic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103(4):729-37.
11. Hu X, Xu W, Ren Y, Wang Z, He X, Huang R, et al. Spinal cord injury: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):245. doi: 10.1038/s41392-023-01477-6.
12. Woerly S, Doan VD, Sosa N, de Vellis J, Espinosa A. Reconstruction of the transected cat spinal cord following NeuroGel implantation: axonal tracing, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Int J Dev Neurosci.* 2001;19(1):63-83. doi: 10.1016/s0736-5748(00)00064-2.
13. Pertici V, Amendola J, Laurin J, Gigmes D, Madaschi L, Carelli S, et al. The use of poly(N-[2-hydroxypropyl]-methacrylamide) hydrogel to repair a T10 spinal cord hemisection in rat: a behavioural, electrophysiological and anatomical examination. *ASN Neuro.* 2013;5(2):149-66. doi: 10.1042/AN20120082.
14. Abdallah I, Medvediev V, Draguntsova N, Voitenko N, Tsybaliuk V. Dependence of the restorative effect of Macroporous poly(N-[2-Hydroxypropyl]-methacrylamide) hydrogel on the severity of experimental lacerative spinal cord injury. *USMJY.* 2021;127(4):8-21. doi: 10.32345/USMJY.127(4).2021.8-21.
15. Rybachuk O, Savytska N, Pinet É, Yaminsky Y, Medvediev V. Heterogeneous pHPMA hydrogel promotes neuronal differentiation of bone marrow derived stromal cells in vitro and in vivo. *Biomed Mater.* 2023;18(1). doi: 10.1088/1748-605X/acadc3.
16. Rybachuk O, Nesterenko Y, Pinet É, Medvediev V, Yaminsky Y, Tsybaliuk V. Neuronal differentiation and inhibition of glial differentiation of murine neural stem cells by pHPMA hydrogel for the repair of injured spinal cord. *Exp Neurol.* 2023;368:114497. doi: 10.1016/j.expneurol.2023.114497.
17. Blight AR. Cellular morphology of chronic spinal cord injury in the cat: analysis of myelinated axons by line-sampling. *Neuroscience.* 1983;10(2):521-43. doi: 10.1016/0306-4522(83)90150-1.
18. Raineteau O, Schwab ME. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(4):263-73. doi: 10.1038/35067570.
19. Mattucci S, Speidel J, Liu J, Kwon BK, Tetzlaff W, Oxland TR. Basic biomechanics of spinal cord injury - how injuries happen in people and how animal models have informed our understanding. *Clin Biomech (Bristol).* 2019;64:58-68. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2018.03.020.
20. Guijarro-Belmar A, Varone A, Baltzer MR, Kataria S, Tanriver-Ayder E, Watzlawick R, et al. Effectiveness of biomaterial-based combination strategies for spinal cord repair - a systematic review and meta-analysis of preclinical literature. *Spinal Cord.* 2022;60(12):1041-9. doi: 10.1038/s41393-022-00811-z.
21. Fouad K, Popovich PG, Kopp MA, Schwab JM. The neuroanatomical-functional paradox in spinal cord injury. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(1):53-62. doi: 10.1038/s41582-020-00436-x.
22. Blesch A, Tuszynski MH. Spinal cord injury: plasticity, regeneration and the challenge of translational drug development. *Trends Neurosci.* 2009;32(1):41-7. doi: 10.1016/j.tins.2008.09.008.
23. Medvediev VV, Abdallah IM, Draguntsova NG, Savosko SI, Vaslovych VV, Tsybaliuk VI, et al. Model of spinal cord lateral hemi-excision at the lower thoracic level for the tasks of reconstructive and experimental neurosurgery. *Ukr Neurosurg J.* 2021;27(3):33-5. doi: 10.25305/unj.234154.
24. Wieters F, Weiss Lucas C, Gruhn M, Büschges A, Fink GR, Aswendt M. Introduction to spasticity and related mouse models. *Exp Neurol.* 2021;335:113491. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113491.

25. Krotov V, Medvediev V, Abdallah I, Bozhenko A, Tatarchuk M, Ishchenko Y, et al. Phenotypes of motor deficit and pain after experimental spinal cord injury. *Bioengineering*. 2022; 9(6):262. doi: 10.3390/bioengineering9060262.
26. Brown AR, Martinez M. From cortex to cord: motor circuit plasticity after spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2019;14(12):2054-62. doi: 10.4103/1673-5374.262572.
27. Calderone A, Cardile D, De Luca R, Quartarone A, Corallo F, Calabrò RS. Brain plasticity in patients with spinal cord injuries: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2224. doi: 10.3390/ijms25042224.
28. Filli L, Schwab ME. Structural and functional reorganization of propriospinal connections promotes functional recovery after spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2015;10(4):509-13. doi: 10.4103/1673-5374.155425.
29. Laliberte AM, Goltash S, Lalonde NR, Bui TV. Propriospinal neurons: essential elements of locomotor control in the intact and possibly the injured spinal cord. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:512. doi: 10.3389/fncel.2019.00512.
30. Cheng J, Guan NN. A fresh look at propriospinal interneurons plasticity and intraspinal circuits remodeling after spinal cord injury. *IBRO Neurosci Rep*. 2023;14:441-6. doi: 10.1016/j.ibneur.2023.04.001.
31. Nishio T, Fujiwara H, Kanno I. Immediate elimination of injured white matter tissue achieves a rapid axonal growth across the severed spinal cord in adult rats. *Neurosci Res*. 2018;131:19-29. doi: 10.1016/j.neures.2017.10.011.
32. Belegu V, Oudega M, Gary DS, McDonald JW. Restoring function after spinal cord injury: promoting spontaneous regeneration with stem cells and activity-based therapies. *Neurosurg Clin N Am*. 2007;18(1):143-68, xi. doi: 10.1016/j.nec.2006.10.012.
33. Steeves JD. Bench to bedside: challenges of clinical translation. *Prog Brain Res*. 2015;218:227-39. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.12.008.
34. Khorasanizadeh M, Yousefifard M, Eskian M, Lu Y, Chalangari M, Harrop JS, et al. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*. 2019;30(5):683-99. doi: 10.3171/2018.10.SPINE18802.
35. Mills CD, Hains BC, Johnson KM, Hulsebosch CE. Strain and model differences in behavioral outcomes after spinal cord injury in rat. *J Neurotrauma*. 2001;18(8):743-56. doi: 10.1089/089771501316919111.
36. Webb AA, Muir GD. Compensatory locomotor adjustments of rats with cervical or thoracic spinal cord hemisections. *J Neurotrauma*. 2002;19(2):239-56. doi: 10.1089/08977150252806983.
37. Arvanian VL, Schnell L, Lou L, Golshani R, Hunanyan A, Ghosh A, et al. Chronic spinal hemisection in rats induces a progressive decline in transmission in uninjured fibers to motoneurons. *Exp Neurol*. 2009;216(2):471-80. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.01.004.
38. Zhao YY, Yuan Y, Chen Y, Jiang L, Liao RJ, Wang L, et al. Histamine promotes locomotion recovery after spinal cord hemisection via inhibiting astrocytic scar formation. *CNS Neurosci Ther*. 2015;21(5):454-62. doi: 10.1111/cns.12379.
39. Li LS, Yu H, Raynald R, Wang XD, Dai GH, Cheng HB, et al. Anatomical mechanism of spontaneous recovery in regions caudal to thoracic spinal cord injury lesions in rats. *PeerJ*. 2017;5:e2865. doi: 10.7717/peerj.2865.
40. Majczyński H, Sławińska U. Locomotor recovery after thoracic spinal cord lesions in cats, rats and humans. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2007;67(3):235-57. doi: 10.55782/ane-2007-1651.
41. Jian R, Yixu Y, Sheyu L, Jianhong S, Yaohua Y, Xing S, et al. Repair of spinal cord injury by chitosan scaffold with glioma ECM and SB216763 implantation in adult rats. *J Biomed Mater Res A*. 2015;103(10):3259-72. doi: 10.1002/jbm.a.35466.
42. Zhang Q, Yan S, You R, Kaplan DL, Liu Y, Qu J, et al. Multichannel silk protein/laminin grafts for spinal cord injury repair. *J Biomed Mater Res A*. 2016;104(12):3045-57. doi: 10.1002/jbm.a.35851.
43. Hsieh TH, Tsai JY, Wu YN, Hwang IS, Chen TI, Chen JJ. Time course quantification of spastic hypertonia following spinal hemisection in rats. *Neuroscience*. 2010;167(1):185-98. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.064.
44. Ke H, Yang H, Zhao Y, Li T, Xin D, Gai C, et al. 3D gelatin microsphere scaffolds promote functional recovery after spinal cord hemisection in rats. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10(3):e2204528. doi: 10.1002/advs.202204528.
45. Tsymbaliuk V, Medvediev V, Semenova V, Grydina N, Senchyk Y, Velychko O, et al. The model of lateral spinal cord hemisection. Part I. The technical, pathomorphological, clinical and experimental peculiarities. *Ukr Neurosurg J*. 2016;(2):18-27. doi: 10.25305/unj.72605.
46. Zhang L, Zhuang X, Chen Y, Xia H. Intravenous transplantation of olfactory bulb ensheathing cells for a spinal cord hemisection injury rat model. *Cell Transplant*. 2019;28(12):1585-602. doi: 10.1177/0963689719883842.
47. Tsymbalyuk V, Medvediev V. *Lyudyna i yiyi mozok [Man and his Brain]* (in 3 vols.). 2nd ed. Vinnytsia: Nova Knyga; 2023. Vol. 1, 432 p. [In Ukrainian].
48. Kostyuk PG, Vasilenko DA. Spinal interneurons. *Annu Rev Physiol*. 1979;41:115-26. doi: 10.1146/annurev.ph.41.030179.000555.
49. Zholudeva LV, Abaira VE, Satkunendrarajah K, McDevitt TC, Goulding MD, Magnuson DSK, et al. Spinal Interneurons as Gatekeepers to Neuroplasticity after Injury or Disease. *J Neurosci*. 2021;41(5):845-54. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1654-20.2020.
50. Sengupta M, Bagnall MW. Spinal interneurons: diversity and connectivity in motor control. *Annu Rev Neurosci*. 2023;46:79-99. doi: 10.1146/annurev-neuro-083122-025325.

рНРМА-гідрогель не покращує інтенсивне автогенне відновлення рухової функції після висічення бічного фрагменту спинного мозку у дорослого щура

Віктор Сагайдак, Володимир Медведєв

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Corresponding author:

Volodymyr Medvediev

E-mail: vavo2010@gmail.com

Анотація: травма спинного мозку (ТСМ) є видом ушкодження з високою поширеністю, смертністю та рівнем інвалідації. Одним із підходів у реабілітації при ТСМ є створення умов для регенеративного росту аксонів через зону ушкодження за допомогою тканинних каркасів, зокрема рНРМА-гідрогелю (рНРМА – полі(N-[2-гідроксипропіл] метакриламід)). Оцінка ефективності такого підходу можлива лише в моделях перерізу спинного мозку з високою відтворюваністю. Метою цієї роботи було визначити вплив негайної імплантації рНРМА-гідрогелю в епіцентр однобічного дефекту спинного мозку довжиною 1 мм у дорослого щура на рухову функцію паретичної кінцівки у порівнянні з ефективністю аналогічного втручання у молодих тварин. Дослідження проведено на білих безпородних дорослих самцях щурів (3–4 місяці). Для порівняльного аналізу використано результати, отримані на молодих тваринах в іншій установі та раніше опубліковані в інших роботах. В обох випадках виконували висічення латеральної половини спинного мозку на рівні нижнього грудного/верхнього поперекового відділу довжиною 1 мм з негайним заповненням дефекту фрагментом рНРМА-гідрогелю. Протягом 5 місяців після втручання рухова функція паретичної кінцівки у дорослих тварин досягала приблизно третини від норми як при імплантації рНРМА-гідрогелю, так і без неї. Спастичність паретичної кінцівки у дорослих тварин була мінімальною незалежно від імплантації гідрогелю. Загалом спостерігалася негативна кореляція між рівнем рухової функції та спастичністю. Отримані дані свідчать, що імплантація рНРМА-гідрогелю в однобічний дефект спинного мозку довжиною 1 мм, на відміну від молодих тварин, не має суттєвого впливу на відновлення у дорослих тварин. На основі порівняльного аналізу результатів у молодих і дорослих тварин висунуто гіпотезу, що відновлення рухової функції паретичної кінцівки після однобічної ТСМ може відбуватися за участю інтернейронів/пропріоспінальних нейронів контралатеральної частини ушкодженого спинного мозку з обмеженою ретрокаудальною протяжністю аксонів і дендритів.

Ключові слова: травма спинного мозку, задня кінцівка, парез, м'язова спастичність, регенерація спинного мозку, гідрогелі.



Copyright: © 2026 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Restoration of Blood Pressure Control Through Management of Obstructive Sleep Apnea and Optimization of Testosterone Therapy in a Patient with Hypergonadotropic Hypogonadism

UDC:616.1:612.4:616-03:616.6:615.2

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.1\(160\).2026.62-69](https://doi.org/10.32345/USMJ.1(160).2026.62-69)

Received: January 06, 2026

Accepted: March 13, 2026

Published online: March 31, 2026

Anastasiia Shkvarok-Lisovenko, Yaroslava Korost

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ORCID:

Anastasiia Shkvarok-Lisovenko: [0000-0002-8308-7206](https://orcid.org/0000-0002-8308-7206)

Yaroslava Korost: [0000-0003-0992-6515](https://orcid.org/0000-0003-0992-6515)

Corresponding author:

Anastasiia Shkvarok-Lisovenko

E-mail: shkvarok@nmu.ua

Abstract: primary hypergonadotropic hypogonadism is an uncommon endocrine disorder resulting from primary testicular failure with preserved hypothalamic–pituitary regulation and requiring lifelong testosterone replacement therapy. In adult patients, this condition is frequently complicated by severe metabolic and cardiovascular disorders, particularly morbid obesity, arterial hypertension, and insulin resistance. The coexistence of these conditions significantly complicates both diagnostic evaluation and long-term therapeutic decision-making, especially when standard hormone replacement strategies fail to achieve stable biochemical and clinical control. To demonstrate the clinical significance of identifying and treating comorbid obstructive sleep apnea (OSA) syndrome as a prerequisite for effective testosterone replacement therapy and blood pressure control in a patient with hypergonadotropic hypogonadism and severe cardiometabolic comorbidities. A detailed clinical, laboratory, instrumental and follow-up assessment of a male patient with long-standing hypergonadotropic hypogonadism was performed, including endocrine, cardiological, and somnological evaluation. Therapeutic interventions and their outcomes were analyzed within a multidisciplinary management framework. We report the case of a 40-year-old male with a childhood diagnosis of primary hypergonadotropic hypogonadism who had been receiving long-term testosterone undecanoate therapy. Over time, the patient developed progressive morbid obesity (body mass index exceeding 50 kg/m²) accompanied by metabolic disturbances, which prevented sustained normalization of serum testosterone levels despite ongoing treatment. He presented with recurrent severe headaches, dizziness, transient visual impairment, tremor, and two episodes of short-term loss of consciousness. Clinical examination revealed persistent arterial hypertension with blood pressure values reaching 170/105 mmHg, corresponding to grade II hypertension and very high cardiovascular risk. Conventional antihypertensive therapy failed to achieve adequate blood pressure control. Extended diagnostic evaluation identified previously undiagnosed OSA, recognized as an independent contributor to hypertension and a relative contraindication to intensification of testosterone therapy. Initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy resulted in marked clinical improvement and enabled safe reassessment of testosterone replacement. Subsequent reduction of testosterone undecanoate injection intervals combined with adjunctive aromatase inhibitor therapy led to stable normalization of serum testosterone concentrations. This hormonal correction was associated with sustained blood pressure control below 130/85 mmHg without escalation of antihypertensive treatment and

How to cite this article: Shkvarok-Lisovenko A, Korost Y. Restoration of blood pressure control through management of obstructive sleep apnea and optimization of testosterone therapy in a patient with hypergonadotropic hypogonadism: a case report. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):62-69. doi:10.32345/USMJ.1(160).2026.62-69

complete resolution of neurological symptoms. The achieved clinical stability persisted throughout follow-up. This clinical case highlights the complex and often underestimated interplay between hypergonadotropic hypogonadism, morbid obesity, OSA and arterial hypertension. It underscores the importance of a stepwise, pathophysiology-driven diagnostic approach, in which recognition and treatment of sleep-disordered breathing represent a critical prerequisite for the safe and effective optimization of testosterone replacement therapy. The case further emphasizes the necessity of a coordinated multidisciplinary strategy involving family physicians, endocrinologists, cardiologists, somnologists and andrologists to achieve sustainable clinical outcomes in patients with combined endocrine and cardiovascular comorbidities.

Key words: [Hypergonadotropic Hypogonadism](#), [Hypertension](#), [Obesity](#), [Obstructive Sleep Apnea](#)

Introduction

Hypergonadotropic hypogonadism (HH) is a pathological condition characterized by impaired gonadal function in the presence of preserved activity of the hypothalamic-pituitary axis; in primary male hypogonadism, testicular dysfunction leads to insufficient testosterone production and compensatory pituitary hyperstimulation, while clinical manifestations include infertility, delayed or impaired sexual development, decreased libido, and other systemic symptoms [1, 2]. Reduced testosterone levels are closely associated with obesity, which is frequently observed in patients with HH; in men with a body mass index exceeding 35–40 kg/m², total and free testosterone levels are reduced by more than 50% compared with lean individuals, and testosterone deficiency itself is associated with decreased libido, sexual dysfunction, fatigue, reduced physical strength, depressive symptoms, and cognitive impairment, despite the relative rarity of this condition and the insufficient investigation of its metabolic and cardiovascular consequences [3, 4]. Accumulating evidence suggests that testosterone replacement therapy, including testosterone undecanoate, may contribute to improved blood pressure control in patients with HH and arterial hypertension, and that long-term testosterone therapy improves hemodynamic parameters, likely through enhanced vascular elasticity, reduced insulin resistance, attenuation of visceral adiposity, and suppression of systemic inflammation – key mechanisms in the pathogenesis of arterial hypertension [5, 6, 7].

Aim

To demonstrate the importance of a stepwise, multidisciplinary approach to restoring blood pressure control in a patient with hypergonadotropic hypogonadism by optimizing testosterone replacement therapy following the diagnosis and treatment of OSA through a clinical case.

Materials and methods

A detailed clinical case analysis was performed, including longitudinal assessment of hormonal, metabolic, cardiovascular, and instrumental parameters

in a patient with hypergonadotropic hypogonadism, arterial hypertension, obesity, and OSA during staged therapeutic interventions. Overnight cardio-respiratory monitoring confirmed OSA.

Case Presentation

A 40-year-old man from Ukraine who had been diagnosed in childhood with hypergonadotropic hypogonadism sought care from his family physician because of recurring headaches. These headaches were accompanied by dizziness, disturbances of the visual fields, memory difficulties and tremor of the left hand with sensory complaints. The neurological symptoms were most noticeable when the headache reached its maximum intensity. Over the previous month the patient had also experienced two brief episodes of loss of consciousness. He reported no history of smoking, alcohol use or illicit drug consumption. During the two months leading up to the consultation headache episodes occurred as often as four times per week and the patient subjectively linked their onset to abrupt weather changes during the summer period. For several years he had been on continuous testosterone replacement therapy administered as intramuscular testosterone undecanoate (1000 mg/4 mL). The treatment regimen began with two injections given one month apart followed by maintenance injections every 12 weeks. Klinefelter syndrome had previously been ruled out as a potential cause of his condition. The most recent hormonal assessment was performed in June 2025 (Table 1), approximately six weeks before presentation and coincided with his scheduled testosterone injection. At the start of testosterone therapy in 2020 the patient's body weight was 152 kg with a total testosterone level of 4.86 nmol/L and a leptin concentration of 13.69 ng/mL. Routine instrumental evaluations were carried out in line with andrological guidelines including a scrotal ultrasound performed in July 2025 (Figure 1). Ultrasonography demonstrated markedly reduced testicular volumes while intratesticular blood flow remained preserved. Both testes showed a heterogeneous echotexture caused by numerous small hyperechoic foci consistent with testicular microlithiasis. No focal

Table 1. Laboratory parameters of the patient in June 2025

Diagnostic Caption	Result	Reference Range
Luteinizing hormone (mIU/mL)	10.8	0.8-7.6
Thyroid-stimulating hormone (μIU/mL)	0.81	0.4-4.0
Follicle-stimulating hormone (mIU/mL)	25.0	0.7-11.1
Prolactin (μIU/mL)	8.10	1.9-25.0
Estradiol (pg/mL)	20	7.63-56.0
Leptin (ng/mL)	16.46	2.05-5.63
Total testosterone (nmol/L)	13.86	15-50

lesions, hydrocele or varicocele were detected. Color Doppler assessment revealed no venous reflux during the Valsalva maneuver.

At the time of presentation in August 2025 the patient was found to have persistently elevated blood pressure measuring 160/100 mmHg. Heart rate was 80 beats per minute and peripheral oxygen saturation remained within normal limits. His body weight had increased to 181 kg at a height of 187 cm corresponding to a BMI of 51.8 kg/m². During the visit he received a single oral dose of captopril 25 mg in combination with hydrochlorothiazide 12.5 mg which led to a decrease in blood pressure to 130/80 mmHg by the end of the consultation. The

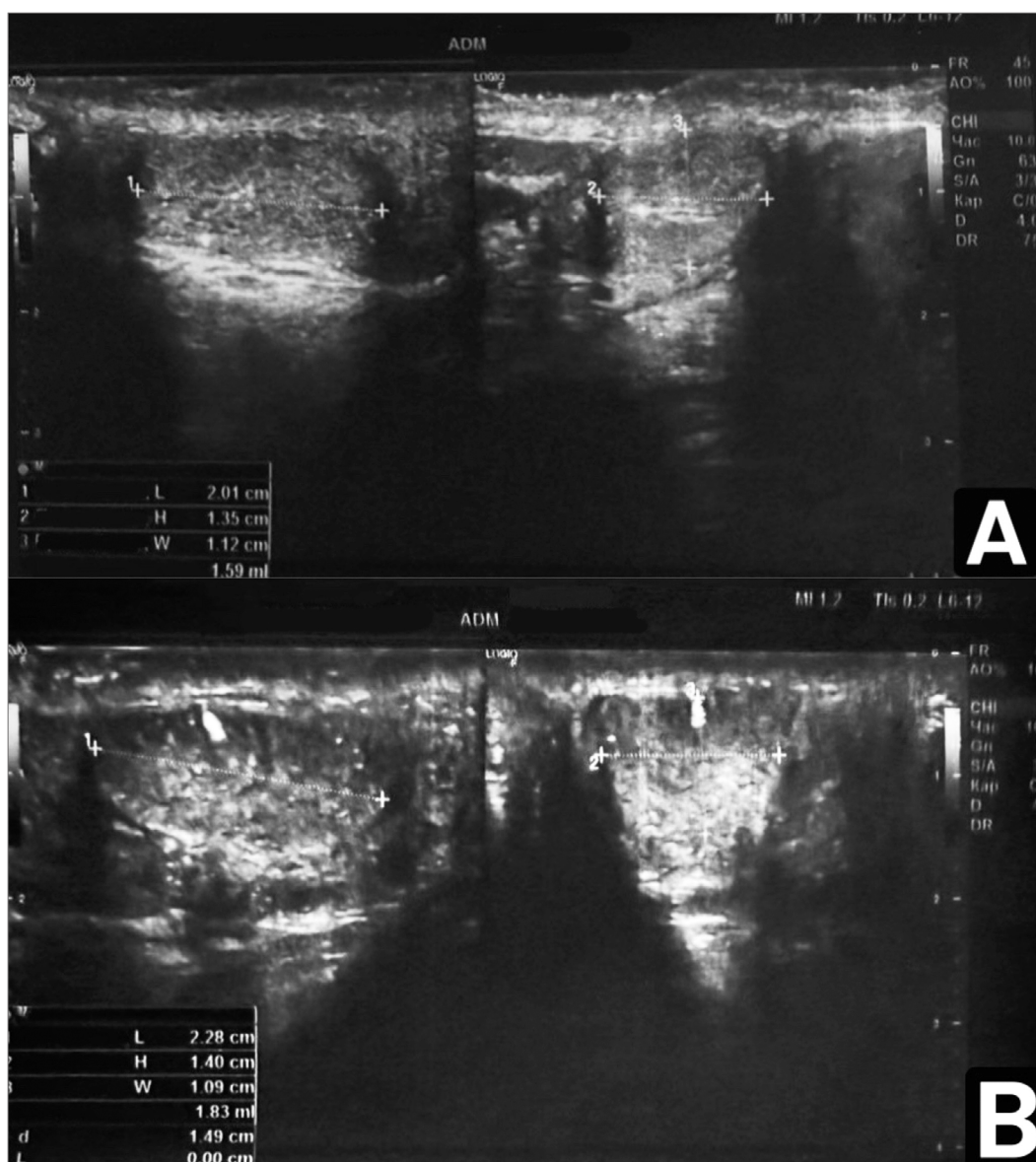


Figure 1: Scrotal ultrasound demonstrating bilateral testicular hypoplasia and testicular microlithiasis.

A. Right testis showing markedly reduced volume with heterogeneous echotexture due to multiple punctate hyperechoic foci consistent with testicular microlithiasis and preserved intratesticular blood flow.

B. Left testis demonstrating similar findings, including reduced volume, heterogeneous echotexture with punctate hyperechoic foci and preserved vascularity.

involuntary movements of the hand noted previously resolved following blood pressure normalization. To rule out secondary neurological causes including focal epilepsy or intracranial tumors the patient was referred for inpatient neurological assessment. In September 2025 he was admitted to the neurology department. MRI of the brain and spinal cord was planned but technical constraints related to excessive body weight allowed imaging of the brain and cervical spine only (Figure 2). MRI findings included multiple small areas of altered signal intensity within the cerebral white matter consistent with cerebral microangiopathy (Fazekas grade I-II). No signs of intracranial neoplasms, acute ischemic changes, hemorrhage or demyelinating disease were identified and the McDonald 2024 criteria for multiple sclerosis were not fulfilled [8].

Given repeated blood pressure elevations up to 170/105 mmHg a cardiology consultation was obtained. Comprehensive laboratory testing was

performed including lipid profile, glucose, glycated hemoglobin, testosterone, adrenocorticotrophic hormone and vitamin D levels (Table 2). Based on the overall findings the patient was diagnosed with grade II arterial hypertension, stage 2, associated with a very high cardiovascular risk. Overnight cardiorespiratory monitoring confirmed OSA with a clinically significant frequency of respiratory events (apnea-hypopnea index (AHI) >15 events/hour), corresponding to at least moderate OSA. Intermittent oxygen desaturations were recorded, with nadir oxygen saturation below 90%, consistent with clinically relevant nocturnal hypoxemia. Vitamin D deficiency was also identified.

After hospital discharge the family physician formulated a comprehensive and stepwise management plan. The diagnostic and therapeutic approach began with consultation by a somnologist and assessment for continuous positive airway pressure (CPAP) therapy since untreated OSA is

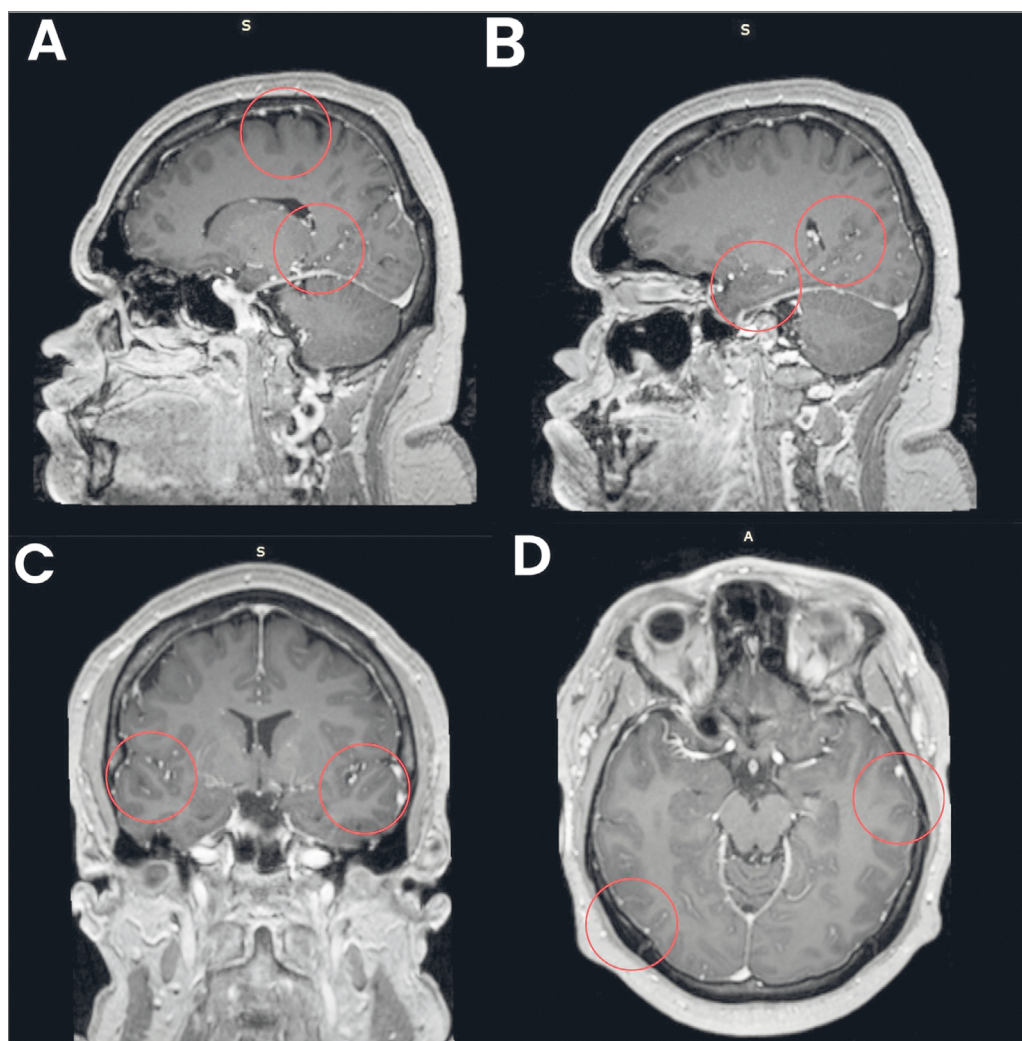


Figure 2: Brain magnetic resonance imaging demonstrating cerebral white matter changes of vascular origin.

Sagittal (A, B), frontal (C), and axial (D) MRI sequences show multiple small hyperintense foci within the cerebral white matter (red circles), consistent with chronic microangiopathic changes (Fazekas grade I-II) [8].

Table 2: Laboratory parameters during hospitalization in September 2025

Diagnostic Caption	Result	Reference Range
Total cholesterol (mmol/L)	4.5	< 5.0
Low-density lipoprotein cholesterol (mmol/L)	2.8	< 3.0
High-density lipoprotein cholesterol (mmol/L)	1.0	> 1.0
Triglycerides (mmol/L)	1.6	< 1.7
Atherogenic index	3.5	2-3
Glucose (mmol/L)	6.1	4.0-5.5
Adrenocorticotrophic hormone (pg/mL)	22.5	6-58
Total testosterone (nmol/L)	13.3	15-50
Total vitamin D (ng/mL)	18.66	30-70

considered a relative contraindication to testosterone replacement therapy according to clinical guidelines, due to the potential risk of worsening respiratory events and erythrocytosis. Correction of this sleep-related breathing disorder was therefore prioritized as an essential prerequisite before addressing testosterone deficiency which in turn was necessary for effective blood pressure control. Antihypertensive treatment was initiated with azilsartan medoxomil 40 mg and felodipine 2.5 mg administered once daily along with vitamin D3 supplementation at a dose of 5600 IU per day for three months. The patient was referred for further evaluation by a somnologist and an andrologist. Management of OSA remained the primary focus. CPAP therapy was delivered using an auto-adjusting device with pressure range applied in moderate-to-severe OSA (approximately 8-14 cm H₂O). Clinical follow-up indicated satisfactory adherence (≥4 hours per night on most nights).

Following improvement in sleep quality and stabilization of respiratory parameters reassessment of testosterone replacement therapy was undertaken. Because testosterone levels remained subtherapeutic with the prior dosing schedule the injection interval for testosterone undecanoate was shortened to nine weeks. In addition anastrozole 0.5 mg twice weekly was introduced. Over the subsequent three months total testosterone concentrations increased to 17 nmol/L and blood pressure stabilized below 130/85 mmHg without the need for further adjustments to antihypertensive treatment. Headaches and tremor resolved completely and no recurrence of symptoms was reported through January 2026. During a four-month follow-up period after initiation of CPAP

therapy and adjustment of testosterone replacement, clinical and hemodynamic parameters remained stable.

Discussion

This case illustrates the complex interplay between hypergonadotropic hypogonadism, morbid obesity, arterial hypertension, and OSA. Longstanding primary hypogonadism combined with progressive obesity likely contributed to persistent testosterone deficiency despite ongoing replacement therapy. Obesity exacerbates hypogonadism through increased aromatization of androgens, elevated leptin levels, and insulin resistance, further suppressing endogenous testosterone production [3, 4]. The sequence in which interventions were applied in this case was not arbitrary: it was dictated by the pathophysiology of the conditions and their reciprocal interactions.

First, consultation with a somnologist and addressing the potential need for CPAP therapy was essential. Untreated OSA is not only an independent risk factor for hypertension and cardiovascular morbidity, but also represents a relative contraindication to testosterone replacement therapy (TRT) according to clinical guidelines, due to potential worsening of respiratory events and adverse cardiovascular effects if initiated in the setting of unaddressed sleep-disordered breathing [9]. Without proper management of OSA, initiating testosterone undecanoate could have exacerbated hypoxia, increased hematocrit, and worsened hypertension, undermining both hormonal and cardiovascular outcomes. The absence of ambulatory blood pressure monitoring represents a limitation of this case report and does not allow objective evaluation of nocturnal blood pressure patterns. Although erythrocytosis is a recognized complication of testosterone replacement therapy, hematocrit levels were monitored during follow-up and remained within the reference range throughout treatment optimization. No laboratory evidence of polycythemia was observed in this patient.

Indeed, OSA contributes to a cycle of hormonal dysregulation by disrupting sleep architecture, increasing sympathetic activity, and promoting intermittent hypoxia – all of which impair hypothalamic-pituitary-gonadal axis function and may worsen hypogonadism [9]. This physiological interplay is supported by observational evidence linking OSA severity with reduced testosterone levels in men with obesity. For example, clinical studies have shown that individuals with OSA and obesity often have significantly lower serum testosterone, and that the coexistence of these conditions correlates with

more profound endocrine dysfunction compared to obesity alone [10].

Cases in the literature where this sequence was not observed often report suboptimal or adverse outcomes. Patients initiated on TRT without prior sleep apnea assessment have exhibited exacerbated hypertension, polycythemia, or worsening respiratory function, underscoring the danger of overlooking OSA in the diagnostic workup [9]. These reports reinforce the necessity of screening for and managing sleep-disordered breathing before hormonal interventions in patients with complex metabolic profiles.

Testosterone deficiency has been linked to endothelial dysfunction, increased arterial stiffness, and heightened sympathetic nervous system activity, all of which contribute to the development and persistence of arterial hypertension [1, 2, 11]. OSA represents an independent risk factor for hypertension and a relative contraindication to testosterone therapy when untreated, underscoring the importance of timely diagnosis and management [4, 12]. Only after initiation of CPAP therapy, optimization of testosterone dosing, and stabilization of antihypertensive treatment were target hormonal and blood pressure values achieved. These findings are consistent with previously published

clinical evidence supporting a multidisciplinary approach to managing complex endocrine and cardiovascular comorbidities [5, 6]. Although improvement in serum testosterone levels coincided with stabilization of blood pressure, it is likely that adequate control of obstructive sleep apnea played a central pathophysiological role in restoring blood pressure regulation. Hormonal optimization may have contributed additionally through metabolic and vascular mechanisms; however, a direct causal relationship cannot be definitively established in a single-case observation.

Conclusions

This case underscores that the timely diagnosis and treatment of OSA is not a peripheral consideration but a central component of the therapeutic algorithm in patients with overlapping endocrine and cardiovascular pathologies. Only after stabilizing respiratory function with CPAP can clinicians safely pursue testosterone replacement - facilitating not only normalization of hormonal levels but also more effective control of blood pressure and reduction of long-term cardiovascular risk. Such a sequence aligns with emerging evidence advocating a personalized, stepwise strategy that addresses the most impactful and potentially modifiable risk factors first.

Funding. None.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Consent for publication. All authors of the article are acquainted with the final version of the manuscript and have no objections to its publication.

Patient Consent. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Ethics Approval Statement. The case report was reviewed and approved by the Commission on Bioethics and Research Ethics of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, Protocol №203, 23.02.2026.

AI Statement. The authors confirm that no generative artificial intelligence tools were used in the preparation of this manuscript.

Author Contributions (CRediT). Conceptualization – Anastasiia Shkvarok-Lisovenko; Yaroslava Korost. Methodology – Anastasiia Shkvarok-Lisovenko; Yaroslava Korost. Software – Anastasiia Shkvarok-Lisovenko. Validation – Anastasiia Shkvarok-Lisovenko; Yaroslava Korost. Formal Analysis – Anastasiia Shkvarok-Lisovenko; Yaroslava Korost. Investigation – Anastasiia Shkvarok-Lisovenko. Resources – Anastasiia Shkvarok-Lisovenko. Data Curation – Anastasiia Shkvarok-Lisovenko; Yaroslava Korost. Writing – Original Draft Preparation – Anastasiia Shkvarok-Lisovenko. Writing – Review & Editing – Yaroslava Korost. Visualization – Anastasiia Shkvarok-Lisovenko. Supervision – Yaroslava Korost. Project Administration – Anastasiia Shkvarok-Lisovenko; Yaroslava Korost

References:

1. Skrzypiec-Spring M, Zubkiewicz-Kucharska A, Pasińska M, Rabijewski M, Śmigiel R, Szelaż A. Case Report: Hypergonadotropic hypogonadism in an elite athlete with variant in FSH receptor gene - clinical and sports implications of proper diagnosis. *Frontiers in Endocrinology*. 2025;16.
2. La Vignera S, Izzo G, Emerenziani GP, Cannarella R, Condorelli RA, Calogero AE, Aversa A. Male hypogonadism: therapeutic choices and pharmacological management. *Minerva Endocrinologica*. 2020;45(3).
3. Lamm S, Chidakel A, Bansal R. Obesity and Hypogonadism. *Urologic Clinics of North America*. 2016;43(2):239-45.
4. Hackett G, Kirby M, Rees RW, Jones TH, Muneer A, Livingston M, Ossei-Gerning N, David J, Foster J, Kalra PA, Ramachandran S. The British Society for Sexual Medicine Guidelines on Male Adult Testosterone Deficiency, with Statements for Practice. *The World Journal of Men*. 2023;41(3):508.
5. Chasland LC, Green DJ, Schlaich MP, Maiorana AJ, Cooke BR, Cox KL, Naylor LH, Yeap BB. Effects of testosterone treatment, with and without exercise training, on ambulatory blood pressure in middle-aged and older men. *Clinical Endocrinology*. 2021;95(1):176-8.
6. Hackett G, Mann A, Haider A, Haider KS, Desnerck P, König CS, Strange RC, Ramachandran S. Testosterone Replacement Therapy: Effects on Blood Pressure in Hypogonadal Men. *The World Journal of Men*. 2024;42(4):749.
7. Saad F, Haider A, Haider KS, Doros G, Traish A. Improvements of blood pressure, heart rate, and pulse pressure in men with hypogonadism and type 2 diabetes, with and without long-term testosterone therapy. *European Heart Journal*. 2021;420.
8. Montalban X, Lebrun-Fréney C, Oh J, Arrambide G, Moccia M, Pia Amato M, Amezcua L, Banwell B, Bar-Or A, Barkhof F, Butzkueven H, Ciccarelli O, Chataway J, Cohen JA, Comi G, Correale J, Deisenhammer F, Filippi M, Fiol J, Freedman MS, Fujihara K, Granziera C, Green AJ, Hartung H-P, Hellwig K, Kappos L, Kimbrough D, Killestein J, Lublin F, Marignier R, Ann Marrie R, Miller A, Otero-Romero S, Ontaneda D, Ramanathan S, Reich D, Rocca MA, Rovira Àlex, Saidha S, Salter A, Sastre-Garriga J, Saylor D, Solomon AJ, Sormani MP, Stankoff B, Tintore M, Tremlett H, Van der Walt A, Viswanathan S, Wiendl H, Wildemann B, Yamout B, Zaratin P, Calabresi PA, Coetzee T, Thompson AJ. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2025;24(10):850-65.
9. Graziani A, Grande G, Ferlin A. The complex relation between obstructive sleep apnoea syndrome, hypogonadism and testosterone replacement therapy. *Frontiers in Reproductive Health*. 2023;5.
10. Amodeo A, Cangiano B, Del Duca N, Chilà A, Musolino A, Garavaglia I, Delle Donne E, Casiraghi A, Manzini C, Vezzoli V, Sola D, Gentile I, Palo A, Goggi G, Federici S, Persani L, Scacchi M, Bonomi M. The Role of Obstructive Sleep Apnea and CPAP Therapy in the Functional Hypogonadism of Male Patients With Severe Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2025;.
11. Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertility and Sterility*. 2017;107(4):848-59.
12. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(6):2536-59.

Відновлення контролю артеріального тиску шляхом лікування обструктивного апное сну та оптимізації терапії тестостероном у пацієнта з гіпергонадотропним гіпогонадізмом

Анастасія Шкварок-Лісовенко, Ярослава Корост

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

Corresponding author:

Anastasiia Shkvarok-Lisovenko

E-mail: shkvarok@nmu.ua

Анотація. Первинний гіпергонадотропний гіпогонадізм є рідкісним ендокринним захворюванням, що характеризується первинною недостатністю функції яєчок за збереженої активності гіпоталамо-гіпофізарної осі та потребує довічної замісної терапії тестостероном. Незважаючи на відносно низьку поширеність, це захворювання часто поєднується з важкими метаболічними та серцево-судинними коморбідними станами, зокрема морбідним ожирінням, артеріальною гіпертензією, інсулінорезистентністю та порушеннями дихання під час сну, що значно ускладнює клінічне ведення таких пацієнтів і вимагає індивідуалізованого мультидисциплінарного підходу. У цій роботі представлено клінічний випадок 40-річного пацієнта з дитячим анамнезом гіпергонадотропного гіпогонадізму, який протягом кількох років отримував замісну терапію тестостерону ундеканоатом, однак на тлі прогресуючого морбідного ожиріння (ІМТ > 50 кг/м²) та супутніх метаболічних порушень не вдавалося досягти стійкої нормалізації рівня тестостерону. Пацієнт звернувся по медичну допомогу зі скаргами на рецидивні інтенсивні головні болі, епізоди запаморочення, транзиторні порушення зору, тремор та два епізоди короткочасної втрати свідомості. Під час обстеження було виявлено стійке підвищення артеріального тиску до 170/105 мм рт. ст., що відповідало артеріальній гіпертензії II ступеня з дуже високим серцево-судинним ризиком. Незважаючи на проведення антигіпертензивної терапії, адекватного контролю артеріального тиску не вдавалося досягти до моменту корекції ендокринних порушень та порушень сну. У процесі обстеження було діагностовано синдром обструктивного апное сну, який є незалежним фактором ризику артеріальної гіпертензії та відносним протипоказанням до оптимізації замісної терапії тестостероном. Виявлення та лікування обструктивного апное сну із застосуванням CPAP-терапії стало ключовим етапом ведення пацієнта, оскільки дозволило безпечно переглянути режим введення тестостерону ундеканоату та досягти цільових концентрацій гормону в сироватці крові. Після корекції дихальних порушень під час сну, зменшення інтервалів між ін'єкціями тестостерону та додаткової терапії інгібітором ароматази було зафіксовано нормалізацію рівня тестостерону, стабілізацію артеріального тиску нижче 130/85 мм рт. ст. без потреби в ескалації антигіпертензивної терапії, а також повне зникнення неврологічної симптоматики. Досягнутий клінічний ефект зберігався протягом подальшого спостереження. Представлений клінічний випадок демонструє складну патофізіологічну взаємодію між гіпергонадотропним гіпогонадізмом, морбідним ожирінням, синдромом обструктивного апное сну та артеріальною гіпертензією. Він підкреслює принципову важливість поетапної діагностики та лікування, при якій усунення порушень дихання під час сну є необхідною передумовою для безпечної та ефективної оптимізації замісної терапії тестостероном і досягнення контролю артеріального тиску. Цей випадок підтверджує доцільність мультидисциплінарного підходу за участі сімейного лікаря, ендокринолога, кардіолога, сомнолога та андролога у веденні пацієнтів із поєднаними ендокринними та серцево-судинними захворюваннями.

Ключові слова: гіпергонадотропний гіпогонадізм, артеріальна гіпертензія, ожиріння, обструктивне апное сну.



Copyright: © 2026 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Selection of the Method of Laser Vision Correction for the Treatment of Acquired Ametropia Following Ophthalmic Surgical Procedures

UDC: 617.713-007.17-085.85

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.1\(160\).2026.70-79](https://doi.org/10.32345/USMJ.1(160).2026.70-79)

Received: October 16, 2025

Accepted: January 25, 2026

Published online: March 31, 2026

Kostiantyn Zhmuryk

Medical Center "Ochi Clinic", Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ORCID:

Kostiantyn Zhmuryk: [0009-0002-0821-0443](https://orcid.org/0009-0002-0821-0443)

Corresponding author:

Kostiantyn Zhmuryk

E-mail: kostya@ochiclinic.com.ua

Abstract: acquired ametropia developing after cataract, refractive, and vitreoretinal surgery remains a significant cause of visual function impairment and requires selection of an optimal enhancement strategy based on previous surgical history, corneal biomechanical status, and the patient's functional demands. A prospective cohort analysis was conducted to evaluate the efficacy, safety, and predictability of three laser enhancement techniques for acquired ametropia in 126 patients after cataract, refractive, and vitreoretinal surgery, with assessment of clinical, topographic, and functional parameters over a 12-month follow-up period. Patients were divided into three clinical groups according to the type of primary intervention, with further subdivision based on the applied laser correction technique, which enabled a differentiated comparative analysis of surface ablation, femtosecond-assisted flap-based technology, and lenticular extraction. The comprehensive evaluation included uncorrected and corrected distance visual acuity, spherical equivalent, contrast sensitivity under photopic and mesopic conditions, tear film stability indices, Ocular Surface Disease Index, as well as corneal topo-tomographic parameters with elevation analysis and ectasia risk assessment. In patients after cataract surgery, the flap-based technique demonstrated the highest refractive predictability, statistically significantly better uncorrected distance visual acuity, and a low residual spherical equivalent while maintaining safe topographic parameters and stable mesopic contrast sensitivity, which is particularly relevant for eyes with implanted intraocular lenses. In the cohort after previous refractive surgery, surface ablation provided the most favorable biomechanical profile, minimal impact on the posterior corneal surface, and the best tear film stability parameters while preserving high functional visual quality, supporting the rationale for a flapless retreatment approach. In patients after vitreoretinal procedures, lenticular technology demonstrated the lowest residual spherical equivalent, the highest contrast sensitivity under mesopic and glare conditions, and the shortest period to normalization of ocular surface symptoms in the absence of clinically significant topographic instability, indicating functional advantages in this cohort. Statistical analysis confirmed the significance of intergroup differences across key parameters at a level of p less than 0.05. The findings demonstrate that the effectiveness of laser enhancement is determined not only by achievement of target refraction but also by comprehensive assessment of optical quality of vision, ocular surface status, and topographic safety. The results substantiate the necessity of an individualized approach to technology selection based on the type of primary intervention and corneal morphofunctional characteristics, thereby improving refractive predictability, minimizing biomechanical risks, and optimizing postoperative recovery of visual function.

Key words: [Cataract](#), [Therapeutics](#), [Phacoemulsification](#), [Vitreotomy](#), [Myopia](#), [Cornea](#)

How to cite this article: Zhmuryk K. Selection of the method of laser vision correction for the treatment of acquired ametropia following ophthalmic surgical procedures. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):70-79. doi:10.32345/USMJ.1(160).2026.70-79

Introduction

Acquired ametropia (residual myopia, hyperopia, and astigmatism that develop after cataract phacoemulsification with intraocular lens implantation, refractive surgery, vitreoretinal surgery, ocular trauma, or progression of corneal changes) remains a principal cause of reversible visual impairment worldwide. Moreover, its incidence is increasing due to the widespread implementation of surgical methods for the treatment of cataract, refractive pathology, and vitreoretinal disorders. Approximately 670 million individuals are affected by these visual impairments according to data from the World Health Organization [1]. The prevalence of clinically significant postoperative refractive errors after all types of ophthalmic surgery, according to various authors, ranges from 5 to 20 percent of cases [2], even with the use of modern biometric formulas and premium intraocular lenses. Risk factors for the development of acquired ametropia include individual anatomical characteristics of the eye, instability of intraocular lens position, postoperative corneal changes, as well as limitations in the accuracy of preoperative calculations.

In contemporary ophthalmology, several approaches to the correction of acquired ametropia exist, including optical correction, repeat intraocular interventions, and laser enhancement methods. Excimer and femtosecond laser technologies are regarded as the most predictable and minimally invasive methods of enhancement [3], enabling achievement of high refractive accuracy with minimal risk of complications.

However, in addition to their undeniable advantages, all laser correction methods have a number of disadvantages. Transepithelial photorefractive keratectomy (TransPRK) is associated with slow epithelialization and prolonged visual rehabilitation, pronounced pain syndrome in the early postoperative period, an increased risk of subepithelial corneal opacity (haze) in retreatment cases, lower predictability of the result in the early period, limitations regarding the magnitude of possible enhancement (up to 5 diopters), and the necessity for prolonged postoperative treatment [4].

Laser in situ keratomileusis with femtosecond assistance (Femto-LASIK) is associated with interface complications (epithelial ingrowth, transient opacities, flap microstriae), additional stromal thinning after repeat ablation, dependence of the result on the accuracy of flap repositioning, and the impossibility of application in cases of borderline corneal thickness [5, 6].

Keratorefractive lenticule extraction (KLEx) involves technical complexity in performing repeat

intrastromal surgery, possible difficulties in lenticule dissection and extraction, transient visual phenomena (halos, fluctuations in visual acuity) [7], lower flexibility in the correction of complex forms of astigmatism, limited possibilities for repeat enhancement, slower stabilization of visual functions compared with LASIK and Femto-LASIK, and the impossibility of performing hyperopic enhancement [8].

Therefore, questions regarding the optimal selection of laser technique, patient selection criteria, and the long-term stability of the obtained results in various clinical situations remain controversial in the literature. This necessitates further research aimed at the systematic evaluation of the efficacy and safety of laser enhancement methods for acquired ametropia [9, 10].

Aim

The aim of this study is to evaluate the efficacy, safety, and predictability of laser enhancement methods for acquired ametropia in patients following cataract, vitreoretinal, and refractive surgery through a comparative analysis of the outcomes of surface ablation, laser in situ keratomileusis with femtosecond assistance, and keratorefractive lenticule extraction in a target group of patients with clinically significant residual refractive errors [11, 12, 13].

Materials and Methods

The study was conducted at the clinical base of the Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education at the Institute of Postgraduate Education of Bogomolets National Medical University at the Medical Center "Ochi Clinic" during the period from 2022 to 2025. A total of 126 patients (126 eyes) with acquired ametropia following surgical treatment of cataract, vitreoretinal pathology, or refractive procedures were enrolled in the study and were divided into three groups. The mean age of the patients was 41.4 ± 2.7 years.

The inclusion criteria were as follows: stable refraction for at least 6 months; availability of refractive data prior to the primary surgery, at one month, at three months, and at six months after the primary surgical intervention; corneal thickness sufficient for laser correction; absence of progressive corneal and retinal diseases; documented information regarding the power and type of intraocular lens implanted during the primary cataract extraction.

The non-inclusion criteria were as follows: active inflammatory ocular disease; decompensated dry eye syndrome; decompensated glaucoma; systemic connective tissue disorders; biomechanical and topographic risk factors, including signs of keratoconus or subclinical ectasia; insufficient residual stromal bed; unstable or progressive refraction; significant

lens opacities; and systemic contraindications such as active autoimmune diseases, decompensated diabetes mellitus, immunosuppressive therapy, pregnancy, or lactation.

The exclusion criteria were as follows: detected refractive instability at preoperative control measurement, for example clinically significant changes in spherical equivalent or cylinder; progressive suspicion of ectasia or deterioration of topo-tomographic indices, including Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display deviation value, asymmetry indices, pachymetric profile alterations, and related parameters [13]; inability to obtain reliable and reproducible keratorefractive data due to unstable tear film, poor patient cooperation, inadequate preparation such as failure to observe contact lens washout; and the development of new medical contraindications, including pregnancy, exacerbation of systemic disease, or active keratitis or uveitis.

All patients with acquired ametropia were divided into three groups according to the type of prior surgery: Group 1 included patients with acquired ametropia after cataract surgery (56 eyes), Group 2 included patients with acquired ametropia after refractive surgery (40 eyes), and Group 3 included patients with acquired ametropia after vitreoretinal surgery (30 eyes). Each group was subsequently subdivided into three subgroups depending on the applied method of laser correction of acquired ametropia: Subgroup A included transepithelial photokeratorefractive keratectomy (42 eyes), Subgroup B included laser in situ keratomileusis with femtosecond assistance (43 eyes), and Subgroup C included keratorefractive lenticule extraction (41 eyes). The distribution of patients among the subgroups was performed according to a predefined clinical algorithm that considered the magnitude and structure of residual ametropia, corneal thickness and the predicted ablation profile, parameters of corneal topography including the Belin–Ambrosio deviation index, elevation of the anterior and posterior corneal surfaces, asymmetry indices, and the pachymetric profile, the calculated residual stromal bed, the history of dry eye disease and the risk of postoperative neurotrophic dysfunction, the presence or absence of corneal scars, opacities, or interface changes after previous surgical procedures, as well as the expected recovery profile, including the duration of postoperative rehabilitation, which was discussed with the patient prior to surgery. To increase the reproducibility of the algorithm for selecting the surgical technique, key threshold parameters were documented before surgery, and the decision regarding the method was established prior to the analysis of postoperative outcomes.

Transepithelial photokeratorefractive keratectomy was applied predominantly in cases of limited corneal thickness or when preservation of corneal biomechanical stability was required, in the presence of relatively increased Belin–Ambrosio deviation index values, corneal asymmetry without criteria of manifest ectasia, the presence of dry eye disease, superficial corneal opacities or epithelial irregularities, and a spherical equivalent of enhancement greater than five diopters that did not require a large volume of tissue removal. Laser in situ keratomileusis with femtosecond assistance was used in patients after cataract surgery provided that the Belin–Ambrosio deviation index, elevation parameters, and corneal symmetry remained stable, when rapid visual rehabilitation was required, when high refractive predictability and rapid achievement of maximum uncorrected distance visual acuity were important, and in the absence of signs of epithelial dystrophy or a predisposition to dry eye disease. Keratorefractive lenticule extraction was applied in patients after vitreoretinal surgical procedures in cases where the myopic component of the refractive error predominated and when sufficient corneal thickness was present.

Preoperative examination included determination of uncorrected and best corrected visual acuity using standardized visual acuity charts with documentation of lighting conditions (Huvitz HDR-7000 phoropter); objective and subjective refraction with determination of sphere, cylinder, and axis of astigmatism followed by calculation of the spherical and cylindrical equivalent (Carops CRK-1 autorefractometer); biomicroscopy of the anterior segment of the eye with evaluation of the condition of the corneal epithelium, the tear film, and the presence of corneal opacities (slit lamp Huvitz HS-7000); contrast sensitivity assessment using Pelli–Robson charts under standardized lighting conditions, with testing performed under photopic conditions (eighty five candela per square meter), mesopic conditions (three candela per square meter), and under mesopic illumination with induced glare; examination of the ocular fundus, in the absence of contraindications, in order to exclude active retinal pathology; keratometry, corneal topography and tomography, and pachymetry for analysis of corneal curvature, thickness, and the risk of ectatic changes (Schwind Sirius Plus). Additionally, when indicated, optical coherence tomography of the macula, visual field assessment, intraocular pressure measurement, and evaluation of tear film stability and symptoms of dry eye disease were performed (Optopol REVO FC130, Icare PRO, Huvitz HNP-1P, Optopol PTS 920).

All measurements were performed at least twice, and in the presence of discrepancies they were repeated three times with subsequent use of the mean value or the most reproducible parameter. This approach reduced the influence of random measurement errors on the planning of ablation and refractive correction.

Surgical intervention and postoperative management: laser enhancement procedures were performed in accordance with protocols approved at the clinical base. Uniform approaches to intra-operative antisepsis, anesthesia, and complication control were applied to all patients. Postoperative management included standard anti-inflammatory and antibacterial therapy with topical medications, lubricating agents, as well as individualized treatment in the presence of symptoms of dry eye disease [14,15,16]. The schedule of follow-up examinations was standardized for all three groups.

Statistical processing was performed using licensed software IBM SPSS Statistics, license number 5725-A54-F23. Statistical analysis was conducted using the software package IBM SPSS Statistics. Quantitative data were presented as mean value plus or minus standard deviation (mean \pm standard deviation). Normality of distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. For comparison of the three subgroups, one-way analysis of variance was applied, and in cases of non-normal distribution the Kruskal–Wallis test was used. For multiple comparisons, the Tukey post hoc test with Bonferroni correction was applied. In addition to probability values, the test statistics (F or H) and effect size (partial eta squared) were reported. The level of statistical significance was set at a probability value of less than 0.05. The study was approved by the local bioethics committee, and all patients signed written informed consent for participation in the study. The study had a prospective cohort design. Observations were conducted before surgery and at one, three, six, and twelve months after the intervention in accordance with international clinical guidelines for refractive surgery. All diagnostic and surgical systems used in the present study complied with the current requirements for technical regulation of

medical devices, underwent conformity assessment procedures and metrological verification in accordance with the regulatory legal acts of Ukraine, were certified for medical use within the territory of Ukraine, and were operated in accordance with the manufacturer's instructions and the requirements of the quality management system of the medical institution. A complete twelve-month follow-up was available for one hundred eighteen of one hundred twenty six patients, which constituted ninety three point seven percent. Loss to follow-up was six point three percent and did not differ between the groups (probability value equals 0.64).

For the performance of surgical interventions, the following equipment and instruments were used: the Schwind Amaris 750S excimer laser, the Schwind Atos femtosecond laser, and microinstruments produced by MicroSurgical Technology. These included a blunt-tipped irrigation cannula for corneal irrigation after ablation, fine surgical forceps for manipulation of the bandage contact lens, a spatula for lifting the corneal flap, an interface dissection spatula, flap forceps, a vacuum ring integrated into the femtosecond system, a lenticule dissection spatula, a lenticule hook or separator, and microforceps for lenticule extraction.

Results

The baseline characteristics of the groups did not differ statistically (analysis of variance, probability value greater than 0.05), which confirms their comparability before the intervention.

The integrated analysis of the results presented in (Tabl. 2) demonstrated that statistically higher values of uncorrected distance visual acuity were achieved in Subgroup B (0.90 ± 0.20). In addition, the mean residual spherical equivalent in Subgroup B was 0.10 ± 0.25 diopters, indicating high refractive predictability and accuracy of correction. Contrast sensitivity values measured with the Pelli–Robson test (log contrast sensitivity) under mesopic conditions and in the glare mode were statistically higher in Subgroup B (analysis of variance: $F(2,53) = 3.56$; probability value = 0.034), indicating a more favorable optical quality profile under low illumination conditions, which is critically important for patients after implantation of an

Table 1. Baseline characteristics.

Parameter	Group 1	Group 2	Group 3	p
Age (years)	42.1 \pm 6.3	39.8 \pm 5.9	41.3 \pm 6.7	0.34
Central corneal thickness (micrometers)	536 \pm 28	528 \pm 31	532 \pm 30	0.41
Spherical equivalent before surgery (diopters)	-1.85 \pm 1.1	-1.72 \pm 1.0	-1.94 \pm 1.2	0.52
Cylinder (diopters)	-0.92 \pm 0.6	-0.88 \pm 0.5	-0.95 \pm 0.7	0.67
Belin–Ambrosio deviation index (diopters)	0.96 \pm 0.42	0.92 \pm 0.38	0.99 \pm 0.44	0.74

Table 2. Qualitative and quantitative evaluation of laser correction methods for acquired ametropia in patients of Group 1

Parameter		Group 1		
		Subgroup A (n = 18)	Subgroup B (n = 21)	Subgroup C (n = 17)
PRO (Patient-Reported Outcomes), (score)		0.65 ± 0.08	0.70 ± 0.11	0.55 ± 0.07
Contrast sensitivity, (logCS)	Photopic:	1.85 ± 0.05	1.90 ± 0.05	1.93 ± 0.03
	Mesopic:	1.70 ± 0.05	1.75 ± 0.05*	1.75 ± 0.05
	Mesopic+glare:	1.60 ± 0.05	1.63 ± 0.07*	1.65 ± 0.05
Visual acuity (Decimal)		0.85 ± 0.15	0.9 ± 0.2*	0.83 ± 0.25
Spherical equivalent (diopters)		0.38 ± 0.5	0.1 ± 0.25	0.05 ± 0.4
Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display deviation value (BAD-D) (diopters)		+1.11	+1.2*	+1.83
Corneal elevation of anterior and posterior surfaces (micrometers)	Anterior elevation:	-14.24 ± 5.82	Not recorded	Not recorded
	Posterior elevation:	-5.4 ± 8.7	+4.02 ± 1.81	+2.6 ± 2.83
TBUT (Tear break-up time) (seconds)		13 ± 5.18	12.37 ± 4.9	12.8 ± 3.83
OSDI (Ocular Surface Disease Index) (score)		19.0 ± 6.0	21.5 ± 6.5	12.0 ± 4.5

*Note. A statistically significant difference in indicators was proven at $p < 0.05$.

intraocular lens. Intergroup comparison of the Belin–Ambrosio deviation index demonstrated statistically significant differences (one-way analysis of variance: $F(2,53) = 4.21$; probability value = 0.018; partial eta squared = 0.14). At the same time, the absolute values of the Belin–Ambrosio deviation index in all subgroups remained within the clinically safe range. Indicators of tear film stability measured as tear break up time did not differ statistically between the subgroups (probability value = 0.27). Femtosecond assisted laser in situ keratomileusis is characterized by an optimal balance between refractive accuracy, optical quality, and topographic safety, which

determines its high effectiveness in the treatment of acquired ametropia after cataract surgery.

The comparative analysis of the clinical and functional parameters presented in (Tabl.3) demonstrated that in patients with acquired ametropia after previous refractive surgery the technique applied in Subgroup A was characterized by the most balanced profile of biomechanical stability and optical quality. The mean values of patient reported outcomes in Subgroup A were 0.55 ± 0.07 , which was statistically lower compared with Subgroup B (0.80 ± 0.10) (analysis of variance: $F(2,37) = 7.12$; probability value = 0.002).

Table 3. Qualitative and quantitative evaluation of laser correction methods for acquired ametropia in patients of Group 2

Parameter		Group 2		
		Subgroup A (n=14)	Subgroup B (n=12)	Subgroup C (n=14)
PRO (Patient-Reported Outcomes), (score)		0.55 ± 0.07*	0.80 ± 0.10	0.50 ± 0.10
Contrast sensitivity, (logCS)	Photopic:	1.90 ± 0.05	1.85 ± 0.05	1.95 ± 0.05
	Mesopic:	1.75 ± 0.05	1.65 ± 0.05	1.80 ± 0.08
	Mesopic+glare:	1.65 ± 0.05	1.58 ± 0.03	1.65 ± 0.05
Visual acuity (Decimal)		0.88 ± 0.2*	0.85 ± 0.25	0.83 ± 0.25
Spherical equivalent (diopters)		0.33 ± 0.4	0.13 ± 0.33	0.05 ± 0.5
BAD-D (diopters)		+1.0*	+1.3	+1.8
Corneal elevation of anterior and posterior surfaces (micrometers)	Anterior elevation:	-13.02 ± 5.52	Not recorded	Not recorded
	Posterior elevation:	-5.62 ± 8.1*	+5.0 ± 2.0	+2.57 ± 2.8
TBUT (seconds)		14.2 ± 5.8	10.1 ± 4.85	12.95 ± 3.92
OSDI (Ocular Surface Disease Index) (score)		17.5 ± 5.5	25.0 ± 7.0	12.5 ± 4.0

*Note: A statistically significant difference in indicators was proven at $p < 0.05$.

Contrast sensitivity values under photopic (1.90 ± 0.05), mesopic (1.75 ± 0.05), and mesopic with glare (1.65 ± 0.05) conditions were comparable with those obtained using other techniques. The highest mean value of uncorrected distance visual acuity (0.88 ± 0.2) was also recorded in Subgroup A (analysis of variance, probability value = 0.02 compared with keratorefractive lenticule extraction). The Belin–Ambrosio deviation index in Subgroup A was statistically lower compared with the other techniques (one way analysis of variance: $F(2,37) = 5.02$; probability value = 0.011; partial eta squared = 0.21), which indicates a smaller influence of surface ablation on the corneal topographic and tomographic parameters. The dynamics of posterior corneal surface elevation in Subgroup A (-5.62 ± 8.1 micrometers) did not indicate forward displacement of the posterior surface, in contrast to Subgroup B ($+5.0 \pm 2.0$ micrometers) and Subgroup C ($+2.57 \pm 2.85$ micrometers), with a statistically significant difference between the subgroups (probability value less than 0.001). In addition, the highest indicators of tear film stability (tear break up time 14.2 ± 5.8 seconds) were recorded after transepithelial photokeratorefractive keratectomy. The combination of the presented objective, topographic, and functional parameters indicates that transepithelial photokeratorefractive keratectomy provides an optimal balance of biomechanical safety, posterior corneal surface stability, and preservation of the tear film, which determines its effectiveness in the treatment of acquired ametropia after previous refractive surgery.

The integrated analysis of the clinical and functional parameters presented in (Tabl. 4) demonstrated that the laser correction technique applied in Subgroup C was characterized by the most favorable overall profile in patients with acquired ametropia after vitreoretinal surgery. The mean values of patient reported outcomes in Subgroup C were 0.45 ± 0.05 points, which was lower compared with Subgroup B (0.75 ± 0.07) and comparable with Subgroup A (0.65 ± 0.08), with an intergroup difference that reached statistical significance (analysis of variance, probability value = 0.01). Contrast sensitivity values under photopic (1.95 ± 0.05), mesopic (1.80 ± 0.05), and mesopic with glare (1.70 ± 0.05) conditions were highest in Subgroup C. Despite similar visual acuity values (0.83 ± 0.25), which did not differ statistically from those of the other subgroups (probability value greater than 0.05), keratorefractive lenticule extraction demonstrated the lowest residual spherical equivalent (0.05 ± 0.4 diopters). In Subgroup C, a slightly higher mean value of the Belin–Ambrosio deviation index was observed compared with the other subgroups; however, the difference was moderate in magnitude (one way analysis of variance: $F(2,27) = 3.74$; probability value = 0.037; partial eta squared = 0.18) and was not accompanied by clinically significant displacement of the posterior corneal surface, remaining within the safe range and not associated with clinically meaningful posterior elevation ($+2.6 \pm 2.83$ micrometers). Indicators of tear film stability (tear break up time 12.8 ± 3.83 seconds) did not differ statistically from those of the other groups (probability value = 0.24), while the most pronounced decrease in the Ocular

Table 4. Qualitative and quantitative evaluation of laser correction methods for acquired ametropia in patients of Group 3

Parameter		Group 3		
		Subgroup A (n=10)	Subgroup B (n=10)	Subgroup C (n=10)
PRO (Patient-Reported Outcomes), [score]		0.65 ± 0.08	0.75 ± 0.07	$0.45 \pm 0.05^*$
Contrast sensitivity, (logCS)	Photopic:	1.90 ± 0.05	1.85 ± 0.05	1.95 ± 0.05
	Mesopic:	1.70 ± 0.05	1.65 ± 0.05	$1.80 \pm 0.05^*$
	Mesopic+glare:	1.60 ± 0.05	1.55 ± 0.05	$1.70 \pm 0.05^*$
Visual acuity [Decimal]		0.85 ± 0.22	0.84 ± 0.25	0.85 ± 0.29
Spherical equivalent [diopters]		0.38 ± 0.57	0.13 ± 0.33	0.03 ± 0.57
BAD-D [diopters]		+1.1	+1.3	+1.75*
Corneal elevation of anterior and posterior surfaces [micrometers]	Anterior elevation:	-14.44 ± 5.87	Not recorded	Not recorded
	Posterior elevation:	-5.82 ± 8.81	$+6.0 \pm 2.5$	$+2.4 \pm 2.65$
TBUT [seconds]		13.77 ± 5.36	9.89 ± 4.85	13.87 ± 3.83
OSDI (Ocular Surface Disease Index) [score]		20.0 ± 7.0	23.0 ± 8.0	$10.5 \pm 3.5^*$

*Note: A statistically significant difference in indicators was proven at $p \leq 0.05$.

Surface Disease Index was observed in this subgroup (10.5 ± 3.5 points). Keratorefractive lenticule extraction provides an optimal combination of high refractive predictability, stable optical quality under mesopic conditions, and rapid recovery of the ocular surface, which determines its effectiveness in the treatment of acquired ametropia after vitreoretinal surgery.

During the follow up period, no clinically significant complications, such as corneal ectasia or persistent reduction of corrected distance visual acuity by two or more lines, were recorded. In isolated cases, transient subepithelial haze after transepithelial photokeratorefractive keratectomy (7.1 percent) and flap microstriae after femtosecond assisted laser in situ keratomileusis (4.6 percent) were observed, which did not require repeated surgical intervention.

Discussion

The obtained results indicate that the optimal technique is determined not only by achievement of the refractive target expressed as spherical equivalent, but also by functional visual quality, including contrast sensitivity under photopic, mesopic, and mesopic with glare conditions, ocular surface status reflected by tear break-up time and Ocular Surface Disease Index, and topographic safety assessed by the Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display deviation value and elevation parameters. This underscores the necessity of incorporating patient-reported outcomes and low-contrast testing into the analysis of surgical effectiveness [17].

In patients of Group 1 after cataract surgery, the laser correction technique applied in Subgroup B demonstrated the highest mean uncorrected distance visual acuity (0.90 ± 0.20) and a low residual spherical equivalent (0.10 ± 0.25 diopters), which was statistically significant compared with Subgroup A ($p < 0.05$). Photopic contrast sensitivity values did not differ significantly between groups; however, Subgroup B exhibited a stable profile under mesopic conditions (1.75 ± 0.05), which is clinically relevant considering the interaction between the cornea and the intraocular lens under low illumination. Changes in posterior elevation were moderate ($+4.02 \pm 1.81$ micrometers) and were not accompanied by clinical signs of progressive instability, consistent with published data regarding the topographic safety of enhancement laser in situ keratomileusis. The combination of these factors indicates high refractive predictability in Subgroup B within Group 1 (Tabl.2) [1].

In patients of Group 2 after previous refractive surgery, Subgroup A demonstrated the lowest Patient-Reported Outcomes values (0.58 ± 0.09), significantly

better compared with Subgroup B (0.82 ± 0.12), as well as a favorable mesopic contrast sensitivity profile (1.75 ± 0.05). At the same time, the increase in the Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display deviation value was the lowest ($+1.11$), and the dynamics of posterior elevation did not indicate forward displacement of the posterior surface (-5.4 ± 8.7 micrometers), suggesting a more conservative biomechanical impact of surface ablation in retreatment cases. These findings are consistent with contemporary evidence supporting the effectiveness of transepithelial photorefractive keratectomy as a safe alternative to flap-based approaches in repeat interventions, particularly when repeat flap lifting is undesirable. Therefore, Subgroup A provides an optimal balance between functional visual quality and topographic stability (Tabl.3).

In Group 3 after vitreoretinal surgery, Subgroup C demonstrated the best mesopic (1.80 ± 0.05) and mesopic with glare (1.70 ± 0.05) contrast sensitivity values ($p < 0.01$), which is of particular importance given the increased susceptibility of these patients to light scattering and contrast reduction. In addition, the time to normalization of the Ocular Surface Disease Index was the shortest (10.5 ± 3.5 score), indicating faster ocular surface recovery. Although the increase in the Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display deviation value was more pronounced ($+1.83$), the absolute values remained within the safe range and were not accompanied by clinically significant elevation of the posterior corneal surface ($+2.6 \pm 2.83$ micrometers). Published data confirm that lenticule-based technologies are associated with a more favorable dry eye profile and reduced corneal denervation compared with flap-based techniques, which explains the faster normalization of the Ocular Surface Disease Index and the stability of tear break-up time observed in Subgroup C (Tabl. 4) [10, 11, 18, 19].

Thus, the results of the study demonstrate that the selection of the optimal method for correction of acquired ametropia should be individualized, taking into account the previous surgical history. Femtosecond-assisted laser in situ keratomileusis proved to be the most refractively predictable technique in the post-cataract cohort, as evidenced by improved visual acuity, reduced spherical equivalent, enhanced contrast sensitivity under low illumination conditions, and minimal changes in anterior and posterior corneal elevation. Transepithelial photorefractive keratectomy demonstrated the most favorable biomechanical and subjective profile after previous refractive surgery, supported by superior Patient-Reported Outcomes scores, stable contrast

sensitivity indices, minimal increase in the Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display deviation value, and stable anterior and posterior corneal elevation parameters. In contrast, KLEx provided the highest functional quality of vision and faster ocular surface recovery after vitreoretinal interventions, as reflected by improved Patient-Reported Outcomes, superior contrast sensitivity across all illumination modes, high visual acuity values, the lowest residual spherical equivalent, stable tear film parameters, and the shortest period to normalization of the Ocular Surface Disease Index.

Our findings are consistent with contemporary international evidence regarding the effectiveness of laser enhancement after primary refractive surgery. In the study by Moshirfar et al., photorefractive keratectomy enhancement after keratorefractive lenticule extraction achieved high refractive predictability, with 93–100 percent of eyes within ± 0.50 diopters of the intended refraction and an efficacy index of approximately 1.03 at 12 months of follow-up, without clinically significant loss of corrected distance visual acuity [20,21]. Similarly, Sia et al., in a retrospective analysis of wavefront-optimized photorefractive keratectomy retreatment after previous photorefractive keratectomy or laser in situ keratomileusis, demonstrated that more than 60 percent of eyes achieved uncorrected distance visual acuity of 20/20 or better, and the majority were within ± 0.50 diopters of the target refraction, confirming the stability and safety of surface ablation as an enhancement modality [22].

In the context of flap-based enhancement, Stulting et al. reported that flap lifting after primary laser in situ keratomileusis was associated with a high rate of achieving uncorrected distance visual acuity of 20/25 or better and a target spherical equivalent within ± 0.50 diopters, provided that refraction was stable and adequate residual stromal bed thickness was present [23]. At the same time, in patients after keratorefractive lenticule extraction, secondary surface ablation with the use of mitomycin C effectively reduced residual ametropia without inducing clinically significant higher-order aberrations, supporting the feasibility of a combined “small incision lenticule extraction

followed by photorefractive keratectomy” strategy when enhancement is required [21, 24].

A systematic review and meta-analysis published in 2025 demonstrated that lenticule-based techniques are associated with a more favorable dry eye profile, including better tear break-up time and Ocular Surface Disease Index scores in the early postoperative period, compared with femtosecond-assisted laser in situ keratomileusis, which is consistent with our observations of faster normalization of the Ocular Surface Disease Index in Subgroup C [25]. Thus, international evidence confirms that both surface and interface-based enhancement techniques provide high refractive accuracy; however, the choice of technology should be based on a differentiated approach that takes into account functional outcomes, topographic safety parameters, and patient-centered endpoints.

It is important to note that although some intergroup differences reached statistical significance, the absolute changes in topographic parameters remained small and did not exceed clinically safe values. This emphasizes that interpretation of the results should take into account not only probability values but also the magnitude of the effect and the clinical significance of the parameters.

Conclusions

In patients after cataract surgery, femtosecond assisted laser in situ keratomileusis demonstrated high levels of refractive predictability and functional visual quality, which allows this technique to be considered an effective option for laser enhancement in this cohort of patients. In cases of acquired ametropia after previous refractive surgery, transepithelial photokeratorefractive keratectomy demonstrated a favorable biomechanical profile and stable functional outcomes, which may indicate the appropriateness of using surface ablation as a method of enhancement in such clinical situations. In patients after vitreoretinal surgical procedures, keratorefractive lenticule extraction demonstrated high values of contrast sensitivity and faster normalization of ocular surface parameters, which allows this technology to be considered a promising approach for laser correction of residual ametropia in this group.

Funding. This research received no external funding.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest and no financial interest in the preparation of this article.

Consent to publication. The author has read and approved the final version of the manuscript and agrees to its publication.

Ethical Approval Statement. Approved by the Bioethics Committee, protocol No3, dated 06.03.2023.

AI Statement. AI tools were used in the preparation of this manuscript in terms of stylistic editing, improvement of wording and grammatical correction.

Author contributions (CRediT taxonomy). Conceptualization — Kostiantyn Zhmuryk. Methodology — Kostiantyn Zhmuryk. Software — Kostiantyn Zhmuryk. Validation — Kostiantyn Zhmuryk. Formal analysis — Kostiantyn Zhmuryk. Investigation — Kostiantyn Zhmuryk. Resources — Kostiantyn Zhmuryk. Data curation — Kostiantyn Zhmuryk. Writing – original draft — Kostiantyn Zhmuryk. Writing – review and editing — Kostiantyn Zhmuryk. Visualization — Kostiantyn Zhmuryk. Supervision — Kostiantyn Zhmuryk. Project administration — Kostiantyn Zhmuryk

References

1. Rohlf D, et al. Outcomes of LASIK vs PRK enhancement in eyes with prior cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2023;49(1):62–68. doi:10.1097/j.jcrs.0000000000001028
2. Study on postoperative refractive error after cataract surgery (5–20% >1D). *J Clin Med.* 2022;11(18):5447. doi:10.3390/jcm11185447
3. Ang M, Gatinel D, Reinstein DZ, et al. Refractive surgery beyond 2020. *Eye.* 2021;35(2):362–382. doi:10.1038/s41433-020-1096-5
4. Transepithelial PRK vs conventional PRK: meta-analysis. *BioMed Res Int.* 2022. doi:10.1155/2022/3022672
5. Lee BS, Gupta PK, Davis EA, Hardten DR. Outcomes of photorefractive keratectomy enhancement after LASIK. *J Refract Surg.* 2014;30(8):549–556. doi:10.3928/1081597X-20140711-08
6. Visual Outcomes of Photorefractive Keratectomy Enhancement After Primary LASIK. *J Refract Surg.* 2022. doi:10.3928/1081597X-20221019-01
7. Dupps WJ Jr, Randleman JB, Kohnen T, et al. KLEx nomenclature (joint editorial statement). *J Refract Surg.* 2023;39(11):726–727. doi:10.3928/1081597X-20231010-0
8. Hamoudi H, et al. Refractive change after vitrectomy for ERM in pseudophakic eyes. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(5):434–436. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02574.x
9. Lenticule extraction with SCHWIND ATOS in high myopia: pilot study. *J Optom.* 2025. doi:10.1016/j.optom.2025.100553
10. KLEx outcomes (ATOS-mediated). *J Korean Ophthalmol Soc.* 2023;64(8). doi:10.3341/jkos.2023.64.8.666
11. Jiang X, et al. Influences of SMILE and FS-LASIK on corneal sub-basal nerves: network meta-analysis. *J Refract Surg.* 2022;38(4):277–284. doi:10.3928/1081597X-20220127-01
12. Li M, et al. Confocal comparison of corneal reinnervation after SMILE vs FS-LASIK. *PLoS One.* 2013;8(12):e81435. doi:10.1371/journal.pone.0081435
13. Ambrosio R Jr, et al. Tomographic and Biomechanical Index (TBI) for ectasia detection. *J Refract Surg.* 2017. doi:10.3928/1081597X-20170426-02
14. TFOS DEWS II Clinical Trial Design Report. *Ocul Surf.* 2017. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.009
15. TFOS DEWS II Iatrogenic Report. *Ocul Surf.* 2017. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.004
16. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.003
17. PROWL (Patient-Reported Outcomes Following LASIK). *JAMA.* 2017;317(2):204–205. doi:10.1001/jama.2016.19323
18. Xu Y, et al. Dry Eye After SMILE and FS-LASIK: Meta-Analysis. *Cornea.* 2017. doi:10.1097/ICO.0000000000000999
19. Dry eye after refractive surgery: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol.* 2020;55(2):99–106. doi:10.1016/j.jcjo.2019.07.005
20. Transepithelial photorefractive keratectomy enhancement for myopic regression. *Oman J Ophthalmol.* 2025. doi:10.4103/ojo.ojo_225_23
21. Moshirfar M, et al. Photorefractive keratectomy enhancement after small-incision lenticule extraction. *J Cataract Refract Surg.* 2022;48(10):1170–1176. doi:10.1097/j.jcrs.0000000000000964
22. Sia RK, et al. Outcomes of wavefront-optimized PRK retreatment after prior keratorefractive surgery. *J Ophthalmol.* 2016;2016:2498136. doi:10.1155/2016/2498136
23. Stulting RD, et al. Results of laser in situ keratomileusis enhancement after primary LASIK. *Ophthalmology.* 2001;108(5):866–870. doi:10.1016/S0161-6420(01)00635-2
24. Kobashi H, Kamiya K. Clinical outcomes of surface ablation enhancement after SMILE. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:115–121. doi:10.2147/OPTH.S150915
25. Chen X, et al. Dry eye outcomes after KLEx versus femtosecond LASIK: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2025;25:60. doi:10.1186/s12886-025-04260-z

Вибір методу лазерної корекції зору для лікування набутих аметропій після офтальмохірургічних операцій

Костянтин Жмурик

Медичний центр "Очі клінік", НМУ імені О.О. Богомольця, м.Київ, Україна

Corresponding author:

Kostiantyn Zhmuryk

E-mail: kostya@ochiclinic.com.ua

Анотація. Набуті аметропії, що формуються після катарактальної, рефракційної та вітреоретинальної хірургії, залишаються суттєвою причиною зниження зорових функцій та потребують вибору оптимальної стратегії докорекції з урахуванням попереднього хірургічного анамнезу, біомеханічного стану рогівки та функціональних потреб пацієнта. У дослідженні проведено проспективний когортний аналіз ефективності, безпеки та прогнозованості трьох лазерних методик докорекції набутих аметропій у 126 пацієнтів після катарактальної, рефракційної та вітреоретинальної хірургії з оцінкою клінічних, топографічних і функціональних показників упродовж 12 місяців спостереження. Пацієнтів було розподілено на три клінічні групи залежно від типу первинного втручання з подальшим поділом на підгрупи відповідно до застосованої методики лазерної корекції, що дозволило здійснити диференційований порівняльний аналіз поверхневої абляції, клаптевої технології з фемтосекундною підтримкою та лентикулярної екстракції. Комплексна оцінка включала некориговану та максимально кориговану гостроту зору, сферо-циліндричний еквівалент, контрастну чутливість у фотопічних і мезопічних умовах, показники стабільності слізної плівки, індекс симптомів поверхні ока, а також топо-томографічні параметри з аналізом елевації та індексу ризику екстазії. У пацієнтів після катарактальної хірургії методика з формуванням рогівкового клаптя продемонструвала найвищу рефракційну передбачуваність, статистично значуще кращі показники некоригованої гостроти зору та низький залишковий сферичний еквівалент при збереженні безпечних топографічних параметрів і стабільної контрастної чутливості у мезопічних умовах, що має особливе значення для пацієнтів з імплантованою інтраокулярною лінзою. У групі після попередньої рефракційної хірургії поверхнева абляція забезпечила найбільш сприятливий біомеханічний профіль, мінімальний вплив на задню поверхню рогівки та найкращі показники стабільності слізної плівки при збереженні високої функціональної якості зору, що свідчить про доцільність вибору безклаптевої тактики при ретритменті. У пацієнтів після вітреоретинальних втручань лентикулярна технологія продемонструвала найменший залишковий сферичний еквівалент, найвищі показники контрастної чутливості у мезопічних умовах та з режимом засліплення, а також найкоротший період нормалізації симптомів поверхні ока при відсутності клінічно значущих ознак топографічної нестабільності, що вказує на її функціональні переваги у цій когорті. Статистичний аналіз підтвердив достовірність міжгрупових відмінностей за ключовими параметрами при рівні значущості менше 0,05. Отримані дані демонструють, що ефективність лазерної докорекції визначається не лише досягненням цільової рефракції, а й комплексною оцінкою оптичної якості зору, стану поверхні ока та топографічної безпеки. Результати обґрунтовують необхідність індивідуалізованого підходу до вибору технології з урахуванням типу первинного втручання та морфофункціональних характеристик рогівки, що дозволяє підвищити рефракційну передбачуваність, мінімізувати біомеханічні ризики та оптимізувати післяопераційне відновлення зорових функцій.

Ключові слова: катаракта, лікування, факоемульсифікація, вітректомія, міопія, рогівка



Copyright: © 2026 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Вивчення можливостей фізичної терапії пацієнтів із гонартрозом, пов'язаним із травматичним ушкодженням чи протезуванням нижніх кінцівок

UDC: 616.728.3-002.77-085.825

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(160\).2026.80-83](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(160).2026.80-83)

Received: December 03, 2025

Accepted: February 27, 2026

Published online: March 31, 2026

Євгенія Кириченко¹, Юлія Антонова-Рафі²

¹ Магістр 2 курсу, кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» Київ, Україна

² Кандидат технічних наук, доцент, доцент кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» м. Київ, Україна; старший науковий співробітник, Інститут електрозварювання імені Є.О.Патона Національної академії наук України, Київ, Україна

ORCID:

Yevgeniya Kyrychenko: [0009-0008-9278-9374](https://orcid.org/0009-0008-9278-9374)

Yulia Antonova-Rafi: [0000-0002-9518-4492](https://orcid.org/0000-0002-9518-4492)

Corresponding Author:

Evgenia Kyrychenko

E-mail: evgeniatereschenko1409@gmail.com

Абстракт: статтю присвячено аналітичному огляду ефективних засобів фізичної терапії пацієнтів із гонартрозом (ГА), асоційованим із травматичним ушкодженням або протезуванням. Обґрунтовано доцільність використання парадигми «подвійного завдання» та кінезіотейпування. На основі аналізу доказових джерел запропоновано комплексну стратегію для відновлення функції та підвищення якості життя пацієнтів.

Ключові слова: остеоартрит, фізична терапія, фізична травма, протези та імпланти, артроз.

Актуальність

Гонартроз (ГА) або остеоартроз колінного суглоба – це хронічне захворювання дегенеративно-дистрофічного генезу, що характеризується прогресуючим ураженням суглобового хряща, субхондральної кістки та періартикулярних тканин. Проявляється ГА больовим синдромом, що може бути досить вираженим, а також обмеженням рухів у суглобі, і відповідно – порушенням функції коліна. Згідно сучасних уявлень, ГА може мати первинний (ідіопатичний) та вторинний характер, зокрема посттравматичний, що виникає після ушкоджень колінного суглоба або хірургічних втручань [1]. За даними ВООЗ та досліджен-

нями світового тягаря захворювань, у 2019 році понад 528 млн. людей жили з остеоартрозом, при цьому найбільш часто уражається і характеризує захворювання саме колінний суглоб. Також, ГА спричиняє значні соціально-економічні втрати, зумовлені зниженням працездатності, потребою в ортопедичному лікуванні та тривалій реабілітації [1]. В українських реаліях актуальність проблеми висока у зв'язку із повномасштабною війною внаслідок російської агресії, що триває. За оцінками вітчизняних та міжнародних організацій, кількість поранених із тяжкими ушкодженнями опорно-рухового апарату, у тому числі з ампутаціями нижніх кінцівок, сягає десятків

How to cite this article: Kyrychenko Y, Antonova-Rafi Y. Study of the possibilities of physical therapy for patients with gonarthrosis associated with traumatic injury or prosthetics of the lower extremities. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):80-83. doi:10.32345/USMYJ.1(160).2026.80-83

тисяч випадків. Це формує безпрецедентний попит на протезно-ортопедичну допомогу та фізичну терапію, зокрема щодо відновлення після травматичних ушкоджень коліна та адаптації до протезів. Додатковим викликом для системи охорони здоров'я України є забезпечення безперервності та доступності реабілітаційних послуг. Війна також призвела до часткового руйнування медичної інфраструктури, водночас було розпочато активну розбудову сучасних центрів протезування та реабілітації. Водночас, встановлено, що ГА значною мірою пов'язаний з використанням протезів. В першу чергу ризик ураження стосується неушкодженої кінцівки через підвищене навантаження та його перерозподіл. Аномальні моделі навантаження виникають внаслідок надмірної компенсації протезованої кінцівки, що призводить до вищого ризику та поширеності ГА здорової ноги порівняно з особами без ампутації. Роль конструкції протеза полягає зокрема у тому, що жорсткість та відштовхування протезної стопи можуть впливати на навантаження колінного суглоба неушкодженої кінцівки, сприяючи розвитку та впливаючи на тяжкість перебігу ГА у скомпроментованих осіб [3]. Це формує потребу у впровадженні методів із високим рівнем доказовості.

Мета

Теоретично обґрунтувати комплексну стратегію фізичної терапії пацієнтів із ГА травматичного генезу шляхом критичного аналізу сучасних доказових публікацій.

Матеріали і методи

Дослідження виконано на основі аналітичного огляду наукової літератури за період 2015–2025 рр. Пошук здійснювався у міжнародних базах даних PubMed, Scopus та Google Scholar. Стратегія пошуку включала використання дескрипторів: “*gonarthrosis*”, “*physical therapy*”, “*dual-task training*”, “*kinesiotaping*”. У ході дослідження було опрацьовано понад 20 наукових праць, із яких 5 найбільш репрезентативних публікацій (мета-аналізи та РКД із високим рівнем доказовості) було обрано для детального аналізу та включено до списку використаних джерел.

Результати та обговорення

Згідно з результатами проведеного аналізу встановлено, що реабілітація пацієнтів із гонартрозом (ГА) вимагає широкого інтегрованого підходу. Він має поєднувати професійний супровід фізичного терапевта, нутриціологічну підтримку, модифікацію способу життя та психологічний супровід. Доведено, що систематичне застосування індивідуалізованих програм фізичної те-

рапії у поєднанні з контролем маси тіла сприяє зниженню механічного навантаження на суглоб та покращенню його біомеханіки. Очікуваним результатом такого підходу є підвищення якості життя пацієнта та зниження рівня інвалідизації [2]. Варто зауважити, що в іноземних джерелах частіше використовуються терміни «фізична реабілітація» або «фізіотерапія», що за суттю відповідає вітчизняному поняттю фізичної терапії (прим. авт.).

Базові стратегії фізичної терапії ГА передбачають залучення аеробних та силових вправ, тренування гнучкості та рівноваги, а також мануальні техніки. До сучасних ефективних методів належать технології, спрямовані на відновлення нейром'язового контролю: екзергеймінг та віртуальна реальність, які забезпечують зворотний біологічний зв'язок. Для активації чотириголового м'яза стегна ефективно використовуються електроміостимуляція та вібраційна терапія. Перспективними напрямками, за даними наукових публікацій, також є методика «сухої голки» для корекції тригерних точок та тренування з обмеженням локального кровотоку (BFR-training). Поєднання цих інновацій із класичними вправами формує доказову основу комплексних програм реабілітації пацієнтів із травматичним генезом ГА або після протезування.

Окрему увагу в дослідженні приділено методу кінезіотейпування. Аналіз сучасної доказової бази (мета-аналіз Pinheiro Y. T. та співавт., 2021 [4]) підтверджує ефективність методу для короткострокового зниження інтенсивності болю за шкалою ВАШ (рівень доказовості I). Встановлено, що спеціально розроблена техніка накладання еластичної стрічки покращує пропріоцептивну аферентацію та стабілізацію суглоба без обмеження обсягу рухів. Це дозволяє пацієнтам ефективніше виконувати вправи та підвищує їхню впевненість під час повсякденної активності.

Дедалі частіше для оцінки взаємодії між когнітивними процесами та руховим контролем використовується парадигма «подвійного завдання» (dual-task). Дослідження Abdallat R. та співавт. (2020) демонструють статистично значуще ($p < 0.05$) покращення параметрів ходи та постурального контролю при використанні цієї стратегії (рівень доказовості I) [5]. Оскільки біль у коліні знижує здатність до ефективного розподілу уваги, впровадження dual-task вправ у програму фізичної терапії дозволяє відновити автоматизм ходи та адаптувати нервову систему пацієнта до багатозадачних умов реального життя.

Варто зазначити, що частина проаналізованих методів ще потребує проведення додаткових довготривалих рандомізованих контрольованих досліджень для підтвердження відстроченого ефекту. Попри це, на нашу думку, найбільшу наукову та практичну цікавість викликає саме dual-task підхід. Включення вправ із подвійним завданням у поєднанні з сенсорною підтримкою (кінезіотейпуванням) дозволить цілеспрямовано впливати на механізми регуляції ходи, покращуючи її стійкість і безпечність навіть у ситуаціях когнітивного навантаження.

Висновки

На основі проведеного аналізу науково обґрунтовано та запропоновано комплексну стратегію фізичної терапії пацієнтів із гонартрозом

травматичного генезу, що базується на інтеграції парадигми «подвійного завдання» (dual-task) та кінезіотейпування. Встановлено, що поєднання сенсорної підтримки суглоба за допомогою еластичного тейпування та нейромоторного перенавчання в умовах когнітивного навантаження дозволяє ефективно впливати на механізми стабілізації ходи. Такий підхід забезпечує відновлення автоматизму рухів, зниження інтенсивності больового синдрому та підвищення функціональної незалежності пацієнтів. Запропонована стратегія є перспективною основою для розробки індивідуалізованих програм реабілітації, спрямованих на покращення якості життя осіб із посттравматичними ураженнями або після протезування нижніх кінцівок.

Фінансування. Робота виконана в рамках навчального процесу магістерської програми без залучення грантів, спонсорів чи інших джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній.

Згода на публікацію. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

Етичне схвалення. Робота виконана з дотриманням етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації [Форталеза, 2013]. Оскільки дослідження є оглядом літератури та не передбачає участі людини як суб'єкта дослідження, етична експертиза та інформована згода не вимагалися.

Використання ШІ. Під час підготовки цього рукопису ШІ- інструменти не використовувалися.

Внесок авторів (CRediT). Conceptualization — Yevgeniya Kyrychenko. Methodology — Yevgeniya Kyrychenko. Software — Not applicable. Validation — Yulia Antonova-Rafi. Formal Analysis — Yulia Antonova-Rafi. Resources — Yevgeniya Kyrychenko. Data Curation — Yulia Antonova-Rafi. Writing – Original Draft — Yevgeniya Kyrychenko. Writing – Review & Editing — Yulia Antonova-Rafi. Visualization — Yevgeniya Kyrychenko. Supervision — Yulia Antonova-Rafi. Project Administration — Yulia Antonova-Rafi. Funding Acquisition — Not applicable

Список використаних джерел:

1. Long H., Liu Q., Yin H., Diao N., Zhang Y. et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.). 2022. Vol. 74(7). P. 1172-1183. URL: <https://doi.org/10.1002/art.42089>
2. Liu H., Qin, L., Liu Y., Meng X., Li C., He M. Knee osteoarthritis rehabilitation: an integrated framework of exercise, nutrition, biomechanics, and physical therapist guidance—a narrative review. *European journal of medical research*. 2025. Vol. 30(1), 826. URL: <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03083-4>
3. Morgenroth D. C., Segal A. D., Zelik K. E., Czerniecki J. M., Klute G. K., et al. The effect of prosthetic foot push-off on mechanical loading associated with knee osteoarthritis in lower extremity amputees. *Gait & posture*. 2011. Vol. 34(4). P. 502-507. URL: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.07.001>
4. Pinheiro Y. T., E Silva R. L., de Almeida Silva H. J., de Araújo T. A. B., da Silva R. S., et al. Does current evidence support the use of kinesiology taping in people with knee osteoarthritis?. *Explore* (New York, N.Y.). 2021. Vol. 17(6). P. 574-577. URL: <https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.08.001>
5. Abdallat R., Sharouf F., Button K., Al-Amri M. Dual-Task Effects on Performance of Gait and Balance in People with Knee Pain: A Systematic Scoping Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9(5), 1554. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm9051554>

Study of the possibilities of physical therapy for patients with gonarthrosis associated with traumatic injury or prosthetics of the lower extremities

Yevgeniya Kyrychenko¹, Yulia Antonova-Rafi²

¹ 2nd-year Master's student, Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute" Kyiv, Ukraine

² Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Associate Professor, Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute" Kyiv, Ukraine; Senior Researcher, E.O. Paton Institute of Electric Welding, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Evgenia Kyrychenko

E-mail: evgeniatereschenko1409@gmail.com

Abstract. The article provides an analytical review of effective physical therapy interventions for patients with knee osteoarthritis (OA) associated with traumatic injury or prosthetics. The feasibility of using the dual-task paradigm and kinesiotaping is substantiated. Based on the analysis of evidence-based sources, a comprehensive strategy for restoring function and improving the quality of life of patients is proposed.

Key words: [Osteoarthritis](#), [Physical Therapy](#), [Physical Trauma](#), [Prostheses and Implants](#), [Arthrosis](#).



Copyright: © 2026 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

The role of dual-energy X-ray absorptiometry in the detection of secondary skeletal involvement in a female patient with Gardner syndrome and HIV infection

UDC: 616.348-006.6-07:616.98:616.71-007.234(083.1)

Received: October 28, 2025

Accepted: January 05, 2026

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.1\(160\).2026.84-90](https://doi.org/10.32345/USMJ.1(160).2026.84-90)

Published online: March 31, 2026

**Maksym Sytor^{1,2}, Mykyta Nechaiev^{1,2}, Nataliya Balatska^{1,2},
Oksana Kozlova¹, Kateryna Ruzhylo¹**

¹ State Non-Profit Enterprise "National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt" of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ORCID:

Maksym Sytor: [0009-0001-4103-1538](https://orcid.org/0009-0001-4103-1538)

Mykyta Nechaiev: [0000-0002-7345-5124](https://orcid.org/0000-0002-7345-5124)

Nataliya Balatska: [0000-0002-5084-1268](https://orcid.org/0000-0002-5084-1268)

Oksana Kozlova

Kateryna Ruzhylo

Corresponding author:

Maksym Sytor

E-mail: maqsymko@gmail.com

Abstract: gardner syndrome is a rare genetic disorder, considered a phenotypic variant of familial adenomatous polyposis, which is associated with an aberration in the adenomatous polyposis coli (APC) gene. It is characterized by a combination of intestinal (colonic polyps) and a wide spectrum of extracolonic manifestations, including osteomas, desmoid tumors, epidermal cysts, hypertrophy of the retinal pigment epithelium, follicular thyroid cancer, and others. This article describes a clinical case of atypical bone changes in a female patient with Gardner syndrome, HIV infection, chronic post-hemorrhagic anemia, and hypothyroidism in a state of medical compensation. Gardner syndrome was confirmed at the age of three by endoscopic and morphological examination of multiple adenomatous polyps in the esophagus, stomach, duodenum, and colon. HIV infection was diagnosed at the age of 13.5 years, for which the girl receives antiretroviral therapy (ART). At the age of 17, she was referred for dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), which revealed areas of localized increased bone mineral density in the projection of the upper third of the skull bilaterally. Subsequent skull radiography in the anteroposterior projection identified these changes as pronounced bilateral hyperostosis, while magnetic resonance imaging (MRI) of the brain further visualized diffuse thickening of the skull bones, emphasized at the vault level, with no pathological changes in the brain parenchyma. Thus, the detected hyperostosis had no clear clinical manifestations but became an incidental diagnostic finding during a routine dual-energy X-ray absorptiometry scan. The described case also illustrates the need for a multidisciplinary approach to managing patients with comorbid pathologies, as only the collaboration of doctors from different specialties allows for the correct interpretation of the results and determination of the optimal tactics for further examination and treatment. The detected hyperostosis in an adolescent with HIV infection and Gardner syndrome may likely be attributed to severe chronic anemia, which may have both diagnostic and prognostic significance. This case highlights the potential utility of X-ray absorptiometry that can serve not only as a method

How to cite this article: Sytor M, Nechaiev M, Balatska N, Kozlova O, Ruzhylo K. The role of dual-energy X-ray absorptiometry in the detection of secondary skeletal involvement in a female patient with Gardner syndrome and HIV infection. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):84-90. doi:10.32345/USMJ.1(160).2026.84-90

for quantitative assessment of bone mineral density but also as an additional tool for detecting skeletal structural changes that require further verification using other diagnostic imaging methods.

Key words: [Anemia](#), [Dual-Energy X-Ray Absorptiometry](#), [Gardner Syndrome](#), [Hyperostosis](#), [Diagnosis](#).

Introduction

Gardner syndrome (GS) is an autosomal dominant phenotypic variant of familial adenomatous polyposis (FAP), characterized by the presence of adenomatous polyps in the colon, which have a high risk of malignant transformation. Clinically, it often manifests as diarrhea, spasms, pain and/or rectal bleeding, constipation, and vomiting [1].

GS also involves extracolonic manifestations, including desmoid tumors, osteomas, epidermoid cysts, hyperdontia, odontomas, dental cysts, and bilateral pigmented congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium [2].

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is traditionally used for the quantitative assessment of bone mineral density (BMD) [3]. However, in rare cases, it can also aid in suspecting morphological skeletal changes. The impact of HIV infection and long-term antiretroviral therapy (ART) on bone health is an additional, well-documented risk factor for reduced BMD [6, 7].

Aim

To present the role of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in the primary detection of structural skull bone changes in a female patient with Gardner syndrome and comorbid pathologies.

Materials and Methods

BMD assessment was performed using dual-energy X-ray absorptiometry on an OsteoSys PRIMUS densitometer, in accordance with the recommendations of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD). The scanned areas included: total body, lumbar spine (L1-L4), and the proximal femur and neck of the left femur [3].

BMD was evaluated considering sex, age, height, ethnicity, and Tanner stage of sexual development. To confirm the detected structural changes in the skull bones, the patient underwent skull radiography in the anteroposterior projection, as well as magnetic resonance imaging (MRI) of the brain to exclude secondary intracranial pathology.

Case Description

A 17-year-old female patient presented with intestinal bleeding since the age of 18 months, for which she was regularly examined at her local hospital, where colonic polyps causing the bleeding were detected. The recurrent bleeding led to chronic post-hemorrhagic anemia, requiring regular blood transfusions for correction.

The first surgical intervention, removal of rectal polyps, was performed at the age of two. Due to worsening condition, she was referred to the National Children's Specialized Hospital "Ohmatdyt" at the age of three, where Gardner syndrome was suspected and verified based on colonoscopy and pathohistological examination of the detected neoplasms. Further examination revealed multiple polyps in the esophagus, stomach, duodenum, and colon with a high risk of malignant transformation and progression of anemia. At the time of diagnosis, the parents refused the recommended scope of further surgical treatment.

During a re-hospitalization at "Ohmatdyt" in 2014, with parental consent, a colectomy and loop ileostomy were performed, with stoma closure one year later. After the last surgical intervention, the volume of bleeding decreased to occasional single streaks of blood in the stool. Due to chronic post-hemorrhagic anemia, she received multiple blood transfusions according to clinical guidelines, with constant monitoring of necessary hematological parameters.

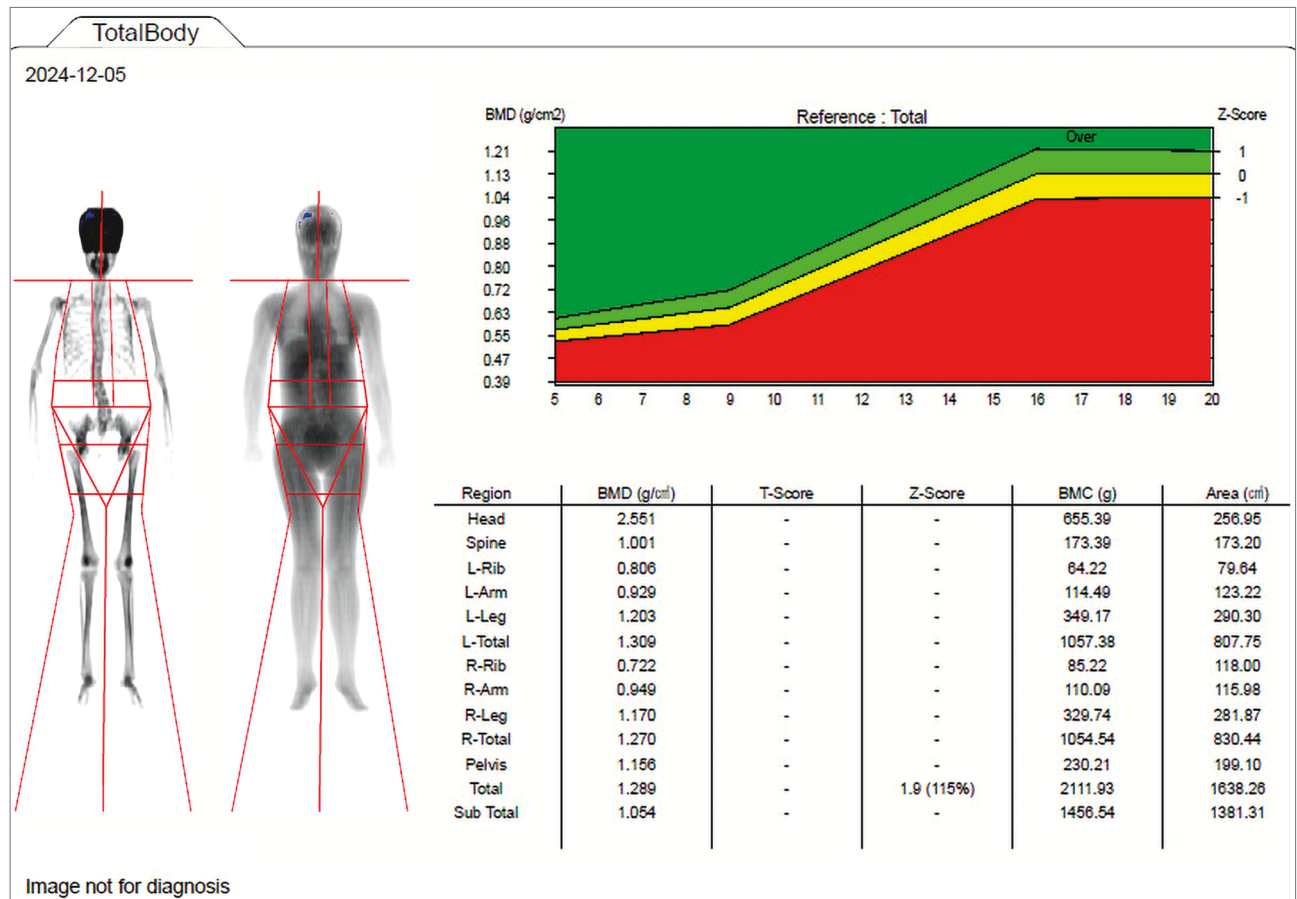
In 2020, due to frequent episodes of pneumonia, HIV infection was suspected and verified. Given the negative test results of the parents, the probable cause of infection was blood transfusions. The patient receives standard antiretroviral therapy (ART). During her last hospitalization, other comorbidities were identified: multinodular goiter and medically controlled hypothyroidism at the time of examination. The family history was unremarkable; there was no family history of Gardner syndrome.

The patient was referred for a planned DXA scan to assess BMD, as she had been receiving ART for four years and had several comorbid pathologies known to be risk factors for osteoporosis [6].

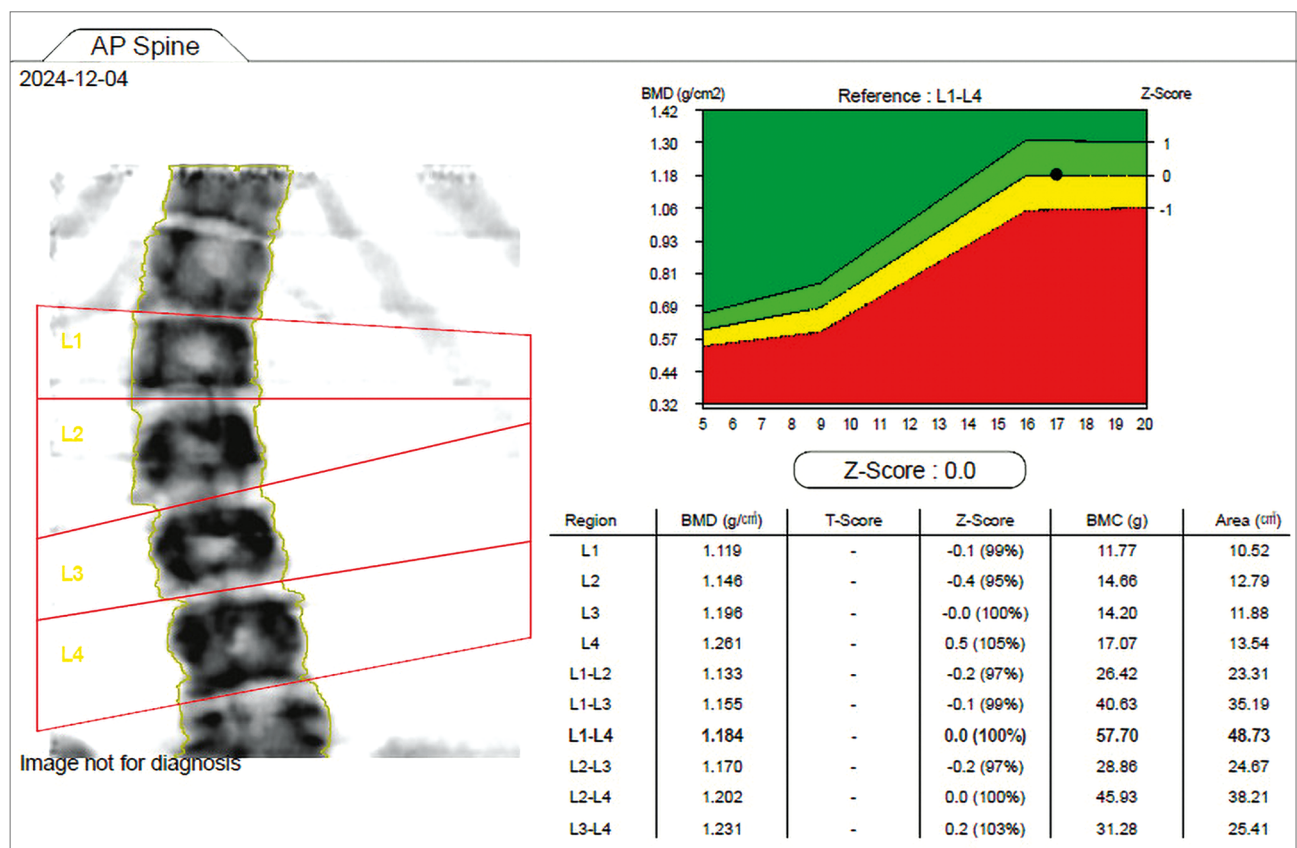
The DXA results showed that BMD indicators for the total skeleton, lumbar spine, proximal femur, and femoral neck were within the normal range for her age (Figure 1, A, B, C).

When analyzing the total body DXA scan, a localized bilateral increase in bone density was localized in the upper third of the skull, Z-score $> +5.0$ SD (Figure 2).

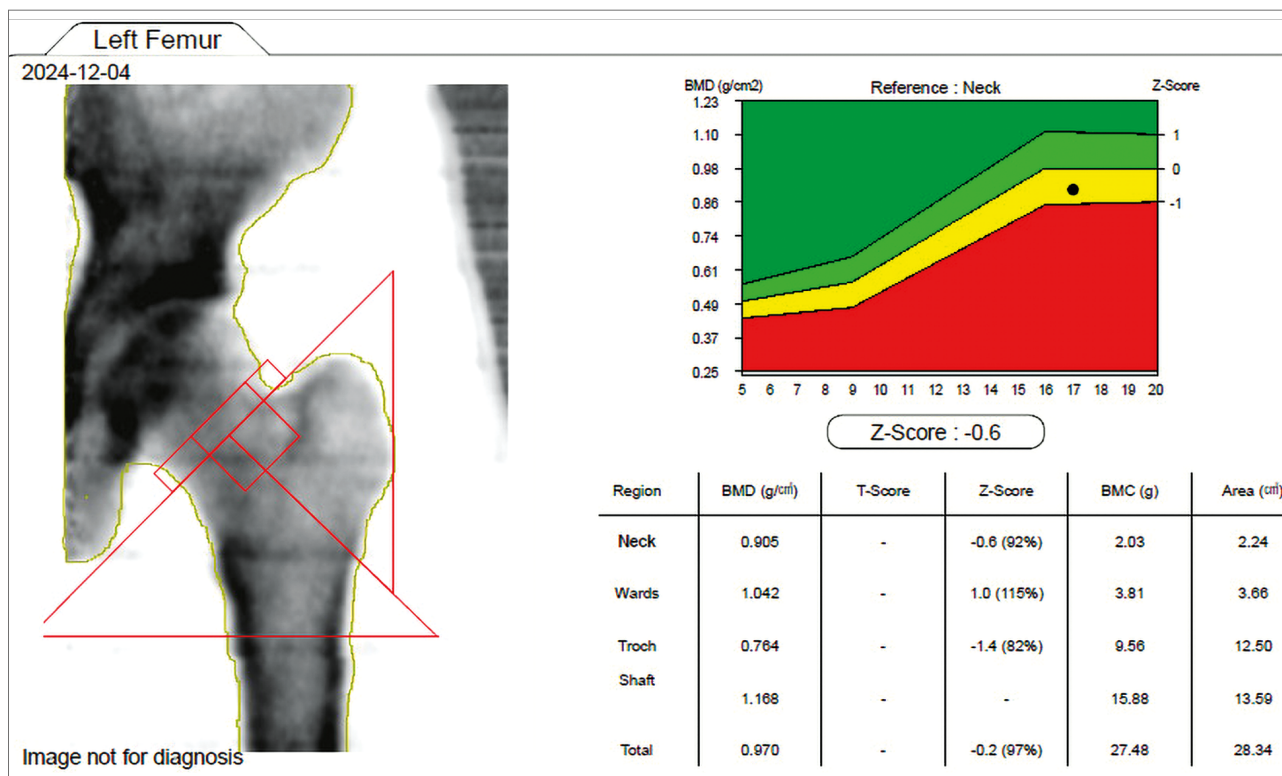
Given the patient's diagnosis of Gardner syndrome, skull osteomas were suspected [8]. To verify this, the patient underwent skull radiography



A



B



C

Fig. 1. DXA bone mineral density scan regions: A – total body, B – lumbar spine, C – proximal left femur



Fig. 2 Regions of increased BMD of the skull bones, detected by DXA

in the anteroposterior projection, which revealed hyperostosis in the frontoparietal regions of the skull, more pronounced on the right (Figure 3).

To exclude secondary intracranial pathology, an MRI of the brain was performed during the next planned hospitalization 3 months later (Figure 4). The MRI confirmed diffuse thickening of the cerebral skull bones, more pronounced in the vault and occipital bone, without involvement of the brain structures in the pathological process.

At the time of writing this case report, the patient's condition is stable. She continues to take ART on an

outpatient basis and is under the dynamic observation of local physicians. No additional treatment or examinations were prescribed.

Discussion

The literature describes cases where extracolonic manifestations of Gardner syndrome, such as osteomas, as well as dental and jaw anomalies (retained teeth, supernumerary teeth, odontomas), were the first manifestation preceding the appearance of intestinal polyps [8, 9].

From a genetic perspective, mutations in the APC gene within Gardner syndrome cause impaired



Fig. 3 X-ray of the skull, frontal view

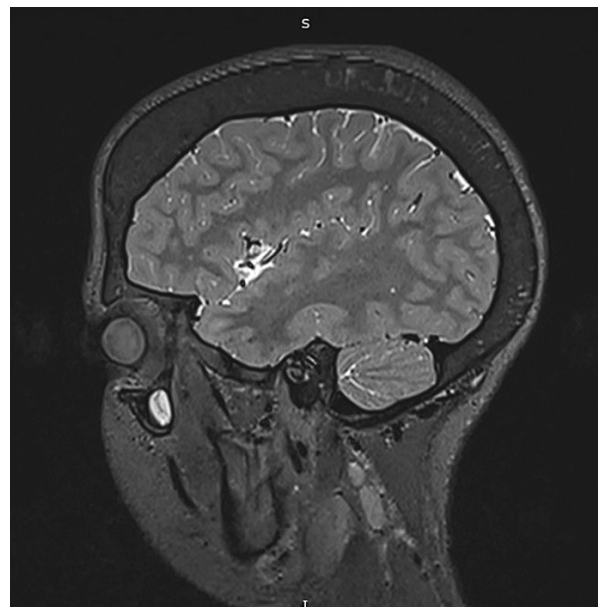


Fig. 4. MRI of the brain, sagittal view

control of cellular proliferation, manifesting as intestinal and extracolonic features, including the aforementioned bone changes [1, 10].

However, in the context of this case, the detected diffuse skull thickening without the classic bone manifestations of Gardner syndrome (such as dense, circumscribed osteomas) indicates that the structural changes, considering the patient's medical history, this process was initiated by severe chronic post-hemorrhagic anemia from an early age [11].

The literature describes that severe, prolonged anemia leads to bone marrow hyperplasia, stimulating the expansion of the diploic space of the skull bones, often resulting in calvarial thickening [12, 13]. This finding is crucial, as chronic anemia itself can

cause significant calvarial changes that mimic other pathologies [14].

Conclusions

Dual-energy X-ray absorptiometry, which is used in clinical practice for the quantitative assessment of bone mineral density, provided important incidental findings in this case, leading to the detection of localized morphological changes in the form of hyperostosis of the skull bones.

This report illustrates that densitometry scans may occasionally reveal morphological skeletal changes and emphasizes the importance of a comprehensive, multidisciplinary approach to analyzing the obtained results, taking into account anamnestic, clinical, imaging, and laboratory data.

Funding. The preparation of this clinical case did not receive targeted funding from public or private organizations.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Consent to publication. All authors are familiar with the manuscript text and have given their consent for its publication.

Patient consent. Written informed consent was obtained from the patient and her legal representatives for the publication of this case report and accompanying images."

Ethics Approval Statement. Not required for a single anonymized case report

AI Statement. AI tools were not used in preparing this manuscript.

Author Contributions (CRediT). Conceptualization – Maksym Sytor; Mykyta Nechaiev; Nataliya Balatska. Methodology – Maksym Sytor; Mykyta Nechaiev; Nataliya Balatska. Software – Maksym Sytor; Mykyta Nechaiev. Validation – Maksym Sytor; Mykyta Nechaiev; Nataliya Balatska; Oksana Kozlova, Kateryna Ruzhylo. Formal Analysis – Maksym Sytor; Mykyta Nechaiev; Nataliya Balatska; Oksana Kozlova; Kateryna Ruzhylo. Investigation – Maksym Sytor; Mykyta Nechaiev; Nataliya Balatska; Oksana Kozlova, Kateryna Ruzhylo. Resources – Maksym Sytor; Mykyta Nechaiev; Nataliya Balatska; Oksana Kozlova; Kateryna Ruzhylo. Data Curation – Maksym Sytor; Mykyta Nechaiev; Nataliya Balatska; Oksana Kozlova; Kateryna Ruzhylo. Writing – Original Draft – Maksym Sytor; Mykyta Nechaiev; Nataliya Balatska. Writing – Review & Editing – Maksym Sytor; Mykyta Nechaiev; Nataliya Balatska; Oksana Kozlova; Kateryna Ruzhylo. Visualization – Maksym Sytor; Mykyta Nechaiev; Kateryna Ruzhylo. Supervision – Maksym Sytor; Mykyta Nechaiev; Nataliya Balatska; Oksana Kozlova; Kateryna Ruzhylo. Project Administration – Maksym Sytor; Mykyta Nechaiev; Nataliya Balatska. Funding Acquisition – not applicable

 **References**

1. Charifa A, Jamil RT, Sathe NC, Zhang X. Gardner Syndrome. [Updated 2024 Jan]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan- [cited 2025 Nov 11].<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482242/>
2. Gaillard F, Hacking C, Vadera S, et al. Gardner syndrome. Radiopaedia.org [Internet]. [cited 2025 Nov 11].<https://doi.org/10.53347/rID-1370>
3. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):453-71.<https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.001>
4. Weerakkody Y, Sharma R, Elfeky M, et al. Calvarial thickening. Radiopaedia.org [Internet]. [cited 2025 Nov 11].<https://doi.org/10.53347/rID-24649>
5. Gaillard F, Bell D, Knipe H, et al. Hyperostosis of the skull (differential). Radiopaedia.org [Internet]. [cited 2025 Nov 11].<https://doi.org/10.53347/rID-1476>
6. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS.* 2006;20(17):2165-74.<https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32801022eb>
7. Ofotokun I, McIntosh E, Weitzmann MN. HIV-associated bone loss: Pathogenesis and clinical implications. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012;9(3):214-23.<https://doi.org/10.1007/s11904-012-0125-5>
8. Antal G, Zsigmond A, Till Á, Orsi E, Szanto I, Büki G, et al. Case report: Initial atypical skeletal symptoms and dental anomalies as first signs of Gardner syndrome: the importance of genetic analysis in the early diagnosis. *Pathol Oncol Res.* 2024;30:1611768.<https://doi.org/10.3389/pore.2024.1611768>
9. Panjwani S, Bagewadi A, Keluskar V, Arora S. Gardner's syndrome: A case report and review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2009;13(1):31-5.<https://doi.org/10.4103/0973-029X.48899>
10. Gökçe E, Beyhan M, Güneş H. Review of imaging modalities and radiological findings of calvarial lesions. *World J Radiol.* 2022;14(6):186-203.<https://doi.org/10.4329/wjr.v14.i6.186>
11. Gallagher PG. Anemia in the pediatric patient. *Blood.* 2022;140(6):571-93.<https://doi.org/10.1182/blood.2020006479>
12. Radswiki T, Mahmoud Q, Yap J, et al. Extramedullary hematopoiesis. Radiopaedia.org [Internet]. [cited 2025 Nov 11].<https://doi.org/10.53347/rID-12220>
13. Gupta S, Krishnan AS, Singh J, Gupta A, Gupta M. Clinicopathological characteristics and management of extramedullary hematopoiesis: A review. *Pediatric Hematology Oncology Journal* 2022;7(4):182-6.<https://doi.org/10.1016/j.phoj.2022.11.001>
14. Amadi OP, Patel C, Tangella K, Khaliq W. 'Hair-on-end' sign: an important finding in clinical practice. *QJM.* 2012;105(9):905-6.<https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr151>
15. Schinas G, Schinas I, Ntampanlis G, Polyzou E, Gogos C, Akinosoglou K. Bone Disease in HIV: Need for Early Diagnosis and Prevention. *Life (Basel).* 2024;14(4):522.<https://doi.org/10.3390/life14040522>

Роль двоенергетичної рентгенівської денситометрії у діагностиці вторинного ураження скелета у пацієнтки з синдромом Гарднера та ВІЛ-інфекцією

Максим Ситор^{1,2}, Микита Нечаєв^{1,2}, Наталія Балацька^{1,2},
Оксана Козлова¹, Катерина Ружилю¹

¹ Державне некомерційне підприємство «Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України», м. Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Corresponding author:

Maksym Sytor

E-mail: maqsymko@gmail.com

Анотація: синдром Гарднера є рідкісним генетичним захворюванням, що відноситься до фенотипових варіантів сімейного аденоматозного поліпозу, що пов'язують з аберацією гена аденоматозного поліпозу товстої кишки (APC). Він характеризується комбінацією кишкових (поліпи товстої кишки) та широкого спектру позакишкових проявів, серед яких: остеоми, десмоїдні пухлини, епідермальні кісти, гіпертрофія пігментного епітелію сітківки, фолікулярний рак щитоподібної залози тощо. У статті описано клінічний випадок нетипових кісткових змін у пацієнтки з синдромом Гарднера, ВІЛ-інфекцією, хронічною постгеморагічною анемією та гіпотиреозом у стадії медикаментозної компенсації. Синдром Гарднера підтверджено за результатами ендоскопічного та морфологічного дослідження множинних аденоматозних поліпів стравоходу, шлунку, дванадцятипалої та товстої кишок у віці трьох років. ВІЛ-інфекцію виявили у віці 13,5 років, у зв'язку з чим дівчинка отримує антиретровірусну терапію (АРТ). У 17 років її було скеровано на проведення двофотонної рентгенівської денситометрії, при оцінці результатів якої виявлено ділянки локалізованого підвищення мінеральної щільності кісткової тканини у проекції верхньої третини черепа обабіч. Подальша рентгенографія черепа в прямій проекції підтвердила знайдені зміни у вигляді вираженого двобічного гіперостозу, а магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку додатково візуалізувала дифузне потовщення кісток черепа з акцентом на рівні склепіння без патологічних змін з боку паренхіми мозку. Таким чином, виявлений гіперостоз не мав чітких клінічних проявів, проте став випадковою діагностичною знахідкою під час планового проведення двофотонної рентгенівської денситометрії. Описаний випадок також ілюструє необхідність мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів із коморбідними патологіями, оскільки лише взаємодія лікарів різних спеціальностей дозволяє коректно інтерпретувати отримані результати та визначити оптимальну тактику подальшого обстеження та лікування. Виявлений гіперостоз у підлітка з ВІЛ-інфекцією та синдромом Гарднера слід розглядати як наслідки тяжкої хронічної анемії, що може мати як діагностичне, так і прогностичне значення. Представлений випадок демонструє, що рентгенівська денситометрія може виступати не лише методом кількісної оцінки мінеральної щільності кісткової тканини, а й додатковим інструментом виявлення структурних змін скелета, які потребують подальшої верифікації за допомогою візуалізаційних методів діагностики.

Ключові слова: гіперостоз, двоенергетична рентгенівська денситометрія, синдром гарднера, анемія, діагноз.



Copyright: © 2026 by the authors;
licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article
distributed under the terms and conditions of the Creative
Commons Attribution License
[\[http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/\]](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

The use of Anti-Reflux therapy in patients with chronic rhinosinusitis associated with Laryngopharyngeal Reflux

UDC: 616.216-002.2-036.12-08:616.329-008.6

Received: November 15, 2025

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(160\).2026.91-96](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(160).2026.91-96)

Accepted: February 10, 2026

Published online: March 31, 2026

Diana Zabolotna, Eldar Ismahilov, Yaroslav Kizim

Department of Rhinology, Allergology and Radiology, Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

ORCID:Diana Zabolotna: [0000-0001-7807-8148](https://orcid.org/0000-0001-7807-8148)Eldar Ismahilov: [0000-0001-7434-3055](https://orcid.org/0000-0001-7434-3055)Yaroslav Kizim: [0000-0001-5062-7707](https://orcid.org/0000-0001-5062-7707)**Corresponding Author:**

Yaroslav Kizim

E-mail: 90kizim@gmail.com

Abstract: chronic rhinosinusitis is a persistent inflammatory condition of the nasal cavity and paranasal sinuses that lasts for at least three months and affects millions of individuals worldwide, representing a significant clinical and socioeconomic challenge due to its prolonged course, high symptom burden, and substantial recurrence rates even after optimized medical and surgical therapy. Although the disorder is widely recognized as multifactorial, with contributing elements such as impaired epithelial barrier function, altered microbiota composition, genetic susceptibility, environmental exposure, and dysregulated local and systemic immune responses, increasing attention has been directed toward the potential impact of laryngopharyngeal reflux as an overlooked but clinically important factor capable of sustaining inflammation in the upper aerodigestive tract. Experimental and clinical studies have demonstrated that refluxate containing pepsin and other gastric components may reach the nasopharynx and sinonasal mucosa, where it induces epithelial injury, promotes mucous hypersecretion, alters local microbial ecology, and triggers neurogenic inflammatory pathways, ultimately impairing mucociliary transport and facilitating bacterial colonization and secondary infection. Given that unsatisfactory postoperative outcomes remain a considerable problem and that reflux-related mucosal irritation has been implicated in delayed healing and disease persistence, the present study aimed to investigate whether postoperative antireflux treatment may influence symptom dynamics and recurrence rates in patients with chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps who also exhibit signs of laryngopharyngeal reflux. A prospective clinical study included 52 patients examined at the Kolomyichenko Institute of Otolaryngology between 2023 and 2024. Patients were divided into two groups: 26 received proton pump inhibitor therapy with antacids in the postoperative period, while 26 did not. All underwent videoendoscopic rhinoscopy, laryngoscopy, and computed tomography of the paranasal sinuses. Symptoms were assessed by the Sino-Nasal Outcome Test-22, endoscopic manifestations by the Lund-Kennedy scoring system, and reflux status by the Reflux Symptom Index and Reflux Finding Score. Preoperatively, groups showed no significant differences. Three months after surgery, patients who received anti-reflux therapy had a significantly lower mean Sino-Nasal Outcome Test-22 score compared with controls, indicating greater symptom reduction, although endoscopic improvements were similar in both groups. During follow-up, recurrence was observed in 19.2% of treated patients and 30.8% of untreated patients, with a trend toward fewer recurrences under therapy, but without statistical significance due to limited sample size and short observation. The results confirm that signs of laryngopharyngeal reflux are common in

How to cite this article: Zabolotna D, Ismahilov E, Kizim Y. The use of anti-reflux therapy in patients with chronic rhinosinusitis associated with laryngopharyngeal reflux. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):91-96. doi:10.32345/USMYJ.1(160).2026.91-96

patients with chronic rhinosinusitis and suggest that anti-reflux therapy may enhance symptom control and possibly reduce recurrence risk after surgery. Larger, long-term studies are needed to clarify the role of reflux management in comprehensive treatment strategies.

Keywords: [Rhinosinusitis](#), [Nasal Polyps](#), [Laryngopharyngeal Reflux](#), [Proton Pump Inhibitors](#), [Surgical Endoscopy](#), [Treatment Outcome](#).

Introduction

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a symptomatic inflammation of the nasal cavity and paranasal sinuses that lasts for at least 3 months [1, 2, 3]. CRS is a heterogeneous disease in which inflammation, mucociliary dysfunction, and changes in the microbial microenvironment interact with various influences that ultimately cause the disease [4]. Rhinosinusitis is a common disease in most parts of the world, leading to a significant burden on society in terms of healthcare service utilization and loss of productivity [5]. Chronic rhinosinusitis is an important medical problem and affects 5–12% of the general population [1, 6].

The cause of chronic rhinosinusitis has not yet been fully studied. Contributing factors likely include genetic predisposition, microbial pathogens, environmental influences, and allergy, although none of these factors alone is exclusively causal. The prevalence of asthma among people with chronic rhinosinusitis is estimated at 25%, which is 5 times higher than in the general population. The unified airway theory suggests that these two conditions share many etiological factors, given their similar cellular biology and known triggers [3].

The etiology of CRS is multifactorial and is likely influenced by numerous genetic and environmental factors. Some literature sources suggest that laryngopharyngeal reflux is a major factor contributing to chronic inflammation of both the upper and lower airways, and several recent studies have reported an association between laryngopharyngeal reflux and CRS [7, 8, 9, 10].

Laryngopharyngeal reflux (LPR) is a pathological condition in which regurgitation and the impact of gastric refluxate affect extraesophageal structures [11]. LPR is a syndrome associated with a set of symptoms, including hoarseness, chronic cough, dysphagia, and other complaints [12, 13].

The term "laryngopharyngeal reflux" describes both the anatomical location of the disease and its cause. This term was adopted by the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery in 2002 and is currently widely accepted [14].

Although chronic rhinosinusitis and laryngopharyngeal reflux have different clinical manifestations and courses, they may coexist in the same

patient. Current clinical studies indicate the existence of an association between LPR and CRS. Case–control studies have shown that patients with LPR are at risk of developing sinusitis within a year after diagnosis [8, 15, 16, 17]. A group of authors, including DelGaudio et al. [9], found that patients with recurrent chronic rhinosinusitis had a higher incidence of LPR compared to the control group. The pathogenesis of CRS in the context of LPR has not yet been fully elucidated, but most researchers believe that it is related to mucosal damage caused by direct stimulation, the action of pepsin, and autonomic hyperreactivity induced by reflux. All these factors cause swelling and retention of secretions in the nasal and sinus mucosa, leading to secondary infection [18].

Current treatment for CRS consists of intranasal topical steroids [19, 2]. For patients who do not respond to topical steroids, endoscopic sinus surgery is recommended [20]. The reasons for surgical failure, prognostic factors, prevention strategies, and management options after ineffective surgery have become the subject of recent research. Many different causes, including incomplete removal of polypoid tissue, aggressive disease course unresponsive to surgery, and impaired ciliary motility, have been recognized as major factors contributing to CRS recurrence after surgical treatment [21, 20, 22]. In addition, a number of studies indicate the important role of gastric acid reflux as a factor in the recurrence of the disease after surgical treatment [7, 8, 22, 13].

Aim

The aim of the study was to investigate the effect of anti-reflux therapy on the frequency of recurrence of chronic rhinosinusitis (with and without nasal polyps) associated with laryngopharyngeal reflux.

Materials and Methods

At the Clinic of the State Institution "O.S. Koliomychenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine," during the period from 2023 to 2024, 52 patients with chronic rhinosinusitis associated with laryngopharyngeal reflux were examined. Among them, there were 25 men (48.1%) and 27 women (51.9%). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps was diagnosed in 42 (80.8%) patients, while chronic rhinosinusitis without nasal polyps was identified

in 10 (19.2%) patients. All patients underwent videoendoscopic rhinoscopy, videoendoscopic laryngoscopy, and multislice computed tomography of the paranasal sinuses.

For the diagnosis of laryngopharyngeal reflux, we used the "Reflux Symptom Index" (RSI) [23]. Objectification of the laryngoscopic picture and dynamic monitoring were carried out using the Reflux Finding Score (RFS) [23, 24].

As postoperative anti-reflux therapy, we used a proton pump inhibitor (omeprazole), prescribed at 20 mg twice daily, 30–60 minutes before meals. In order to protect the mucosa of the upper respiratory tract, antacid preparations (magnesium hydroxide, aluminum phosphate) were prescribed. Antacids were generally taken before bedtime when the patient assumed a horizontal position.

To study the effect of anti-reflux therapy on the frequency of recurrence (exacerbations) of chronic rhinosinusitis (with and without nasal polyps) associated with laryngopharyngeal reflux, 52 patients were divided into 2 groups: the main group (Group I) included 26 patients with chronic rhinosinusitis associated with laryngopharyngeal reflux who received anti-reflux therapy in the postoperative period, while the comparison group (Group II) consisted of 26 patients with chronic rhinosinusitis associated with laryngopharyngeal reflux who did not receive anti-reflux therapy after surgical treatment.

Symptoms of all patients were evaluated using the Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) [25]. Endoscopic manifestations of chronic rhinosinusitis were quantitatively assessed using the Lund-Kennedy endoscopic scoring system [26].

Follow-up protocol

All patients were examined at 1 month, 3 months, and every 3 months thereafter for a minimum of 12 months. Recurrence (exacerbation) was defined as increase in SNOT-22 score by ≥ 10 points from the 3-month postoperative level or return to preoperative values, AND/OR increase in Lund-Kennedy score by ≥ 2 points, confirmed by the treating otolaryngologist at visit.

Statistical data analysis

Continuous data are presented as mean \pm standard deviation. Normality was assessed with the Shapiro-Wilk test. Between-group comparisons of continuous variables were performed with the independent samples t-test (if normally distributed) or Mann-Whitney U test (if non-normal). Within-group pre- vs post-operative changes were analyzed with paired t-test or Wilcoxon signed-rank test. Categorical variables (recurrence rates) were compared using chi-square test or Fisher's exact test. 95% confidence

intervals (CI) were calculated for differences in means or proportions. No adjustment for multiple comparisons was applied due to the exploratory nature of the study. Sample size was not formally calculated a priori (pilot study); post-hoc power analysis was not performed. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The mean total preoperative SNOT-22 score (for all 22 items) in patients of Group I was 38.3 points, while in Group II it was 37.5 points.

The mean SNOT-22 score at follow-up examination (after completion of anti-reflux therapy, three months after surgical treatment) in Group I patients was 20.1 points, while in Group II patients it was 28.6 points. A comparative analysis of the mean SNOT-22 scores in both study groups is presented in Table 1.

Table 1. Comparative characteristics of mean SNOT-22 scores in study groups

	Groups	
	Main group	Comparison group
Preoperative	38,3	37,5
Postoperative	20,1	28,6

As seen in Table 1, no statistically significant difference was observed between the pre-treatment mean SNOT-22 scores in both groups. However, three months after surgical treatment, the mean score in the main group was significantly lower than in the comparison group (95% CI = 24.56–32.64, $p = 0.0035$).

When analyzing the endoscopic manifestations of chronic rhinosinusitis, the following results were obtained: no statistically significant difference was found between the Lund-Kennedy endoscopic scores before surgical treatment in both groups. The mean preoperative Lund-Kennedy score in Group I patients was 4.8 points, while in Group II patients it was 4.7 points. A comparative analysis of mean Lund-Kennedy scores in both study groups is presented in Table 2.

Table 2. Comparative characteristics of mean Lund-Kennedy scores in study groups

	Groups	
	Main group	Main group
Preoperative	4,8	4,7
Postoperative	3,8	3,9

As shown in Table 2, there was significant improvement between preoperative and three-month postoperative Lund-Kennedy scores in both groups. However, no statistically significant difference was found between the postoperative scores of the main group (3.8 points) and the comparison group (3.9 points) (95% CI = 3.50–4.30, $p = 0.720$).

When evaluating the frequency of recurrences depending on the study group, the following results were obtained: in Group I, 5 recurrences (19.2%) were recorded, of which 3 (11.5%) occurred during the first year of follow-up. In Group II, 8 recurrences (30.8%) were registered, of which 5 (19.2%) occurred within the first year. Although the recurrence rate was lower in the group receiving anti-reflux therapy, no statistically significant difference was established (95% CI = 8.6–37.9, $p = 0.361$). The recurrence frequency depending on the study group is shown in Figure 1.

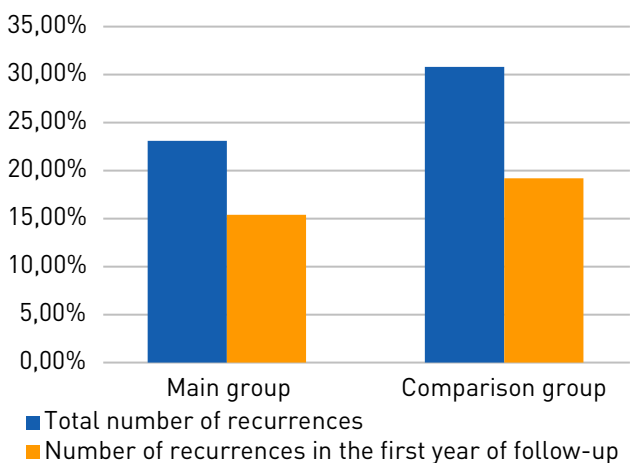


Fig. 1. Recurrence frequency depending on the study group.

Discussion

The findings of this study demonstrate that postoperative antireflux therapy may play a beneficial role in improving symptom control in patients with chronic rhinosinusitis associated with

laryngopharyngeal reflux. Patients receiving proton pump inhibitors and antacid therapy showed a more pronounced reduction in sinonasal symptoms three months after endoscopic sinus surgery, as measured by the Sino-Nasal Outcome Test-22. This suggests that reducing exposure to gastric refluxate may support postoperative mucosal healing and symptom improvement. However, endoscopic findings did not significantly differ between groups, indicating that symptomatic improvement may precede visible structural changes or that endoscopic markers may be less sensitive to early postoperative effects of reflux management. The lower recurrence rate observed in the treated group, although not statistically significant, aligns with published literature suggesting a link between laryngopharyngeal reflux and persistent sinonasal inflammation. The lack of statistical significance is likely related to the modest sample size and relatively short follow-up period, which limit the ability to detect differences in disease recurrence. Nonetheless, the observed trend emphasizes the potential clinical relevance of antireflux therapy as an adjunctive measure after sinus surgery. Future studies with larger cohorts and longer follow-up durations are warranted to clarify the impact of reflux control on surgical outcomes, recurrence risk, and long-term disease progression in chronic rhinosinusitis.

Conclusions

1. Patients with chronic rhinosinusitis demonstrate a high frequency of clinical signs of laryngopharyngeal reflux.
2. The use of anti-reflux therapy as adjunctive treatment in patients after endoscopic sinus surgery contributes to the reduction of chronic rhinosinusitis symptoms.
3. Considering the relatively short follow-up period and small clinical study groups, the obtained results do not allow drawing definitive conclusions regarding the effect of anti-reflux therapy on the frequency of recurrence (exacerbations) of chronic rhinosinusitis associated with laryngopharyngeal reflux.

Funding. This research received no external funding.

Conflict of Interest. The authors declare no potential or actual conflicts of interest related to this manuscript. The authors declare no conflicts of interest and no financial involvement in the preparation of this article.

Consent to publication. All authors are familiar with the manuscript text and have given their consent for its publication.

Ethics Approval Statement. The study was conducted in accordance with the principles of the World Medical Association's Declaration of Helsinki (2013). The study protocol was reviewed and approved by the Local Biomedical Ethics Committee (approval 04.03.2026).

AI Statement. The authors used Grok (developed by xAI, USA) for English translation check and statistical data verification. The authors reviewed and verified all AI-generated content to ensure accuracy and integrity.

Author Contributions (CRediT). Conceptualization – Diana Zabolotna; Yaroslav Kizim. Methodology – Diana Zabolotna; Yaroslav Kizim. Software – not applicable. Validation – Eldar Ismahilov; Yaroslav Kizim. Formal Analysis –

Eldar Ismahilov; Yaroslav Kizim. Investigation – Eldar Ismahilov. Resources – Eldar Ismahilov. Data Curation – Eldar Ismahilov; Yaroslav Kizim. Writing – Original Draft – Eldar Ismahilov; Yaroslav Kizim. Writing – Review & Editing – Diana Zabolotna. Visualization – Diana Zabolotna; Yaroslav Kizim. Supervision – Diana Zabolotna. Project Administration – Diana Zabolotna. Funding Acquisition – not applicable

References

1. Chin CJ, Scott JR, Lee JM. Diagnosis and management of chronic rhinosinusitis. *CMAJ*. 2025;197(6):E148–E154. doi:10.1503/cmaj.241101
2. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, Bernal-Sprekelsen M, Bhattacharyya N, Chandra RK, Chiu AG, Citardi MJ, Cohen NA, DelGaudio JM, Desrosiers M, Fokkens WJ, Gosepath J, Hamilos DL, Harvey RJ, Hellings PW, Hox V, Kennedy DW, Kern RC, Kountakis SE, Lanza DC, Lund VJ, Marple BF, Metson R, Naclerio RM, Poetker DM, Senior BA, Smith TL, Stankiewicz JA, Toskala E, Wang EW. International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(S1):S22–S209. doi:10.1002/alr.21695
3. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier BS, DeConde AS, Luong A, Poetker DM, Soler ZM, Stankiewicz JA, Toskala E, Alt JA, Baroody FM, Bernal-Sprekelsen M, Bhattacharyya N, Chandra RK, Chiu AG, Citardi MJ, Cohen NA, DelGaudio JM, Desrosiers M, Fokkens WJ, Gosepath J, Hamilos DL, Harvey RJ, Hellings PW, Hox V, Kennedy DW, Kern RC, Kountakis SE, Lanza DC, Lund VJ, Marple BF, Metson R, Naclerio RM, Senior BA, Wang EW. International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(3):213–739. doi:10.1002/alr.22741
4. Yeo NK, Park SJ, An TH. Laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis patients and the role of endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2022;49(4):663–669. doi:10.1016/j.anl.2021.11.011
5. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, Tan BK, Schleimer RP, Kern RC. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017;72(2):274–281. doi:10.1111/all.13042
6. Stewart WF, Sundaresan AS, Kennedy TL, Schleimer RP, Kern RC. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;159(3):522–525. doi:10.1177/0194599818774451
7. Brown HJ, Kuhar HN, Plitt MA, Husain I, Batra PS, Tajudeen BA. Impact of laryngopharyngeal reflux on patient-reported measures of chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020;129(9):886–893. doi:10.1177/0003489420921424
8. Cui N, Dai T, Liu Y, Zhao X, Wang Y, Li J. Laryngopharyngeal reflux disease: Updated mechanisms, pathophysiology, treatment, and association with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2024;30(16):2209–2219. doi:10.3748/wjg.v30.i16.2209
9. DelGaudio JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid as a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115(6):946–957. doi:10.1097/01.MLG.0000163751.00885.63
10. Verim A, Şeneldir L, Naiboğlu B, Karaca ÇT, Çolak S. Effect of laryngopharyngeal reflux on improvement of chronic rhinosinusitis without polyposis after primary endoscopic sinus surgery. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*. 2016;26(2):65–72. doi:10.5606/kbbihtisas.2016.78972
11. Belafsky PC, Rees CJ. Laryngopharyngeal reflux: The value of otolaryngology examination. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(3):278–282. doi:10.1007/s11894-008-0050-6
12. Hamilton NJI, Wilcock J, Hannan SA. A lump in the throat: Laryngopharyngeal reflux. *BMJ*. 2020;371:m4091. doi:10.1136/bmj.m4091
13. Lechien JR, Saussez S, Muls V, Barillari MR, Chiesa-Estomba CM, Karkos PD, Calvo-Henriquez C, De Siati DR, Hummel T, Jorissen M, Martellucci S, Michel J, Mortuaire G, Ozturk G, Rizzotto G, Schindler A, Tomazic PV, Welge-Luessen A, Vaira LA, De Luca P, Boscolo-Rizzo P, Polsani A, Pipkorn U, Rodriguez M, Pardal Monfort F, Simko V, Journe F, Hans S, Timmermans F, Vander Poorten V, Verhulst S, Walliczek U. Laryngopharyngeal reflux: A state-of-the-art management algorithm. *J Clin Med*. 2020;9(11):3618. doi:10.3390/jcm9113618
14. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(1):32–35. doi:10.1067/mhn.2002.125760
15. Morice AH. Is reflux cough due to gastroesophageal reflux or laryngopharyngeal reflux? *Lung*. 2008;186(Suppl 1):S103–S106. doi:10.1007/s00408-007-9038-6
16. Sanchez J, Schumann DM, Karakioulaki M, Xanthoudakis T, Stolz D, Schmid O, Tamm M, Fuehner T, Holz O, Bals R, Behr J. Laryngopharyngeal reflux in chronic obstructive pulmonary disease: A multicentre study. *Respir Res*. 2020;21:220. doi:10.1186/s12931-020-01473-2
17. Spyridoulia A, Lillie S, Vyas A, Fowler SJ. Detecting laryngopharyngeal reflux: Symptoms, signs, or salivary pepsin? *Respir Med*. 2015;109(8):963–969. doi:10.1016/j.rmed.2015.05.019
18. Bergqvist J, Bove M, Andersson A, Uddemar A, Berglund G, Hedenström H. Nocturnal gastroesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: SCAPIS pilot study. *Rhinology*. 2023;61(2):118–123. doi:10.4193/Rhin22.297
19. Kennedy DW, Wright ED, Goldberg AN. Objective and subjective outcomes in surgery for chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 1):29–31. doi:10.1097/00005537-200003000-00005

20. Sohn HG, Park SJ, Ryu IS, Chang SH, Choi YS, Park CW, Lee JH. Comparison of clinical presentation and outcomes between recurrent acute and chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2018;127(11):763–769. doi:10.1177/0003489418796196
21. Chambers DW, Davis WE, Cook PR, Anderson TE, Jones MC, Kim DJ, Patel R, Stevens EM. Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 1997;107(4):504–510. doi:10.1097/00005537-199704000-00012
22. Hellings PW, De Corso E, Backer V, Hellquist H, Holmström M, Keck T, Mullol J, Riechelmann H, Stammberger H, Vandeplas G, Watelet JB. Remission in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2025;63(2):239–241. doi:10.4193/Rhin24.457
23. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the Reflux Symptom Index. *J Voice.* 2002;16(2):274–277. doi:10.1016/S0892-1997(02)00097-8
24. Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngoesophageal reflux. *Ear Nose Throat J.* 2002;81(10 Suppl 2):10–13. doi:10.1177/014556130208101003
25. Buckland JR, Thomas S, Harries PG. Reliability of SNOT-22 for septal surgery. *Clin Otolaryngol.* 2003;28(1):43–47. doi:10.1046/j.1365-2273.2003.00663.x
26. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117(3 Pt 2):S35–S40. doi:10.1016/S0194-5998(97)70005-6

Використання антирефлюксної терапії у пацієнтів з хронічним риносинуситом на фоні ларингофарингеального рефлюксу

Діана Заболотна, Ельдар Ісмагілов, Ярослав Кізім

Відділ ринології та алергології з групою рентгенології, ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, Україна

Corresponding Author:

Yaroslav Kizim

E-mail: 90kizim@gmail.com

Анотація: Хронічний риносинусит — це симптоматичне запалення порожнини носа та придаткових пазух, яке триває щонайменше 3 місяці. Деякі літературні джерела припускають, що ларингофарингеальний рефлюкс є основним фактором, що сприяє хронічному запаленню як верхніх, так і нижніх дихальних шляхів. Мета оцінити ефективність антирефлюксної терапії у пацієнтів із хронічним риносинуситом (ХРС) на фоні ларингофарингеального рефлюксу (ЛФР) після ендоскопічної хірургії синусів. Матеріали і методи дослідження охопило 52 пацієнти з ХРС та ЛФР, які були розподілені на дві рівні групи: основну (отримували антирефлюксну терапію) та групу порівняння (без антирефлюксної терапії). Оцінювання проводилось за допомогою опитувальника SNOT-22, ендоскопічної шкали Лунд-Кеннеді, індексу симптомів рефлюксу (RSI) та оцінки ендоскопічних ознак ЛФР (RFS). Через 3 місяці після операції у пацієнтів основної групи було виявлено статистично значуще покращення стану за SNOT-22 ($p = 0,0035$), тоді як за шкалою Лунд-Кеннеді суттєвих відмінностей між групами не виявлено ($p = 0,720$). Частота рецидивів була нижчою у пацієнтів, які отримували антирефлюксну терапію, однак статистично значущої різниці встановлено не було ($p = 0,361$).

Ключові слова: риносинусит, носові поліпи, ларингофарингеальний рефлюкс, інгібітори протонної помпи, ендоскопічна хірургія, результат лікування.



Copyright: © 2026 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Combination of Neurofibromatosis Type 1 and Type 1 Diabetes in an Adolescent

UDC 61.612.4-615.9/616-07

Received: October 16, 2025
Accepted: January 25, 2026
Published online: March 31, 2026DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.1\(160\).2026.97-102](https://doi.org/10.32345/USMJ.1(160).2026.97-102)**Serhii Babii, Ievgeniia Burlaka**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ORCID:

Serhii Babii: [0009-0003-7203-2001](https://orcid.org/0009-0003-7203-2001)Ievgeniia Burlaka: [0000-0001-6043-7325](https://orcid.org/0000-0001-6043-7325)

Corresponding author:

Serhii Babii

E-mail: Sergos9541@gmail.com

Abstract: neurofibromatosis type 1 (NF1, Recklinghausen disease) is an autosomal dominant neurocutaneous disorder. Main clinical signs include multisystem involvement, i.e. cutaneous, neurological, vascular and endocrine manifestations. Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease resulting in absolute insulin deficiency leading to the long-term metabolic and vascular complications. The coexistence of NF1 and T1D is rare in pediatric practice. The parallel course of these two diseases may aggravate metabolic instability, complicate differential diagnosis of neurological and cardiovascular manifestations. The latter require multidisciplinary management. We present a clinical case of a 17-year-old adolescent female with genetically confirmed NF1 and a T1D. Disease course characterized by low glycemic control, diabetic polyneuropathy and early signs of secondary metabolic cardiomyopathy. Analysis of clinical, laboratory and instrumental evaluation revealed features of peripheral neuropathy, subclinical myocardial dysfunction and vascular dysregulation upon the absence of overt organ failure. The coexistence of NF1-related neurological and vascular abnormalities with T1D-associated microvascular and metabolic changes have diagnostic and therapeutic challenges. This case highlights the inter-related effects of NF1 and T1D on the nervous and cardiovascular systems. This in turn emphasize the importance of careful differential diagnosis of neuropathic symptoms and early detection of subclinical complications. The report highlights the need for long-term multidisciplinary follow-up involving endocrinologist, neurologist, cardiologist and genetic specialist. Finally, our case illustrates the importance of individualized management strategies, early screening for organ involvement and proactive prevention of complications in adolescents with combined genetic and autoimmune diseases.

Keywords: [Neurofibromatosis Type 1](#), [Type 1 Diabetes](#), [Adolescents](#), [Polyneuropathy](#), [Myocardopathies](#).

Introduction

Neurofibromatosis type 1 (NF1, Recklinghausen disease) is a multisystemic genetic disorder resulting from mutations in the NF1 gene in 17th chromosome encoding neurofibromin. This gene is a tumor suppressor that negatively regulates the RAS/MAPK signaling pathway. Loss of neurofibromin leads in turn to increased cell proliferation, abnormal tissue growth and multiple tissue dysfunction [1-4]. NF1 is clinically heterogeneous. Typical signs include “café-au-lait” macules, axillary and inguinal freckling, cutaneous and plexiform neurofibromas

and Lisch nodules. Moreover, vascular abnormalities, gastrointestinal stromal tumors and endocrine disorders are typical signs of NF1 [5-7].

Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disorder characterized by progressive destruction of pancreatic β -cells leading to an absolute insulin deficiency and chronic hyperglycemia. T1D is a disease typically observed in childhood and characterized by life-threatening microvascular and macrovascular complications, i.e. retinopathy, nephropathy, neuropathy, cardiovascular disease and metabolic instability [8,9].

How to cite this article: Babii S, Burlaka I. Combination of neurofibromatosis type 1 and type 1 diabetes in an adolescent. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2026;1(160):97-102. doi:10.32345/USMJ.1(160).2026.97-102

Obviously, NF1 and T1D have distinct etiologies. NF1 is a genetic disorder. Type 1 diabetes has autoimmune nature. The potential overlap in metabolic dysregulation and vascular pathology in both diseases raises important hypothesis. NF1 has been considered as a neurocutaneous disorder. However, recent data revealed broader metabolic associations, including altered insulin sensitivity, dysregulated glucose homeostasis and increased prevalence of endocrine abnormalities in pathogenesis of the NF1 [10-12]. Recent studies have described increased insulin sensitivity and altered adiposity in some cohorts of patients with NF1. Therefore, potentially neurofibromin deficiency may influence systemic metabolic pathways in diabetic patients [13-15]. Moreover, NF1-associated abnormalities in autonomic nervous system regulation may contribute to impaired counter-regulatory responses to hypoglycemia and increased glycemic variability in patients with Type 1 diabetes [10].

However, real clinical coexistence of NF1 and T1D is rare [16-19]. The simultaneous presentation of these conditions provides a complex diagnostic and therapeutic challenges due to the fact that these diseases make aggravate course of each other. For example, neurologic symptoms may overlap. Cardiovascular risk may be amplified and conventional strategies for glycemic management may require adaptation.

Understanding the inter-course of NF1 and T1D is important in adolescence, a period characterized by hormonal changes, growth demands and increased psychosocial adaptation that complicate metabolic control. We present a case report of an adolescent with long-standing NF1 and T1D, highlighting diagnostic difficulties; and analysis of potential impact of these pathologies on each other.

Aim

To describe a rare clinical case of the coexistence of neurofibromatosis type 1 and type 1 diabetes mellitus in an adolescent with the potential analysis of diagnostic challenges, neurological and cardiovascular manifestations and considerations for individualized multidisciplinary management.

Materials and Methods

A descriptive case report study was conducted. The study describes the clinical course of a 17-year-old adolescent female with genetically confirmed neurofibromatosis type 1 and type 1 diabetes mellitus. Patient was hospitalized for evaluation of unstable glycemic control and neurological complaints.

Clinical data included detailed medical history, physical examination, laboratory investigations and instrumental studies. Diagnostic evaluation included

routine biochemical blood tests, thyroid hormone assessment, electrocardiography, echocardiography, ultrasound examination of the thyroid gland and neurological assessment. Glycemic control was evaluated based on clinical monitoring and treatment history.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and reviewed and approved by the Bioethics Committee of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine), Protocol No. 166 dated 19.12.2026.

Written informed consent for participation and publication of clinical data was obtained from the patient and her legal representative. All data were anonymized to ensure patient confidentiality.

Case Presentation

A 17-year-old female (born November 22, 2006), admitted to hospital with complaints of unstable blood glucose levels, particularly at night, increased fatigue, intermittent calf muscle cramps, paresthesia described as "pins and needles" over the body and numbness of the second and third fingers of both hands.

Analysis of her medical history revealed a diagnosis of T1D since 2013 (at age 7). She had been receiving basal-bolus scheme of insulin therapy: insulin (Novorapid) 40 units/day and insulin Lantus 20 units/day. Despite therapy, the course of the disease was not stable with a high risk of hypoglycemic and hyperglycemic events, especially at nights.

In 2007, she was diagnosed with NF1. Diagnosis was confirmed by a geneticist at the Ukrainian Specialized Children's Hospital "Okhmatdyt". A cavernous hemangioma was also identified in the chest region.

History analysis revealed that patient was born from a second pregnancy with a birth weight of 2750 g and body length of 48 cm. Family history revealed that an aunt from mother side had type 1 diabetes.

Physical examination results: blood pressure 125/70 mmHg, heart rate 82 bpm, respiratory rate 14/min. Multiple café-au-lait macules 3–8 mm in diameter irregularly shaped were present on the trunk and limbs.

Ultrasound of the thyroid revealed atypical location, structural heterogeneity with minimal avascular inclusions and capsular thickening without significant volume increase. Thyroid-stimulating hormone and T4 (free fraction) levels were within normal range.

Echocardiography demonstrated preserved left ventricular systolic function (ejection fraction 72%). Mild diastolic dysfunction characterized by

an E/A ratio of 0.8 was revealed. Global longitudinal strain (GLS) was detected at level of 16%, suggesting early subclinical myocardial involvement. These findings mean a presense of the early diabetic cardiomyopathy.

Electrocardiography showed sinus arrhythmia, shortened P-Q interval and moderate metabolic myocardial changes. Biochemistry parameters found at normal limits: creatinine 38.5 $\mu\text{mol/L}$, ALT 14.7 U/L, AST 28.0 U/L, total protein 77.2 g/L, cholesterol 5.1 mmol/L.

Over the past year, the patient demonstrated poor metabolic control (HbA1c at level 10.8%). Continuous glucose monitoring revealed a Time in Range of 42%. Moreover, hyperglycemia and marked glycemic variability with episodes on hypoglycemia were documented. The clinical course was complicated by five episodes of severe hypoglycemia requiring third-party assistance and two episodes of diabetic ketoacidosis over last year. Taken together, the patient was at a high risk of life-threatening complications.

The diagnosis of diabetic polyneuropathy was set clinically based on symmetrical distal sensory loss, reduced vibration perception and diminished ankle reflexes. Electroneuromyography was not performed, which represents a limitation of this report.

Final diagnosis was set as following: Type 1 diabetes, severe course, high risk to life. Diabetic polyneuropathy. Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen disease).

Discussion

The parallel course of NF1 and Type 1 diabetes presents a rare clinical scenario in which two distinct disease processes co-occur. NF1 is associated with RAS/MAPK pathway dysregulation that primarily influences cell proliferation and tissue differentiation. Previous experimental data suggest a possible role of this pathway in metabolic regulation. However, its direct clinical impact on glucose homeostasis in this patient cannot be established [1, 2, 5, 11, 12, 15]. T1D is an autoimmune-mediated destruction of pancreatic β -cells leading to chronic hyperglycemia and well-established metabolic and vascular complications [6, 7, 14].

In the described patient, T1D was characterized by an unstable glycemic profile with notable nocturnal variability. Glycemic variability is a well-defined risk factor for acute complications, including hypoglycemia, and for long-term microvascular damage affecting the kidneys and cardiovascular system [17]. NF1 was diagnosed independently based on clinical criteria. An autonomic dysfunction has been reported in NF1. In this case no objective autonomic testing was performed. Therefore, its

contribution to nocturnal glycemic instability remains hypothetical.

Peripheral nervous system disorders, including pain, paresthesia, and sensory abnormalities, are described in both NF1 and diabetes, making differential diagnosis challenging. Diabetic polyneuropathy results from chronic hyperglycemic injury to peripheral nerves. In contrast, NF1-related neuropathy is associated with tumor compression, nerve dysplasia, or structural nerve abnormalities [12, 14, 18]. In the present case the diagnosis of diabetic polyneuropathy was based on clinical findings. No nerve tumors or compressive lesions were identified. These data support the hypothesis that diabetes is more probable cause of sensory disturbances in particular case. These observations underscore the importance of careful neurological evaluation.

Cardiovascular findings in the described case included mild diastolic dysfunction with preserved systolic function. Chronic hyperglycemia is known to promote oxidative stress, endothelial dysfunction, and alterations in cardiac metabolism, contributing to diabetic cardiomyopathy [19]. NF1 is associated with vascular dysplasia and arterial abnormalities [5, 13, 20, 21]. However, in this patient, there was no direct evidence of NF1-related structural vascular lesions; therefore, the observed cardiac changes are more likely related to metabolic factors associated with diabetes.

Thyroid ultrasound revealed moderate thyroid enlargement with structural heterogeneity but normal hormone levels. The incidence of autoimmune thyroid disease is increased in patients with Type 1 diabetes [6–8, 22].

Management of patients with the parallel course of NF1 and Type 1 diabetes requires a multimodal diagnostic and therapeutic approach [23]. Given the independent pathogenic mechanisms of these conditions, clinical monitoring should address complications typical for each disorder in parallel. The presented case highlights the importance of a multidisciplinary strategy including endocrinology, genetics, cardiology, and neurology specialists to optimize long-term outcomes. Early and regular monitoring for cardiovascular and neurologic complications, individualized insulin therapy, and proactive follow-up remain essential components of care. In Figure 1, we present a summarized schematic overview of potential pathogenic pathways in NF1 and T1D coexistence, which should be interpreted as conceptual rather than causally proven in this individual case.

Further research should aim to evaluate the molecular mechanisms linking NF1 and T1D and

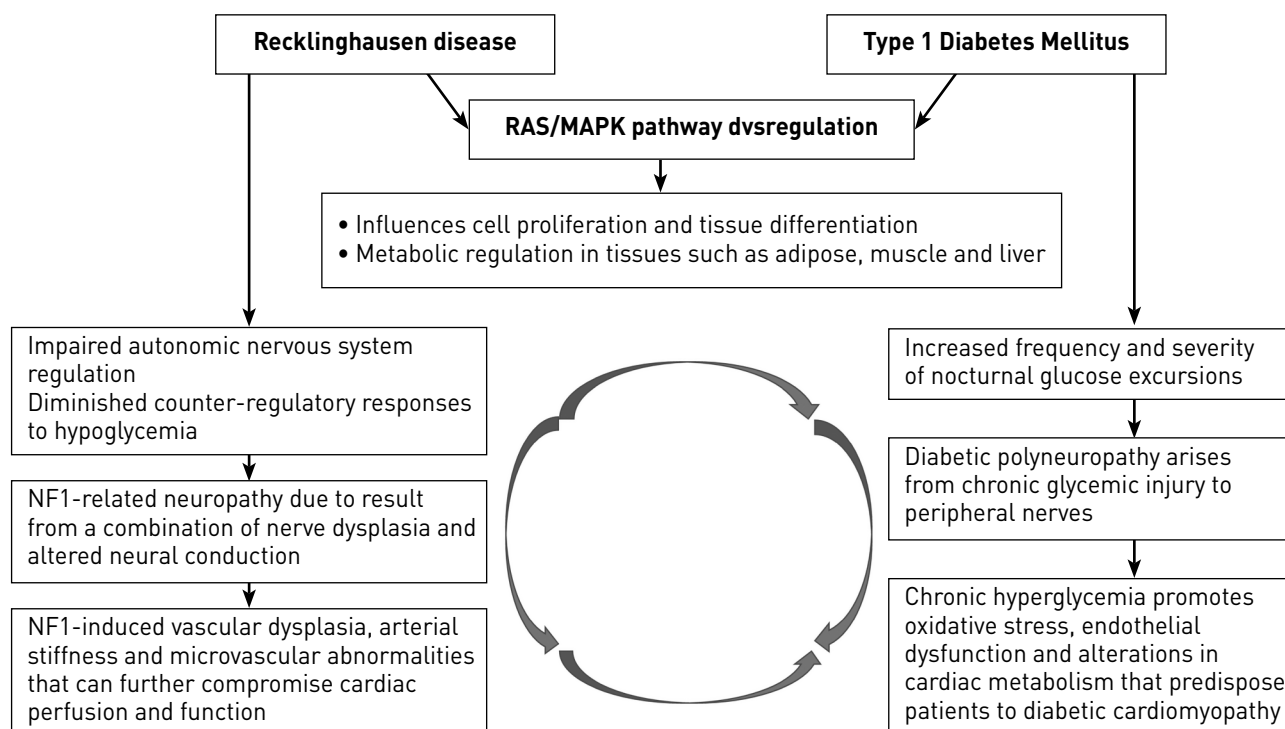


Figure 1. Summarized scheme of the pathogenetic pathways in NR 1 and T1D coexistence case.

their systemic metabolic regulation. Understanding these pathways may open a new perspective for targeted therapies and risk stratification in patients with coexisting genetic and autoimmune diseases, i.e. NF1 and T1D.

Conclusions

- The presented case demonstrates the rare coexistence of neurofibromatosis type 1 and type 1 diabetes mellitus in adolescence and highlights the complex pathogenetic and clinical interaction between these conditions.
- The overlap of NF1-related neurological and vascular abnormalities with diabetes-associated

metabolic and microvascular complications creates substantial diagnostic and therapeutic challenges, particularly in differentiating the causes of neuropathic and cardiovascular manifestations.

- The case underscores that glycemc instability especially nocturnal variability may be influenced by autonomic and metabolic disturbances associated with neurofibromatosis type 1, thereby increasing the risk of acute events and long-term complications.
- Early detection of subclinical organ involvement including peripheral neuropathy and myocardial dysfunction are crucial moments for the adequate intervention and prevention of disease progression.

Funding. This study didn't receive external funding.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest and no financial interest in the preparation of this article.

Consent to publication. All authors have read and approved the final version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

Patient Consent. Written informed consent was obtained from the patient and legal representative prior to inclusion in the study.

Ethical Approval Statement. The study was reviewed and approved by the Bioethics Committee of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine), Protocol No. 166 dated 19.12.2026. The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki (2013 revision).

AI Statement. AI tools were used in the preparation of this manuscript in terms of stylistic editing, improvement of wording and grammatical correction.

Author contributions (CRediT). Conceptualization – Ievgeniia Burlaka. Methodology – Serhii Babii. Software – Serhii Babii. Validation – Ievgeniia Burlaka. Formal Analysis – Serhii Babii. Investigation – Serhii Babii. Resources – Ievgeniia Burlaka. Data Curation – Serhii Babii. Writing – Original Draft – Serhii Babii. Writing – Review & Editing – Ievgeniia Burlaka. Visualization – Serhii Babii. Supervision – Ievgeniia Burlaka. Project Administration – Ievgeniia Burlaka. Funding Acquisition – Not applicable

 References

1. Botero V, Tomchik SM. Unraveling neuronal and metabolic alterations in neurofibromatosis type 1. *J Neurodev Disord.* 2024;16:49. doi:10.1186/s11689-024-9490-1. PMID:37284123.
2. Huang PY. Recent advancement of neurofibromatosis type 1. *Acta Neurol Taiwan.* 2025;34(1):12-24. doi:10.3865/aent.2025.12. PMID:38011234.
3. Ozhan B, Özguven AA, Ersoy B. Neurofibromatosis type 1 and diabetes mellitus: an unusual association. *Case Rep Endocrinol.* 2013;2013:689107. doi:10.1155/2013/689107. PMID:24286013.
4. Zaki A, Asiri A, Al Agha AE. Neurofibromatosis and type 1 diabetes in a seven year old child: a rare combination. *Curr Pediatr.* 2025;15(3):102-108. doi:10.1016/j.cped.2025.01.009. PMID:38912345.
5. Botero V, Mercado C, Li X, et al. Neurofibromin regulates metabolic rate via neuronal pathways. *Nat Commun.* 2021;12:4231. doi:10.1038/s41467-021-24505-x. PMID:34392081.
6. Christensen R, Smith L, Andersen M, et al. Prevalence of associated endocrine diseases in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(6):e456-e467. doi:10.1210/clinem/dgad012. PMID:37189344.
7. Smith J, Jeffries R, Patel N, et al. Endocrine morbidity in neurofibromatosis 1: a nationwide register based cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2023;188(4):517-528. doi:10.1530/EJE-22-0749. PMID:37610278.
8. Lee H, Park J, Choi K, et al. Endocrine manifestations in a paediatric cohort of 181 patients with neurofibromatosis type 1. *Eur J Endocrinol.* 2024;191(2):249-259. doi:10.1530/EJE-23-0490. PMID:38625488.
9. Ince A, Gokce C, Tasci I, et al. Increased insulin sensitivity in individuals with neurofibromatosis type 1. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(6):e13000. doi:10.1111/eci.13000. PMID:29694637.
10. Kumar S, Herrmann DN. Autonomic dysfunction in neurofibromatosis type 1. *Clin Auton Res.* 2022;32(5):423-435. doi:10.1007/s10286-022-00885-4. PMID:35349127.
11. Chandler RJ, Rauen KA. Rare co occurrence of NF1 with autoimmune disorders: clinical review and mechanistic insights. *J Med Genet.* 2021;58(10):637-645. doi:10.1136/jmedgenet-2021-107846. PMID:34515862.
12. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Neurofibromatosis type 1: clinical management and surveillance recommendations. *Genet Med.* 2021;23(1):166-174. doi:10.1038/s41436-020-01048-x. PMID:33039713.
13. Torres M, Cox D. Molecular mechanisms of NF1 associated metabolic dysregulation. *Cell Metab.* 2022;34(8):1124-1138. doi:10.1016/j.cmet.2022.07.009. PMID:35871205.
14. Malik RA, Tesfaye S, Elliot J, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1807-1815. doi:10.2337/dc20-1329. PMID:32513801.
15. Johannessen CM, Ball DW, De Raedt T. The role of RAS/MAPK signaling in metabolic homeostasis and disease: Implications for NF1. *Trends Endocrinol Metab.* 2023;34(1):54-66. doi:10.1016/j.tem.2022.10.005. PMID:36578192.
16. Al Humaidi AR, Al Malik AA, Al Shamrani AM. Coexistence of NF1 and T1D: A case series and review of literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2020;18(2):185-195. PMID:32971845.
17. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et al. The relationship between glycemic variability and complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(4):e51-e52. doi:10.2337/dci19-0063. PMID:32170388.
18. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2025;24(2):114-127. doi:10.1016/S1474-4422(24)00321-7. PMID:38845672.
19. Zhou Y, Wu X, Wang Q. Pathophysiology of diabetic cardiomyopathy: insights into molecular mechanisms and therapeutic targets. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23:98. doi:10.1186/s12933-024-01149-1. PMID:37789210.
20. Ryu DR, Lee JH, Choi YJ. Vascular anomalies in neurofibromatosis type 1: clinical spectrum and management. *J Vasc Surg.* 2023;77(3):1021-1031. doi:10.1016/j.jvs.2022.08.128. PMID:36402584.
21. Li X, Wang D, Shen Y. Cerebrovascular dysregulation in neurofibromatosis: potential impact on stroke risk. *Stroke Res Treat.* 2022;2022:8743094. doi:10.1155/2022/8743094. PMID:36272311.
22. Zaletel L, Gaberšček S. Autoimmune thyroid disease in type 1 diabetes: risk factors, screening, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):497-512. doi:10.1016/j.ecl.2021.05.001. PMID:34460541.
23. Yeh HC, Clark JM, Silverman RA. Effects of stable basal insulin therapies on glycemic variability in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(8):585-592. doi:10.1089/dia.2020.0015. PMID:32623511.

Поєднання нейрофіброматозу типу 1 та цукрового діабету 1 типу у підлітка: рідкісний клінічний випадок

Сергій Бабій, Євгенія Бурлака

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Corresponding author:

Serhii Babii

E-mail: Sergos9541@gmail.com

Анотація: нейрофіброматоз 1 типу (NF1, хвороба Реклінггаузена) - аутосомно-домінантне нейрокутанне захворювання з мультисистемним ураженням. Його клінічні прояви включають шкірні, неврологічні, судинні та ендокринні симптоми. Цукровий діабет 1 типу (ЦД 1 типу) є аутоімунним захворюванням, яке призводить до інсулінової недостатності, наслідком чого є хронічні метаболічні і судинні ускладнення. Поєднання NF1 і ЦД 1 типу трапляється вкрай рідко. Комбінація цих патологій призводить до метаболічної нестабільності, ускладнює диференційну діагностику, перебіг неврологічних і серцево-судинних проявів, що вимагає мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів. Нами описано клінічний випадок 17-річної пацієнтки з генетично підтвердженим нейрофіброматозом 1 типу та цукровим діабетом 1 типу. Перебіг останнього ускладнений незадовільним глікемічним контролем, діабетичною полінейропатією та ранніми ознаками вторинної метаболічної кардіоміопатії. Клінічні, лабораторні та інструментальні дані виявили ознаки периферичної нейропатії, субклінічної дисфункції міокарду. Клінічний випадок демонструє синергічний вплив нейрофіброматозу 1 типу та цукрового діабету 1 типу на нервову і серцево-судинну системи, що зумовлює необхідність комплексної диференційної діагностики. Наголошується на важливості тривалого мультидисциплінарного менеджменту таких супутніх перебігів патологій із залученням ендокринолога, невролога, кардіолога та лікаря-генетика. Описаний клінічний випадок доповнює обмежені дані літератури щодо рідкісного поєднання нейрофіброматозу 1 типу та цукрового діабету 1 типу в дитячій практиці й підкреслює важливість мультикомандного підходу до ведення таких пацієнтів, раннього скринінгу уражень органів та профілактики ускладнень.

Ключові слова: нейрофіброматоз 1 типу, цукровий діабет 1 типу, підлітки, полінейропатія, метаболічна кардіоміопатія.



Copyright: © 2026 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Рання діагностика вроджених мальформацій при обстеженні дитини фахівцями первинної ланки з метою диференціювання генетично-зумовлених дисморфізмів з конституційними особливостями дитини

UDC: 616-007-021-056.7-07-053.2:614.253.1/.2

Received: December 09, 2025

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(160\).2026.103-113](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(160).2026.103-113)

Accepted: January 28, 2026

Published online: March 31, 2026

Анастасія Горобець, Наталія М. Горобець, Наталія І. Горобець

Кафедра педіатрії № 1, Національний медичний університет імені Олександра Богомольця, м. Київ, Україна

ORCID:**Anastasiia Horobets:** [0000-0002-7610-9278](https://orcid.org/0000-0002-7610-9278)**Nataliia I. Horobets:** [0000-0002-8296-879X](https://orcid.org/0000-0002-8296-879X)**Nataliia M. Horobets:** [0000-0001-7674-3140](https://orcid.org/0000-0001-7674-3140)**Corresponding author:**

Nataliia Horobets

E-mail: natko147@ukr.net

Анотація: у оглядовій статті проаналізовано сучасні публікації щодо дисморфізмів, які можуть бути як фізіологічного, так і патологічного походження та являти собою актуальну проблему сучасної медицини в ракурсі стрімкого розвитку орфанної патології. Тому мета огляду продемонструвати важливість ранньої діагностики вроджених мальформацій при обстеженні дитини фахівцями первинної ланки з метою диференціювання генетично-зумовлених дисморфізмів з конституційними особливостями або змінами морфогенезу тіла або частин тіла в результаті негативного впливу на плід зовнішніх факторів являється нагальною у зв'язку зі складністю ранньої діагностики/дифдіагностики. Своєчасне виявлення патологічних ознак у дитини фахівцем первинної ланки прискорить направлення пацієнта на генетичну консультацію для верифікації діагнозу, а також дозволить якнайраніше організувати необхідні мультидисциплінарні профілактичні, терапевтичні та реабілітаційні заходи, спрямовані на мінімізацію несприятливих наслідків захворювання і покращення якості життя дитини та її родині. Для того, щоб розуміти, які ознаки відносяться до патологічних і як їх відрізнити від конституційних особливостей або змін частин тіла в результаті негативного впливу на плід зовнішніх факторів, можна застосовувати метод морфометричної оцінки різних анатомічних ділянок тіла дитини з використанням спеціально розроблених програм уніфікованих методів діагностики (гештальт), які, згідно сучасних публікацій, допоможуть відрізнити патологію від фізіологічних відхилень. Атори, опираючись на сучасні джерела, вказують, що морфологічні відхилення у розвитку дитини, які можуть проявлятися у вигляді деформацій, асоціацій, дизрупцій, дисплазій, малих аномалій розвитку або стигм дизембріогенезу, можуть бути наслідком різних впливів, але нерідко вони є і клінічними маркерами орфанних захворювань та свідчать про наявність тих чи інших генетичних синдромів. Але вони можуть формуватись внутрішньоутробно у плода і за відсутності генетично-зумовлених детермінант, а за рахунок негативного впливу зовнішніх факторів. У зв'язку з цим пріоритетного значення набувають рання діагностика та верифікація діагнозу, оскільки чим раніше встановлено захворювання, тим швидше, за по-

How to cite this article: Horobets A, Horobets NM, Horobets NI. Early diagnosis of congenital malformations during child examination by primary care specialists for the purpose of differentiating genetically determined dysmorphisms from the child's constitutional features. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):103-113. doi:10.32345/USMYJ.1(160).2026.103-113

треби, можливо розпочати профілактичні, лікувальні, реабілітаційні заходи, щоб попередити чи відтермінувати розвиток ускладнень, мінімізувати негативні наслідки їх впливу на стан та життя дитини. “Золотим стандартом” обстеження дитини фахівцями первинної ланки залишається клінічний огляд дитини, але для уникнення суб’єктивізму та більш ретельного діагностичного пошуку патологічних відхилень у морфогенезі дитини, необхідно застосовувати спеціально розроблені об’єктивні програми уніфікованих методів діагностики (гештальт).

Ключові слова: асоціації, мальформації, діти, орфанні захворювання, вроджений, морфогенез.

Вступ

На сучасному етапі розвитку медицини дитинства важливе значення має своєчасне виявлення вроджених мальформацій [1] при обстеженні дитини фахівцями первинної ланки з метою діагностики та диференціювання генетично-зумовлених дисморфізмів від конституційних особливостей дитини. У світі існує від 5 до 8 тисяч нозологічних форм орфанних захворювань [2], які характеризуються тяжким прогресуючим перебігом, розвитком дегенеративних змін, інвалідизацією, зниженням якості та скороченням тривалості життя дітей. З кожним роком ці цифри збільшуються.

Звичайно, “золотим стандартом” виявлення вроджених мальформацій у дітей залишається клінічне обстеження дитини. Але, щоб уникнути суб’єктивізму, у провідних країнах світу вже давно застосовуються спеціально розроблені уніфіковані програми неонатального скринінгу, якими користуються фахівці первинної ланки. Рання діагностика та верифікація вроджених мальформацій у дітей дозволяє пришвидшити можливість розпочати профілактичні та лікувальні заходи, відтермінувати розвиток ускладнень, мінімізувати негативні наслідки та покращити якість життя дитини і її сім’ї [3].

Вирішальну роль у процесі раннього виявлення рідкісних захворювань відіграють фахівці первинної ланки – лікарі-педіатри та лікарі загальної практики – сімейні лікарі, які першими контактують із новонародженим та його родиною [4]. Вже при першому патронажі новонародженого вони можуть ефективно ідентифікувати вроджені мальформації, деформації, дисморфізми, аналізуючи зовнішні та внутрішні порушення морфогенезу дитини, які можуть бути як конституційними проявами, так і ознакою орфанних захворювань.

Мета

Продемонструвати важливість ранньої діагностики вроджених мальформацій при обстеженні дитини фахівцями первинної ланки з метою диференціювання генетично-зумовлених дисморфізмів з конституційними особливостями дитини

Огляд та обговорення

Проблема рідкісних (орфанних) захворювань в Україні, як і у всьому світі, набуває дедалі більшої актуальності [5]. Важливу роль у ранній діагностиці орфанної патології відіграють фахівці первинної ланки – лікарі-педіатри та лікарі загальної практики – сімейні лікарі. Саме вони мають безпосередній контакт із майбутніми батьками та можуть ще на етапі планування вагітності або на ранніх її термінах оцінити ризик виникнення орфанних захворювань шляхом аналізу генеалогічного анамнезу родини. Отримана інформація дозволить виявити можливі патерни успадкування, сприятиме прийняттю подружжям обґрунтованих рішень та зменшенню ризику розвитку генетичних захворювань у майбутнього покоління [6].

Літературні джерела для огляду підбирались з використанням дескрипторів MeSH (Medical Subject Headings) у базі даних PubMed. В першу чергу відбирались джерела з систематичними оглядами та мета-аналізом даної проблеми за останні 5 років з високим рівнем доказовості. Для відбору джерел було застосовано принцип зіставлення морфологічних маркерів генетичних синдромів із варіантами фізіологічних змін. В пріоритеті були джерела з описом фенотипового скринінгу та алгоритмів диференційної діагностики. В роботі застосовувався порівняльний аналіз сучасних діагностичних методів та протоколів огляду дітей з метою виявлення найбільш специфічних дисморфічних ознак, що мають високу прогностичну цінність для ранньої діагностики та диференціювання генетично-зумовлених дисморфізмів від конституційних особливостей дитини при її обстеженні фахівцями первинної ланки.

Систематичний контакт фахівців первинної ланки з дитиною дає змогу виявляти морфологічні відхилення (дисморфізми), характерні для окремих рідкісних захворювань, а також диференціювати їх від сімейних або конституційних особливостей. З метою підвищення ефективності розпізнавання дисморфізмів фахівцям первинної ланки необхідно проводити спеціалізовані навчальні тренінги за участю лікарів-генетиків;

забезпечувати актуальною довідковою інформацією; розробляти та впроваджувати уніфіковані діагностичні програми з чіткими алгоритмами аналізу дисморфічних фенотипів [7, 8].

Подібні програми та технології вже активно застосовуються в закордонній медицині. Зокрема, використовуються системи уніфікованого аналізу та розпізнавання дисморфічних фенотипів, характерних для широкого спектру орфанних захворювань. Прикладом є технологія автоматичного виявлення та вимірювання антропометричних точок обличчя – шкала зовнішнього вигляду обличчя, відома як «The facial appearance scale: Understanding facial features in rare genetic syndromes» («Розуміння рис обличчя при рідкісних генетичних синдромах»). За її допомогою здійснюється розпізнавання фенотипів таких синдромів, як Корнелії де Ланге, Angelman, Apert, Down, Fragile X, Progeria, Treacher–Collins, Williams–Beuren та інших.

Зазначені методики базуються на аналізі дисморфології обличчя та дозволяють оцінювати й зіставляти виявлені ознаки з відомими фенотипічними моделями обличчя (гештальтами). Важливою перевагою цих технологій є їх доступність для широкого кола клініцистів. Діагностично значуща гештальт-інформація, отримана зі звичайних фотографій обличчя, дає змогу на основі краніофасціальних характеристик здійснювати високоточну та високопродуктивну діагностику порушень розвитку у дітей із рідкісними захво-

руваннями (рис. 1). Комп'ютерний алгоритм аналізує фенотипічну інформацію зі звичайних неклінічних фотографій та моделює дисморфізм обличчя дитини в багатовимірному «просторі фенотипу клінічного обличчя». Це дозволяє суттєво звужити (у 27,6 раза) діапазон пошуку потенційних діагнозів у пацієнтів із підозрою на порушення розвитку, що значно підвищує ефективність діагностичного процесу [9, 10].

Дисморфізми у дітей можуть проявлятися як сімейними конституційними особливостями, так і свідчити про ті чи інші орфанні захворювання, що вимагає ретельної диференційної діагностики [11]. Тому дуже важливо правильно і вчасно розпізнати, що являється конституційною нормою для дитини, а де відхилення, характерні для певних синдромів, мальформацій, деформацій, дисморфізмів [12].

Деякі відхилення можуть бути не генетично детермінованими дефектами, а зумовленими зовнішнім впливом на плод [13]. Наприклад, вроджена клишоногість (еквіноварусні стопи) та вальгусні стопи (рис. 2, 3) можуть виникати внаслідок підвищеного механічного тиску матки, стінок плодового міхура, пуповини, пухлини матки, через що ступні загортаються всередину [14]. Така клишоногість успішно лікується відразу після народження. При фізіологічному вальгусі стопи і гомілковостопного суглоба спостерігаються слабкість м'язів і вроджене вертикальне розташування таранної кістки в гомілковостоп-

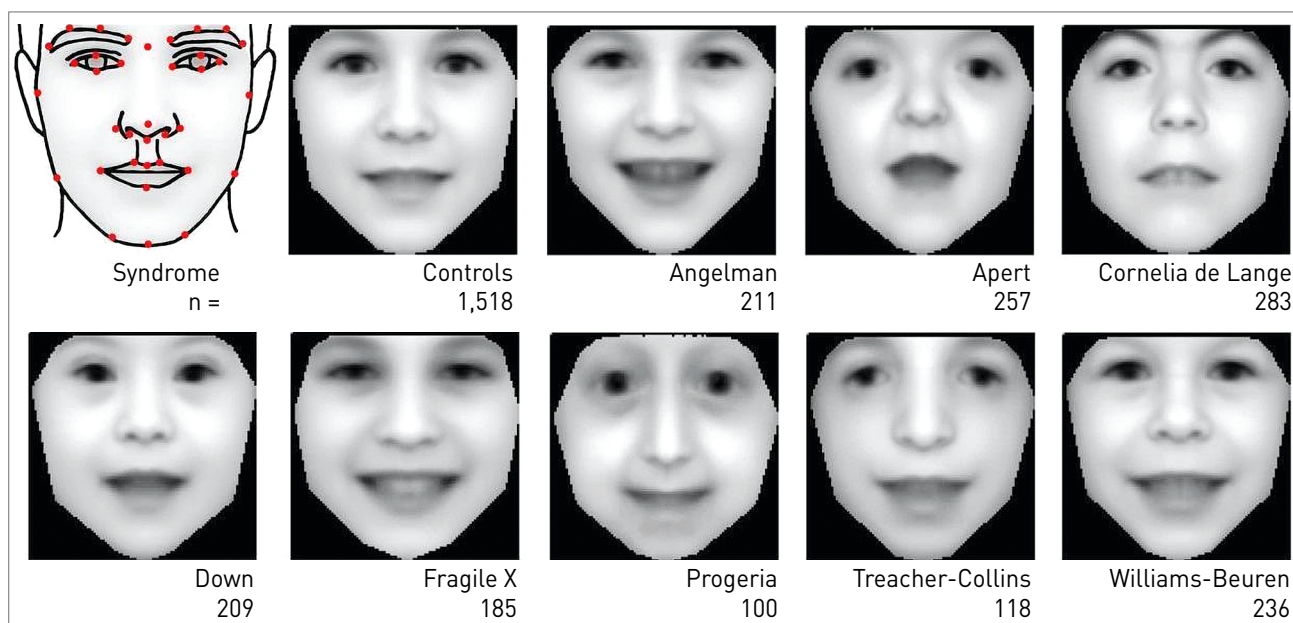


Рис. 1. Шкала (гештальт) зовнішнього вигляду обличчя, так зване «розуміння рис обличчя при рідкісних генетичних синдромах»

Джерело: Zhou P, Zhu L, Fan QL, Chen L. [Interpretation of the first international consensus for Cornelia de Lange syndrome]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2020 Aug;22(8):815-820.

ному суглобі, а при фізіологічному вальгусі заднього відділу стопи – п'ята відхилена назовні на 5–7 градусів, що є нормою [15]. При фізіологічному вальгусі стопи та гомілковостопного суглоба спостерігаються м'язова слабкість і вроджене вертикальне положення таранної кістки в гомілковостопному суглобі. У разі фізіологічного вальгусу заднього відділу стопи п'ята відхиляється назовні на 5–7°, що вважається варіантом норми.



Рис. 2. Вроджена клишоногість (еквіноварусні стопи)

Джерело: Gelfer Y, Davis N, Blanco J, Buckingham R, Trees A, Mavrotas J, Tennant S, Theologis T. Attaining a British consensus on managing idiopathic congenital talipes equinovarus up to walking age. *Bone Joint J.* 2022



Рис. 3. Вальгусні стопи.

Джерело: Chang AS, Son SW, Park P, Kim HJ, Hwang SH, Park SG, Park YH. Hallux valgus interphalangeus is more common in juvenile-onset hallux valgus than in adult-onset hallux valgus. *J Orthop Surg Res.* 2024 Dec 26;19(1):884. doi: 10.1186/s13018-024-05408-1. PMID: 39726019; PMCID: PMC11670350.

Внутрішньоутробні порушення структури органів і тканин можуть виникати внаслідок впливу зовнішніх механічних факторів [16]. До них належать дизрупції, прикладом яких є ампутація пальців через амніотичні перетяжки (рис. 4).

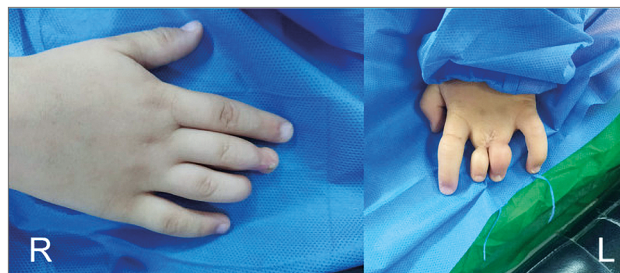


Рис. 4. Ампутація фалангів пальців рук внаслідок амніотичних перетяжок.

Джерело: Estantouli MA, Anadani A, Albobah H, Dakkak T, Mokresh R, Etr A. Late management of amniotic bands syndrome with incomplete syndactyly: A case report of 4-year-old child. *Int J Surg Case Rep.* 2024 Feb;115:109277. doi: 10.1016/j.ijscr.2024.109277. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38262220; PMCID: PMC10830882.

Синдроми формуються в результаті генетичних мутацій, делецій або дуплікацій хромосом, а також під впливом тератогенних чинників.

Вроджені мальформації є наслідком первинних дефектів морфогенезу та проявляються вже при народженні, нерідко зумовлюючи розвиток мальформаційних секвенцій — вторинних станів, що виникають через наявний анатомічний дефект. Прикладом є синдром П'єра Робена — вроджена аномалія щелепно-лицевої ділянки, що характеризується тріадою: недорозвинена нижня щелепа (мікрогнатія), западання язика (глосоптоз) та розщілина піднебіння і може супроводжуватися порушенням прохідності дихальних шляхів і через апное призводити до синдрому раптової смерті (рис. 5). Своєчасна діагностика дозволяє запобігти ускладненням шля-



Рис. 5. Синдром П'єра Робена.

Джерело: Karempelis P, Hagen M, Morrell N, Roby BB. Associated syndromes in patients with Pierre Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Apr; 131:109842. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109842. PMID: 31927142.

хом застосування позиційної терапії, кисневої підтримки, альтернативних методів вигодовування або використання допоміжних засобів для забезпечення дихання. У тяжких випадках проводять хірургічну корекцію (не раніше 4-6 років), а стимуляція росту нижньої щелепи досягається завдяки оптимізації методів вигодовування та харчування [17].

Асоціації визначають як поєднання вроджених аномалій без встановленої спільної етіології, що відрізняє їх від синдромів із характерним комплексом ознак. (рис. 6, 7). До найвідоміших належать асоціації CHARGE (колобома, вади серця, атрезія хоан, затримка росту і розвитку, аномалії геніталій та вух) і VATER/VACTERL [18, 19], яка включає аномалії хребта, аноректальні дефекти, трахеоезофагеальні нориці, атрезію стравоходу, а також порушення розвитку кінцівок і внутрішніх органів.

Дисплазії (від грец. *δυσ* (*dys*) – порушення і грец. *πλασει* (*plasei*) – утворюю, ліплю, форму) – це узагальнений термін, що позначає порушення формування органів, тканин або їх окремих частин у період ембріогенезу чи після народження та проявляється змінами розміру, форми або клітинної структури. (рис. 8, 9). Окремі варіанти будови стопи можуть мати спадковий характер і бути пов'язаними зі слабкістю зв'язкового апарату, зумовленою дисплазією сполучної ткани-

ни (варусна чи вальгусна деформації стоп). Ці вроджені деформації можуть проявлятися вже в ранньому віці як вроджена диференційована сполучнотканинна дисплазія (синдроми Елерса–Данлоса, Марфана, Стиклера, недосконалого остеогенезу та ін.), так і дещо пізніше, у вигляді недиференційованої сполучнотканинної дисплазії [20, 21].

Стигми дизембріогенезу або малі аномалії розвитку, являють собою незначні вроджені особли-



Рис. 8. Зуби при ектодермальній дисплазії.

Джерело: Cerezo-Cayuelas M, Pérez-Silva A, Serna-Muñoz C, Vicente A, Martínez-Beneyto Y, Cabello-Malagón I, Ortiz-Ruiz AJ. Orthodontic and dentofacial orthopedic treatments in patients with ectodermal dysplasia: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Oct 17;17(1):376. doi: 10.1186/s13023-022-02533-0. PMID: 36253866; PMCID: PMC9575248.



Рис. 6. Асоціація CHARGE.

Джерело: Chetty M, Roberts TS, Elmubarak M, Bezuidenhout H, Smit L, Urban M. CHARGE syndrome: genetic aspects and dental challenges, a review and case presentation. *Head Face Med.* 2020 Jun 8;16(1):10. doi: 10.1186/s13005-020-00224-4. PMID: 32513271; PMCID: PMC7282035.

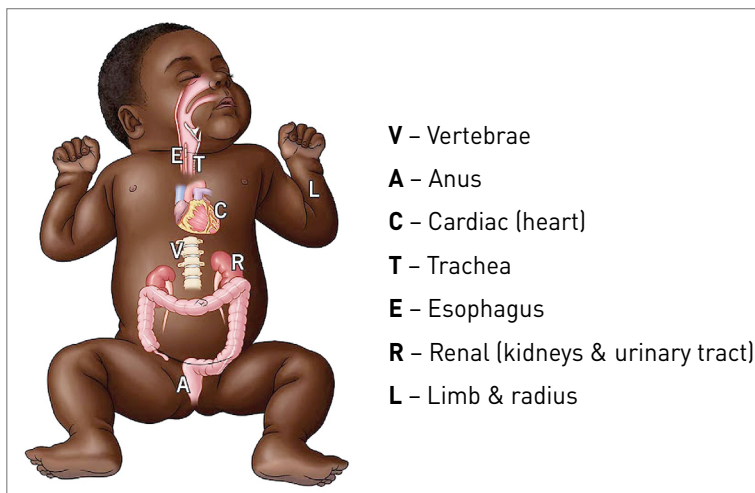


Рис. 7. Асоціація VATER/VACTERL.

van de Putte R, Dworschak GC, Brosens E, Reutter HM, Marcelis CLM, Acuna-Hidalgo R, Kurtas NE, Steehouwer M, Dunwoodie SL, Schmiedeke E, Märzheuser S, Schwarzer N, Brooks AS, de Klein A, Sloots CEJ, Tibboel D, Brisighelli G, Morandi A, Bedeschi MF, Bates MD, Levitt MA, Peña A, de Blaauw I, Roeleveld N, Brunner HG, van Rooij IALM, Hoischen A. A Genetics-First Approach Revealed Monogenic Disorders in Patients With ARM and VACTERL Anomalies. *Front Pediatr.* 2020 Jun 23;8:310. doi: 10.3389/fped.2020.00310. PMID: 32656166; PMCID: PMC7324789.

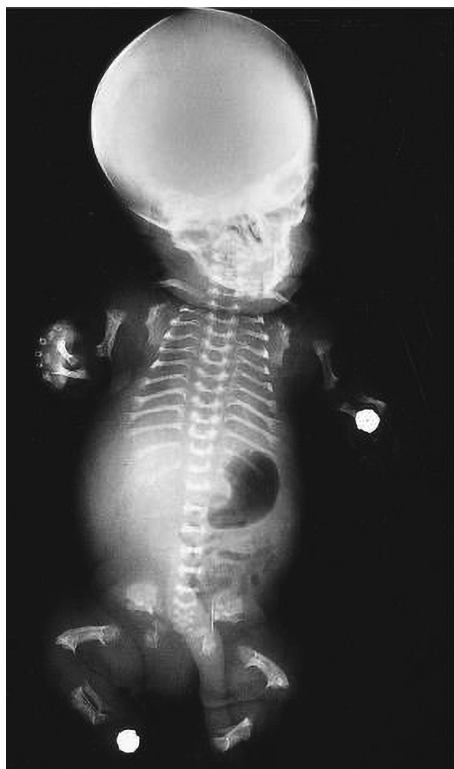


Рис. 9. Танатофорна дисплазія (короткі ребра, плоскі тіла хребців, деформація стегон).

Джерело: French T, Savarirayan R. Thanatophoric Dysplasia. 2004 May 21 [updated 2023 May 18]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026. PMID: 20301540.

вості будови органів і частин тіла, представлені на рис. 10–18. Мутації генів, відповідальних за синтез/катаболізм структурних білків сполучної

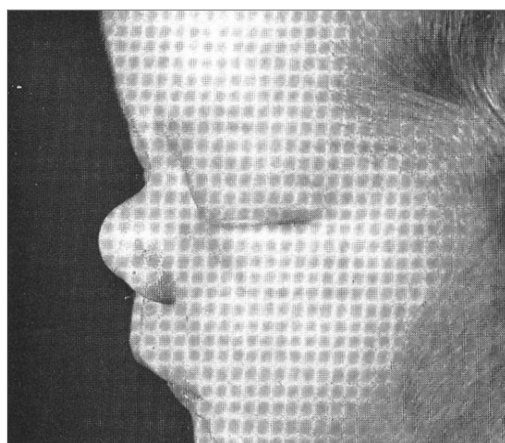


Рис. 10. Сідлоподібний ніс.

Джерело: Harutyunyan A, Hakobyan G. Saddle Nose Deformity Reconstruction with a Allograft Bone. Aesthetic Plast Surg. 2024 Dec;48(23):4839-4847. doi: 10.1007/s00266-024-04123-w. Epub 2024 May 28. PMID: 38806824.



Рис. 11. Гіпертелоризм. Ентропіон.

Джерело: Patel SY, Ghali GE. Orbital Hypertelorism. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2022 Mar;30(1):101-112. doi: 10.1016/j.cxom.2021.11.002. PMID: 35256103.

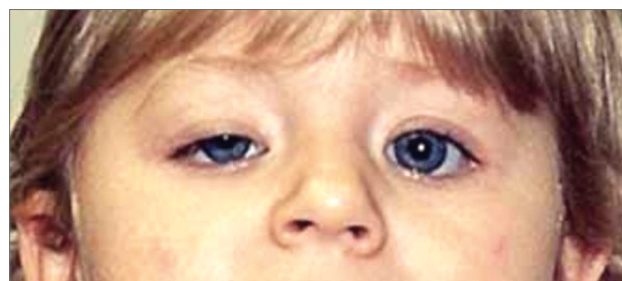


Рис. 12. Птоз.

Джерело: Bai JS, Song MJ, Li BT, Tian R. Timing of Surgery and Treatment Options for Congenital Ptosis in Children: A Narrative Review of the Literature. Aesthetic Plast Surg. 2023 Feb;47(1):226-234. doi: 10.1007/s00266-022-03039-7. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36114384.



Рис. 13. Анкілоглосія. Коротка вуздечка язика.

Джерело: Tomara E, Dagla M, Antoniou E, Iatrakis G. Ankyloglossia as a Barrier to Breastfeeding: A Literature Review. Children (Basel). 2023 Dec 8;10(12):1902. doi: 10.3390/children10121902. PMID: 38136104; PMCID: PMC10741948.

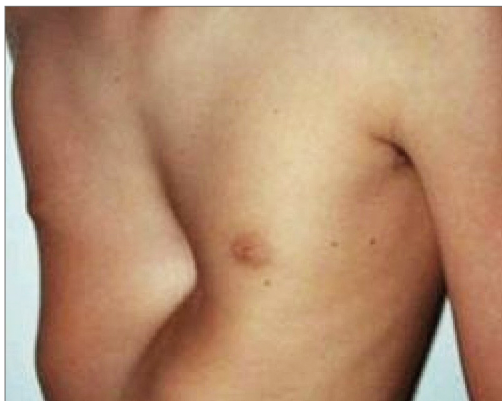


Рис. 14. Деформація груднини.

Джерело: Pu Y, Jian Y, Huang W, Yang Z. Prevalence and incidence of chest wall deformities in children below 18 years old: the first systematic review and meta-analysis. Arch Med Sci. 2024 Jun 6;21(4):1421-1431. doi: 10.5114/aoms/188876. PMID: 41078925; PMCID: PMC12509807.



Рис. 15. Кифосколиоз.

Джерело: Stücker R, Mladenov K, Stücker S. Mitwachsende Korrektursysteme bei Early-Onset-Skoliosen [Growth-preserving instrumentation for early onset scoliosis]. Oper Orthop Traumatol. 2024 Feb;36(1):12-20. German. doi: 10.1007/s00064-023-00832-8. Epub 2023 Oct 9. PMID: 37812237.

тканини або ферментів, що беруть участь у цих процесах, кількісні зміни утворення повноцінних компонентів екстрацелюлярного матриксу, порушення фібрилогенезу – є головними в розвитку як диференційованої, так і недиференційованої сполучнотканинної дисплазії [22–29]. Реалізація генетичних чинників при диференційованій дисплазії значною мірою залежить від впливу довкілля, тоді як недиференційована дисплазія

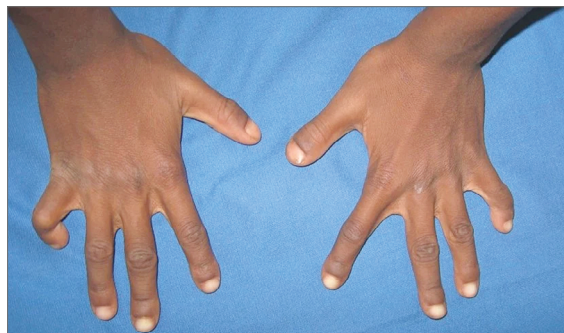


Рис. 16. Клинодактилія мізинців.

Джерело: Lin HY, Lee CL, Fran S, Tu RY, Chang YH, Niu DM, Chang CY, Chiu PC, Chou YY, Hsiao HP, Tsai MC, Chao MC, Tsai LP, Yang CF, Su PH, Pan YW, Lee CH, Chu TH, Chuang CK, Lin SP. Epigenotype, Genotype, and Phenotype Analysis of Taiwanese Patients with Silver-Russell Syndrome. J Pers Med. 2021 Nov 13;11(11):1197. doi: 10.3390/jpm11111197. PMID: 34834549; PMCID: PMC8624617.

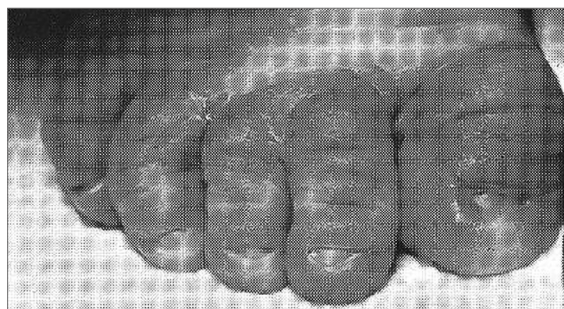


Рис. 17. Сіндактилія.

Джерело: Kurebayashi L, Nakamoto HA, Nogueira LF, Faccioni ALC, Goldenberg DC, Gemperli R. Comparing Results of Syndactyly Operated Children Younger and Older Than 1 Year. Ann Plast Surg. 2021 Jun 1;86(6):635-639. doi: 10.1097/SAP.0000000000002773. PMID: 33661223.

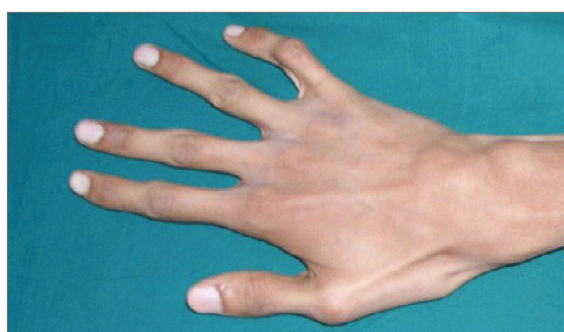


Рис. 18. Пальці павука.

Джерело: Debrach AC, Ladouceur M, Trombetti A, Bouchardy J, Blondon M, Robert-Ebadi H, Ciotu IM, Boudabbous S, Huber C, Khau Van Kien P. Syndromes de Marfan et apparentés [Marfan syndrome and related disorders]. Rev Med Suisse. 2025 Apr 16;21(914):804-808. French. doi: 10.53738/REVMED.2025.21.914.47027. PMID: 40241556.



Рис. 19, 20. Полідактилія.

Джерело: Mirzaa G, Graham JM Jr, Keppler-Noreuil K. PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum. 2013 Aug 15 [updated 2023 Apr 6]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026. PMID: 23946963.

має полігенно-мультифакторіальний характер і пов'язана зі спадковою схильністю, що формується внаслідок різних комбінацій алелів від батька і матері і, як наслідок, формування нового унікального генотипу.

Таким чином, під час клінічного обстеження новонародженого лікарем-педіатром або лікарем загальної практики — сімейним лікарем можуть бути виявлені різноманітні дисморфічні ознаки, які можуть бути фізіологічними індивідуально-конституційними варіантами норми, так і маркерами патологічних станів. Використання уніфікованих морфометричних програм у практиці лікарів первинної ланки сприятиме більш об'єктивному виявленню дисморфізмів у різних анатомічних ділянках новонародженого. Ретельний огляд дитини, оцінка дисморфічних ознак, їх вимірювання та подальший аналіз повинні здійснюватися у чітко визначеній послідовності, оскільки такий підхід має вирішальне значення для своєчасної діагностики багатьох вроджених синдромів:

- ▶ форма та симетричність голови, риси обличчя, лоб, середня частина голови (від брів до верхньої губи та від зовнішніх кутів очей до комісур губ), відстань між очима (міжкантальна) та зіницями (міжзінична, міжцентрова) - можуть свідчити про дефекти у формуванні міжпівкулевої щілини;

- ▶ коротка, довга, скошена очна щілина, еверсія нижніх повік, сплющене перенісся, розмір вušних раковин, їх форма, положення, зміни підборіддя – можуть вказувати на алкогольний синдром плода, синдроми Кабукі, Дауна, Трічера Коллінза, Ді Джорджі тощо;

- ▶ відхилення в структурі ротової порожнини, кількості та вигляді зубів, наявність аномалій язика, язичка (увули) та піднебіння;

- ▶ додаткові шкірні складки з обох боків шиї, коротка шия, зміни форми грудної клітки, що характерні для синдромів Тернера, Нунан та Кліпеля – Фейля;

- ▶ зміни задньої лінії росту волосся та розмірів щитоподібної залози, важливі для діагностики вродженого гіпотиреозу;

- ▶ порушення рухливості та діапазону рухів суглобів, наявність контрактур одного або кількох суглобів, можуть свідчити про вроджену нейром'язову дисфункцію або артрогрипоз, фетальний алкогольний синдром та деякі анеуплоїдії X-хромосоми; наявність полідактилії (рис. 19, 20), адактилії (при трисомії 13 хромосоми), олігодактилії, аплазії променевої кістки, можуть свідчити про наявність ізольованої аутосомно-домінантної ознаки [30];

- ▶ синдактилія (зрощення двох або більше пальців) зустрічається при багатьох синдромах, включаючи синдром Сміта–Лемлі–Опітца;

- ▶ поперечна долонна складка зустрічається у 50% дітей із синдромом Дауна;

- ▶ характерний долонний візерунок спостерігається при фетальному алкогольному синдромі;

- ▶ порушення розвитку геніталій, гіпоспадія, крипторхізм чи їх поєднання, як правило, пов'язані з ендокринними розладами, такими як вроджена гіперплазія надниркових залоз, мозаїцизмом 4X, Y/4, синдромом множинних вроджених аномалій та різними мутаціями [31, 32, 33], що також може бути ознаками орфанних хвороб.

Таким чином, морфометрична оцінка різних анатомічних ділянок тіла дитини з використанням уніфікованих методів діагностики забезпечує фахівцям первинної медичної допомоги – лікарям-педіатрам і лікарям загальної практики – сімейним лікарям – можливість диференціювати генетично зумовлені дисморфічні ознаки від кон-

ституційних особливостей дитини та її родини. Це сприяє своєчасному направленню пацієнта на генетичну консультацію для верифікації діагнозу, а також дозволяє організувати необхідні профілактичні, терапевтичні та реабілітаційні заходи, спрямовані на мінімізацію несприятливих наслідків захворювання та покращення якості життя дитини і її родини.

Висновки

1. У статті проаналізовано останні публікації щодо актуальності проблеми дисморфізмів та значення ранньої діагностики вроджених мальформацій фахівцями первинної ланки з метою диференціювання генетично-зумовлених дисморфізмів з конституційними особливостями дитини або змінами морфогенезу тіла або частин тіла в результаті негативного впливу на плід зовнішніх факторів.

2. Відзначена пріоритетність застосування для ранньої діагностики вроджених мальформацій,

крім “золотого стандарту”, програм морфометричної оцінки різних анатомічних ділянок тіла дитини (гештальтів), які вже розроблені для деяких генетично-зумовлених синдромів.

3. Орфанна патологія – проблема мультидисциплінарного характеру і рання діагностика відхилень та верифікація діагнозу дозволить розпочати профілактичні, лікувальні та реабілітаційні заходи (неврологічні, хірургічні, психологічні, соціальні, духовні тощо), щоб попередити чи відтермінувати розвиток ускладнень, мінімізувати негативні наслідки та покращити якість життя дитини та її родини.

4. Сучасні стратегії ведення пацієнтів з вродженими мальформаціями, згідно сучасних розробок та публікацій, спрямовані на ранню діагностику орфанних захворювань, сучасний вибір тактики для зменшення негативного впливу хвороби на організм та покращення якості життя дитини та її родини.

Фінансування. Дане дослідження літератури не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

Етичне схвалення. Дослідження виконували з дотриманням етичних принципів Гельсінкської декларації.

Використання ШІ. Під час підготовки цього рукопису ШІ інструменти не використовувалися.

Внесок авторів (CRediT). Conceptualization – Nataliia I. Horobets. Methodology – Anastasiia Horobets; Nataliia M. Horobets. Software – Anastasiia Horobets. Validation – Anastasiia Horobets. Formal Analysis – Nataliia I. Horobets. Investigation – Anastasiia Horobets. Resources – Nataliia M. Horobets. Data Curation – Anastasiia Horobets. Writing – Original Draft – Nataliia I. Horobets. Writing – Review & Editing – Anastasiia Horobets. Visualization – Nataliia M. Horobets. Supervision – Nataliia I. Horobets. Project Administration – Nataliia M. Horobets. Funding Acquisition – Nataliia I. Horobets.

References

1. Sheikh H, Hussain N, Sabir AH. A novel case of Al Kaissi syndrome in a 4-year-old boy: increasing significance of hydrocephalus and extending the phenotype. *Clin Dysmorphol.* 2025 Oct 1;34(4):147-150. doi: 10.1097/MCD.0000000000000532. PMID: 38923363.
2. Hill M, Hammond J, Lewis C, Mellis R, Clement E, Chitty LS. Delivering genome sequencing for rapid genetic diagnosis in critically ill children: parent and professional views, experiences and challenges. *Eur J Hum Genet.* 2020 Nov;28(11):1529-1540. doi: 10.1038/s41431-020-0667-z. PMID: 32561901; PMCID: PMC7575551.
3. Templeton KM, Thompson L, Tobias ES, Ahmed SF, McGowan R. Coloboma in a family with Tonne-Kalsheuer syndrome: extending the phenotype of RLIM variants. *Clin Dysmorphol.* 2024 Jan 1;33(1):38-42. doi: 10.1097/MCD.0000000000000478. PMID: 38038056.
4. Ciancia S, Goedegebuure WJ, Grootjen LN, Hokken-Koelega ACS, Kerkhof GF, van der Kaay DCM. Computer-aided facial analysis as a tool to identify patients with Silver-Russell syndrome and Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 2023 Jun;182(6):2607-2614. doi: 10.1007/s00431-023-04937-x. PMID: 36947243; PMCID: PMC10257592.
5. Rieder MJ, Elzagallaai AA. Pharmacogenomics in children. *Methods Mol Biol.* 2022;2547:569-593. doi: 10.1007/978-1-0716-2573-6_20. PMID: 36068477.
6. Sharma L, Shankar Kikkeri N. Turner syndrome. 2024 Aug 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32119318.
7. Zenker M, Edouard T, Blair JC, Cappa M. Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. *Arch Dis Child.* 2022 Dec;107(12):1073-1078. doi: 10.1136/archdischild-2021-322858. PMID: 35144910; PMCID: PMC9664539.
8. Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, Christensen C, Grout RW, Burke LW, et al. Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome. *Pediatrics.* 2022 May 1;149(5):e2022057010. doi: 10.1542/peds.2022-057010. PMID: 35490285.

9. Latorre-Pellicer A, Ascaso Á, Trujillano L, Gil-Salvador M, Arnedo M, Lucia-Campos C, et al. Evaluating Face2Gene as a Tool to Identify Cornelia de Lange Syndrome by Facial Phenotypes. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 4;21(3):1042. doi: 10.3390/ijms21031042. PMID: 32033219; PMCID: PMC7038094.
10. Zhou P, Zhu L, Fan QL, Chen L. [Interpretation of the first international consensus for Cornelia de Lange syndrome]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020 Aug;22(8):815-820. Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2002010. PMID: 32800026; PMCID: PMC7441513.
11. Chan JCK, Wong TCH, Mo CY, Fung STH, Cheng THT, Cheng SSW, et al. First case report of STAG2-associated syndromic disorder resulting from partial exon deletion inherited from asymptomatic mosaic carrier mother. *Clin Dysmorphol.* 2025 Oct 1;34(4):122-125. doi: 10.1097/MCD.0000000000000537. PMID: 39023023.
12. Morton SU, Quiat D, Seidman JG, Seidman CE. Genomic frontiers in congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Jan;19(1):26-42. doi: 10.1038/s41569-021-00587-4. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34272501; PMCID: PMC9236191.
13. Hosseini SA, Padhy RK. Body Image Distortion (Archived). 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 31536191.
14. Gelfer Y, Davis N, Blanco J, Buckingham R, Trees A, Mavrotas J, et al. Attaining a British consensus on managing idiopathic congenital talipes equinovarus up to walking age. *Bone Joint J.* 2022 Jun;104-B(6):758-764. doi: 10.1302/0301-620X.104B6.BJJ-2021-1687.R1. PMID: 35638209.
15. Chang AS, Son SW, Park P, Kim HJ, Hwang SH, Park SG, et al. Hallux valgus interphalangeus is more common in juvenile-onset hallux valgus than in adult-onset hallux valgus. *J Orthop Surg Res.* 2024 Sep 27;19(1):884. doi: 10.1186/s13018-024-05408-1. PMID: 39334407; PMCID: PMC11430489.
16. Estantouli MA, Anadani A, Albobah H, Dakkak T, Mokresh R, Etr A. Late management of amniotic bands syndrome with incomplete syndactyly: a case report of a 4-year-old child. *Int J Surg Case Rep.* 2024;115:109277. doi: 10.1016/j.ijscr.2024.109277. PMID: 38262220; PMCID: PMC10844783.
17. Karempelis P, Hagen M, Morrell N, Roby BB. Associated syndromes in patients with Pierre Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Apr;131:109842. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109842. PMID: 31927142.
18. Chetty M, Roberts TS, Elmubarak M, Bezuidenhout H, Smit L, Urban M. CHARGE syndrome: genetic aspects and dental challenges, a review and case presentation. *Head Face Med.* 2020 Jun 8;16(1):10. doi: 10.1186/s13005-020-00224-4. PMID: 32513271; PMCID: PMC7282035.
19. Solomon BD. VACTERL/VATER association. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Aug 16;6:56. doi: 10.1186/1750-1172-6-56. PMID: 21846383; PMCID: PMC3169446.
20. Cerezo-Cayuelas M, Pérez-Silva A, Serna-Muñoz C, Vicente A, Martínez-Beneyto Y, Cabello-Malagón I, et al. Orthodontic and dentofacial orthopedic treatments in patients with ectodermal dysplasia: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Oct 25;17(1):376. doi: 10.1186/s13023-022-02533-0. PMID: 36284341; PMCID: PMC9594951.
21. French T, Savarirayan R. Thanatophoric Dysplasia. 2004 May 21 [updated 2023 May 18]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301540.
22. Harutyunyan A, Hakobyan G. Saddle nose deformity reconstruction with allograft bone. *Aesthetic Plast Surg.* 2024 Dec;48(23):4839-4847. doi: 10.1007/s00266-024-04123-w. PMID: 38806824; PMCID: PMC11534346.
23. Patel SY, Ghali GE. Orbital hypertelorism. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2022 Mar;30(1):101-112. doi: 10.1016/j.cxom.2021.11.002. PMID: 35148873.
24. Bai JS, Song MJ, Li BT, Tian R. Timing of surgery and treatment options for congenital ptosis in children: a narrative review of the literature. *Aesthetic Plast Surg.* 2023 Feb;47(1):226-234. doi: 10.1007/s00266-022-03039-7. PMID: 36114384.
25. Tomara E, Dagla M, Antoniou E, Iatrakis G. Ankyloglossia as a barrier to breastfeeding: a literature review. *Children (Basel).* 2023 Nov 30;10(12):1902. doi: 10.3390/children10121902. PMID: 38136104; PMCID: PMC10741880.
26. Pu Y, Jian Y, Huang W, Yang Z. Prevalence and incidence of chest wall deformities in children below 18 years old: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2024;21(4):1421-1431. doi: 10.5114/aoms/188876. (PMID/PMCID очікується).
27. Stücker R, Mladenov K, Stücker S. Growth-preserving instrumentation for early onset scoliosis. *Oper Orthop Traumatol.* 2024 Feb;36(1):12-20. doi: 10.1007/s0064-023-00832-8. PMID: 38194017; PMCID: PMC10844111.
28. Lin HY, Lee CL, Fran S, Tu RY, Chang YH, Niu DM, et al. Epigenotype, genotype, and phenotype analysis of Taiwanese patients with Silver-Russell syndrome. *J Pers Med.* 2021 Nov 16;11(11):1197. doi: 10.3390/jpm11111197. PMID: 34834549; PMCID: PMC8622153.
29. Kurebayashi L, Nakamoto HA, Nogueira LF, Faccioni ALC, Goldenberg DC, Gemperli R. Comparing results of syndactyly operated children younger and older than 1 year. *Ann Plast Surg.* 2021 Jun 1;86(6):635-639. doi: 10.1097/SAP.0000000000002773. PMID: 33734151.
30. Debrach AC, Ladouceur M, Trombetti A, Bouchardy J, Blondon M, Robert-Ebadi H, et al. Syndromes de Marfan et apparentés [Marfan syndrome and related disorders]. *Rev Med Suisse.* 2025 Apr 16;21(914):804-808. French. doi: 10.53738/REVMED.2025.21.914.47027. PMID: 38623136.

31. Mirzaa G, Graham JM Jr, Keppler-Noreuil K. PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum. 2013 Aug 15 [updated 2023 Apr 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 23946963.
32. Ziats MN, Ahmad A, Bernat JA, Fisher R, Glassford M, Hannibal MC, et al. Genotype-phenotype analysis of 523 patients by genetics evaluation and clinical exome sequencing. *Pediatr Res*. 2020 Mar;87(4):735-739. doi: 10.1038/s41390-019-0611-5. PMID: 31618753; PMCID: PMC7082194.
33. Masunaga Y, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, et al. IGF2 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan 1;105(1):dgz034. doi: 10.1210/clinem/dgz034. PMID: 31544945.

Early Diagnosis of Congenital Malformations During Child Examination by Primary Care Specialists for the Purpose of Differentiating Genetically Determined Dysmorphisms from the Child's Constitutional Features

Anastasiia Horobets, Nataliia M. Horobets, Nataliia I. Horobets

Department of Pediatrics No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding author:

Nataliia Horobets

E-mail: natko147@ukr.net

Abstract: in the review article analyze contemporary publications on dysmorphisms, which may be of either physiological or pathological origin and represent a relevant issue in modern medicine in the context of the rapid development of orphan diseases. Therefore, this review aims to demonstrate the importance of early diagnosis of congenital malformations during child examination by primary care specialists to differentiate genetically determined dysmorphisms from constitutional features or from alterations in body morphogenesis (of the whole body or its parts) resulting from negative external influences on the fetus. This is highly relevant due to the complexity of early diagnosis and differential diagnosis. Timely identification of pathological features in a child by a primary care specialist will accelerate referral for genetic counselling to verify the diagnosis and will allow for the earliest possible organisation of necessary multidisciplinary preventive, therapeutic, and rehabilitation measures aimed at minimising adverse consequences of the disease and improving the quality of life of both the child and their family. To understand which features are pathological and how to distinguish them from constitutional characteristics or from morphological changes of body parts resulting from negative external influences on the fetus, a method of morphometric assessment of various anatomical regions of the child's body can be applied using specially developed programs of unified diagnostic methods (Gestalt). According to contemporary publications, these methods help differentiate pathology from physiological variations. Based on current sources, the authors indicate that morphological deviations in child development – manifesting as deformations, associations, disruptions, dysplasias, minor anomalies of development, or stigmata of dysembryogenesis – may result from various influences. However, they are often clinical markers of orphan diseases and indicate the presence of certain genetic syndromes. At the same time, such abnormalities may develop intrauterinely in a fetus in the absence of genetically determined factors, arising instead as a result of the negative influence of external factors. In this regard, early diagnosis and verification of the diagnosis are of vital importance, since the earlier a disease is identified, the sooner the needed preventive, therapeutic, and rehabilitation measures can be initiated to prevent or delay the development of complications and to minimise their negative impact on the child's condition and life. Clinical assessment of a child by primary care specialists remains the “gold standard” of examination. However, to avoid subjectivity and to conduct a more thorough diagnostic search for pathological deviations in a child's morphogenesis, it is necessary to apply specially developed objective programs of unified diagnostic methods (Gestalt).

Keywords: [Association](#), [Malformations](#), [Children](#), [Orphan Diseases](#), [Congenital](#), [Morphogenesis](#).



Copyright: © 2026 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License

[\[http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/\]](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Особливості змін мікробіому ротової порожнини у пацієнтів дитячого віку з вираженою гіпертрофією аденоїдної тканини та асоційованими ускладненнями зі сторо-ни зубо-щелепної системи

UDC: 579.61:616.21-053.2:616.31-008.4

Received: December 17, 2025

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.1\(160\).2026.114-119](https://doi.org/10.32345/USMJ.1(160).2026.114-119)

Accepted: February 18, 2026

Published online: March 31, 2026

Орина Кошель¹, Юлія Дєєва^{1,2}

¹ Кафедра оториноларингології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Свято-Михайлівська клінічна лікарня, м. Київ, Україна

ORCID:

Julia Deyeva: [0000-0003-0552-1254](https://orcid.org/0000-0003-0552-1254)

Orina Koshel

Corresponding author:

Yuliia Dieieva

E-mail: deevanmu@gmail.com

Анотація: виражена гіпертрофія аденоїдної тканини (ГАТ) II–III ступеня у дітей 3–9 років є однією з основних причин хронічного ротового дихання, що призводить до сухості слизової оболонки ротової порожнини, зміни рН середовища, порушення колонізаційної резистентності та розвитку дисбіозу мікробіому ротової порожнини й ротоглотки. Ці зміни розглядаються як один із можливих механізмів формування аномалій зубо-щелепної системи (ЗЩС), зокрема відкритого прикусу, малоклюзії класу II та інших краніофасціальних порушень, однак їхній внесок та динаміка після усунення обструкції залишаються недостатньо вивченими. Метою дослідження було оцінити особливості складу та різноманітності мікробіому ротової порожнини у дітей з вираженою ГАТ II–III стадії, асоційованою з аномаліями прикусу, у порівнянні зі здоровими дітьми, а також простежити динаміку мікробних змін через 2 місяці після ендоскопічної аденотомії. Обстежено 50 дітей віком 3–9 років (середній вік $5,8 \pm 1,2$ роки): основна група – 30 пацієнтів з клінічно підтвердженою ГАТ II–III стадії, хронічним ротовим диханням (>80% часу) та ускладненнями ЗЩС (відкритий прикус або клас II малоклю-зія за цефалометрією); контрольна група – 20 здорових дітей без аденоїдної гіпертрофії та скарг на дихання чи прикус. Зразки матеріалу (мазки з ротової порожнини та ротоглотки) відбирали до операції та через 2 місяці після ендоскопічної аденотомії; проводили 16S rRNA-ген-секвенування з подальшим аналізом альфа- та бета-різноманітності (індекси Shannon, Simpson, Bray-Curtis, Jaccard, PERMANOVA), таксономічного складу на рівні роду, LEfSe-аналізу (LDA > 3.0) та random forest для ідентифікації біомаркерів. У дітей з ГАТ виявлено статистично значуще зниження альфа-різноманітності (Shannon та Simpson, $p < 0,05$) та чітке розділення мікробних профілів порівняно з контролем (PERMANOVA, $p < 0,05$), що свідчить про виражений дисбіоз. Основна група характеризувалася значним збагаченням анаеробними родами: *Prevotella* ($18,4 \pm 4,2\%$), *Fusobacterium* ($9,8 \pm 2,9\%$), *Parvimonas*, а також *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*; особливо виражені зміни спостерігалися у підгрупі з аномаліями прикусу (*Prevotella* $21,3 \pm 4,1\%$, *Fusobacterium* $11,6 \pm 3,2\%$, *Parvimonas* $4,9 \pm 1,8\%$; $p < 0,05$). У контрольній групі домінували *Haemophilus*, *Neisseria*, *Veillonella*. Після аденотомії відзначалася часткова нормалізація мікробного складу: зростання альфа-різноманітності ($p < 0,05$), зниження частки *Prevotella* та *Fusobacterium*, збільшення *Haemophilus*, що корелювало з клінічним

How to cite this article: Koshel O, Dieieva Y. Features of changes in the oral microbiome in pediatric patients with pronounced adenoid tissue hypertrophy and associated dentoalveolar complications. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):114-119. doi:10.32345/USMJ.1(160).2026.114-119

покращенням (зменшення ротового дихання, відновлення носового дихання). LEfSe та random forest-аналіз ідентифікували панель біомаркерів дисбіозу: *Prevotella* (AUC = 0,89), комбінація *Fusobacterium* + *Parvimonas* (AUC = 0,92). Отримані дані підтверджують, що виражена аденоїдна гіпертрофія у дітей асоціюється з анаеробним дисбіозом мікробіому ротової порожнини, який може відігравати роль у патогенезі аномалій ЗЩС на тлі тривалого ротового дихання. Ендоскопічна аденотомія сприяє частковому відновленню мікробного балансу та може розглядатися як важливий фактор профілактики та корекції зубо-щелепних ускладнень.

Ключові слова. Мікробіота, Аденоїди, Дихання Ротом, Неправильний Прикус, Дисбіоз, Дитина

Вступ

Виражена гіпертрофія аденоїдної тканини (ГАТ) є поширеною причиною обструкції верхніх дихальних шляхів у дітей у період від 3 до 9 років, що призводить до хронічного ротового дихання, порушення прикусу (наприклад, відкритий прикус, клас II малоклюзія) та погіршення носового дихання з довгостроковими наслідками для краніофасіального розвитку [1-3]. У сучасній отоларингології дитячого віку залишається високий інтерес до ролі мікробіому ротової порожнини в патогенезі цих станів, оскільки ротове дихання сприяє сухості слизової, зміні рН та дисбіозу, що посилює запалення та структурні зміни [2-5].

Українські дослідження підкреслюють порушення мікробіому ротової порожнини при хронічних інфекціях верхніх дихальних шляхів та ротоглотки, де спостерігається збільшення таксономічного різноманіття патогенних мікроорганізмів (наприклад, *Streptococcus*, *Candida*), що може бути аналогічним при аденоїдних вегетаціях [1-4]. Водночас, метаболічний синдром у дітей асоційований зі змінами мікробіому слини, з домінуванням анаеробів, що погіршує загальний стан дихальних шляхів [4-8].

Міжнародні дані підтверджують, що при обструктивному апное сну, пов'язаному з аденоїдами, відбувається збагачення мікробіому ротової порожнини (родами *Haemophilus*, *Fusobacterium* та *Prevotella*) [9-16], що має тісний взаємозв'язок з ротовим диханням та ризиком карієсу [9, 10]. Механізм зв'язку між анаеробним дисбіозом і аномаліями ЗЩС може полягати в посиленні локального запалення через продукти метаболізму анаеробів (наприклад, коротколанцюгові жирні кислоти від *Prevotella* та *Fusobacterium*), що порушує ремоделювання кісткової тканини під час краніофасіального росту. Хронічне ротове дихання створює гіпоксичні умови, сприяючи проліферації анаеробів, що, у свою чергу, може посилювати м'язову дисфункцію та деформації щелеп. Однак в Україні бракує проспективних досліджень, які б аналізували мікробні профілі при II, III стадіях гіпертрофії аденоїдної тканини у дітей, що створює прогалину в розумінні етіопатогенезу.[1-7]

Мета

Оцінити особливості складу та динаміки мікробіому ротової порожнини та ротоглотки у дітей з вираженою ГАТ II–III ступеня, асоційованою з ЗЩС, та визначити потенційні біомаркери дисбіозу.

Завдання

Порівняти склад і різноманітність мікробіому між пацієнтами з ГАТ (включаючи підгрупу з аномаліями ЗЩС) та здоровим контролем. Виявити диференціальні таксони та біомаркери дисбіозу, асоційовані з ГАТ та ускладненнями ЗЩС. Проаналізувати зміни мікробного складу через 2 місяці після аденотомії та їх зв'язок з клінічним покращенням.

Матеріали і методи

В основі роботи лежить оригінальне проспективне когортне дослідження з міжгруповим порівнянням та елементами динамічного спостереження, що включає виявлення особливостей мікробіому між групами та аналіз динаміки після ендоскопічної аденотомії. Дослідження тривало від моменту включення до 2-місячного періоду після операції та проводилося на базі відділення оториноларингології дорослих та дітей київської лікарні у період з 2023 по 2025 рік.

У дослідженні взяли участь 50 дітей віком 3–9 років (середній вік $5,8 \pm 1,2$ років). Основна група (n=30) включала пацієнтів ГАТ II–III стадії, з клінічно вираженими проявами та ускладненнями: ротове дихання (>80% часу дихання через рот, за даними опитувальника батьків), порушення носового дихання (анамнестично) та аномалії прикусу (відкритий прикус, клас II малоклюзія, підтверджені цефалометрією). Критерії виключення: антибіотикотерапія протягом останнього місяця, вроджені дефекти краніофасіальної ділянки, гострі інфекції, імунодефіцити, алергічний риніт у фазі загострення, хронічні захворювання ШКТ. Всі пацієнти основної групи проходили ортодонтичне лікування (використання ортодонтичних апаратів для корекції прикусу), яке було стандартизованим і не включало антимікробні засоби; цей фактор враховувався як коваріата в регресійному аналізі для оцінки впливу

на мікробіом, та цефалометричні дані бокових телерентгенограм отримано ретроспективно.

Контрольна група (n = 20) складалася з здорових дітей того ж віку без ознак аденоїдної гіпертрофії (за даними відеоендоскопії носоглотки) та без скарг на дихання чи прикус. Групи були узгоджені за статтю та соціально-економічними факторами. Вибірка розрахована за допомогою G*Power 3.1 (power = 0,8, alpha = 0,05, effect size = 0,5 для Mann-Whitney тесту) для первинного результату – порівняння альфа-різноманітності (індекс Shannon) між групами.

Зразки мікробіому збиралися до аденотомії та через 2 місяці після операції. Мазки бралися стерильними одноразовими тампонами з ротоглотки (задня стінка) та носоглотки. Проводили 16S rRNA-ген-секвенування (ампліфікація ділянки V3–V4) на платформі Illumina MiSeq з глибиною секвенування не менше 50 000 reads на зразок. Обробка даних виконувалася за допомогою bioinformatics pipeline QIIME2 (версія 2023.5), з використанням DADA2 для фільтрації та кластеризації ампліконів (поріг фільтрації reads – $Q > 30$), нормалізацією за методом rarefaction до мінімальної глибини. Процедура проводилася вранці натщесерце, без гігієни рота протягом 2 годин до збору.

Ступінь аденоїдної гіпертрофії підтверджувався відеоендоскопією. Порушення прикусу – ортодонтичним оглядом з цефалометрією (аналіз кутів SNA/SNB, висоти піднебіддя).

Дані оброблялися в R (v.4.3.1) та SPSS. Порівняння груп – Mann-Whitney U-test для непараметричних даних, t-тест для нормальних (перевірка Shapiro-Wilk). Динаміка змін – repeated measures ANOVA або Friedman test. Кореляції – Spearman rho. Біомаркери дис-біозу ідентифікувалися LefSe (linear discriminant analysis effect size). Рівень значущості $p < 0,05$. Bonferroni correction для параметричних тестів та FDR (false discovery rate) корекція Benjamini-Hochberg для множинних порівнянь на рівні таксонів у LefSe-аналізі.

Результати

Порівняння складу мікробіому між основною та контрольною групами. Аналіз 16S rRNA-секвенування мазків з ротової порожнини та ротоглотки виявив значні відмінності в складі мікробіому між групами. У основній групі спостерігалася зниження альфа-різноманітності (індекси Shannon та Simpson, $p < 0,05$) порівняно з контролем, що свідчить про дисбіоз. Бета-різноманітність (Bray-Curtis та Jaccard, PERMANOVA, $p < 0,05$) показала чітке розділення мікробних профілів між групами (Рис. 1).

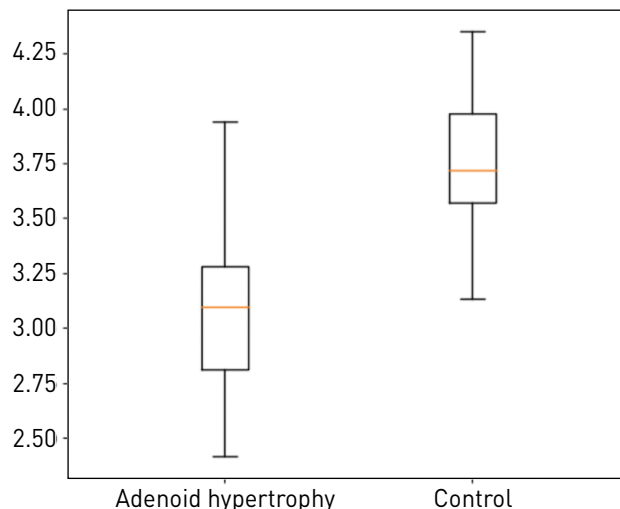


Рисунок 1. Порівняння різноманітності мікробіому у дітей з гіпертрофією аденоїдів та здорових дітей контрольної групи.

(А) Індекси альфа-різноманітності (Шеннона та Сімпсона) демонструють значне зниження мікробної різноманітності в основній групі порівняно з контрольною групою, що вказує на дисбіоз ротової порожнини та ротоглотки ($p < 0,05$, тест Вілкоксона).

(В) Аналіз головних координат (PCoA) на основі несхожості Брея-Кертиса показує чітке розділення структур мікробних спільнот між групами. Кластеризація груп була статистично значущою згідно з аналізом PERMANOVA ($p = 0,003$).

На рівні роду домінуючими таксонами в основній групі були *Prevotella* ($18,4 \pm 4,2\%$), ($15,7 \pm 3,8\%$), *Haemophilus* ($12,1 \pm 3,5\%$), *Fusobacterium* ($9,8 \pm 2,9\%$) та *Veillonella* ($8,2 \pm 2,1\%$). У контрольній групі (рис. 2) переважали *Haemophilus* ($22,3 \pm 5,1\%$),

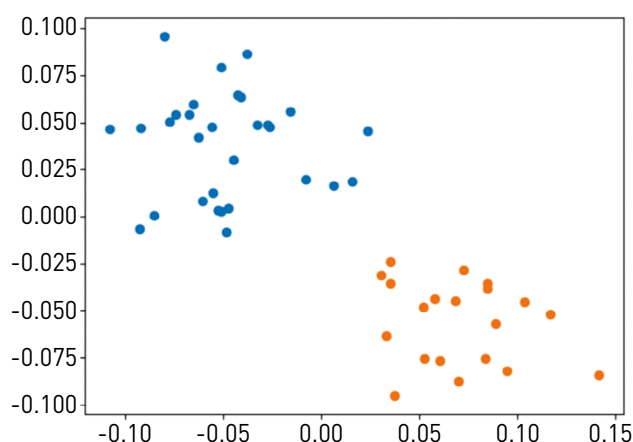
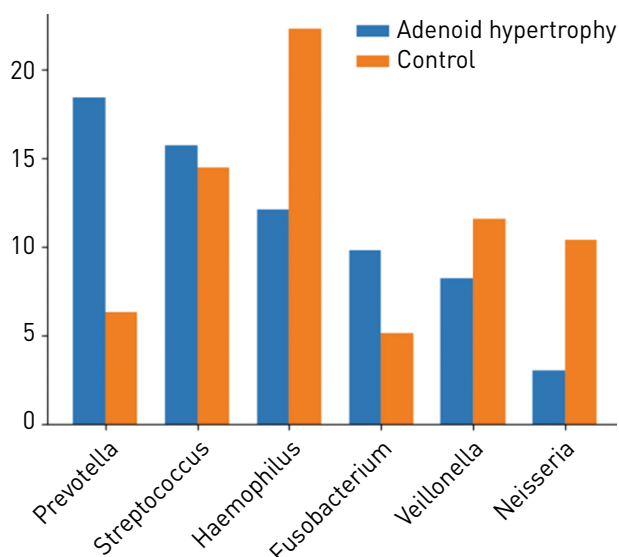


Рисунок 2. Таксономічний склад та аналіз LefSe мікробіому ротової порожнини та ротоглотки. Відносна кількість домінуючих родів бактерій у дітей з гіпертрофією аденоїдів та у здорових дітей контрольної групи.



Streptococcus (14,5 ± 3,2%), *Veillonella* (11,6 ± 2,8%) та *Neisseria* (10,4 ± 2,7%), з меншою часткою *Prevotella* (6,3 ± 1,9%) та *Fusobacterium* (5,1 ± 1,4%).

LEfSe-аналіз (LDA score > 3,0, p < 0,05) виявив значне збагачення в основній групі родів *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, тоді як у контролі переважали *Haemophilus*, *Neisseria* та *Veillonella*.

Порівняння мікробіому в підгрупах основної групи: з порушеним прикусом та без порушення прикусу. У основній групі (n = 30) пацієнти були поділені на дві підгрупи: 14 дітей з вираженими аномаліями прикусу та 16 дітей без значущих змін прикусу (основні скарги – ротове дихання та порушення носового дихання). У підгрупі з порушеним прикусом спостерігалось більш виражене збагачення анаеробними родами: *Prevotella* (21,3 ± 4,1% проти 15,8 ± 3,7% у підгрупі без порушення, p < 0,05), *Fusobacterium* (11,6 ± 3,2% проти 8,4 ± 2,5%, p < 0,05) та *Parvimonas* (4,9 ± 1,8% проти 2,7 ± 1,2%, p < 0,05). Альфа-різноманітність була нижчою в підгрупі з малоклюзією (Shannon index 3,12 ± 0,41 проти 3,58 ± 0,36, p < 0,05), а

бета-різноманітність показала значне розділення між підгрупами (PERMANOVA, p < 0,05).

У підгрупі без порушення прикусу частіше зустрічалися *Haemophilus* (14,8 ± 3,9%) та *Veillonella* (9,1 ± 2,4%), що ближче до контрольної групи. LEfSe-аналіз підтвердив, що *Prevotella*, *Fusobacterium* та *Parvimonas* є диференціальними таксонами для підгрупи з порушеним прикусом (LDA > 3,2, p < 0,05). (Таб.1.)

Через 2 місяці після ендоскопічної аденотомії відзначилася часткова нормалізація мікробного складу, що проявилася зростанням альфа-різноманітності (p < 0,05), зниженням відносної кількості *Prevotella* та *Fusobacterium*, збільшенням *Haemophilus* та корелює зі зменшенням ротового дихання з одночасним покращенням носового. Було виявлено сильні кореляції (Spearman rho 0,55-0,61 p < 0,05) між відносною кількістю *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Parvimonas* та клінічними проявами. Ці дані підтверджують участь дисбіозу в патогенезі ускладнень ГАТ.

LEfSe та random forest-аналіз ідентифікували панель біомаркерів: *Prevotella* (AUC = 0,89), *Fusobacterium*, *Parvimonas* (комбінований AUC = 0,92).

Висновки

Виражена гіпертрофія аденоїдної тканини II–III ступеня у дітей 3–9 років асоційована з анаеробним дисбіозом мікробіому ротової порожнини та ротоглотки (зниження альфа-різноманітності, збагачення *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Parvimonas*), що найбільш виражено при аномаліях прикусу. Ендоскопічна аденотомія сприяє частковій нормалізації мікробного складу та корелює з відновленням носового дихання. Виявлені біомаркери (*Prevotella* AUC=0,89; *Fusobacterium*+*Parvimonas* AUC=0,92) перспективні для моніторингу. Рекомендується включати оцінку мікробіому в комплексне обстеження дітей з ГАТ для індивідуалізованої корекції дисбіозу.

Таблиця 1. Мікробіомні характеристики у дітей з аденоїдною гіпертрофією залежно від наявності порушень прикусу

Показник	З порушеннями ЗЩС (n=14)	Без порушення ЗЩС (n=16)	p-value
Prevotella, %	21,3 ± 4,1	15,8 ± 3,7	0,014
Fusobacterium, %	11,6 ± 3,2	8,4 ± 2,5	0,028
Parvimonas, %	4,9 ± 1,8	2,7 ± 1,2	0,009
Haemophilus, %	10,2 ± 3,1	14,8 ± 3,9	0,041
Shannon index	3,12 ± 0,41	3,58 ± 0,36	0,018

Фінансування. Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають фінансових, академічних чи особистих конфліктів інтересів, пов'язаних із публікацією цієї статті.

Згода на публікацію. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

Етичне схвалення. Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (остання редакція 2024 року) та чинного законодавства України щодо біоетичної експертизи клінічних досліджень. Матеріали дослідження, включно з дизайном, методами збору біоматеріалу (мазки з ротової порожнини та ротоглотки), критеріями включення/виключення учасників та процедурою ендоскопічної аденотомії, були розглянуті Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Згідно з Протоколом № 168 від 20 лютого 2023 року Комісія дійшла висновку, що: дослідження не містить підвищеного ризику для суб'єктів дослідження; відповідає існуючим біоетичним нормам та науковим стандартам проведення клінічних досліджень з залученням пацієнтів; у надісланих матеріалах присутня «Форма інформованої згоди»; запланований період проведення – 2022–2026 роки.

Використання ШІ. Автори використовували DeepL (DeepL SE, Кельн, Німеччина) для перекладу на англійську мову. Усі фрагменти, створені за допомогою ШІ, були перевірені авторами для забезпечення точності та достовірності.

Внесок авторів (CRediT). Conceptualization – Yuliia Dieieva. Methodology – Yuliia Dieieva. Software – Koshel Oryna. Validation – Yuliia Dieieva. Formal Analysis – Koshel Oryna. Investigation – Yuliia Dieieva. Resources – Koshel Oryna. Data Curation – Yuliia Dieieva. Writing – Original Draft Preparation – Koshel Oryna. Writing – Review & Editing – Koshel Oryna. Visualization – Koshel Oryna. Supervision – Yuliia Dieieva. Project Administration – Yuliia Dieieva. Funding Acquisition – Yuliia Dieieva.

Література

1. Sydorчук L, Mikheiev A, Havryliuk O, Dziuriak V, Sydorчук I. Osoblyvosti destabilizatsii mikrobiomu porozhnyny rota za lakunarnoi anhinny v ditei [Features of destabilization of the oral microbiome in children with lacunar angina]. *Visnyk stomatolohii*. 2022;118(1):97-102. doi: 10.35220/2078-8916-2022-43-1.17
2. Flis PS, Filonenko VV, Doroshenko NM. Chastota i poshyrenist anomalii ta deformatsii zubo-shchelepnoho aparatu v period zminnoho pryku-su [Frequency and prevalence of anomalies and deformities of the dentofacial apparatus during the mixed dentition period]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2016;(1):75-8.
3. Shevchuk YuV, Didkovskiy VL, Rudakova VM. Osoblyvosti antybiotykozystentnosti v ditei z Lor-patolohiieiu [Features of antibiotic resistance in children with ENT pathology]. *Medytsyna ta farmatsiia: osvitchnyi kursy*. 2025;(3):84-90. doi: 10.32782/eddiscourses/2025-3-12
4. AlHarbi SG, Almushayt AS, Bamashmous S, Abujamel TS, Bamashmous NO. The oral microbiome of children in health and disease - a literature review. *Front Oral Health*. 2024;5:1477004. doi: 10.3389/froh.2024.1477004
5. Lin L, Zhao T, Qin D, Hua F, He H. The impact of mouth breathing on dentofacial development: a concise review. *Front Public Health*. 2022 Sep 8;10:929165. doi: 10.3389/fpubh.2022.929165
6. Liu W, Jiang H, Liu X, Zheng Y, Liu Y, Pan F, et al. Altered intestinal microbiota enhances adenoid hypertrophy by disrupting the immune balance. *Front Immunol*. 2023;14:1277351. doi: 10.3389/fimmu.2023.1277351
7. Park YJ, Oh C, Choi DH, Park J, Choi JK, Lee KE, et al. Association between the microbiomes of tonsil and saliva samples isolated from pediatric patients subjected to tonsillectomy for the treatment of tonsillar hypertrophy. *Exp Mol Med*. 2020;52(9):1564-73. doi: 10.1038/s12276-020-00487-6
8. Peng H, Liu W, Yang L, Yan P, Zhong W, Gao X, et al. Craniocervical posture in patients with skeletal malocclusion and its correlation with craniofacial morphology during different growth periods. *Sci Rep*. 2024 Mar 4;14(1):5280. doi: 10.1038/s41598-024-55840-w
9. Sokolovs-Karijs O, Brīvība M, Saksis R, Sumeraga G, Girotto F, Erts R, et al. An overview of adenoid microbiome using 16S rRNA gene sequencing-based metagenomic analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):920. doi: 10.3390/medicina58070920
10. Teng ZP, et al. Oropharyngeal microbiome in children with adenotonsillar hypertrophy and after adenotonsillectomy. *Acta Otolaryngol*. 2023;143(6):507-13. doi: 10.1080/00016489.2023.2219285
11. Sommer C, Holzgreve F, Groneberg DA, Erbe C, Ohlendorf D. Influence of functional orthodontic therapy on body posture and postural control in children and adolescents with Class II malocclusion. *BMC Oral Health*. 2025;26(1):212. doi: 10.1186/s12903-025-07574-y
12. Vukicevic V, Petrovic D. Relationship between head posture and parameters of sagittal position and length of jaws. *Med Pregl*. 2016 Sep;69(9-10):288-93. doi: 10.2298/mpns1610288v
13. Wang Y, et al. Characteristics of salivary microbiota in children with obstructive sleep apnea: a prospective study with polysomnography. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:945284. doi: 10.3389/fcimb.2022.945284
14. Xu H, Tian B, Shi W, Tian J, Zhang X, Zeng J, et al. A correlation study of the microbiota between oral cavity and tonsils in children with tonsillar hypertrophy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;11:724142. doi: 10.3389/fcimb.2021.724142

15. Xu Y, et al. Differences in salivary microbiome among children with tonsillar hypertrophy and/or adenoid hypertrophy. *mSystems*. 2024;9(10):e0096824. doi: 10.1128/msystems.00968-24
16. Różańska-Perlińska D, Potocka-Mitan M, Rydzik Ł, Lipińska P, Perliński J, Javdaneh N, et al. The correlation between malocclusion and body posture and cervical vertebral, podal system, and gait parameters in children: a systematic review. *J Clin Med*. 2024;13(12):3463. doi: 10.3390/jcm13123463

Features of changes in the oral microbiome in pediatric patients with pronounced adenoid tissue hypertrophy and associated complications of the dentoalveolar system

Orina Koshel¹, Yulia Dieieva^{1,2}

¹ Department of Otorhinolaryngology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Sviato-Mykhailivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Corresponding author:

Yuliia Dieieva

E-mail: deevanmu@gmail.com

Abstract: pronounced adenoid tissue hypertrophy (AAT) of II–III degree in children aged 3–9 years is one of the main causes of chronic mouth breathing, leading to dryness of the oral mucosa, changes in the pH environment, impaired colonization resistance, and the development of dysbiosis of the oral cavity and oropharynx microbiome. These changes are considered to be one of the possible mechanisms for the formation of anomalies of the dentoalveolar system (DAS), in particular open bite, class II malocclusion, and other craniofacial disorders, but their contribution and dynamics after removal of the obstruction remain insufficiently studied. The aim of the study was to evaluate the composition and diversity of the oral microbiome in children with severe stage II–III AAT associated with malocclusion compared to healthy children, as well as to track the dynamics of microbial changes 2 months after endoscopic adenotomy. Fifty children aged 3–9 years (mean age 5.8 ± 1.2 years) were examined: the main group consisted of 30 patients with clinically confirmed stage II–III AAT, chronic mouth breathing (>80% of the time and associated complications of the dentoalveolar system (DAS) (open bite or class II malocclusion according to cephalometry); the control group consisted of 20 healthy children without adenoid hypertrophy and complaints of breathing or bite problems. Material samples (smears from the oral cavity and oropharynx) were collected before surgery and 2 months after endoscopic adenotomy; 16S rRNA gene sequencing was performed, followed by analysis of alpha and beta diversity (Shannon, Simpson, Bray-Curtis, Jaccard, PERMANOVA indices), taxonomic composition at the genus level, LEfSe analysis (LDA > 3.0), and random forest for biomarker identification. Children with AAT showed a statistically significant decrease in alpha diversity (Shannon and Simpson, $p < 0.05$) and a clear separation of microbial profiles compared to the control group (PERMANOVA, $p < 0.05$), indicating pronounced dysbiosis. The main group was characterized by a significant enrichment of anaerobic genera: *Prevotella* ($18.4 \pm 4.2\%$), *Fusobacterium* ($9.8 \pm 2.9\%$), *Parvimonas*, as well as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*; particularly pronounced changes were observed in the subgroup with bite abnormalities (*Prevotella* $21.3 \pm 4.1\%$, *Fusobacterium* $11.6 \pm 3.2\%$, *Parvimonas* $4.9 \pm 1.8\%$; $p < 0.05$). *Haemophilus*, *Neisseria*, and *Veillonella* dominated in the control group. After adenotomy, partial normalization of the microbial composition was noted: an increase in alpha diversity ($p < 0.05$), a decrease in the proportion of *Prevotella* and *Fusobacterium*, and an increase in *Haemophilus*, which correlated with clinical improvement (decreased mouth breathing, restoration of nasal breathing). LEfSe and random forest analysis identified a panel of dysbiosis biomarkers: *Prevotella* (AUC = 0.89), a combination of *Fusobacterium* + *Parvimonas* (AUC = 0.92). The data obtained confirm that pronounced adenoid hypertrophy in children is associated with anaerobic dysbiosis of the oral microbiome, which may play a role in the pathogenesis of DAS abnormalities against the background of prolonged mouth breathing. Endoscopic adenotomy contributes to the partial restoration of microbial balance and can be considered an important factor in the prevention and correction of DAS complications.

Keywords: [Microbiota](#), [Adenoids](#), [Mouth Breathing](#), [Malocclusion](#), [Dysbiosis](#), [Child](#)



Copyright: © 2026 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Antioxidant potential of blackberry extract: integrated in vitro, in vivo and in silico molecular docking analysis

UDC: 582.281.615.322.4. 573.26

Received: January 10, 2026

Accepted: March 12, 2026

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(160\).2026.120-129](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(160).2026.120-129)

Published online: March 31, 2026

Mykola Komisarenko, Artem Marchenko, Oleksandr Maslov, Iryna Lebedinets, Tetiana Yudkevych, Sergii Kolisnyk, Alla Koval

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

ORCID:

Mykola Komisarenko: [0000-0002-1161-8151](https://orcid.org/0000-0002-1161-8151)
Artem Marchenko: [0009-0002-8616-0410](https://orcid.org/0009-0002-8616-0410)
Oleksandr Maslov: [0000-0001-9256-0934](https://orcid.org/0000-0001-9256-0934)
Iryna Lebedinets: [0000-0001-6901-0045](https://orcid.org/0000-0001-6901-0045)
Tetiana Yudkevych: [0000-0001-6173-2780](https://orcid.org/0000-0001-6173-2780)
Sergii Kolisnyk: [0000-0002-4920-6064](https://orcid.org/0000-0002-4920-6064)
Alla Koval: [0000-0001-9491-0459](https://orcid.org/0000-0001-9491-0459)

Corresponding author:

Artem Marchenko

E-mail: chemistry29@meta.ua

Abstract: in recent years, increasing attention has been paid to natural compounds as potential therapeutic agents due to their broad spectrum of biological activities. Plant-derived compounds with antioxidant properties are of particular interest, as they may suppress pathological pathways. Therefore, the search for novel natural compounds capable of attenuating oxidative stress remains a promising area of biomedical research. The aim of this work was to evaluate the antioxidant potential of a thick blackberry fruit extract using in vitro, in vivo, and in silico molecular docking models. The study investigated a thick blackberry fruit extract. Docking simulations were performed using AutoDockTools 1.5.6. The antioxidant potential was assessed in vitro by the ferric reducing antioxidant potential (FRAP) assay, potentiometric method, and 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) assay; in vivo, on mice via a carrageenan-induced paw edema assay. The in silico evaluation of antioxidant properties indicated that the major blackberry anthocyanins—cyanidin-3-glucoside, cyanidin-3-(3''-malonyl glucoside), and cyanidin-3-xyloside—blocked two out of three prooxidant targets. In contrast, cyanidin-3,3'-diglucoside and cyanidin-3-rutinoside blocked only one out of three targets, namely xanthine oxidoreductase. In vivo experiments revealed that administration of blackberry thick fruit extract at doses of 60.0 and 120.0 mg/kg possessed high antioxidant potential, where the extract significantly increased catalase levels to 51.31 ± 3.00 and 70.56 ± 3.40 $\mu\text{mol}/\text{min}\cdot\text{L}$ and decreased malondialdehyde (MDA) levels to 0.140 ± 0.016 and 0.120 ± 0.016 $\mu\text{mol}/\text{L}$ in serum compared with the control group, respectively. Antioxidant profiling showed that the blackberry fruit extract exhibited the highest activity in the FRAP, potentiometric, and ABTS assays. According to the theoretical results, it was shown that due to the high content of anthocyanins in the blackberry fruit extract, the extract possesses the ability to inhibit crucial prooxidant enzymes. In vivo and in vitro models showed that the blackberry fruit extract demonstrated predicted interactions with enzyme targets relevant to oxidative stress.

Keywords: Blackberry, Fruits, Anti-Oxidant Effect, Anthocyanins, Enzymes.

How to cite this article: Komisarenko M, Marchenko A, Maslov O, Lebedinets I, Yudkevych T, Kolisnyk S, Koval A. Antioxidant potential of blackberry extract: integrated in vitro, in vivo and in silico molecular docking analysis. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):120-129. doi:10.32345/USMYJ.1(160).2026.120-129

Introduction

Oxidative stress has been recognized by the scientific community as a key factor contributing to the development of cardiovascular, metabolic, neurodegenerative, and oncological diseases [1]. This condition arises when excessive production of reactive oxygen species (ROS) occurs, including superoxide anion ($O_2\bullet^-$), hydroxyl radical ($\bullet OH$), and nitric oxide ($NO\bullet$) [2]. The human body possesses an endogenous antioxidant defense system composed of enzymatic components such as superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase, which function to neutralize reactive species and maintain redox balance [3]. However, under the influence of various endogenous and exogenous factors, this defense system may become insufficient to completely eliminate free radicals, thereby increasing the risk of oxidative damage and associated diseases. For this reason, regular dietary intake of natural antioxidants derived from food sources, as well as specialized dietary supplements, is considered an important strategy for supporting antioxidant protection and reducing oxidative stress-related health risks [4].

Today, medicinal plants that are a rich source of anthocyanins have attracted high attention from the scientific community [5]. Above all, this is related to the fact that natural compounds have a potent antioxidant effect, and moreover, side effects rarely occur after the application of natural compounds compared to synthetic drugs.

Blackberry fruits were chosen as a promising source of anthocyanins. Blackberry is a shrub of the *Rosaceae* family. Its distribution area includes Europe, North America, and Asia [6]. The chemical composition of blackberry fruits is represented by anthocyanins, organic acids, and hydroxycinnamic acids [6].

Blackberry fruits were selected as a promising natural source of anthocyanins. Blackberry (family *Rosaceae*) is a widely distributed shrub found across Europe, North America, and Asia [6]. The phytochemical profile of blackberry fruits includes significant amounts of anthocyanins, organic acids, and hydroxycinnamic acid derivatives [7]. Numerous studies have investigated the pharmacological properties of blackberry fruits, demonstrating that their anthocyanins exhibit anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, anti-hyperglycemic, immunomodulatory, and anticancer activities [8, 9]. In traditional medicine, blackberry preparations have been used for the management of fever, infectious conditions, diabetes, and liver disorders [10]. Considering these biological properties, blackberry anthocyanins may represent promising candidates for the development of novel antioxidant and antimicrobial agents.

Several investigations have examined the anti-inflammatory potential of fresh blackberry fruit extracts [11, 12]. However, to date, limited information is available regarding the evaluation of blackberry anthocyanins using a carrageenan-induced model or their molecular docking interactions with key prooxidant targets.

The aim of the work was to evaluate antioxidant potential of a blackberry thick fruit extract using *in vitro*, *in vivo* models and *in silico* molecular docking.

Materials and Methods

Blackberry fruits (*Rubus plicatus* Weihe & Nees) were harvested in July 2021 in the vicinity of Ternova village (50°19'31" N, 36°66'93" E).

Exactly 100.0 g of blackberry fruit was pressed and extracted with 96% ethanol using a threefold solvent-to-material ratio. After filtration, the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure using a vacuum evaporator at 50–60 °C to obtain an extract with a final extract-to-raw material mass ratio of 1:0.35.

During the experimental period, mice were housed in pairs in Macrolon cages under standard laboratory conditions. Animals had unrestricted access to food and water, which were refreshed daily, and bedding material was replaced every three days. Environmental parameters were maintained at $22 \pm 2^\circ C$ with a relative humidity of $60 \pm 5\%$ and a 12 h light/12 h dark cycle.

All animal procedures were carried out following the principles for the humane care and use of experimental animals, in accordance with the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine "On approval of the Procedure for conducting experiments on animals by scientific institutions" (01 March 2012, No. 2012) and the Ukrainian Law "On Protection of Animals from Cruel Treatment" (21 February 2006, No. 344). The Bioethics Committee of the National University of Pharmacy reviewed the study materials and confirmed that no ethical violations were observed (Meeting Minutes No. 17, March 5, 2025).

The antioxidant activity *in vitro* was assessed by FRAP [13], ABTS [14] and potentiometric [15] assays.

The *in vivo* antioxidant activity of the blackberry fruit extract was evaluated using a carrageenan-induced paw edema model in outbred white male mice (18–25 g) [16]. A total of 30 animals were used in the study. All experimental procedures were conducted in accordance with established guidelines for the care and use of laboratory animals.

The animals were randomly divided into six groups ($n = 5$ per group). All treatments were administered

once daily for three consecutive days. Group I (Intact control): animals received distilled water. Group II (Control pathology): animals received distilled water and were subjected to inflammation induction. Group III (Reference drug): animals were treated with the reference drug "Quertin." (Public Joint Stock Company "Research and Production Center "Borshchagov Chemical and Pharmaceutical Plant"). Group IV: animals received blackberry fruit extract at a dose of 20 mg/kg. Group V: animals received blackberry fruit extract at a dose of 60 mg/kg. Group VI: animals received blackberry fruit extract at a dose of 120 mg/kg. (Table 1)

On the third day, acute inflammation was induced in Groups II–VI by subplantar injection of 0.1 mL of 1% (w/v) carrageenan solution in 0.9% sodium chloride into the right hind paw.

At the end of the experiment (4 hours after carrageenan administration, corresponding to the peak of edema), the animals were humanely euthanized under appropriate anesthesia. Blood samples were collected immediately via decapitation. The collected blood was centrifuged to obtain serum. The serum samples were further applied for a biochemical analysis of antioxidant parameters as catalase activity [17] and MDA [18].

Table 1. Scheme of *in vivo* experiment

Group Number	Sample	Dose, mg/kg
1.	Intact	-
2.	Control Pathology	-
3.	"Quertin"	100,0 mg/kg expressed as quercetin 7.0 mg/kg
4.	Blackberry extract	20,0 mg/kg, expressed as the total content of polyphenolic compounds expressed as gallic acid
5.	Blackberry extract	60,0 mg/kg, expressed as the total content of polyphenolic compounds expressed as gallic acid
6.	Blackberry extract	120,0 mg/kg, expressed as the total content of polyphenolic compounds expressed as gallic acid

Molecular docking simulations were carried out with AutoDockTools v1.5.6 [14,15]. In Table 2 was showed a scheme of proteins applied for research.

Statistical processing of the data was conducted using Statistica 10 software. Group comparisons were performed with the Mann–Whitney U test, and results were considered statistically significant when

Table 2. Scheme of proteins applied for research

Nº	Protein Name	PDB ID	Resolutions, Å
1.	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxyreductase (NADPH oxidoreductase)	5o0x	2.20
2.	Myeloperoxidase	3f9p	2.93
3.	Xanthine oxidoreductase	1fiq	2.50

p-values were below 0.05. When studying *in vitro* antioxidant activity, the results were analyzed using one-way analysis of variance with Tukey's test, where differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results

In the first stage of this research, a molecular docking study was conducted to evaluate the antioxidant potential of blackberry fruit extract. Various prooxidant pathways exist, including mitochondrial dysfunction, NADPH oxidase activation, and transition metal-mediated reactions. However, we consider NADPH oxidoreductase, myeloperoxidase, and xanthine oxidoreductase to be the key prooxidant enzymes. To benchmark the potential of the blackberry extract, it was compared to quercetin (a natural compound), as the quercetin-based drug "Quertin" is currently used in the treatment of cardiovascular, neurological, and renal diseases

The carrageenan-induced inflammation model is a well-established and classic model for studying acute inflammatory response, which is accompanied by the generation of reactive oxygen species and the development of oxidative stress [19]. It is known that induction of inflammation with carrageenan activates neutrophils and macrophages, leading to excessive formation of free radicals and activation of lipid peroxidation processes [20]. Thus, this model allows assessing the ability of the studied extract not only to indirectly influence the inflammatory process but also, which is key to our work, to counteract oxidative stress, which is an integral component of inflammation. Therefore, the main focus of our study was concentrated on biochemical markers of antioxidant defense, such as catalase activity, and oxidative damage, namely malondialdehyde, rather than on classical indicators of inflammation.

In our previous research [8], the anthocyanin composition of blackberry fruit extract was estimated by high performance liquid chromatography. According to this study, the following anthocyanins were identified: cyanidin-3-glucoside (84.10% of total anthocyanins), cyanidin-3,3'-diglucoside (7.38% of total anthocyanins), cyanidin-3-(3''-malonyl glucoside) (6.30% of total anthocyanins), cyanidin-3-xy-

loside (1.50% of total anthocyanins), and cyanidin-3-rutinoside (0.60% of total anthocyanins). These identified compounds were evaluated using a molecular docking study to realize the antioxidant potential of blackberry fruit extract. In addition, compound selectivity was categorized based on IC_{50} values using predefined criteria: $IC_{50} < 0.001$ mM indicated high selectivity; values within 0.001–0.05 mM were considered moderate selectivity; and $IC_{50} > 0.05$ mM corresponded to low selectivity [21]. It should be emphasized that this classification is arbitrary and used for approximate comparison only and does not represent a precise or rigorous pharmacological assessment of selectivity.

According to the results shown in Table 3, highly selective inhibitors of the NADPH oxidoreductase enzyme were not identified. Only cyanidin-3-glucoside exhibited medium selectivity, whereas quercetin was a low-selective inhibitor. The other anthocyanin compounds of blackberry fruit had positive values, which are associated with unfavorable binding and low ligand–receptor affinity to NADPH oxidoreductase (Table 3).

Further, the ability of blackberry fruit extract compounds to inhibit myeloperoxidase was assessed. According to the results, it was found that cyanidin-3-xyloside, cyanidin-3-glucoside, and cyanidin-3-(3''-malonyl glucoside) were medium-selective inhibitors, while quercetin, cyanidin-3-rutinoside, and cyanidin-3,3'-diglucoside were low-selective inhibitors (Table 4).

The next important prooxidant enzyme is xanthine oxidoreductase. According to the results of the study, cyanidin-3-xyloside was found to be a highly selective inhibitor, while cyanidin-3-(3''-malonyl glucoside), cyanidin-3,3'-diglucoside, and cyanidin-3-rutinoside demonstrated moderate selectivity as inhibitors. Quercetin had low selectivity toward the prooxidant enzyme xanthine oxidoreductase (Table 5).

Furthermore, all obtained data were summarized, and the compounds were conditionally classified into four categories. The first category comprised compounds with high predicted selectivity for the active site, the second included compounds with moderate predicted selectivity, the third consisted of compounds with low predicted selectivity and fourth

Table 3. Results of molecular docking analysis of anthocyanins compared with reference antioxidant agent (quercetin) against NADPH oxidoreductase

№	Ligand	Binding energy ΔG_{bind}^a	Ki	Predicted interaction strength
		(kcal/mol)	mmol	
1.	Cyanidin-3-glucoside	-7.08	0,00644	Medium
2.	Quercetin	-5.51	0,09072	Low
3.	Cyanidin-3-(3''-malonyl glucoside)	49.76	–	Inactive
4.	Cyanidin-3-xyloside	70.27	–	Inactive
5.	Cyanidin-3-rutinoside	104.72	–	Inactive
6.	Cyanidin-3,3'-diglucoside	162.08	–	Inactive

Notes. ΔG_{bind} : free-binding energy, Ki: 50 % enzyme inhibition concentration, green/yellow/red: high/moderate/low predicted interaction strength, blue color – positive docking values indicate unfavorable binding and low ligand–receptor affinity.

Table 4. Results of molecular docking analysis of anthocyanins compared with reference antioxidant agent (quercetin) against myeloperoxidase enzyme

№	Ligand	Binding energy	Ki	Predicted interaction strength
		ΔG_{bind}^a (kcal/mol)	mmol	
1.	Cyanidin-3-xyloside	-7.01	0.00731	Medium
2.	Cyanidin-3-glucoside	-6.51	0.01694	Medium
3.	Cyanidin-3-(3''-malonyl glucoside)	-6.08	0.03495	Medium
4.	Cyanidin-3-rutinoside	-5.85	0.0517	Low
5.	Cyanidin-3,3'-diglucoside	-5.34	0.12258	Low
6.	Quercetin	-3.30	3.79	Low

Notes. ΔG_{bind} : free-binding energy, Ki: 50 % enzyme inhibition concentration, green/yellow/red: high/moderate/low predicted interaction strength.

Table 5. Results of molecular docking analysis of anthocyanins compared with reference antioxidant agent (quercetin) against xanthine oxidoreductase enzyme

№	Ligand	Binding energy	Ki	Predicted interaction strength
		ΔG_{bind} (kcal/mol)	mmol	
1.	Cyanidin-3-xyloside	-10.01	0.00004602	High
2.	Cyanidin-3-(3''-malonyl glucoside)	-8.05	0.00126	Medium
3.	Cyanidin-3,3'-diglucoside	-7.96	0.00146	Medium
4.	Cyanidin-3-rutinoside	-7.95	0.00149	Medium
5.	Cyanidin-3-glucoside	-6.45	0.01871	Low
6.	Quercetin	-5.80	0.05629	Low

Notes. ΔG_{bind} : free-binding energy, Ki: 50 % enzyme inhibition concentration, green/yellow/red: high/moderate/low predicted interaction strength.

one included compounds with unfavorable binding. This classification approach was applied to clearly identify compounds that interact most effectively with prooxidant targets, as well as those exhibiting lower levels of interaction.

Table 6 shows the summarized results of molecular docking of prooxidant enzyme inhibition by anthocyanins from blackberry fruit extract. The results demonstrate that none of the compounds, including both anthocyanins and drug standards, exhibited high selective inhibition of all the mentioned prooxidant targets. However, cyanidin-3-glucoside, cyanidin-3-(3''-malonyl glucoside) and, and cyanidin-3-xyloside blocked two out of three prooxidant targets. Whereas cyanidin-3,3'-diglucoside and cyanidin-3-rutinoside blocked only one out of three targets, namely xanthine oxidoreductase. Quercetin did not theoretically effectively inhibit the key oxidative targets in this study.

Table 7 presents the antioxidant activity of blackberry fruit extract evaluated in the carrageenan-induced

edema model in mice (n = 5, M ± m). Antioxidant status was assessed by measuring catalase activity and MDA concentration, which reflect endogenous antioxidant defense and lipid peroxidation intensity, respectively.

Induction of inflammatory pathology caused pronounced oxidative stress compared with intact animals. In the control pathology group, catalase activity significantly decreased from 57.75 $\mu\text{mol}/\text{min}\cdot\text{L}$ in intact animals to 26.22 $\mu\text{mol}/\text{min}\cdot\text{L}$, while MDA levels increased from 0.221 $\mu\text{mol}/\text{L}$ to 0.267 $\mu\text{mol}/\text{L}$, indicating activation of lipid peroxidation processes. The reference preparation Quercetin (7.0 mg/kg) also reduced lipid peroxidation; however, catalase activity remained lower than in intact animals.

Administration of blackberry fruit extract produced a dose-dependent antioxidant effect. At a dose of 20 mg/kg, moderate improvement was observed, characterized by increased catalase activity (35.12 $\mu\text{mol}/\text{min}\cdot\text{L}$) and reduced MDA levels (0.200 $\mu\text{mol}/\text{L}$). Increasing the dose to 60 mg/kg

Table 6. Summary diagram illustrating the categorization of reference antioxidant agents and the major constituents detected in blackberry fruit extract

№	Compound	NADPH oxidoreductase	myeloperoxidase	xanthine oxidoreductase	Number of key oxidant enzymes affected
Reference drug					
1.	Quercetin				0
Compounds blackberry fruit extract					
1.	Cyanidin-3-glucoside				2
2.	Cyanidin-3,3'-diglucoside				1
3.	Cyanidin-3-(3''-malonyl glucoside)				2
4.	Cyanidin-3-xyloside				2
5.	Cyanidin-3-rutinoside				1

Notes. green – high level of predicted selectivity; yellow – medium level of predicted selectivity; red – lower of predicted selectivity; blue – unfavorable binding

resulted in a more pronounced normalization of oxidative parameters, with catalase activity reaching 51.31 $\mu\text{mol}/\text{min}\cdot\text{L}$ and MDA decreasing to 0.140 $\mu\text{mol}/\text{L}$. The highest dose (120 mg/kg) demonstrated the strongest antioxidant activity, significantly elevating catalase activity to 70.56 $\mu\text{mol}/\text{min}\cdot\text{L}$ and reducing MDA concentration to 0.120 $\mu\text{mol}/\text{L}$, exceeding the effects observed with reference treatments. Overall, the data indicate that blackberry fruit extract effectively attenuates oxidative stress under inflammatory conditions by enhancing antioxidant enzyme activity and suppressing lipid peroxidation in a dose-dependent manner.

The next stage of our study was the assessment of the antioxidant activity of blackberry fruit extract by the potentiometric method in comparison with the preparation "Quertin" at an equimolar concentration of 0.1 mol/L. For this purpose, we dissolved the calculated amount of the dosage form of the studied preparations ("Quertin") in equal volumes of distilled water at a temperature of 90°C, then filtered the prepared solutions and brought them to the mark with the same solvent. According to the study results shown in Table 8, it was found that the blackberry fruit extract has an 86%, 86%, and 89% higher level of antioxidant activity than the comparison preparation "Quertin".

Next, we evaluated the antioxidant effect of blackberry fruit extract by the FRAP method in comparison with the drug "Quertin" at an equimolar concentration of 0.1 mol/L. For this purpose, we dissolved the calculated amount of the dosage form of the studied drug "Quertin" in equal volumes of distilled water at a temperature of 90°C, then filtered the prepared solutions and brought them to the mark with the same solvent. According to the study results shown in Table 9, the blackberry fruit extract was

Table 8. Antioxidant activity of the blackberry fruit extract determined by potentiometric method *in vitro*

Experimental conditions	Dose	mmol-eqv./m _{dry, res}
"Quertin"	0.10 mol/L	5.40±0.05
Blackberry fruit extract		220.70±1.03*

Notes. Values are presented as mean \pm standard deviation. One-way ANOVA with Tukey's post-hoc test was used. * indicates $p < 0.05$ compared to Quertin

Table 9. Antioxidant activity of the blackberry fruit extract determined by FRAP assay *in vitro*

Experimental conditions	Dose	nmol/mL-eq. EGCG
"Quertin"	0.10 mol/L	10.00±0.05
Blackberry fruit extract		54.70±0.33*

Notes. Values are presented as mean \pm standard deviation. One-way ANOVA with Tukey's post-hoc test was used. * indicates $p < 0.05$ compared to Quertin, EGCG – epigallocatechin-3-O-gallate

found to have a higher level of antioxidant effect than the reference drug "Quertin".

The antioxidant potential of "Quertin" and blackberry fruit extract was evaluated using the ABTS radical scavenging assay. IC_{50} values ($\mu\text{mol}/\text{L}$) represent the concentration required to inhibit 50% of ABTS radicals. Lower IC_{50} values indicate stronger antioxidant activity. The blackberry fruit extract exhibited the highest antioxidant activity among the tested compounds, with an IC_{50} value markedly lower than those of the standard antioxidant. "Quertin" showed moderate radical scavenging activity (Table 10).

Table 7. Antioxidant activity of the blackberry extract on the carrageenan edema model $n = 5$, ($M \pm m$)

Experimental conditions	Dose, mg/kg	Catalase, $\mu\text{mol}/\text{min}\cdot\text{L}$	MDA, $\mu\text{mol}/\text{L}$
Intact		57.75 \pm 2.89	0.221 \pm 0.013
Control pathology		26.22* \pm 1.31	0.267* \pm 0.011
"Quertin"	7.0 ¹	26.04* \pm 1.30	0.159*/** \pm 0.008
Blackberry fruit extract	20.0 ²	35.12*/**/**/#/ $\alpha \pm$ 2.10	0.200*/**/**/#/ $\alpha \pm$ 0.016
Blackberry fruit extract	60.0 ²	51.31**/#/ α & \pm 3.00	0.140*/**/**/#/ $\alpha \pm$ 0.014
Blackberry fruit extract	120.0 ²	70.56*/**/**/#/ α & $\$ \pm$ 3.40	0.120*/**/**/#/ α & $\$ \pm$ 0.016

Notes. *: $p < 0.05$ denotes statistically significant differences with the intact group; **: $p < 0.05$ denotes statistically significant differences with the CP (control pathology) group; α : $p < 0.05$ denotes statistically significant differences with the Quertin; &: $p < 0.05$ denotes statistically significant differences with the blackberry fruit extract at a dose 20 mg/kg; \$: $p < 0.05$ denotes statistically significant differences with the blackberry fruit extract at a dose 60 mg/kg; 1 – Dose of Quertin expressed in term of quercetin, dose of dosage form – 100 mg/kg; 2 – The dose is equivalent to the sum of phenolic compounds expressed as gallic acid.

Table 10. Antioxidant activity of the blackberry fruit extract determined by ABTS assay *in vitro*

Experimental conditions	IC ₅₀ , μmol/L
"Quertin "	15.0 ± 0.75
Blackberry fruit extract	0.50 ± 0.03*

Notes. Values are presented as mean ± standard deviation. One-way ANOVA with Tukey's post-hoc test was used.

* indicates $p < 0.05$ compared to Quertin

Discussion

Oxidative stress reflects an imbalance between free radicals and the antioxidant defense system. The main products of oxidative stress are the superoxide anion ($O_2^{\bullet-}$), hydroxyl radical ($\bullet OH$), and oxidized forms of unsaturated fatty acids. Free radicals disrupt normal cell signaling mechanisms and contribute to the subsequent development of chronic diseases. Catalase is a protective antioxidant enzyme responsible for reducing hydrogen peroxide levels and, consequently, oxidative stress in the body. According to the results presented in Table 7, it can be concluded that blackberry fruit extract at doses of 120.0 and 60.0 mg/kg possesses sufficient antioxidant activity to actively suppress oxidative stress during the inflammatory process and inactivate free radicals.

These results are consistent with the findings of Cho BO, who reported a significant ($p < 0.05$) increase in antioxidant enzyme activity and a reduction in oxidative stress markers following administration of blackberry extracts [22]. Their data support the observed statistically significant modulation of catalase and MDA in our study.

Similarly, Tony S. K. and co-authors demonstrated that anthocyanin-rich blackberry extract significantly reduces oxidative stress and lipid peroxidation while improving antioxidant status in experimental animals [23]. In their study, treatment with blackberry extract led to a decrease in oxidative stress markers and restoration of antioxidant balance, which is consistent with our findings showing reduced MDA levels and increased catalase activity.

The high antioxidant capacity of the extract in the FRAP (54.70 nmol/mL EGCG equivalents) and ABTS ($0.50 \pm 0.03 \mu\text{mol/L}$) assays further supports these

findings. The relatively low standard deviation in the ABTS assay indicates good reproducibility of the results. Similar results have been reported by Vázquez Medina et al., who demonstrated that blackberry fruit extracts exhibit high ferric reducing and radical scavenging capacities *in vitro*, as measured by FRAP and ABTS/TEAC assays, due to their rich phenolic and terpenoid content ($p < 0.05$). [24]

Importantly, the dose-dependent nature of the antioxidant effect observed in this study is supported by Skrovankova S., who noted that optimal antioxidant effects are typically achieved within a specific concentration range, with statistically significant improvements observed at moderate-to-high doses ($p < 0.05$) [25]. In our study, the 120 mg/kg dose demonstrated the most pronounced and statistically significant antioxidant effect, suggesting that this dose falls within the optimal therapeutic window.

The high antioxidant activity of the blackberry fruit extract observed *in vivo*, *in vitro* assays, in our view can be primarily attributed to the synergistic effects of multiple anthocyanins present in the extract. Key compounds contributing to this effect include cyanidin-3-glucoside, cyanidin-3,3'-diglucoside, cyanidin-3-(3''-malonyl glucoside), cyanidin-3-xyloside, and cyanidin-3-rutinoside. Acting together, we believe these anthocyanins enhance free radical scavenging and reducing capacity, producing a stronger overall antioxidant effect than any single component alone. This synergistic activity likely underlies the correlation observed between the high *in vitro* antioxidant capacity and the *in vivo* effects, including increased catalase activity and decreased MDA levels, indicating that the combined action of these anthocyanins plays a central role in mitigating oxidative stress.

Conclusions

A theoretical and experimental study of the antioxidant activity of blackberry fruit extract was conducted. According to the theoretical results, it was shown that due to the high content of anthocyanins in blackberry fruit extract, the extract possesses inhibit crucial prooxidant enzymes. *In vivo* and *in vitro* models showed that blackberry fruit extract showed predicted interactions with enzyme targets relevant to oxidative stress.

Funding. This study received no external funding.

Conflict of Interest. The authors declare no conflicts of interest in conducting the research, authorship, or publication of this article.

Consent for Publication. All authors have reviewed the manuscript text and provided consent for its publication.

Ethical Approval. The study was approved by The Bioethics Committee of the National University of Pharmacy reviewed the study materials and confirmed that no ethical violations were observed (Meeting Minutes No. 17, March 5, 2025) and complies with the requirements of the Law of Ukraine.

AI Disclosure. The authors used ChatGPT (OpenAI) for language editing of the English text. The authors reviewed and verified all AI-generated content to ensure accuracy and integrity.

Author Contributions (CRediT). Conceptualization – Marchenko Artem; Komisarenko Mykola; Maslov Oleksandr. Methodology – Lebedinets Iryna; Yudkevych Tetiana. Software – Lebedinets Iryna; Yudkevych Tetiana. Validation – Maslov Oleksandr. Formal Analysis – Maslov Oleksandr. Investigation – Marchenko Artem; Komisarenko Mykola; Maslov Oleksandr. Resources – Marchenko Artem. Data Curation – Marchenko Artem; Lebedinets Iryna; Yudkevych Tetiana. Writing – Original Draft – Marchenko Artem; Komisarenko Mykola; Maslov Oleksandr. Writing – Review & Editing – Kolisnyk Sergii; Koval Alla. Visualization – Not applicable. Supervision – Komisarenko Mykola. Project Administration – Marchenko Artem; Komisarenko Mykola; Maslov Oleksandr. Funding Acquisition – Marchenko Artem; Komisarenko Mykola; Maslov Oleksandr

REFERENCES

1. Maslov OY, Komisarenko MA, Kolisnyk SV, Golik MY, Tsapko YO, Akhmedov EY. Determination of the extraction frequency of green tea leaves by the antioxidant method. *J Org Pharm Chem.* 2022;20(1(77)):28-34. doi: 10.24959/ophcj.22.252320
2. Maslov OY, Komisarenko MA, Ponomarenko SV, Kolisnyk SV, Osolodchenko TP, Kostina TA, Kolisnyk YS, Moroz VP. Antioxidant, antimicrobial and antifungal activity of the obtained “Cachisept” tablets for resorption in the oral cavity for the treatment and prevention of dental caries. *Curr Pharm Med.* 2023;16(3):213-6. doi: 10.14739/2409-2932.2023.3.285425
3. Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, Radu CI, Vladăcenco O, Roza E, Costăchescu B, Grumezescu AM, Teleanu RI. An overview of oxidative stress, neuroinflammation and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):5938. doi: 10.3390/ijms23115938
4. van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail.* 2018;21(4):425-35. doi: 10.1002/ejhf.1320
5. Lu Z, Wang X, Lin X, Mostafa S, Zou H, Wang L, Jin B. Plant anthocyanins: Classification, biosynthesis, regulation, bioactivity, and health benefits. *Plant Physiol Biochem.* 2024;217:109268. doi: 10.1016/j.plaphy.2024.109268
6. Asnaashari M, Tajik R, Khodaparast MH. Antioxidant activity of raspberry (*Rubus fruticosus*) leaves extract and its effect on oxidative stability of sunflower oil. *J Sci Technol.* 2014;52(8):5180-7. doi: 10.1007/s13197-014-1564-7
7. Gil-Martínez L, Mut-Salud N, Ruiz-García JA, Falcón-Piñeiro A, Maijó-Ferré M, Baños A, De la Torre-Ramírez JM, Guillamón E, Verardo V, Gómez-Caravaca AM. Phytochemicals determination, and antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory and anticancer activities of blackberry fruits. *Foods.* 2023;12(7):1505. doi: 10.3390/foods12071505
8. Maslov O, Komisarenko M, Marchenko A, Plis D, Ponomarenko S, Osolodchenko T, Kolisnyk S. Comparing chemical composition, antimicrobial, anti-fungi and antioxidant activities of blackberry fruit thick and green tea leaf extract. *Hacet Univ J Fac Pharm.* 2025;45(1):18-29. doi: 10.52794/hujpharm.1477950
9. Lee H, Wang Z, Deng Z, Wang Y. Assessment of six blackberry cultivars using a combination of metabolomics, biological activity, and network pharmacology approaches. *Antioxidants.* 2024;13(3):319. doi: 10.3390/antiox13030319
10. Cenk E, Schmutz C, Pahlke G, Oertel A, Kollarova J, Mock HP, Matros A, Marko D. Immunomodulatory properties of blackberry anthocyanins in THP-1 derived macrophages. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10483. doi: 10.3390/ijms221910483
11. Varzaru I, Oancea AG, Vlaicu PA, Saracila M, Untea AE. Exploring the antioxidant potential of blackberry and raspberry leaves: phytochemical analysis, scavenging activity, and in vitro polyphenol bioaccessibility. *Antioxidants.* 2023;12(12):2125. doi: 10.3390/antiox12122125
12. Martins MS, Gonçalves AC, Alves G, Silva LR. Blackberries and mulberries: berries with significant health-promoting properties. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12024. doi: 10.3390/ijms241512024
13. Al Qaisi Y, Alfarrayeh I, Alsarayreh A, Khleifat K, Abu-Nwas N. Assessment of antioxidant potential, cytotoxicity, and anticancer activity of methanolic extracts from selected wild medicinal plants. *Phytomed Plus.* 2024;4(2):100534. doi: 10.1016/j.phyplu.2024.100534
14. Cano A, Maestre AB, Hernández-Ruiz J, Arnao MB. ABTS/TAC methodology: main milestones and recent applications. *Processes.* 2023;11(1):185. doi: 10.3390/pr11010185

15. Maslov OY, Kolisnyk SV, Komisarenko MA, Altukhov AA, Dynnyk KV, Stepanenko VI. Study and evaluation antioxidant activity of dietary supplements with green tea extract. *Curr Issues Pharm Med.* 2021;14(2):215-9. doi: 10.14739/2409-2932.2021.2.233306
16. Salem S, Leghouchi E, Soulimani R, Bouayed J. Reduction of paw edema and liver oxidative stress in carrageenan-induced acute inflammation by *Lobaria pulmonaria* and *Parmelia caperata*, lichen species, in mice. *Int J Vitam Nutr Res.* 2021;91(1-2):143-151. doi: 10.1024/0300-9831/a000620.
17. Ahmadi N, Khaki AA, Khodarahmi P, Baharara J, Zakerbostanabadi S. Effect of Anthocyanin on Oxidative Stress and Testis Structure in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Crescent J Med Biol Sci.* 2023;10(2):56-60. doi: 10.34172/cjmb.2023.09
18. Liu H, Zhao H, Che J, Yao W. Naringenin alleviates obesity-associated hypertension by reducing hyperlipidemia and oxidative stress. *Kidney Blood Press Res.* 2022;47(6):423-32. doi: 10.1159/000524172
19. Pradhan B, Ki JS. Biological activity of algal derived carrageenan: A comprehensive review in light of human health and disease. *Int J Biol Macromol.* 2023;238:124085. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124085
20. Alblihed MA. Astragaloside attenuates oxidative stress and acute inflammatory responses in carrageenan-induced paw edema in mice. *Mol Biol Rep.* 2020;47(9):6611-20. doi: 10.1007/s11033-020-05712-z
21. Kondža M, Brzić I, Jokić S. Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors in vitro. *Biomedicines.* 2024;12(3):644. doi: 10.3390/biomedicines12030644
22. Cho BO, Ryu HW, Jin CH, Choi DS, Kang SY, Kim DS, Byun MW, Jeong IY. Blackberry extract attenuates oxidative stress through up-regulation of Nrf2-Dependent antioxidant enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *J Agric Food Chem.* 2011;59(21):11442-8. doi: 10.1021/jf2021804
23. Tony SK, Hassan MS, Ismail HA, El-Naem GF, Gazwi HS. Effect of anthocyanin-rich blackberry juice on endoplasmic reticulum stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Environ Sci Pollut Res.* 2023;30(32):79067-81. doi: 10.1007/s11356-023-27827-z
24. Gil-Martínez L, Mut-Salud N, Ruiz-García JA, Falcón-Piñeiro A, Maijón-Ferré M, Baños A, De la Torre-Ramírez JM, Guzmán E, Verardo V, Gómez-Caravaca AM. Phytochemicals determination, and antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory and anticancer activities of blackberry fruits. *Foods.* 2023;12(7):1505. doi: 10.3390/foods12071505
25. Skrovankova S, Sumczynski D, Mlcek J, Jurikova T, Sochor J. Bioactive compounds and antioxidant activity in different types of berries. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):24673-706. doi: 10.3390/ijms161024673

Антиоксидантний потенціал екстракту ожини: інтегрований аналіз *in vitro*, *in vivo* та *in silico* з молекулярним докінгом

Микола Комісаренко, Артем Марченко, Олександр Маслов, Ірина Лебединець,
Тетяна Юдкевич, Сергій Колісник, Алла Коваль

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Corresponding author:

Artem Marchenko

E-mail: chemistry29@meta.ua

Анотація: в останні роки зростає інтерес до природних сполук як потенційних терапевтичних агентів завдяки їхньому широкому спектру біологічної активності. Особливу увагу привертають рослинні сполуки з антиоксидантними властивостями, оскільки вони можуть пригнічувати патологічні процеси. Тому пошук нових природних сполук, здатних послаблювати оксидативний стрес, залишається перспективним напрямом біомедичних досліджень. Метою роботи було оцінити антиоксидантний потенціал густого екстракту плодів ожини з використанням моделей *in vitro*, *in vivo* та молекулярного докінгу *in silico*. У дослідженні вивчали густий екстракт плодів ожини. Докінгові дослідження проводили з використанням програми AutoDockTools 1.5.6. Антиоксидантний потенціал оцінювали *in vitro* за допомогою методу визначення відновлювальної здатності заліза (FRAP), потенціометричного методу та тесту з 2,2'-азино-біс(3-етилбензотіазолін-6-сульфоною кислотою) (ABTS); *in vivo* — на мишах на моделі набряку лапи, індукованого карагеніном. Оцінка *in silico* показала, що основні антоціани ожини — ціанідин-3-глюкозид, ціанідин-3-(3''-малонілглікозид) та ціанідин-3-ксилозид — блокували два з трьох прооксидантних ферментів-мішеней. Натомість ціанідин-3,3'-диглюкозид і ціанідин-3-рутинозид інгібували лише одну з трьох мішеней, а саме ксантиноксидоредуктазу. У досліджах *in vivo* встановлено, що введення густого екстракту плодів ожини в дозах 60,0 та 120,0 мг/кг проявляло виражений антиоксидантний ефект: екстракт достовірно підвищував рівень каталази до $51,31 \pm 3,00$ та $70,56 \pm 3,40$ мкмоль/хв·л відповідно та знижував рівень малонового діальдегіду (МДА) до $0,140 \pm 0,016$ та $0,120 \pm 0,016$ мкмоль/л у сироватці крові порівняно з контрольною групою. Профілювання антиоксидантної активності показало, що екстракт плодів ожини проявляв найвищу активність у тестах FRAP, потенціометричному та ABTS. Згідно з теоретичними результатами встановлено, що завдяки високому вмісту антоціанів екстракт плодів ожини здатний інгібувати ключові прооксидантні ферменти. Моделі *in vivo* та *in vitro* продемонстрували, що екстракт активно пригнічує утворення вільних радикалів під час перекисного окиснення ліпідів і генерації активних форм кисню.

Ключові слова: ожина, плоди, антиоксидантний ефект, антоціани, ензими.



Copyright: © 2026 by the authors;
licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article
distributed under the terms and conditions of the Creative
Commons Attribution License

[\(http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/\)](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Аналіз змін антропометричних показників зубних рядів та мобільності язика в процесі ортодонтичного лікування

UDC: 616.314-089.23:[611.313/.314.068:572.087

Received: December 26, 2025

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(160\).2026.130-138](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(160).2026.130-138)

Accepted: February 23, 2026

Published online: March 31, 2026

Альона Мельник

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Навчально-науковий інститут стоматології, м. Київ, Україна

ORCID:

Alona Melnyk: [0000-0001-9397-5445](https://orcid.org/0000-0001-9397-5445)

Corresponding author:

Alona Melnyk

E-mail: melnik.alona@gmail.com

Анотація: діагностувати топографію і вираженість морфологічних порушень, установити кінцевий діагноз, обґрунтувати оптимальний план та терміни ортодонтичного лікування, оцінити ступінь змін, які вдалось досягти у кожному клінічному варіанті, – дає можливість аналіз змін антропометричних показників зубних рядів, що є невід’ємною складовою персоніфікованого підходу та може здійснюватися лише за умови правильного вибору ортодонтичних апаратів. Мета дослідження: проаналізувати зміни антропометричних показників зубних рядів верхньої та нижньої щелеп та мобільності язика у процесі ортодонтичного лікування дітей із дистальним прикусом, ускладненим анатомо-функціональними порушеннями язика, залежно від виду застосованих ортодонтичних апаратів. Матеріали і методи. Провели аналіз антропометричних показників зубних рядів верхньої та нижньої щелеп та мобільності язика до та у процесі ортодонтичного лікування дітей віком від 5 до 12 років із дистальним прикусом, ускладненим анатомо-функціональними порушеннями язика (n=31). Результати та їх обговорення. Для верхньої щелепи встановили, що вид застосованих ортодонтичних апаратів насамперед асоціюється з різною вираженістю трансверзальних змін у фронтальному відділі. Для міжкілової ширини зубних рядів виявили статистично значущі відмінності між групами: найбільше середнє збільшення при застосуванні апаратів Марко Роса ($4,5 \pm 1,1$ мм), дещо менше – апаратів Мew ($4,1 \pm 0,6$ мм) і найменше – апаратів Schwarz, Фліса П.С.-Філоненка В.В. та Twin Block ($3,0 \pm 0,4$ мм), що може свідчити про дещо відмінний потенціал їх дії щодо розширення верхнього зубного ряду зазначеного сегменту. Для нижньої щелепи простежувалася тенденція до більш вираженого трансверзального розширення при застосуванні апаратів Фліса П.С.-Філоненка В.В. та Twin Block. Середня міжкілова ширина становила $2,4 \pm 1,0$ мм проти $1,9 \pm 0,9$ мм при застосуванні апаратів Schwarz. Пацієнтам із I ступенем мобільності при встановленні порушень фонетичної сторони мовлення проводили стандартну корекційну логопедичну роботу, із II ступенем – логопедичну корекцію, що складалася з підготовчого етапу, який полягав у формуванні кінетичного та кінестатичного праксисів шляхом підбору індивідуальної міогімнастики, та етапу постановки звуків, що включав формування артикуляційних укладів порушених груп звуків. Діти з III ступенем мобільності показали низький рівень виконання всіх проб. Порушення мовлення у них були пов’язані з вродженими або набутими вадами в анатомічній будові органів периферійного артикуляційного апарату. Окрім орофасіальної міофункціональної гімнастики, використовували додаткові логотехнології. Функціональні проби після проведеної логопедичної корекції та одночасного використання ортодонтичних

How to cite this article: Melnyk A. Analysis of changes in anthropometric parameters of dentition and tongue mobility during orthodontic treatment. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):130-138. doi:10.32345/USMYJ.1(160).2026.130-138

апаратів, особливо нижньощелепних, визначили позитивну динаміку рухливості язика. Висновки. Наукова доказовість ефективності ортодонтичного лікування базується на критеріях змін антропометричних показників зубних рядів та порівнянні результатів функціональних проб. У випадку розташування язика в нижньому положенні та зниженій мобільності ортодонтичне лікування дітей із дистальним прикусом, ускладненим анатомо-функціональними порушеннями язика, найбільш ефективно проводити із застосуванням верхньощелепних ортодонтичних апаратів без розширеного базису у передній 1/3; базис нижньощелепних апаратів відіграє роль під'язикової капи, що окрім спрямованого ефекту розширення щелеп на зубному та альвеолярному рівнях, сприяє нормалізації фізіологічного положення органу.

Ключові слова: ортодонтичні апарати, зубний ряд, діти, нижня щелепа, верхня щелепа

Вступ

Дистальний прикус (ДП) є однією з найбільш поширених зубощелепних деформацій (ЗЩД), характеризується різноманітністю клінічних форм та проявів [1, 2]. Анатомо-функціональні порушення язика (АФПЯ), що призводять до порушень міофункціональної рівноваги зубощелепного апарату (ЗЩА) [3], можуть бути одним із етіологічних факторів ЗЩД [4-6], у тому числі ДП. Найбільш вираженими дані відхилення відмічаються у дітей із порушеннями мобільності, тону, розмірів та положення язика [7, 8].

Діагностувати топографію і вираженість морфологічних порушень, установити кінцевий діагноз, обґрунтувати оптимальний план та терміни лікування, оцінити ступінь змін, які вдалось досягти у кожному клінічному варіанті у процесі ортодонтичного лікування, – дає можливість аналіз змін антропометричних показників зубних рядів [1, 6, 9, 10], що є невід'ємною складовою персоналізованого підходу та може здійснюватися лише за умови правильного вибору ортодонтичних апаратів (ОА) [1, 2, 6, 11-13]. Зважаючи на поширеність ДП [1, 2] та кореляційні зв'язки АФПЯ з розмірами зубних рядів і видом їх змикання [14], доцільно дослідити зміни антропометричних показників зубних рядів та мобільності язика [3, 11] залежно від виду застосованих ОА у процесі лікування.

Мета

Проаналізувати зміни антропометричних показників зубних рядів верхньої та нижньої щелеп та мобільності язика у процесі ортодонтичного лікування дітей із дистальним прикусом, ускладненим анатомо-функціональними порушеннями язика, залежно від виду застосованих ортодонтичних апаратів.

Матеріали і методи

Під час виконання роботи провели аналіз антропометричних показників зубних рядів верхньої та нижньої щелеп та мобільності язика до та у процесі етапу ортодонтичного лікування протягом 6-8 місяців дітей віком від 5 до 12 років.

Критерієм включення у групу дослідження визначили діагностування в усіх обстежених на початку лікування ДП, ускладненого АФПЯ (n=31). Серед них у 54,8% – дистальний прогнатичний (ПП) (n=17), у 45,2% – дистальний глибокий (ГП) (n=14).

У трансверзальному напрямі визначали між-іклову (МІШ) та міжмолярну (ММШ) ширину зубних рядів. Відстані між піднебінними поверхнями зубів 13–23 (53–63) для верхньої та лінгвальними поверхнями зубів 33–43 (73–83) для нижньої щелеп характеризували МІШ. ММШ вимірювали між піднебінними поверхнями зубів 16–26 (55–65) для верхньої та лінгвальними поверхнями зубів 36–46 (75–85) для нижньої щелеп. У сагітальному напрямі довжину передньої ділянки зубних рядів (Sag) характеризувала відстань від міжрізцевої точки тимчасових або постійних зубів до точки перетину з лінією, що сполучала перші постійні моляри. Орієнтиром для встановлення ширини верхньої та нижньої щелеп Front Gingiva (FG) у фронтальному відділі на альвеолярному рівні було мукогінгивальне з'єднання у проекціях ікол [15, 16].

З метою виявлення можливих відмінностей результатів лікування у пацієнтів із ДП залежно від використаних ОА для верхньої щелепи стратифікували три підгрупи: С1 (Марко Роса, n=11), С2 (Mew, n=5, Фліса П.С.-Філоненка В.В., n=2) та С3 (Twin Block, n=9, Schwarz, n=4), та дві для нижньої – С3 (Twin Block, n=9, Фліса П.С.-Філоненка В.В., n=2) та С4 (Schwarz, n=13), а також підгрупу С0, коли ОА не використовували (n=7).

Дослідження має ретроспективний обсерваційний дизайн, без окремої зовнішньої контрольної групи, і виконане на основі аналізу даних пацієнтів, які проходили ортодонтичне лікування. Оцінку ефекту лікування здійснювали у парному форматі «до/після», шляхом порівняння морфометричних показників, виміряних у одного й того самого пацієнта до початку лікування та після його завершення. Статистичну значущість відмінностей (p) проводили з використанням не-

параметричного критерію Вілкоксона для парних вибірок. Статистичну значущість змін Δ (після-до) показників МІШ, ММШ, Sag та FG у пацієнтів із ПП і ГП – за непараметричним критерієм Манна-Уїтні для незалежних вибірок.

Для оцінки ефекту застосованого лікування основні порівняння виконували у парному дизайні «до/після» в межах підгруп одних і тих самих пацієнтів, що певною мірою зменшує міжіндивідуальну варіабельність і підвищує статистичну потужність аналізу порівняно з зіставленнями незалежних груп. Додатково виконали power analysis для парного порівняння ($\alpha=0,05$, двобічний критерій), який показав, що за чисельності вибірки $n=31$ дослідження має 80% потужність для виявлення щонайменше помірного стандартизованого ефекту (Cohen's $d_z \approx 0,52$), що відповідає мінімально виявній середній зміні показників mean (Δ), рівній приблизно $0,52 \cdot SD(\Delta)$, де $SD(\Delta)$ – стандартне відхилення індивідуальних різниць (після-до лікування). У межах отриманих в даній роботі результатів величини ефекту для ключових показників перевищують цей поріг (Cohen's $d_z = \text{mean}(\Delta)/SD(\Delta) > 0,52$), що свідчить про достатність наявного об'єму вибірки $n=31$ для статистичного обґрунтування наявності парних змін основних параметрів у пов'язаних групах.

Для переважної більшості показників, за результатами тесту Шапіро-Уїлка, підстав відхилити гіпотезу про нормальність розподілу не отримали. Водночас для окремих змінних, передусім для розподілу індивідуальних різниць показників «після-до лікування», виявили ознаки відхилення від нормальності. З огляду на це, а також на невеликі обсяги окремих підгруп, для перевірки статистичних гіпотез щодо міжгрупових відмінностей застосували непараметричні критерії як більш робастний підхід.

Функціональну мобільність язика (I-IV ступінь) візуально оцінювали шляхом виконання проб при широко відкритому роті відповідно розробленої та впровадженої «Логопедичної карти обстеження пацієнта із патологією язика та зубощелепними аномаліями» [17, 18]. Дітям необхідно було торкнутися кінчиком язика ріжучого краю верхніх різців, носа (верхньої губи), підборіддя, облизати верхню губу, провести кінчиком язика по твердому піднебінні, поклати язиком, вимовити звуки «д-д-д» з піднятим язиком вгору, почергово вимовити звуки «т-д-т-д» (всього 13 вправ). Дослідження проводилося одним дослідником із міркувань об'єктивності візуалізації.

Результати

Гендерно-вікова піраміда пацієнтів ($n=31$), які проходили ортодонтичне лікування, наочно демонструє, що 55% з них ($n=17$) становили хлопчики (95% ДІ 38% – 71%) та 45% ($n=14$) дівчата (95% ДІ 29% – 62%). У більшості вікових груп кількість хлопчиків і дівчат була відносно збалансованою, хоча в категоріях 7 і 9 років переважали хлопчики. Водночас у віковій групі 6 років спостерігали переважання дівчат. Віковий розподіл пацієнтів (від 5 до 12 років) показав, що найбільша кількість припадала на вік 9 років – 6 (19%), тоді як найменша – на вік 5 років – 2 (7%). Отримані результати свідчать про відносно рівномірний розподіл ДП серед пацієнтів дитячого віку обох статей (рисунок 1).

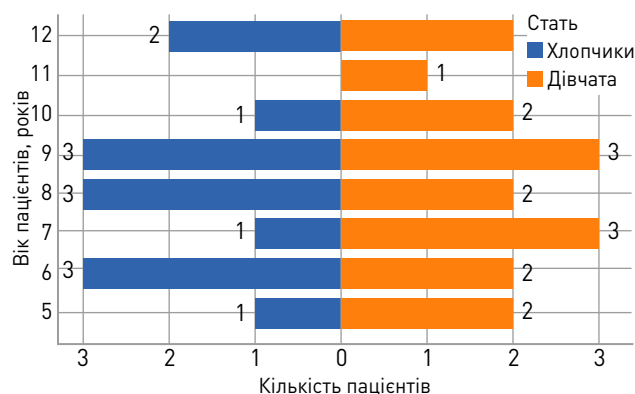


Рисунок 1. Діаграма розподілу пацієнтів із ДП, ускладненим АФПЯ ($n=31$), за статтю та віком у формі гендерно-вікової піраміди

У процесі ортодонтичного лікування досягнули позитивної динаміки (таблиця 1). Трансверзальні розміри зубного ряду верхньої щелепи (МІШ, ММШ) та її ширина у фронтальному відділі на рівні мукогінгівального з'єднання у проєкціях ікол (FG) достовірно збільшилися. Так, МІШ в середньому зросла на $4,0 \pm 0,9$ мм (95% ДІ 3,7–4,4), ММШ – на $2,9 \pm 0,8$ мм (95% ДІ 2,6–3,2), FG – на $0,9 \pm 1,1$ мм (95% ДІ 0,5–1,3) при $p < 0,0001$. Sag зменшилася у середньому на $0,9 \pm 1,2$ мм (95% ДІ 0,5–1,4) при $p = 0,0002$.

Для нижньої щелепи також відзначили статистично значущі зміни трансверзальних параметрів (МІШ, ММШ) та показника альвеолярної ширини у фронтальному відділі (FG), тоді як сагітальний показник (Sag) суттєво не змінився. МІШ зросла в середньому на $1,7 \pm 1,1$ мм (95% ДІ 1,3–2,1), ММШ – на $1,3 \pm 0,9$ мм (95% ДІ 1,0–1,6) при $p < 0,0001$, FG – на $0,3 \pm 0,4$ мм (95% ДІ 0,1–0,4) при $p = 0,0004$. Sag змінився мінімально ($\Delta = 0,0 \pm 0,3$ мм; 95% ДІ $-0,1$ – $0,1$) і не досяг статистичної значущості ($p = 0,799$). Додатне значення Δ та відсоток

змін (%) свідчили про збільшення відповідного розміру після лікування, а від'ємне – про його зменшення.

У підгрупі ПП спостерігали більш виражене збільшення трансверзальних розмірів верхньої щелепи (МІШ – $p=0,013$, ММШ – $p=0,008$) порівняно з підгрупою ГП. Для показника Sag у підгрупі ПП більш характерним було зменшення, тоді як у підгрупі ГП середня зміна Sag близька до нуля і характеризувалася більшою варіабельністю. Для FG статистично значущих відмінностей між підгрупами за величиною змін не виявили ($p=0,370$) (таблиця 2).

Статистично значущих відмінностей між підгрупами для нижньої щелепи не виявили.

Порівняння змін показників верхньої щелепи (Δ =після–до) у пацієнтів із ДП, ускладненим АФПЯ, залежно від виду застосованих ОА, відповідно стратифікації на три підгрупи, а саме: С1 (Марко Роса, $n=11$), С2 (Mew, $n=5$, Фліса П.С.-Філоненка В.В., $n=2$) та С3 (Twin Block, $n=9$, Schwarz, $n=4$), наведено у таблиці 3 та рисунку 2. Статистично значущі відмінності (p) між незалежними групами за непараметричним критерієм Краскела–Уолліса вказують, що вид застосованих

конструкцій насамперед асоціюється з різною вираженістю трансверзальних змін у фронтальному відділі верхньої щелепи. Для Δ МІШ виявили статистично значущі відмінності між трьома групами ($p=0,0010$): найбільше середнє збільшення при застосуванні ОА С1 ($4,5\pm 1,1$ мм), дещо менше – ОА С2 ($4,1\pm 0,6$ мм), і найменше – ОА С3 ($3,0\pm 0,4$ мм), що може свідчити про дещо відмінний потенціал дії апаратів щодо розширення верхнього зубного ряду у міжкіловому сегменті. Для Δ ММШ також зафіксували відмінності залежно від виду застосованих ОА ($p=0,0476$), однак вони менш виражені. Середні значення змін зменшуються при застосуванні ОА: С1 ($3,2\pm 1,0$ мм), С2 ($2,8\pm 0,7$ мм) і С3 ($2,5\pm 0,5$ мм). З огляду на граничний рівень значущості та перекриття варіабельності між групами, цей результат доцільно інтерпретувати з обережністю та лише як можливу тенденцію до більшого розширення у молярному відділі при застосуванні ОА С1 порівняно з ОА С3/С2. Для показника Δ Sag статистично значущих міжгрупових відмінностей не виявили ($p=0,3291$), хоча описово спостерігали більш негативну середню зміну при застосуванні ОА С1 ($-1,4\pm 0,7$ мм) порівняно з С2 ($-0,8\pm 1,4$ мм) та С3 ($-0,3\pm 1,4$ мм). Відмінності показника Δ FG

Таблиця 1. Дискриптивні статистичні характеристики трансверзальних та сагітальних розмірів (МІШ, ММШ, Sag) і показника Front Gingiva (FG) верхньої та нижньої щелеп пацієнтів із ДП, ускладненим АФПЯ ($n=31$), до та після завершення етапу ортодонтичного лікування

Показник		До, (M±SD)	Після, (M±SD)	Δ , (після–до)	% змін, (p)
МІШ	верхня щелепа	30,5±3,0	34,5±3,1	4,0±0,9	13,1%, (<0,0001)
	нижня щелепа	25,8±3,0	27,5±3,3	1,7±1,1	6,6%, (<0,0001)
ММШ	верхня щелепа	44,2±3,2	47,1±3,4	2,9±0,8	6,6%, (<0,0001)
	нижня щелепа	40,7±3,0	42,0±3,4	1,3±0,9	3,2%, (<0,0001)
Sag	верхня щелепа	35,1±2,8	34,2±3,1	-0,9±1,2	-2,6%, (0,0002)
	нижня щелепа	30,3±2,5	30,4±2,4	0,0±0,3	0,1%, (0,799)
FG	верхня щелепа	33,0±3,2	33,8±3,2	0,9±1,1	2,7%, (<0,0001)
	нижня щелепа	29,5±3,2	29,±3,3	0,3±0,4	1,0%, (0,0004)

Таблиця 2. Порівняння змін показників верхньої та нижньої щелеп (Δ = після–до) у пацієнтів із дистальним прогнатичним (ПП) ($n=17$) та дистальним глибоким (ГП) ($n=14$) прикусами

Зміна показників		ПП (n=17)	ГП (n=14)	p
Δ МІШ	верхня щелепа	4,4±0,6	3,5±1,0	0,013
	нижня щелепа	1,8±1,1	1,5±1,1	0,393
Δ ММШ	верхня щелепа	3,2±0,7	2,5±0,9	0,008
	нижня щелепа	1,4±0,9	1,1±0,9	0,427
Δ Sag	верхня щелепа	-1,8±0,5	0,1±1,0	<0,001
	нижня щелепа	-0,0±0,3	0,1±0,3	0,299
Δ FG	верхня щелепа	1,1±1,4	0,6±0,4	0,370
	нижня щелепа	0,4±0,4	0,2±0,3	0,535

між видами апаратури були ще менш значущими ($p=0,9747$), що свідчить про їх подібний за величиною, але варіабельний ефект на альвеолярному рівні.

Таблиця 3. Порівняння змін показників верхньої щелепи (Δ =після–до) у пацієнтів із ДП, ускладненим АФПЯ, залежно від виду застосованих ОА

Зміна показників	C1 (n=11)	C2 (n=7)	C3 (n=13)	p
Δ МІШ	4,5±1,1	4,1±0,6	3,0±0,4	0,0010
Δ ММШ	3,2±1,0	2,8±0,7	2,5±0,5	0,0476
Δ Sag	-1,4±0,7	-0,8±1,4	-0,3±1,4	0,3291
Δ FG	1,1±1,8	0,8±0,6	0,7±0,3	0,9747

Порівняння змін показників нижньої щелепи (Δ =після–до) у пацієнтів із ДП, ускладненим АФПЯ, залежно від виду застосованих ОА, відповідно стратифікації на підгрупи, а саме: C3 (Twin Block, n=9, Фліса П.С.-Філоненка В.В., n=2) та C4 (Schwarz, n=13) наведено у таблиці 4 та на рисунку 3. Статистично значущих відмінностей (p) між незалежними групами за непараметричним критерієм Краскела–Уолліса для підгруп C3 та C4 за величиною змін Δ (після–до) не виявили ($p>0,05$). Водночас описово простежувалася тенденція до більш вираженого трансверзального розширення при застосуванні ОА виду C3: середня Δ МІШ становила 2,4±1,0 мм проти 1,9±0,9 мм для C4 ($p=0,111$), а Δ ММШ – 1,8±0,9 мм проти 1,4±0,7 мм ($p=0,139$).

Значення Δ у групі C0, коли ОА не використовували (n=7), доцільно інтерпретувати як не-

ликий фоновий зсув, який може відображати ростові зміни, враховуючи значні часові періоди застосування ОА. Це дозволяє розглядати групу C0 як умовно контрольну щодо прямого апаратного впливу на щелепу.

Таблиця 4. Порівняння змін показників нижньої щелепи (Δ =після–до) у пацієнтів із ДП, ускладненим АФПЯ, залежно від виду застосованих ОА

Зміна показників	C3 (n=11)	C4 (n=13)	p
Δ МІШ	2,4±1,0	1,9±0,9	0,111
Δ ММШ	1,8±0,9	1,4±0,7	0,139
Δ Sag	-0,1±0,2	0,0±0,3	0,122
Δ FG	0,4±0,4	0,2±0,4	0,091

Окремої уваги заслуговують результати проведення проб на функціональну мобільність язика. Серед обстежених пацієнтів із ДП (n=31) у 35,5% (n=11) діагностували I ступінь мобільності. З такими дітьми проводили стандартну корекційну логопедичну роботу при встановленні порушень фонетичної сторони мовлення (функціональна дислалія). Мобільність язика II ступеню – у 35,5% (n=11) дітей, у них спостерігали обмежену рухливість язика, а саме неможливість піднімання його до носа та до верхньої губи, облизати верхню губу, також відмічали порушення звуковимови шиплячих та сонорних звуків. Ортодонтичне лікування, особливо ОА підгруп C1 та C2, та логопедична корекція, що складалася з двох етапів (підготовчий – полягав у форму-

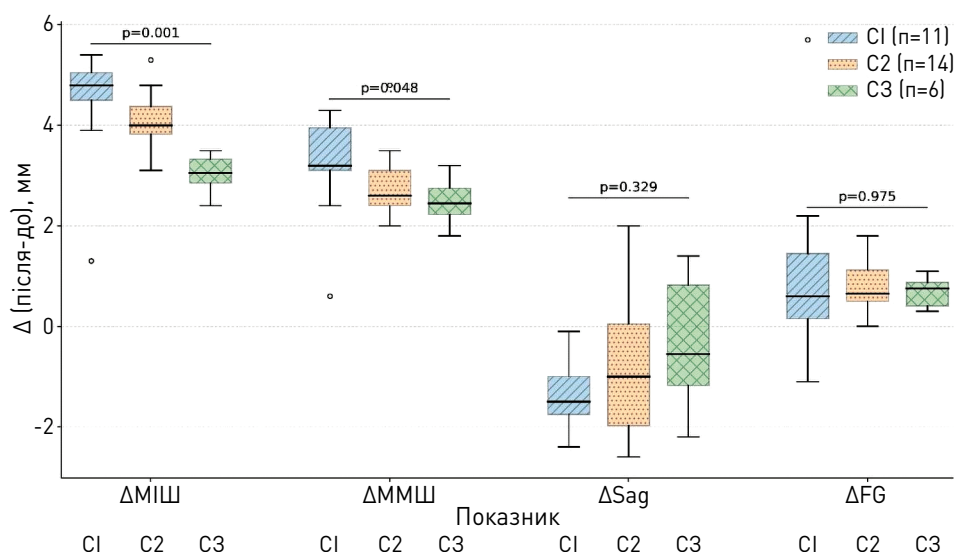


Рисунок 2. Діаграма змін Δ (після–до) показників МІШ, ММШ, Sag та FG верхньої щелепи у пацієнтів із ДП, ускладнених АФПЯ, залежно від виду застосованих ОА

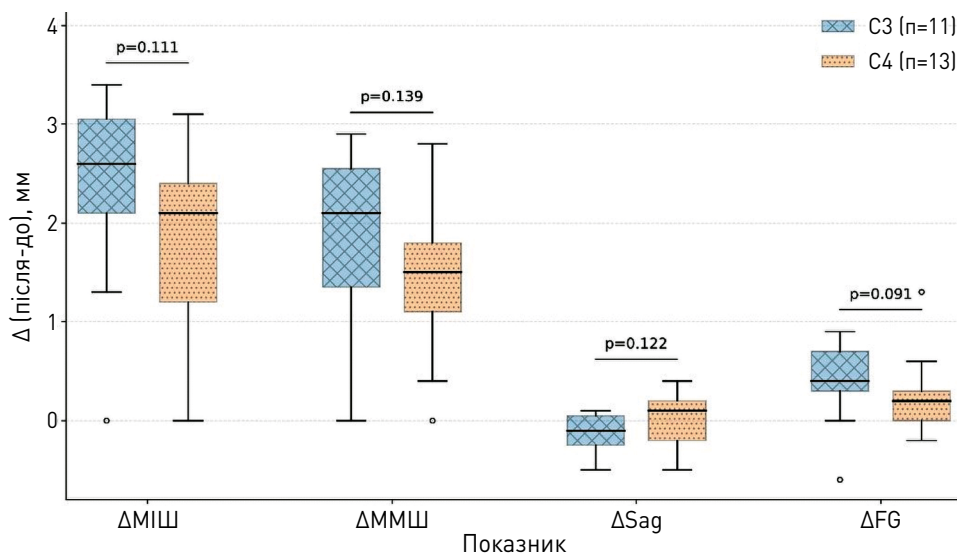


Рисунок 3. Діаграма змін Δ (після-до) показників МШ, ММШ, Sag та FG нижньої щелепи у пацієнтів із ДП, ускладнений АФПЯ, залежно від виду застосованих ОА

ванні кінетичного та кінестатичного праксисів шляхом підбору індивідуальної міогімнастики, етап постановки звуків – включав формування артикуляційних укладів порушених груп звуків), дозволили покращити мобільність язика та позитивно відобразилися на звуковимові. Діти з III ступенем мобільності ($n=8$, 25,8%) показали низький рівень виконання всіх проб. Порушення мовлення у них були пов'язані з вродженими або набутими вадами в анатомічній будові органів периферійного артикуляційного апарату (механічна дислалія). Окрім орофациальної міофункціональної гімнастики, використовували додаткові логотехнології (вібраційний апарат для масажу язика та вуздечки Z-Vibe з різними насадками). Слід зазначити, що у всіх дітей цієї групи вуздечка язика була представлена дублікатурою слизової оболонки. Повторні функціональні проби після логопедичної корекції та одночасного використання ОА, особливо на нижню щелепу підгруп C3 та C4, визначили позитивну динаміку рухливості язика. Мобільність язика IV ступеню (утруднення або неможливість висовування за межі ротової порожнини, облизування губ, підняття вгору до піднебіння), а також мовленнєві порушення, потовщення та вкорочення представленої дублікатурою слизової оболонки або сполучнотканинним тяжем вуздечки є абсолютними показаннями до її хірургічної корекції до початку ортодонтичного лікування.

Обговорення

Підсумовуючи отримані результати змін показників верхньої щелепи (Δ =після-до), можна визначити, що найбільш статистично значуща різниця між результатами застосування ОА різ-

них видів стосується збільшення МШ, тоді як для ММШ тенденція слабша. Вид апаратури істотно не впливає на величину проаналізованих змін у межах даної вибірки для показників Sag та FG. У межах даної вибірки тенденцію до більш виражених змін продемонстрували верхньощелепні ОА без розширеного базису у передній 1/3, що перекидає значну площу піднебіння та не дозволяє досягти фізіологічного положення язика (в спокої злегка торкається альвеолярного відростку ближче до піднебінної поверхні верхніх різців [3-6]). У використаних нами апаратах Mew, Фліса П.С.-Філоненка В.В., Marco Rosa та Twin Block [1, 2, 6] він був відсутній або замінений на каркасні елементи (лінгвальні протрагуючі дуги, рукоподібні активатори, пружинні змієподібні або восьмиподібні штовхачі та ін.), а для тренування м'язових структур артикуляційного апарату, в комплексі з логопедичною корекцією для покращення кінетичного та кінестетичного праксису [16] з додаванням функціональних елементів. Наявність базису призводить до вимушеного витіснення язика до дна порожнини рота. Також досягненню позитивного функціонального результату комплексної реабілітації дітей із АФПЯ сприяло розширення щелеп на зубному та альвеолярному рівнях.

Пластмасовий базис використаних нижньощелепних апаратів, у випадку розташування язика в нижньому положенні, відігравав роль під'язикової капи, що стимулює контакт язика з піднебінням при менш виражених змінах антропометричних показників нижньої щелепи.

Міжгрупові порівняння після стратифікації за типом ортодонтичної апаратури мають обмежену

статистичну потужність через малу чисельність окремих підгруп, тому наразі отримані результати варто інтерпретувати з належною обережністю як виявлені ймовірні тенденції, що можуть потребувати підтвердження на більшому об'єму вибірки, що є предметом подальшої наукової роботи.

Висновки

Таким чином, наукова доказовість ефективності ортодонтичного лікування базується на критеріях змін антропометричних показників зубних рядів та порівнянні результатів функціональних проб.

У випадку розташування язика в нижньому положенні та зниженій мобільності ортодонтичне лікування дітей із дистальним прикусом, ускладненим анатомо-функціональними порушеннями язика, найбільш ефективно проводити із застосуванням верхньощелепних ортодонтичних апаратів без розширеного базису у передній 1/3; базис нижньощелепних апаратів відіграє роль під'язикової капи, що окрім спрямованого ефекту розширення щелеп на зубному та альвеолярному рівнях, сприяє нормалізації фізіологічного положення органу.

Фінансування. Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Авторка декларує відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

Етичне схвалення. Дослідження виконували з дотриманням етичних принципів Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації – Етичні принципи медичних досліджень за участю людини (Сьомий перегляд, жовтень 2013 року), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), чинних національних етичних стандартів України. Дослідження схвалене Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ імені О.О. Богомольця МОН України (витяг з протоколу №172 від 22.05.2023 р.). Усі учасники були поінформовані щодо участі у дослідженні, що засвідчено письмовими інформованими згодами.

Використання ШІ. Під час підготовки цього рукопису ШІ-інструменти не використовувалися.

Внесок авторів (CRediT). Conceptualization — Alona Melnyk. Methodology — Alona Melnyk. Software — Alona Melnyk. Validation — Alona Melnyk. Formal Analysis — Alona Melnyk. Investigation — Alona Melnyk. Resources — Alona Melnyk. Data Curation — Alona Melnyk. Writing – Original Draft Preparation — Alona Melnyk. Writing – Review & Editing — Alona Melnyk. Visualization — Alona Melnyk. Supervision — Alona Melnyk. Project Administration — Alona Melnyk. Funding Acquisition — Alona Melnyk

Література

1. Фліс ПС. Ортодонція. Вінниця: Нова книга; 2007. 312 с.
2. Flis PS, Leonenko GP, Filonenko VV, Doroshenko NM. Orthodontics. Dentognathic Anomalies and Deformations [textbook]. Flis PS, editor. Kyiv: AUS Medicine Publishing; 2015. 176 p.
3. Open Access Atlas of Otolaryngology, Head & Neck Operative Surgery. Frenulotomy and frenulotomy for ankyloglossia (tongue) [Internet]. LibreTexts; 2022 [cited 2025 Dec 19]. Available from: <https://ukrayinska.libretexts.org/>
4. Sasaki Y, Otsugu M, Sasaki H, Mikami M, Kono R, Tsukamoto M. Relationship between dental occlusion and maximum tongue pressure in preschool children aged 4–6 years. *Children*. 2022 Jan 22;9(2):141. doi: 10.3390/children9020141
5. Slavicek R. The masticatory organ. Function and dysfunction. Klosterneuburg: Gamma Med.-wiss; 2006. 544 p.
6. Proffit WR, Fields HW, Larson B, Sarver DM. Contemporary Orthodontics. St. Louis: Mosby, Elsevier Health Sciences; 2025. 768 p.
7. Fujita Y, Masuda S, Takeshima T, Fujimoto M. Association between low tongue pressure and physical abnormalities in adolescent and young adult women: a cross-sectional study. *Children*. 2024;11(12):147811. doi: 10.3390/children11121478
8. Thijs Z, Bruneel L, De Pauw G, Van Lierde KM. Oral myofunctional and articulation disorders in children with malocclusions: A systematic review. *Folia Phoniatr Logop*. 2022;74(1):1–16. doi: 10.1159/000516414
9. Філоненко ВВ. Зміни антропометричних параметрів зубного ряду верхньої щелепи у дітей з однібічними вродженими незрощеннями верхньої губи та піднебіння в процесі ортодонтичного лікування. Інновації в стоматології. 2024;(1):95–105. doi: 10.35220/2523-420X/2024.1.14
10. Дмитренко МІ. Сучасні підходи до діагностики та лікування зубощелепних аномалій, ускладнених скупченістю зубів [монографія]. Полтава; 2024. 158 с. Доступно на: http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/22909/1/Dmytrenko_Suchasni_pidkhody_do_diahnostyky.pdf
11. Melnyk A, Filonenko V. Clinical and phonetic features of dentognathic deformations, their orthodontic treatment. In Ardelean LC, Rusu L-CC, eds. Human teeth – from function to esthetics. UK: IntechOpen; 2023. doi: 10.5772/intechopen.109636

12. Koycheva I. Orthodontic treatment protocols. Published: Unicorn Pub Group; 2020. 184 p.
13. Дистальна оклюзія [Internet]. Стандарти медичної допомоги. Київ: Державний експертний центр МОЗ України; 2023 [cited 2025 Dec 19]. Доступно на: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/04/smd_620_03042023.pdf
14. Voloshina LI, Dvornyk VM, Skikevych MG, Tkachenko PI, Bilokon SO, Avetikov DS. The influence of anatomical and physiological features of the tongue on the disturbance of articulative and oral kinetic praxis in the presence of dentofacial anomalies. *Ukr Dent Almanac*. 2025;(2):40-44. doi: 10.31718/2409-0255.2.2025.08
15. Melnyk AO, Kaniura OA., Bidenko NV, Filonenko VV. Diagnostic screening of the dentognathic apparatus in children with dentognathic anomalies and deformities, accompanied by anatomical and functional disorders of the tongue. *Rawal Medical Journal*. 2025;50(3):715–718. doi: 10.5455/rmj.20250603122614
16. Мельник АО, Каниюра ОА, Яковенко ЛМ, Біденко НВ, Філоненко ВВ. Авторське право на літературний письмовий твір наукового характеру «Карта обстеження пацієнта із патологією язика та зубощелепними аномаліями». Дата реєстрації 11.08.2020. Свідоцтво про реєстрацію № 98842. Авторське право і суміжні права. 2020;60:207. Доступно на: https://ukrpatent.org/atachs/BULETEN___Avt_Pravo___%E2%84%96_60-2020.pdf
17. Яковенко ЛМ, Чехова ІЛ, Єфименко ВП, Кисельова НВ, Єгоров ПІ, Ковтун ТО, Шафета ОБ, Філоненко ВВ, Мельник АО, Ододюк ВВ, Яковенко АО. Обстеження дітей із хірургічними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки [навчальний посібник]. За загальною редакцією проф. Яковенко ЛМ. Київ: Книга-плюс; 2022. 164 с.
18. Мельник АО, Яковенко АО. Авторське право на літературний письмовий твір наукового характеру «Логопедична карта обстеження пацієнта із патологією язика та зубощелепними аномаліями». Дата реєстрації 11.08.2020. Свідоцтво про реєстрацію № 98843. Авторське право і суміжні права. 2020;60:207–208. Доступно на: https://ukrpatent.org/atachs/BULETEN___Avt_Pravo___%E2%84%96_60-2020.pdf

Analysis of changes in anthropometric parameters of dentition and tongue mobility during orthodontic treatment

Alona Melnyk

Bogomolets National Medical University, Educational and Research Institute of Dentistry, Kyiv, Ukraine

Corresponding author:

Alona Melnyk

E-mail: melnik.alona@gmail.com

Abstract: diagnosing the topography and severity of morphological disorders, establishing a final diagnosis, justifying the optimal plan and timing of orthodontic treatment, and assessing the degree of changes achieved in each clinical variant is made possible by analyzing changes in anthropometric indicators of the dentition, which is an integral part of a personalized approach and can only be carried out if orthodontic appliances are correctly selected. Aim of the study: to analyze changes in anthropometric indicators of the dentition of the upper and lower jaws and tongue mobility during orthodontic treatment of children with distal occlusion complicated by anatomical and functional disorders of the tongue, depending on the type of orthodontic appliances used. Materials and methods. We analyzed anthropometric indicators of the dentition of the upper and lower jaws and tongue mobility before and during orthodontic treatment of children aged 5 to 12 years with distal occlusion complicated by anatomical and functional disorders of the tongue (n=31). Results and their discussion. For the upper jaw, it was found that the type of orthodontic appliances used is primarily associated with different severity of transverse changes in the frontal region. For the interdental width of the dentition, statistically significant differences were found between the groups: the largest average increase was when using Marco Rosa appliances (4.5 ± 1.1 mm), somewhat less - Mew appliances (4.1 ± 0.6 mm) and the smallest - Schwarz, Flis P.S.-Filonenko V.V. and Twin Block appliances (3.0 ± 0.4 mm), which may indicate a slightly different potential of their action in expanding the upper dentition of the specified segment. For the lower jaw, a tendency towards more pronounced transverse expansion was observed when using Flis P.S.-Filonenko V.V. and Twin Block appliances. The average interdental width was 2.4 ± 1.0 mm versus 1.9 ± 0.9 mm when using Schwarz appliances. Patients with the I degree of mobility, when establishing violations of the phonetic side of speech, were provided with standard corrective speech therapy, with the II degree - speech therapy correction, which consisted of a preparatory stage, which consisted in the formation of kinetic and kinesthetic praxis by selecting individual myogymnastics and a stage of sound production, which included the formation of articulatory structures of impaired groups of sounds. Children with the III degree of mobility showed a low level of performance of all tests. Their speech disorders were associated with congenital or acquired defects in the anatomical structure of the organs of the peripheral articulatory apparatus. In addition to orofacial myofunctional gymnastics, additional speech technologies were used. Functional tests after speech therapy correction and the simultaneous use of orthodontic appliances, especially the lower jaw, determined the positive dynamics of tongue mobility. Conclusions. Scientific evidence of the effectiveness of orthodontic treatment is based on the criteria for changes in anthropometric indicators of the dentition and comparison of the results of functional tests. In the case of the tongue in a lower position and reduced mobility, orthodontic treatment of children with distal occlusion, complicated by anatomical and functional disorders of the tongue, is most effectively carried out with the use of maxillary orthodontic appliances without an expanded base in the anterior 1/3; the base of the mandibular appliances plays the role of a sublingual mouthpiece, which, in addition to the directed effect of jaw expansion at the dental and alveolar levels, contributes to the normalization of the physiological position of the organ.

Key words: [Orthodontic Appliances](#), [Dentition](#), [Children](#), [Lower Jaw](#), [Upper Jaw](#).



Copyright: © 2026 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Modern methods of vertical malocclusions' treatment in the period of permanent dentition

UDC: 616.314.26(048.8)

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(160\).2026.139-147](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(160).2026.139-147)

Received: October 1, 2025

Accepted: January 15, 2026

Published online: March 31, 2026

Yulia Trokhimets, Natalia Rashchenko

Department of Orthodontics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ORCID:

Yulia Trokhimets: [0009-0004-2936-9263](https://orcid.org/0009-0004-2936-9263)Natalia Rashchenko: [0009-0001-3817-0828](https://orcid.org/0009-0001-3817-0828)

Corresponding author:

Yulia Trokhimets

E-mail: julia.trokhimets2000@gmail.com

Abstract: malocclusions are the most common diseases of the maxillofacial area, which requires the special attention to the issues of their timely diagnosis, effective prevention and treatment. Vertical malocclusions in the period of permanent dentition during clinical examination are diagnosed for 21-40% of examined, and their main types – deep and open bite – significantly affect the level of dental and general health, that determines the average and high level of necessity for orthodontic treatment. The purpose of this article is to investigate scientific sources on the effectiveness of various treatment methods and methods of stabilizing the obtained results after treatment of vertical malocclusions in the period of permanent dentition over the past 10 years. 52 scientific sources from the databases Scopus, PubMed, Google Scholar were processed. Treatment of vertical malocclusions in the period of permanent dentition (especially open bite) is difficult and technological. Long-term active and retention periods are the specific features of treatment. Among the leading methods of this pathology type's treatment, myotherapeutic, appliance-based, surgical, prosthetic and complex methods are distinguished. Myofunctional therapy is aimed at restructuring pathological muscle reflexes and establishing new muscle patterns which eliminate bad habits. The strategies of open and deep bites appliance-based treatment have a number of differences. While treating open bite of adult patients, removable and non-removable appliances are used to extrude incisors, intrude molars and premolars, change the position of the lower jaw, etc.; when correcting a deep bite, the process of incisors intruding, their proclination, extruding molars is being executed, or there is a combination of these methods during treatment. High efficiency of surgical methods (orthognathic surgery, usage of microimplants, microscrews, temporary anchorage devices) in the complex treatment of vertical malocclusions in the period of permanent dentition has been established. Thus, vertical malocclusions during the period of permanent dentition are an urgent problem of modern orthodontics, that is determined the development of new accessible and effective treatment algorithms. At the same time, data on the advantages of individual treatment methods are contradictory and require further research. A perspective direction for improving treatment tactics is the study of new combined treatment methods which affect the main links of etio- and pathogenesis, that provides a long-term therapeutic effect in the future. The improvement of the process for the passive stage of orthodontic treatment must be carefully considered.

Key words: [Orthodontics](#), [malocclusion](#), [deep bite](#), [open bite](#), [permanent dentition](#), [treatment](#), [orthodontic appliances](#), [myofunctional therapy](#).

How to cite this article: Trokhimets Y, Rashchenko N. Modern methods of vertical malocclusions' treatment in the period of permanent dentition (a review of the literature). Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(160):139-147. doi:10.32345/USMYJ.1(160).2026.139-147

Introduction

Malocclusions are the most widely spread diseases of the maxillofacial area. The prevalence of various malocclusions during the period of permanent dentition ranges from 6-80 %, that requires special attention to timely diagnosis, proper prevention and treatment. [1-3] Vertical malocclusions in the period of permanent dentition are diagnosed during clinical examination for 21-40 % of examined, and their main types – deep bite and open bite – for 21-28 % and 3.6-10 % of examined, respectively. [1-5]

The presence and progression of vertical malocclusions significantly affect the level of dental (restriction of chewing; dysfunction of the temporomandibular joint (TMJ), masticatory and facial muscles; sleep apnea; traumatic damage of teeth and periodontal tissues; pathological tooth wearing) [6, 7] and general health (impaired speech and breathing, changes in aesthetics, impaired posture) [6, 8, 9], the process of personality formation and social status, [6,10] impaired quality of life [11], etc.

Some indices have been proposed for assessing of the morphological disorders` degree, the need for orthodontic treatment and designation of its effectiveness (TPI – Treatment Priority Index (1967), DAI – Dental Aesthetic Index (1986), PAR – the Peer Assessment Rating (1992), IOTN – Index of Orthodontic Treatment Need (1989), HLD (CalMod) – the Handicapping Labiolingual Deviation with the California Modification (1960, 1998), ICON – Index of Complexity, Outcome and Need) (Daniels C. and Richmond S.,2000)). [12-14]

Alogaibi Y.A. et al. [12] have examined 3016 people aged 14-18 years. Based on the IOTN (DHC) calculation, the average (“Moderate/borderline”) necessity for treatment of individuals with deep (n=805) and open bite (n=285) was, respectively, 27 % and 9.5 %, high need – 1.5 % and 0.7 %, respectively (P <0.001).

Ferro R. et al. [13] have examined 444 adolescents aged 14 years. One of the most frequently diagnosed types of malocclusions was deep overlap >3 mm (39%), and the average and high level of need for orthodontic treatment IOTN was, respectively, 14.7 % and 35.8 %.

During the study of orthodontic pathology manifestations among 17-21-year-old patients who didn't receive orthodontic treatment (n = 390), deep overlap >3.5 mm was detected, and the need for orthodontic treatment was 36% (ICON). [14]

The high proportion of vertical malocclusions in period of permanent dentition and the indicators of the need for orthodontic treatment of this patients group point out that the development of the new

accessible and effective algorithms for diagnosis and treatment must have been implemented. [15]

Aim

The aim of the study is to investigate scientific data on the effectiveness of various treatment methods and methods of stabilizing the obtained results after treatment of vertical malocclusions in permanent dentition over the past 10 years.

Materials and methods

In order to prepare this article, a systematic review of English scientific sources from Scopus, PubMed and Google Scholar databases had been conducting for the period of 2015-2025. The selection of publications was carried out in accordance with the PRISMA*2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). [16] (Fig. 1) The inclusion criteria were articles (meta-analyses, systematic reviews, retrospective study and randomized clinical trials) using the tags "deep bite", "open bite", "orthodontic treatment", "retention period" and patient age 12-44 years (“permanent dentition”). Exclusion criteria were articles with patients' age at the time of treatment less than 12 years, temporary or mixed dentition. 52 sources of scientific databases which are dedicated to the methods of treatment and stabilization of patients with open and deep bite in the period of permanent dentition were selected and processed.

Review

Treatment of vertical malocclusions in the period of permanent dentition (especially open bite) is difficult and technological. Long-term active and retention periods are the specific features of open bite's treatment, as a result of which functional, morphological and aesthetic changes are achieved. [17-20] The selection of treatment protocol depends: the patient's age; the degree of formation of the dentofacial apparatus; etiology and pathogenesis, type of pathology; the presence of pathology of the function of chewing, breathing, swallowing; the general and psychological condition of the patient, individual needs and financial capabilities, etc. [19]

Among the leading methods of treatment of vertical malocclusions in the period of permanent dentition are myotherapeutic, appliance-based, surgical, prosthetic, complex, etc. [17-20]

Myotherapeutic method

One of the main tasks of orthodontic treatment is the restoration and stabilization of masticatory and facial muscles myodynamic balance. [21]

Uslu O. et al. (2017) found that during the functional orthodontic treatment of patients in the prepubertal and pubertal periods in the open bite group, increased activity of the masticatory muscles and forward rotation of the lower jaw were observed;

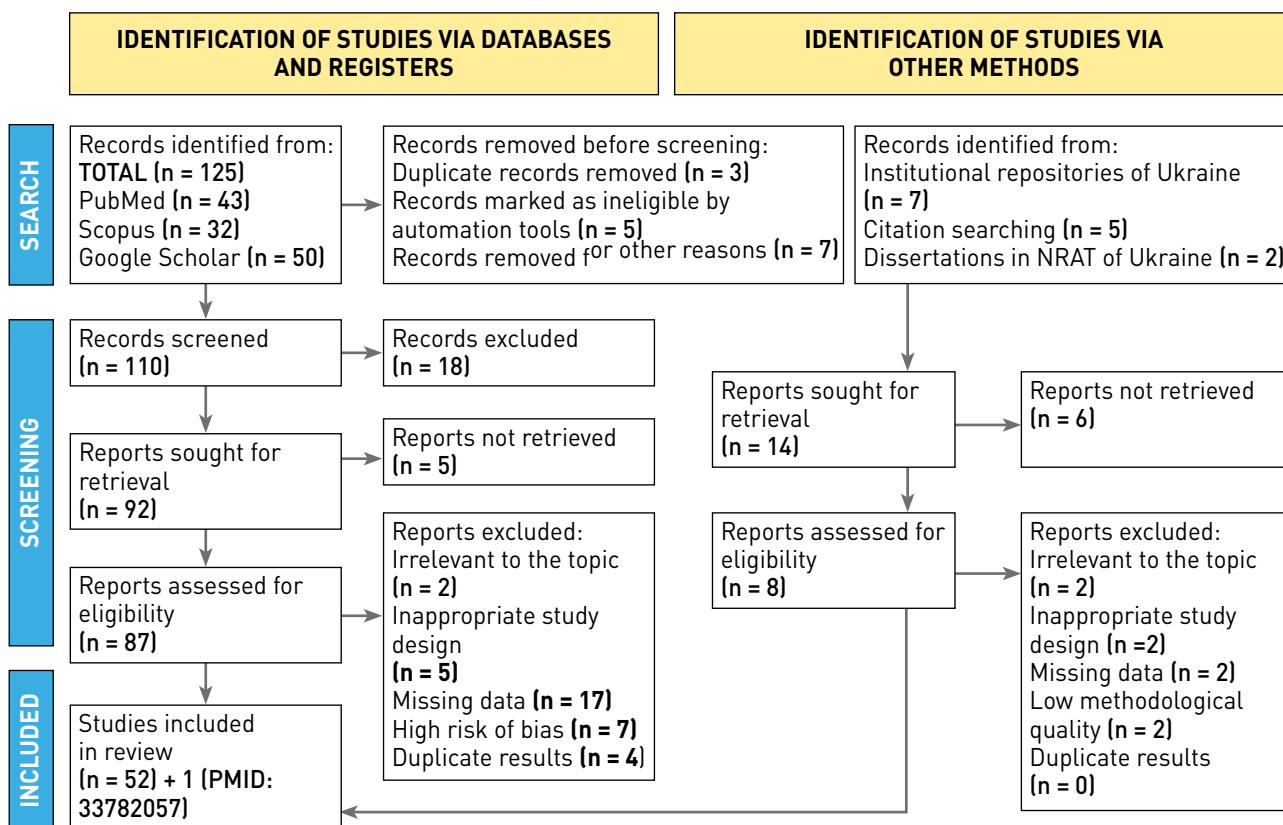


Fig. 1. Publication selection scheme according to PRISMA 2020 regarding reporting for systematic reviews and meta-analyses.

in the deep bite group, decreased activity of the masticatory muscles, posterior rotation of the lower jaw and an increase of the gonial angle were detected; muscle response to functional treatment was observed in all patients, but it was more pronounced during puberty; at least 6 months of functional treatment are required for neuromuscular adaptation. [22]

Piancino M.G. et al. (2022) have investigated the changes in the dental status of children with deep bite during the period of permanent dentition under the influence of functional orthodontic therapy (FOT, removable appliance with anterior and posterior bite plates and soft tissue retainers). It was found that the EMG-activity of the masticatory muscles had been increased at the beginning of the study, but decreased as a result of the treatment; chewing patterns showed a tendency to reduce the lateral component, which significantly increased after treatment, indicating the influence of functional therapy on the neuromuscular coordination of chewing, as well as the position of the teeth; only orthodontic treatment and correct the position of the teeth should not have been taken into account, but also combat muscle hyperactivity. [23]

A prospective direction of malocclusions treatment is the usage of myofunctional devices (elastopositioners), that, unlike functional ones, set up conditions for eliminating bad habits (including

those related to muscle function), which are the root cause of the various malocclusions development. The advantages of myofunctional devices are also such as follows: the ability to move and hold teeth in a position previously planned in the design, and due to the elasticity of the material, to make universal devices in terms of their effect on the teeth; the ability to use them without fixed orthodontic appliances for adults (if there are contraindications); better oral hygiene, etc. [24]

Orofacial myofunctional therapy (OMT) has become widespread in modern orthodontics in the complex treatment of children and adults' malocclusions. This type of therapy is aimed at restructuring pathological muscle reflexes and establishing new muscle patterns, which at the same time eliminates existing bad habits. OMT implements muscle exercises which are aimed at developing and improving the kinetic and kinesthetic organization of articulatory motor skills. [25, 26]

Smithpeter J. et al. (2010) have studied the effectiveness of orofacial myofunctional therapy comprehensive approach in combination with orthodontic treatment for the retention of open bite treatment results with adults. It was found that this approach is significantly more effective compared to orthodontic treatment ($P < 0.0001$). [25]

The most common orthodontic method of treating malocclusions for adolescents and adults, including vertical ones in permanent dentition, is the **appliance-based method**.

The strategies for the appliance-based treatment of open and deep bites have a number of differences. While treating open bites for adult patients by removable and fixed appliances the extrusion of incisors, intrusion of molars and premolars, change in the position of the lower jaw, etc. are being performed; when correcting a deep bite, incisors, their proclination, molar extrusion are being intruded, or these methods are combined during treatment. [19, 27-29]

Elbarnashawy S.G. et al. (2023) have found a significantly higher effectiveness of fixed appliances and upper bite plates (UBP) combined usage for the treatment of adolescents' deep bites ($p < 0.001$). The authors concluded that the main changes related to the lower jaw and included inclination and intrusion of the lower incisors along with an increase in the vertical height of the lower third of the face; the advantages of bite blocks are ease of usage and increased level of patient compliance compared to removable appliances methods. [30]

Al-Zoubi E.M. and Al-Nimri K.S. (2022) have compared the effectiveness of 0.016×0.022 nickel-titanium lower reverse arch of Spee (LRAS) and upper metal bite blocks (ABB) usage for the treatment of adults with braces deep bite. Based on cephalogram evaluation, it was found that both methods are effective; the duration of treatment with ABB was significantly shorter ($p \leq 0.001$); LRAS causes proclination of the lower incisors and distal inclination of the lower molars, while ABB causes extrusion of the lower molars. [28]

The data of the study by Vela-Hernandez A. et al. (2017) demonstrates the effectiveness of the combined usage of a multibonding system and polymer blocks fixed on the upper molars during the treatment of adults' skeletal open anterior bite. Significant skeletal and dentoalveolar changes were found (molar intrusion; extrusion of the lower and upper incisors; closure of the angle of the lower jaw; reduction of the anterior facial height), a moderate tendency to relapse and long-term stability of the results were also detected. [31]

Hammad T. et al. (2023) have demonstrated the high effectiveness of extrusive arches usage for the treatment of open bite for adults. Positive incisor overlap at the end of treatment was recorded in 100% of cases. In the retention period, a combination of a fixed retainer on the lower jaw, a vacuum-formed retainer on the upper jaw and lingual spurs were used. [29]

The usage of fixed appliances with extrusive mechanics can set up the correct incisor overlap in the treatment of open bite, but it can lead to gingival enlargement and indicate a high risk of relapse. [17] Other side effects can include mesial inclination of molars and a decrease in the perimeter and length of the dental arch. [32]

The development of modern technologies has expanded the range of aligners application in the treatment of complex malocclusions, including open bite. [17, 33] Several studies indicate that the use of aligners has gained popularity among adult patients due to their higher aesthetics and comfort compared to traditional fixed orthodontic appliances. [34]

The advantage of using aligners in the treatment of open bite is the lack of extrusive effect on the distal group of teeth compared to the use of fixed appliances, the disadvantage is the possibility of lateral teeth intrusion due to the thickness of the plastic and the action of the masticatory muscles. [35]

The usage of aligners helps to correct the impact of harmful habits, such as tongue thrusting, in the treatment of patients with moderate to severe level of anterior open bite due to the presence of the anterior teeth plastic covering. [36]

The data of Khosravi R. et al. (2017) indicates the possibility of using aligners to control the vertical dimension in the treatment of deep and open bite. The main mechanism of open bite correction is extrusion of the incisors with an average value of 1.5 mm. [37]

Moshiri S. et al. (2017) have found that the correction of open bite in the treatment of aligners mainly occurred through counterclockwise rotation of the lower jaw as a result of the lower molars intrusion. [38]

Harris K. et al. (2020) have detected a reliable effectiveness of open bite treatment with aligners in a group of adult patients ($p < 0.05$). The result was achieved by extrusion of the incisors and intrusion of the maxillary and mandibular molars with slight autorotation of the mandible. [33]

The data of Suh H. et al. (2023) indicates the successful treatment of adult patients with aligners alone. During the studied retention period (2.1 ± 1.1 years), no significant difference in effectiveness between fixed retainers and vacuum retainers in both jaws ($p > 0.05$) was found. [35]

Alawdi G.M. et al. (2024) indicates the inconsistency of data on the mechanisms of open bite correction in aligner treatment for adults. [34]

While comparing the effectiveness of aligners and fixed appliances (in combination with tooth extraction and usage of microimplants) in the treatment of open bite for adult patients with hyperdivergent growth

pattern, Garnett B.S. et al. (2019) found no significant difference in cephalometric analysis between groups ($p > 0.05$). [39]

Steele B.P. et al. (2022) have compared the effectiveness of open bite treatment for adult patients with aligners and a multibonding system in combination with miniplates for distal intrusion (MDI). Based on the analysis of lateral cephalometric data, the authors concluded that both methods are effective in the treatment of open bite and the prevention of post-treatment deep overlap. When using aligners, occlusion correction was performed by extrusion of the maxillary and mandibular incisors, while when using MDI, molar intrusion and counterclockwise mandibular autorotation were performed. [40].

Similar results were obtained by Chamberland S. et al. (2024) when comparing the therapeutic efficacy of aligners and fixed appliances and skeletal temporary anchorage devices (TAD) in adults with open bite. [41].

Surgical methods, including orthognathic surgery, are effective in treating the skeletal form of open bite, which is a consequence of excessive vertical facial growth. [17, 42]

Studies by Todoki L.S. et al. (2020) indicate a statistically higher effectiveness of orthognathic surgery compared to aligners, fixed appliances, and TAD in the treatment of open bite for adults. [17]

However, the vast majority of such patients does not agree to any surgical manipulation, preferring orthodontic, i.e. equipmental treatment, which significantly prolongs the time, treatment options and predictability of results. [43]

Recently, the usage of microimplants or miniscrews (miniplates) among other surgical methods in the complex treatment of vertical malocclusions in permanent dentition has shown high efficiency [42, 44].

The usage of TAD facilitates tooth movement by eliminating the plasticity factor, provides continuous force transmission and absolute fixation of teeth, faster functional adaptation of muscles and TMJ, compared to orthognathic surgery [45].

In contrast to numerous studies proving the effectiveness of various devices and technologies for the intrusion of permanent molars, there are publications indicating limited evidence of these studies, given the unclear long-term stability of results, cases of complications, etc. [42, 45]

Orthognathic surgery for correcting of an anterior open bite involves performing a LeFort I osteotomy and, in some cases, a mandibular ramus osteotomy or molar (premolar) extraction, which displaces the

maxilla and allows the counterclockwise rotation of the mandible. [46]

Foosiri P. et al. (2019) have evaluated the scientific sources from the point of view of open bite treatment stability using extraction and non-extraction techniques for permanent dentition. The average stability rates were 94% and 74% for extraction and non-extraction, respectively. The results showed no significant changes in cases of extraction (mean difference (MD) 0.49, 95% CI $-0.18-1.16$; $P = 0.15$), but showed a significant change in cases of no extraction (MD 1.12, 95% CI $0.77-1.46$); $P < 0.00001$). [47]

After the active phase of treatment is completed, an important task is the maintenance (**retention**) of the achieved result. [19, 48]

One of the main tasks of the retention period, along with the retention of the dentition, is to ensure a status of myofunctional equilibrium, which can be achieved by balancing the external (facial muscles and muscles of the lips and cheeks) and internal (muscles of the tongue, floor of the mouth, soft palate and posterior pharyngeal wall) muscle action. [49]

A retrospective review of stability treatment outcomes` studies concerning vertical malocclusions for adults over the past 25 years has shown that open bite recurrences are occurred in 15–44 % of cases within the period of 2–5 years after the end of active treatment. [18, 50]

Proffit W.R. et al. [51] have proposed an evaluation scale for the stability of open bite treatment outcomes, based on the percentage of patients with significant signs of recurrence. “Highly stable” results can be considered when significant signs of recurrence (> 2 mm) are observed in less than 10% of patients, “stable” – $< 20\%$, and very significant signs of recurrence (> 4 mm) are not observed at all.

Given the high probability of recurrence after treatment (especially open bite) for adults, Greenlee G.M. et al. (2011) conducted a meta-analysis of surgical and orthodontic methods stability for treating adults` open bite. The authors concluded that both groups of methods are effective (result stability $> 75\%$). [18]

Salehi R. et al. (2015) have indicated the absence of a significant difference in the treatment results of adult patients group with open bite after tooth extraction and without tooth extraction ($p = 0.117$) and depending on the type of retention device ($p = 0.801$). After 3 years of retention period, relapse was diagnosed for 17 % of patients, even with the presence of fixed retainers. In order to prevent relapse, the combined usage of retainers` different types together with those fixed on the teeth is recommended. [52]

For stable and long-term maintenance of open bite treatment results, there are a considerable number of removable (Hawley appliances, elastic retainers) and non-removable retention devices. [51, 53]

Discussion

The analysis of modern scientific sources confirms the high level of interest regarding the problem of treating deep and open bite in the period of permanent dentition.

The main method of selection remains the appliance-based method using fixed appliances. The advantages of this method are relative accessibility, predictability of the result, convenience at work for the doctor, the possibility of changing treatment tactics, disadvantages – low aesthetics, a number of inconveniences for the patient (complication of individual hygienic care of the oral cavity, traumatization of the oral mucosa, frequent visits to the doctor, dietary restrictions), high probability of debonding.

A modern alternative to multibonding appliances are aligners. In addition to the above-mentioned features of aligners, their advantages include the absence of dietary restrictions and a lower frequency of visits to the doctor, and among the disadvantages are the high cost, the likelihood of deviation from the treatment plan due to the patient's failure to comply with the mouthguard wearing regimen, the likelihood of a greenhouse effect, which can lead to a deterioration in oral hygiene and increase the risk of damage to the hard tissues of the teeth and gums.

Considering the contradictory results when comparing the effectiveness of the use of multibonding appliances and aligners for the treatment of vertical malocclusions in the period of permanent dentition, further study of their effectiveness, especially taking

into account long-term results, may be a relevant task of modern orthodontics.

Increasing the effectiveness of treatment, especially in cases of medium and high complexity, can be achieved only by combining several treatment methods and a multidisciplinary approach. The most common direction is the combination of appliance-based and surgical treatment methods, especially for the treatment of skeletal forms of open and deep bites. The additional use of temporary anchorage devices or tooth extraction allows the orthodontist more easily and accurately predict and implement treatment.

Considering the advantages of the etiopathogenetic influence of myofunctional methods for ensuring the state of myofunctional balance of the masticatory and facial muscles, it is highly perspective to further study their effectiveness in complex treatment both during the use of multibonding appliances and in the retention period with the assessment of long-term results.

Conclusions

Vertical malocclusions during the period of permanent dentition are an urgent problems of modern orthodontics, which determined the strong necessity of development of new accessible and effective treatment algorithms. In orthodontic practice, various methods are used to treat vertical malocclusions in permanent dentition. At the same time, data on the advantages of individual treatment methods are contradictory and require further research. A perspective direction for improving treatment tactics is the study of new combined treatment methods that affect the main links of etio- and pathogenesis, which provides a long-term therapeutic effect in the future. Special attention must be paid to the process of the orthodontic treatment passive stage improvement.

Funding. This research received no external funding.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Consent to Publication. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Ethics Approval Statement. This study is based exclusively on publicly available scientific sources and does not involve human participants, animals, or personal data. Therefore, ethical approval was not required. The study was conducted in accordance with the principles of good scientific practice and international ethical standards, including the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE).

AI Statement. The authors confirm that no generative artificial intelligence tools were used in the preparation of this manuscript.

Author Contributions (CRediT taxonomy). Conceptualization – Nataliya Rashchenko. Methodology – Yulia Trokhimets. Software – Not applicable. Validation – Nataliya Rashchenko. Formal Analysis – Yulia Trokhimets. Resources – Nataliya Rashchenko. Data Curation – Yulia Trokhimets. Writing – Original Draft – Yulia Trokhimets. Writing – Review & Editing – Nataliya Rashchenko. Visualization – Yulia Trokhimets. Supervision – Nataliya Rashchenko. Project Administration – Nataliya Rashchenko. Funding Acquisition – Not applicable

References

1. Alhammadi MS, Halboub E, Fayed MS, Labib A, El-Saaidi C. Global distribution of malocclusion traits: A systematic review. *Dental Press J Orthod.* 2018;23(6):40.e1-40.e10. doi: 10.1590/2177-6709.23.6.40.e1-10.onl. Erratum in: *Dental Press J Orthod.* 2019;24(3):113. doi: 10.1590/2177-6709.24.3.113.err.
2. Lombardo G, Vena F, Negri P, Pagano S, Barilotti C, Paglia L, Colombo S, Orso M, Cianetti S. Worldwide prevalence of malocclusion in the different stages of dentition: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Paediatr Dent.* 2020;21(2):115-122. doi: 10.23804/ejpd.2020.21.02.05.
3. De Ridder L, Aleksieva A, Willems G, Declerck D, Cadenas de Llano-Pérula M. Prevalence of Orthodontic Malocclusions in Healthy Children and Adolescents: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(12):7446. doi: 10.3390/ijerph19127446.
4. Rijpstra C, Lisson JA. Etiology of anterior open bite: a review. *J Orofac Orthop.* 2016;77(4):281-6. doi: 10.1007/s00056-016-0029-1.
5. Roosevelt-Silva B, Gustavo-Chab P, Fernando-Pedrin-Carvalho F, José-Roberto-Magalhães B, Guilherme J, Raquel-Conceição F. Contextual and Individual Determinants of Anterior Open Bite in Adolescents. *Int Dent J.* 2023;73(1):128-135. doi: 10.1016/j.identj.2022.07.001.
6. Leck R, Paul N, Rolland S, Birnie D. The consequences of living with a severe malocclusion: A review of the literature. *J Orthod.* 2022;49(2):228-239. doi: 10.1177/14653125211042891.
7. Leavy KM, Cisneros GJ, LeBlanc EM. Malocclusion and its relationship to speech sound production: Redefining the effect of malocclusal traits on sound production. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;150:116-123. doi:10.1016/j.ajodo.2015.12.015
8. Fekonja A. Prevalence of dental developmental anomalies of permanent teeth in children and their influence on esthetics. *J Esthet Restor Dent.* 2017;29(4):276-83. doi: 10.1111/jerd.12302.
9. Loewe C, Pflaum J, Wanke EM, Erbe C, Holzgreve F, Groneberg DA, Ohlendorf D. Association between constitution, axiography, orthodontic cast analysis, and upper body posture in women aged 31 to 40 years. *Clin Oral Investig.* 2023;27(7):4039-4050. doi: 10.1007/s00784-023-05030-1.
10. Giordano A, Guarnieri R, Galluccio G, Cassetta M, Di Giorgio R, Polimeni A, Barbato E. Epidemiology of malocclusion in 3,491 subjects attending public dental service in Rome (Italy): evaluation of the orthodontic treatment need index. *J Contemp Dent Pract.* 2019;20(5):631-8. doi: 10.5005/jp-journals-10024-2570.
11. Abreu LG. Orthodontics in children and impact of malocclusion on adolescents' quality of life. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(5):995-1006. doi: 10.1016/j.pcl.2018.05.008.
12. Alogaibi YA, Murshid ZA, Alsulimani FF, Linjawi AI, Almotairi M, Alghamdi M, Alharthy H, Hassan AA. Prevalence of malocclusion and orthodontic treatment needs among young adults in Jeddah city. *J Orthod Sci.* 2020;9:3. doi: 10.4103/jos.JOS_44_19.
13. Ferro R, Besostri A, Olivieri A, Stellini E. Prevalence of occlusal traits and orthodontic treatment need in 14 year-old adolescents in Northeast Italy. *Eur J Paediatr Dent.* 2016 Mar;17(1):36-42.
14. Sepp H, Saag M, Peltomäki T, Vinkka-Puhakka H, Svedström-Oristo AL. Occlusal traits, orthodontic treatment need and treatment complexity among untreated 17-21-year-olds in Estonia. *Acta Odontol Scand.* 2019;77(1):44-48. doi: 10.1080/00016357.2018.1498126.
15. Bilgic F, Gelgor IE, Celebi AA. Malocclusion prevalence and orthodontic treatment need in central Anatolian adolescents compared to European and other nations' adolescents. *Dental Press J Orthod.* 2015;20(6):75- 81. doi: 10.1590/2177-6709.20.6.075-081.oar.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ.* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
17. Todoki LS, Finkleman SA, Funkhouser E, Greenlee GM, Choi KW, Ko HC, Wang HF, Shapiro PA, Khosravi R, Baltuck C, Allareddy V, Dolce C, Kau CH, Shin K, de Jesus-Vinas J, Vermette M, Jolley C; National Dental Practice-Based Research Network Collaborative Group; Huang GJ. The National Dental Practice-Based Research Network Adult Anterior Open Bite Study: Treatment success. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2020;158(6):e137-e150. doi: 10.1016/j.ajodo.2020.07.033.
18. Greenlee GM, Huang GJ, Chen SSH, Chen J, Koepsell T, Hujoel P. Stability of treatment for anterior open bite malocclusion: a meta-analysis. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2011;139:154-69. doi:10.1016/j.ajodo.2010.10.019
19. Feres MF, Abreu LG, Insabralde NM, Almeida MR, Flores-Mir C. Effectiveness of the open bite treatment in growing children and adolescents. A systematic review. *Eur J Orthod.* 2016;38(3):237-50. doi: 10.1093/ejo/cjv048.
20. Gross AM, Frech DK. Treatment of open-bite tendency with a miniscrew-supported transpalatal arch and myofunctional exercises. *J Clin Orthod.* 2021;55(4):51-514.
21. Ortu E, Barrucci G, Aprile G, Guerrini L, Pietropaoli D, Monaco A. Electromyographic evaluation during orthodontic therapy: comparison of two elastodontic devices. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(5):1935-1939. doi: 10.23812/20-141-L.

22. Uslu O, Arat ZM, Beyazoya M, Taskiran OO. Muscular response to functional treatment of skeletal open-bite and deep-bite cases: an electromyographic study. *World J Orthod.* 2010;11(4):e85-93.
23. Piancino MG, Tortarolo A, Di Benedetto L, Crincoli V, Falla D. Chewing Patterns and Muscular Activation in Deep Bite Malocclusion. *J Clin Med.* 2022;11(6):1702. doi: 10.3390/jcm11061702.
24. Lykhota K, Shcherbyna T. Effect of myofunctional therapy on change of orofacial muscle tone in children with bite disturbances. *East Ukr Med J.* 2024;12(4):946-957. doi:10.21272/eumj.2024;12(4):946-957
25. Smithpeter J, Covell DJr. Relapse of anterior open bites treated with orthodontic appliances with and without orofacial myofunctional therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;137(5):605-14. doi: 10.1016/j.ajodo.2008.07.016.
26. Jónsson T. Orofacial dysfunction, open bite, and myofunctional therapy. *Eur J Orthod.* 2016;38(3):235-6. doi: 10.1093/ejo/cjv091.
27. Alam MK, Alayyash A. Management Strategies for Open Bite Relapse: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2024;16(3):e56285. doi: 10.7759/cureus.56285
28. Al-Zoubi EM, Al-Nimri KS. A comparative study between the effect of reverse curve of Spee archwires and anterior bite turbos in the treatment of deep overbite cases. *Angle Orthod.* 2022;92(1):36-44. doi: 10.2319/020921-117.1.
29. Hammad T, Elraggal A, Moussa H, Marzouk W, Ismail H. Stability of anterior open bite cases treated with upper and lower extrusion arches in adults: a follow-up study. *Angle Orthod.* 2023;93(6):659-666. doi: 10.2319/030623-155.1.
30. Elbarnashawy SG, Keesler MC, Alanazi SM, Kossoff HE, Palomo L, Palomo JM, Hans MG. Cephalometric evaluation of deep overbite correction using anterior bite turbos. *Angle Orthod.* 2023;93(5):507-512. doi: 10.2319/061622-432.1.
31. Vela-Hernandez A, Lopez-Garcia R, Garcia-Sanz V, Paredes-Gallardo V, Lasagabaster-Latorre F: Nonsurgical treatment of skeletal anterior open bite in adult patients: posterior build-ups. *Angle Orthod.* 2017;87:33-40. doi:10.2319/030316-188.1
32. de Brito Vasconcelos J, de Almeida-Pedrin RR, Poleti TMFF, Oltramari P, de Castro Conti ACF, Bicheline MHB, Lindauer SJ, de Almeida MR. A prospective clinical trial of the effects produced by the extrusion arch in the treatment of anterior open bite. *Prog Orthod.* 2020;21(1):39. doi: 10.1186/s40510-020-00339-z.
33. Harris K, Ojima K, Dan C, Upadhyay M, Alshehri A, Kuo CL, Mu J, Uribe F, Nanda R. Evaluation of open bite closure using clear aligners: a retrospective study. *Prog Orthod.* 2020;21(1):23. doi: 10.1186/s40510-020-00325-5.
34. Alawdi GM, Al Fahad MF, Al Muzher SB, Alfaihi AH, Hazeem AM, Dakheel RS, Jan RH, Al-Qutub LM, Alharbi LH, Khalil A. Does Invisalign Outperform Fixed Appliance in Treating Vertical Discrepancies. *Cureus.* 2024;16(8): e65973. doi: 10.7759/cureus.65973.
35. Suh H, Garnett BS, Mahood K, Boyd RL, Oh H. Short-term stability of anterior open bite treatment with clear aligners in adults. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2023;164(6):774-782. doi: 10.1016/j.ajodo.2023.05.026.
36. Dayan W, Aliaga-Del Castillo A, Janson G. Open-bite treatment with aligners and selective posterior intrusion. *J Clin Orthod.* 2019;53(1):53-54.
37. Khosravi R, Cohanime B, Hujuel P, Daher S, Neal M, Liu W, Huang G. Management of overbite with the Invisalign appliance. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2017;151(4):691-699.e2. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.09.022.
38. Moshiri S, Araújo EA, McCray JF, Thiesen G, Kim KB. Cephalometric evaluation of adult anterior open bite non-extraction treatment with Invisalign. *Dental Press J Orthod.* 2017;22(5):30-38. doi: 10.1590/2177-6709.22.5.030-038.oar.
39. Garnett BS, Mahood K, Nguyen M, Al-Khateeb A, Liu S, Boyd R, Oh H. Cephalometric comparison of adult anterior open bite treatment using clear aligners and fixed appliances. *Angle Orthod.* 2019;89(1):3-9. doi: 10.2319/010418-4.1.
40. Steele BP, Pandis N, Darendeliler MA, Papadopoulou AK. A comparative assessment of the dentoskeletal effects of clear aligners vs miniplate-supported posterior intrusion with fixed appliances in adult patients with anterior open bite. A multicenter, retrospective cohort study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2022;162(2):214-228.e4. doi: 10.1016/j.ajodo.2021.03.022.
41. Chamberland S, Nataf N. Noninvasive conservative management of anterior open bite treated with TADs versus clear aligner therapy. *Clin Oral Investig.* 2024;28(4):236. doi: 10.1007/s00784-024-05634-1.
42. Malara P, Bierbaum S, Malara B. Outcomes and Stability of Anterior Open Bite Treatment with Skeletal Anchorage in Non-Growing Patients and Adults Compared to the Results of Orthognathic Surgery Procedures: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021;10(23):5682. doi: 10.3390/jcm10235682.
43. Reichert I, Figel P, Winchester L. Orthodontic treatment of anterior open bite: a review article--is surgery always necessary? *Oral Maxillofac Surg.* 2014;18(3):271-7. doi: 10.1007/s10006-013-0430-5.
44. González Espinosa D, de Oliveira Moreira PE, da Sousa AS, Flores-Mir C, Normando D. Stability of anterior open bite treatment with molar intrusion using skeletal anchorage: a systematic review and meta-analysis. *Prog Orthod.* 2020;21(1):35. doi: 10.1186/s40510-020-00328-2.
45. Abu Arqub S, Al-Moghrabi D, Iverson MG, Farha P, Alsaman HA, Uribe F. Assessment of the efficacy of various maxillary molar intrusion therapies: a systematic review. *Prog Orthod.* 2023;24(1):37. doi: 10.1186/s40510-023-00490-3.
46. Cunningham SJ, Johal A. Orthognathic correction of dento-facial discrepancies. *Br Dent J.* 2015;218(3):167-75. doi: 10.1038/sj.bdj.2015.49.
47. Foosiri P, Changsiripun, C. Stability of anterior open bite in permanent dentition treated using extraction or non-extraction methods: A systematic review and meta-analysis of each method. *Orthodontic Waves.* 2019;78(1):1-10. doi: 10.1016/j.odw.2018.10.003.

48. Alam MK, Alayyash A. Management Strategies for Open Bite Relapse: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(3):e56285. doi: 10.7759/cureus.56285.
49. Padmos JAD, Fudalej PS, Renkema AM. Epidemiologic study of orthodontic retention procedures. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2018;153(4):496-504. doi: 10.1016/j.ajodo.2017.08.013.
50. Al-Thomali Y, Basha S, Mohamed RN. The Factors Affecting Long-Term Stability in Anterior Open-Bite Correction – A Systematic Review. *Turk J Orthod*. 2017;30(1):21-27. doi: 10.5152/TurkJOrthod.2017.010.
51. Proffit WR, Bailey LJ, Phillips C, Turvey TA. Long-term stability of surgical open-bite correction by Le Fort I osteotomy. *Angle Orthod*. 2000;70(2):112-7. doi: 10.1043/0003-3219(2000)070<0112:LTSOSO>2.0.CO;2.
52. Salehi P, Pakshir HR, Hoseini SA. Evaluating the Stability of Open Bite Treatments and Its Predictive Factors in the Retention Phase during Permanent Dentition. *J Dent (Shiraz)*. 2015;16(1):22-9.
53. Jin C, Bennani F, Gray A, Farella M, Mei L. Survival analysis of orthodontic retainers. *Eur J Orthod*. 2018;40(5):531-6. doi: 10.1093/ejo/cjx100.

Сучасні методи лікування вертикальних зубощелепних аномалій в постійному періоді прикусу (огляд літератури)

Юлія Трохимець, Наталія Ращенко

Кафедра ортодонції, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Corresponding author:

Yulia Trokhimets

E-mail: julia.trokhimets2000@gmail.com

Анотація: зубощелепні аномалії є одними з найбільш розповсюджених захворювань щелепно-лицевої ділянки, що потребує підвищеної уваги до питань їх своєчасної діагностики, ефективних профілактики та лікування. Вертикальні зубощелепні аномалії в період постійного прикусу під час клінічного огляду діагностуються в 21-40 % обстежених, а їх основні види – глибокий прикус і відкритий прикус – значно впливають на рівень стоматологічного та загального здоров'я, що зумовлює середній та високий рівень потреби в ортодонтичному лікуванні. Метою проведення даного дослідження було вивчення літературні дані за період 2015-2025 рр. щодо методів лікування та ретенції результатів лікування вертикальних зубощелепних аномалій в постійному періоді прикусу. Було відібрано та опрацьовано 52 джерела літератури баз даних Scopus, PubMed, Google Scholar. Лікування вертикальних зубощелепних аномалій в постійному періоді прикусу (особливо відкритого прикусу) є складним та технологічним. Особливостями лікування є довготривалі активний та ретенційний періоди. Серед провідних методів лікування даного виду патології виділяють міотерапевтичний, апаратний, хірургічний, протетичний та комплексний методи. Міофункціональна терапія спрямована на перебудову патологічних м'язових рефлексів та встановлення нових м'язових патернів, які усувають шкідливі звички. Стратегії апаратного лікування відкритого та глибокого прикусів мають ряд відмінностей. При лікуванні відкритого прикусу у дорослих пацієнтів знімною та незнімною апаратурою проводять екструзію різців, інтрузію молярів та премолярів, зміну положення нижньої щелепи тощо; при корекції глибокого прикусу – інтрузію різців, їх проклінацію, екструзію молярів або комбінують дані методи під час лікування. Встановлена висока ефективність хірургічних методів (ортогнатохірургія, застосування мікроімплантів, мікрогвинтів, пристроїв тимчасового кріплення) при комплексному лікуванні вертикальних зубощелепних аномалій в постійному періоді прикусу. Отже, вертикальні зубощелепні аномалії в період постійного прикусу є актуальною проблемою сучасної ортодонції, що зумовлює необхідність розробки нових доступних та ефективних алгоритмів лікування. Водночас дані щодо переваги окремих методів лікування є протилежними та потребують подальшого дослідження. Перспективним напрямком вдосконалення лікувальної тактики є вивчення нових комбінованих методів лікування, які впливають на основні ланки етіо- та патогенезу, що забезпечує в майбутньому тривалий лікувальний ефект. Особливої уваги потребує вдосконалення процесу пасивного етапу ортодонтичного лікування.

Ключові слова: ортодонція, зубощелепні аномалії, глибокий прикус, відкритий прикус, постійний прикус, лікування, ортодонтична апаратура, міофункціональна терапія



Copyright: © 2026 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).