UDC 616.71-002.1/.2-085:602.6- 577.112 DOI:10.46847/ujmm.2026.3(7)-187

THE USE OF RECOMBINANT BONE MORPHOGENESIS PROTEIN-2 IN THE TREATMENT OF OSTEOMYELITIS

Zh.M. Polova[1], T.S. Negoda[1], N.O. Koziko[1], M.V. Shumeiko[1], T.A. Butkevych[1], A.S. Polovyi[3], V.O. Tarasenko[2], T.V. Prykhodko[2]

[1]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[2]Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine
[3]Department of Reconstructive Microsurgery and Orthopedics, Orthopedic Surgeon, Kyiv, Ukraine

The aim *of the study is to summarize recent research on solving the key problem of eliminating significant bone tissue defects after surgical debridement of an infectious focus, as well as developing new biomaterials (hydrogels, scaffolds) that will provide prolonged and controlled release of recombinant bone morphogenetic proteins-2 (rhBMP-2) together with antibiotics for simultaneous treatment of infection and bone repair.*

Materials and Methods. *General scientific and systematic review methods of information retrieval, as well as the bibliosemantic method, were employed. A literature search regarding the combination of rhBMP-2 with locally delivered antibiotics incorporated into "smart" gels was conducted using scientific databases.*

Results. *Chronic osteomyelitis remains one of the most challenging problems in modern orthopedics due to the combination of infection, impaired blood supply, bone tissue necrosis, and the formation of extensive bone defects. Standard treatment includes radical surgical debridement of the infectious focus, removal of necrotic tissues, and prolonged antibiotic therapy. However, conventional treatment approaches have several limitations, including inadequate antibiotic penetration into avascular bone regions, the risk of antimicrobial resistance, and the need for repeated surgical interventions. Current research is focused on the development of biodegradable local delivery systems for antibacterial agents and osteogenic stimulators capable of simultaneously eradicating infection and promoting bone tissue regeneration. Particular attention has been given to recombinant human bone morphogenetic proteins, especially rhBMP-2, which exhibit pronounced osteoinductive properties and stimulate new bone formation in defect areas. A promising approach involves combining rhBMP-2 with mesenchymal stem cells, dexamethasone, and advanced nanostructured carriers. Studies have demonstrated that the use of chitosan-modified mesoporous silica nanoparticles provides controlled release of rhBMP-2 and dexamethasone directly at the pathological site. Such systems exhibit high biocompatibility, improve the delivery of active substances, enhance osteogenesis, and reduce drug loss during administration. Experimental and clinical studies have demonstrated the efficacy of rhBMP-2 in the treatment of bone defects associated with chronic osteomyelitis, particularly when used in combination with calcium phosphate cements, nano-hydroxyapatite, and other biomaterials. The application of rhBMP-2 is associated with accelerated bone regeneration, improved bone union, and restoration of function in the affected limb. At the same time, careful control of local protein release remains essential to prevent undesirable ectopic bone formation.*

Conclusions. *The integration of rhBMP-2 into modern biomaterials and drug delivery systems may significantly improve the treatment outcomes of chronic osteomyelitis and the reconstruction of bone defects in military personnel. Therefore, the incorporation of rhBMP-2 into innovative drug delivery platforms represents a promising strategy for the treatment of chronic osteomyelitis and the restoration of bone defects. Further clinical studies are required to confirm its efficacy and safety.*

Keywords: *biotechnology, osteomyelitis, recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2), drug delivery.*

ВИКОРИСТАННЯ РЕКОМБІНАНТНИХ КІСТКОВИХ МОРФОГЕНЕТИЧНИХ БІЛКІВ-2 ПРИ АДМІНІСТРУВАННІ ОСТЕОМІЄЛІТУ

Ж. М. Полова[1], Т. С. Негода[1], Н. О. Козіко[1], М. В. Шумейко[1], Т. А. Буткевич[1], А. С. Половий[3], В. О. Тарасенко[2], Т.В. Приходько[2]

[1]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна
[2]Українська військово-медична академія, Україна
[3]ДУ Головний медичний клінічний центр МВС України, Україна

Метою дослідження є *узагальнення останніх досліджень щодо вирішення ключової проблеми – усунення значних дефектів кісткової тканини після хірургічної санації інфекційного вогнища, а також розробки нових біоматеріалів (гідрогелів, каркасів), які забезпечуватимуть тривале та контрольоване вивільнення рекомбінантних кісткових морфогенетичних білків-2 (rhBMP-2) разом з антибіотиками для одночасного лікування інфекції та відновлення кістки.*

Матеріали і методи. *Загально-наукові та системно-оглядові методи інформаційного пошуку, бібліосемантичний метод. Пошук літератури з поєднання rhBMP-2 з місцевими антибіотиками у вигляді «розумних» гелів було здійснено в наукових базах даних.*

Результати. *Хронічний остеомієліт залишається однією з найскладніших проблем сучасної ортопедії через поєднання інфекційного процесу, порушення кровопостачання, некрозу кісткової тканини та формування значних кісткових дефектів. Стандартне лікування включає радикальне хірургічне очищення вогнища інфекції, видалення некротичних тканин і тривалу антибіотикотерапію. Однак традиційні методи мають низку обмежень, зокрема недостатнє проникнення антибіотиків у аваскулярні ділянки кістки, ризик розвитку резистентності мікроорганізмів та необхідність повторних оперативних втручань. Сучасні дослідження спрямовані на створення біорозкладних систем локальної доставки антибактеріальних препаратів і стимуляторів остеогенезу, здатних одночасно усувати інфекцію та сприяти регенерації кісткової тканини. Особливий інтерес викликають рекомбінантні людські кісткові морфогенетичні білки, насамперед rhBMP-2, які мають виражені остеоіндуктивні властивості та стимулюють формування нової кістки в ділянках дефектів. Перспективним напрямом є поєднання rhBMP-2 з мезенхімальними стовбуровими клітинами, дексаметазоном та сучасними наноструктурованими носіями. Доведено, що використання мезопористих наночастинок кремнезему, модифікованих хітозаном, забезпечує контрольоване вивільнення rhBMP-2 і дексаметазону безпосередньо у зоні патологічного процесу. Такі системи демонструють високу біосумісність, покращують транспортування активних речовин, сприяють остеогенезу та зменшують втрати препаратів під час доставки. Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про ефективність rhBMP-2 у лікуванні дефектів кістки при хронічному остеомієліті, зокрема при використанні кальцій-фосфатних цементів, нано-гідроксиапатиту та інших біоматеріалів. Застосування rhBMP-2 асоціюється з прискоренням регенерації кісткової тканини, покращенням зрощення та відновленням функції ураженої кінцівки. Водночас необхідним залишається контроль локального вивільнення білка для запобігання небажаному ектопічному кісткоутворенню.*

Висновки. *Інтеграція rhBMP-2 у сучасні біоматеріали та системи доставки може суттєво підвищити ефективність лікування хронічного остеомієліту та реконструкції кісткових дефектів у військовослужбовців. Таким чином, використання rhBMP-2 у складі інноваційних систем доставки лікарських засобів є перспективним напрямом лікування хронічного остеомієліту та відновлення кісткових дефектів, що потребує подальших клінічних досліджень для підтвердження ефективності та безпеки.*

Ключові слова: *біотехнологія, остеомієліт, рекомбінантні кісткові морфогенетичні білки-2, доставка ліків.*

Вступ. В умовах повномасштабної війни в Україні значно зросла кількість тяжких бойових ушкоджень кінцівок, які становлять понад 60 % структури бойової травми, а саме ця категорія має найвищий ризик розвитку посттравматичного остеомієліту. Наукові публікації українських військових ортопедів і травматологів свідчать, що інфекційні ускладнення виникають у 20–35 % поранених військовослужбовців, особливо при відкритих переломах; мінно-вибухових травмах; значних дефектах м'яких тканин; тривалому використанні металоконструкцій. Хронічний остеомієліт залишається однією з основних причин тривалого лікування, повторних оперативних втручань та інвалідизації військовослужбовців і потребує багатоетапного лікування та суттєво впливає на функціональні результати реабілітації військовослужбовців [1, 4].

За результатами дослідження українських військових медиків, поширеність інфекційних ускладнень при вибуховій травмі значною частиною пов'язана з ураженням кісток та розвитком хронічної інфекції [1, 3].

У дослідженні 2662 поранених військових та цивільних пацієнтів, які лікувалися в українських лікарнях у 2022–2024 роках, інфекції хірургічної ділянки залишалися одним із найчастіших ускладнень бойових поранень [4].

Остеомієліт у перекладі з грецької означає запалення кісткового мозку (osteon – кістка; myelos – кістковий мозок; та itis – запалення). Захворювання може обмежуватися однією частиною кістки або вражати кілька ділянок, таких як кістковий мозок, кора, окістя та/або навколишні м'які тканини. Остеомієліт часто класифікують за місцем розташування в кістці, ступенем поширення та джерелом інфекції [1, 4, 18].

Хоча його можуть спричиняти різні патогени, найчастіше його спричиняють умовно-патогенні грампозитивні стафілококи, які можуть походити з крові (гематогенне джерело) або потрапляти в організм суміжно. Гематогенний остеомієліт зазвичай має мономікробну природу. Він найчастіше виникає у пацієнтів без будь-яких попередніх факторів ризику або інфекції; однак він також може бути спричинений потраплянням циркулюючих патогенів у кров, що може виникнути внаслідок існуючої інфекції [2, 4].

На відміну від гематогенного остеомієліту, суміжне поширення інфекції найчастіше є полімікробним і найчастіше вражає дорослих. Суміжне поширення остеомієліту може виникати внаслідок травми, прямого зараження під час оперативних втручань або потрапляння в навколишні інфіковані м'які тканини. За оцінками, половина випадків остеомієліту у дорослих спричинена травмою. Травма може призвести до відкритих або закритих переломів (наявність або відсутність оголеної кістки). Пошкоджені сполучні тканини, включаючи

шкіру, м'язи та кістки, оголюють білки, з якими легко зв'язуються бактерії, такі як колаген і фібронектин, що збільшує ймовірність зараження.

Метою статті є узагальнення останніх досліджень щодо усунення значних дефектів кісткової тканини після хірургічної санації інфекційного вогнища, а також щодо розробки нових біоматеріалів (гідрогелів, каркасів), які забезпечуватимуть тривале та контрольоване вивільнення рекомбінантних кісткових морфогенетичних білків-2 (rhBMP-2) разом з антибіотиками для одночасного лікування інфекції та відновлення кістки.

Матеріали і методи дослідження. Загально-наукові та системно-оглядові методи інформаційного пошуку, бібліосемантичний метод. Пошук літератури з біології ран, загоєння та ролі рекомбінантних кісткових морфогенетичних білків-2 у загоєнні ран та відновленні кістки було здійснено в наукових базах даних Scopus та Cochrane Library.

Результати дослідження та їх обговорення. Щоб зробити оригінальний внесок у цю статтю, ми вважали за доцільне зосередитися на дослідницьких статтях, які ще не були включені до попередніх оглядових статей. З цією метою було спеціально виділено та ретельно обговорено здатність rhBMP-2 індукувати утворення нової кістки (остеоіндукція) у місцях, де інфекція зруйнувала тканину, молекули та вплив на загоєння ран, досліджені протягом останніх п'яти років. Отже, цей огляд підсумовує нову інформацію про можливі переваги використання рекомбінантних кісткових морфогенетичних білків-2 при загоєнні ран та відновленні кістки.

Патологія остеомієліту характеризується важким запаленням, порушенням судинної системи та локалізованою втратою та руйнуванням кісткової тканини. Намагаючись подолати інфекційні мікроорганізми, лейкоцити виробляють запальні цитокіни та ферменти, які розщеплюють інфіковану та навколишню тканину. Гній, що складається з мертвих лейкоцитів та клітин хазяїна/бактерій, може заповнювати міжклітинні простори навколо інфекції та утворювати абсцес. При хронічній інфекції абсцеси можуть погіршувати кровотік та оголювати окістя, створюючи ділянку васкуляризованої, некротичної кістки, яка називається секвестром. Порушення кровообігу робить вогнища хронічної інфекції несприйнятливими для імунної системи та системних антибіотиків. Секвестр свідчить про хронічну інфекцію та порушує цілісність кістки. Часто відбувається утворення нової кістки – обгортки, яка формується з неушкоджених фрагментів окістя та виконує функцію забезпечення осьової підтримки кісток, що несуть вагу, та запобігання патологічним переломам [3, 4, 11].

Терапія остеомієліту вимагає міждисциплінарного підходу, що включає поєднання обстеження пацієнта, антибіотикотерапії та хірургічного втручання. Після встановлення діагнозу стафілококового остеомієліту необхідно враховувати кілька факторів для ефективного лікування. Успішне лікування майже напевно буде залежати від очищення інфікованої тканини та хірургічної резекції будь-якої некротичної кістки або протезного матеріалу. По суті, некротична кістка є ознакою хронічного остеомієліту, і її наявність вимагає хірургічного очищення перед будь-яким успішним антимікробним лікуванням [4, 5, 6].

Вибір агента (антибіотика) для лікування слід керуватися результатами тестування на чутливість до антимікробних препаратів. Найважливішою відмінністю між чутливістю є результат тесту на чутливість до оксациліну/метициліну, який визначає, чи задіяний метицилін-чутливий чи резистентний *S. aureus* або *S. epidermidis*. Якщо організм не культивувався, але виявляється за допомогою ПЛР гена 16S рРНК або іншим молекулярним методом, то результати тестування на чутливість можуть бути недоступними, і лікування має плануватися на основі моделей резистентності, виявлених у стафілококів, культивованих з інших місць ураження пацієнта або місцевої епідеміології. Можливо, одного разу секвенування геному буде використано для генотипового прогнозування моделі чутливості організму, але це дороге дослідження, яке наразі недоступне поза межами дослідницьких лабораторій. Ознакою успішності обраного методу лікування може бути зниження швидкості осідання еритроцитів та рівня С-реактивного білка [7, 8, 9, 12, 18].

Існують стратегії місцевої доставки антибіотиків. Системне введення достатньо високої дози антибіотиків для досягнення некротичної ділянки та усунення інфекції часто призводить до токсичності. Тому в останні роки з'явився ряд продуктів, спрямованих на локальну доставку антибіотиків до місця інфекції з одночасним відновленням кістки. На ринку зараз представлений ряд продуктів, які зазвичай класифікуються за ступенем біорозкладності носія та відрізняються типом матеріалу, типом антибіотика та способом доставки. Кожен метод зрештою спрямований на зменшення залежності від системних антибіотиків, зменшення витрат на госпіталізацію та, що важливо, запобігання пізньому рецидиву, який є поширеним явищем при хронічному остеомієліті [14, 20].

Небіорозкладні системи доставки антибіотиків базуються на акриловому матеріалі поліметилметакрилаті у формі цементу (Palacos) або кульок (Septopal). Їх можна комбінувати з низкою антибіотиків і вони широко використовуються в хірургії для місцевої доставки антибіотиків для лікування різних інфекцій опорно-рухового апарату. Однак, цей метод лікування обмежений через токсичність та вимогу до термостабільного антибіотика. Крім того, продукти з поліметилметакрилатом потребують видалення, що створює ризик повторного зараження. Цей недолік можна подолати, використовуючи біорозкладні антимікробні продукти.

Біорозкладні системи доставки з використанням кульок сульфату кальцію та колагенових губок з антибіотиками використовуються протягом останнього десятиліття. Ці біорозкладні системи доставки дозволяють локально доставляти антибіотики до місця інфекції, одночасно забезпечуючи основу для відновлення та регенерації кістки. До таких продуктів належать кульки Stimulan, які можна поєднувати з низкою антибіотиків, Collatamp G/EG (EUSA Pharma) та Genta-Coll (Resorba) [22].

Сучасні стратегії лікування постійно досліджуються та оптимізуються, і багато методів лікування, таких як Collatamp G/EG та Stimulan, досягають клінічних умов. Однак існують різні обмеження для цих методів лікування, зокрема, спрямовані на інфекцію. Таким чином, дослідження нових і перспективних технологій, таких як неантибіотичні сполуки, є сферою зростаючого інтересу. Широкий спектр неантибіотичних матеріалів, таких як метали, полімери та пептиди, демонструють антимікробну активність. На сьогоднішній день ці матеріали доставляються різними методами, включаючи місцеве нанесення на шкіру у вигляді кремів або пов'язок, як покриття на поверхнях медичних пристроїв або в поєднанні з іншими природними каркасними матеріалами та доставляються локально до місця інфекції, що часто зменшує або навіть скасовує використання антибіотиків. Багато з цих неантибіотичних антимікробних методів терапії або клінічно доступні, або перебувають на регуляторному шляху до затвердження продукту.

Антимікробні пептиди – це короткі білки (<50 амінокислот), що є частиною вродженої імунної системи людини та секретуються лейкоцитами, епітеліальними шарами шкіри та різними слизовими оболонками. Деякі антимікробні пептиди, наприклад, LL-37, демонструють широку антимікробну активність разом зі сприянням регенерації кісток. Також було показано, що LL-37 пригнічує як зв'язувальну, так і біоплівкоутворюючу здатність *S. epidermidis* та продемонстрував ефективність проти позаклітинних та внутрішньоклітинних ізолятів *S. aureus*. Наразі в базі даних антимікробних пептидів налічується 2707 пептидів, які, як повідомляється, мають антимікробну активність, отриману з різних джерел, включаючи бактерії, археї, протистів, гриби, рослини та тварин [7].

Розвиток нових шляхів доставки ліків призвів до появи нових підходів у цій галузі. Наприклад, відбувся зсув у бік розробки біфункціональних біоматеріалів для регенерації кісток, деградація яких відповідає швидкості регенерації кісток, у поєднанні з локальною доставкою антибіотиків. Контроль вивільнення антимікробних препаратів, який функціонує як для мінімізації системної токсичності, так і для зниження ризику індукції резистентності до антибіотиків, забезпечуючи, щоб доза та швидкість вивільнення перевищували мінімальні бактерицидні концентрації, достатні для повного очищення від інфекції, також став актуальною темою в доставці ліків. Цього можна досягти за допомогою таких методів, як включення мікрочастинок або поверхнева адсорбція, з можливим вивільненням на вимогу у відповідь на розвиток інфекції (зміна pH, наявність бактеріальних токсинів або підвищення температури). Хоча неантибіотичні антимікробні препарати можуть бути другими після антибіотиків за ефективністю усунення інфекції, вони мають додаткову перевагу в подоланні деяких механізмів резистентності, що розвиваються бактеріями. Ці неантибіотичні антимікробні матеріали можуть використовуватися для профілактики інфекцій, можливо, після ортопедичних процедур, які можуть бути тривалими, після видалення імплантатів або після очищення кісткової тканини, якщо існує ризик інфекції [12, 13, 19].

В останні роки кількість пацієнтів з множинними травмами зростає з року в рік через військові конфлікти, і більшість з них ускладнюються відкритими переломами кінцівок. Оскільки рани цих пацієнтів часто забруднені, мають менше покриття поверхневими тканинами та відносно погане кровопостачання, вони схильні до уповільненого загоєння на пізніх стадіях і можуть перейти в хронічний остеомієліт, що суттєво впливає на якість життя пацієнтів. Для терапії пацієнтів з хронічним остеомієлітом необхідно очистити відмерлу кістку, закрити порожнину відмерлої кістки, реконструювати дефект кістки та відновити кровопостачання. Щодо реконструкції дефекту кістки, для заповнення можна вибрати аутологічну або алогенну кістку. Хоча

аутологічне кісткове заповнення має хорошу сумісність, легко пошкодити місце видалення кістки. В іншому випадку алогенна кістка може спричинити відторгнення та інфекційні захворювання. Тому реформування та вдосконалення технології відновлення дефектів кістки є важливою ланкою в терапії даної патології [1, 3].

З розвитком технології тканинної біоінженерії вона дедалі частіше використовується в клінічній терапії та принесла різноманітні технологічні інновації, включаючи відновлення дефектів кісток. Поєднання мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку з матеріалами каркасу та пов'язаними біологічними факторами для реконструкції дефекту кістки шляхом кісткової провідності та індукції кісткової тканини забезпечує новий вибір для терапії хронічного остеомієліту [16, 17, 18, 23].

Кісткові морфогенетичні білки (КМБ) – це природні молекули, які вперше були ідентифіковані Урістом у 1965 році як білки, присутні в демінералізованому кістковому матриксі, здатні до остеоіндукції в ектопічних ділянках у щурів. Окрім КМБ-1 (металопротеїнази), КМБ утворюють підклас надродини трансформуючого фактора росту β.

На сьогоднішній день виявлено близько 20 КМБ; однак не всі вони насправді є остеогенними молекулами. КМБ-2 та КМБ-7, можливо, є найсильнішими індукторами утворення кісток та хрящів. Хоча КМБ-4, КМБ -5, КМБ -6, КМБ -8, КМБ -9 та КМБ Р-10 також сприяють утворенню кісток, КМБ -3 та КМБ -13 діють як інгібітори КМБ. Інші члени КМБ беруть участь в інших процесах розвитку, окрім остеогенезу [23, 24, 25].

Значна частина дослідницьких зусиль була зосереджена на розробці лікарських засобів КМБ-2 та КМБ-7. Після початкової роботи з використанням КМБ великої рогатої худоби, наприкінці 1980-х років було успішно проведено молекулярне клонування генів КМБ людини. Відтоді було виділено кілька членів родини КМБ, а також отримано та очищено для терапевтичного застосування людські рекомбінантні КМБ-2 та КМБ Р-7. Докази їхньої здатності індукувати кісткову тканину при спінальних зрощеннях та незрощеннях на тваринних моделях призвели до їх дослідження в клінічних випробуваннях на людях та виведення продуктів на біофармацевтичний ринок як терапевтичної заміни ілліакального кісткового трансплантату [23].

Спільним знаменником серед КМБ є наявність цистеїнового вузла, що включає 6 залишків цистеїну, а також зв'язування гепарину . Ці ділянки по суті взаємодіють з ендогенними макромолекулами гепарину/гепаринсульфату, присутніми на поверхні клітин та позаклітинному матриксі, що призводить до регуляції процесу формування кісткової тканини. Як і всі інші КМБ, КМБ -2 та КМБ -7 існують як гомодимери, де дві молекули КМБ утримуються разом дисульфідним містком через 7-й залишок цистеїну в їхній структурі. Ця димерна природа КМБ є необхідною умовою для їхньої біологічної активності, оскільки розрив дисульфідних містків, що утримують молекули разом, робить білки неактивними [15, 16].

Людський КМБ-2 містить 114 амінокислотних залишків і має молекулярну масу ~32 кДа. BMP-7 складається зі 139 амінокислот і має молекулярну масу ~36 кДа. Молекулярна маса в обох випадках відображає димерне існування молекул. Усі КМБ є основними білками, їхні ізоелектричні точки (pI) знаходяться між 7,7 та 9, причому КМБ -2 та КМБ -7 мають дуже схожі pI, що становлять 8,2 та 8,1 відповідно. Крім того, вони мають рясні гідрофобні ділянки на своїй поверхні. Тому вони демонструють обмежену розчинність при фізіологічному pH, властивість, яка вважається пов'язаною з їхньою фармакологічною активністю. Швидке виведення є ще однією особливістю КМБ. Наприклад, при введенні лише в буфері, період напіврозпаду КМБ Р-2 у приматів, що не належать до людини, становить ~7 хвилин.

Важливим параметром, який слід враховувати під час створення продукту КМБ, є те, що КМБ є плейотропними білками, тобто вони впливають принаймні на один або декілька молекулярних шляхів, окрім їхньої ролі в регенерації кісток. Тому їх дифузія до сусідніх тканин може призвести до небажаного ектопічного утворення кісток, резорбції нативної кістки та/або набряку м'яких тканин. Ці факти підкреслюють важливість включення КМБ до систем доставки з програмованим просторово-часовим вивільненням, що дозволило б присутність фізіологічних доз КМБ лише в обмеженому просторі, обмеженому ділянкою дефекту [17].

Японськими вченими було враховано сильну здатність мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) мати властивості до самооновлення та відновлення, а також їх можливість диференціюватися в різноманітні клітини, включаючи хондроцити та остеобласти. МСК є важливим для остеогенезу та є відправною точкою всього процесу. Крім того, відповідні дослідження показують, що дексаметазон також має ефект індукції диференціації МСК в остеобласти та може покращити активність остеобластів, щоб посилити індукцію КМСК в кістках. Крім того, запальний стан хронічного остеомієліту стимулюватиме остеокласти та підвищуватиме їхню активність, що пригнічує

утворення нової кістки. Оскільки дексеметазон може пригнічувати вивільнення запальних факторів *in vivo*, він може опосередковано знижувати активність остеокластів.

Таким чином, комбінація кісткового морфогенетичного білка та дексаметазону відіграватиме додатковий ефект у відновленні дефектів кісток при хронічному остеомієліті [15, 27].

У процесі відновлення кісток доставка та вивільнення КМБ- 2 та дексаметазону також є ключовим моментом для визначення клінічної ефективності. Однак розробка нових надійних препаратів є дорогою та трудомісткою, часто пов'язаною з високопродуктивним скринінгом та складними валідаціями *in vivo* та *in vitro*. Сучасні дослідники звертають увагу на те, як використовувати носії або носії лікарських засобів для створення ефективних систем доставки ліків для виробництва індивідуальних препаратів, які можуть контролювати дозування та швидкість вивільнення препарату. Китайськими вченими для уникнення передчасного вивільнення дексаметазону та КМБ, а також зменшення втрати під час транспортування, як ефективний носій було обрано мезопористі наночастинки кремнезему (МНК). МНК мають добру біосумісність з організмом і є носієм лікарських засобів, що широко використовується в клінічних дослідженнях. Велика просторова структура всередині МНК може бути використана для завантаження різноманітних ліків, а її регульована структура отворів сприяє контролю абсорбції та вивільнення ліків. В іншому випадку, поверхню МНК можна модифікувати різноманітними функціональними групами, щоб покращити швидкість передачі системи доставки МНК *in vivo* та зменшити втрати ліків, тим самим підвищуючи ефективність їх використання [18, 25].

Yi M, Nie Y, Zhang C, Shen B. модифікували хітозан, щоб МНК мав реакцію pH, завдяки якій він може реагувати в кислому середовищі, що може ефективно зменшити втрату ліків під час транспортування *in vivo* [18]. З іншого боку, хітозан має функції антибактеріальної та імунної регуляції і може стимулювати провідну функцію остеобластів, що може ще більше підвищити ефективність системи доставки МНК у терапії дефектів кісток хронічного остеомієліта. Тому в цьому дослідженні вчені використовували систему доставки хітозан-МНК для доставки дексаметазону та КМБ-2 та досліджували їх вплив на відновлення дефектів кісток хронічного остеомієліту [14].

Для перевірки ефективності КМБ-2, завантаженого наночастинками, при хронічному остеомієліті, ускладненому дефектом кістки, для завантаження КМБ -2 та його перенесення в цільову область було використано нову систему доставки наноліків, що складається з мезопористого діоксиду кремнію (МДК) та хітозану. Були культивовані мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку для виявлення остеогенезу системи доставки хітозан-МДК та полімолочна кислота-гліколева кислота [18]. Крім того, остеогенез хітозан-МДК був додатково визначений шляхом побудови моделі миші з дефектом кістки. У тесті фізико-хімічних властивостей дослідники виявили, що наночастки хітозан-МДК можуть ефективно підтримувати стабільність *in vivo* та мають характеристики реакції на pH. В результаті ефективність вивільнення дексаметазону дексаметазону та КМБ-2 у середовищі з pH 7,4 була меншою, тоді як вона значно зростала при pH 6, що зменшило втрату КМБ-2 та дексаметазону під час транспортування *in vivo* [17, 18, 25].

Також встановлено, що ефективність проникнення хітозан-МБК була значно вищою, ніж у системи доставки полімолочної кислота-гліколева кислота, що дозволяє ефективно транспортувати КМБ-2 та дексаметазон до цілі. У тесті на моделі дефекту кісток на мишах виявлено очевидне збільшення кількості та товщини кісткових трабекул під дією хітозан-МДК, що сприяє кращому відновленню дефектів кісток.

Отже, КМБ-2 і хітозан-МДК можуть бути кращим вибором для терапії хронічного остеомієліту, ускладненої дефектом кісток, у майбутньому [14, 19].

Вчені Пуерто-Ріко (США) повідомляють про результати лікування пацієнтів з остеомієлітом хребців за допомогою передньої шийної корпектомії та процедури спондилодезу з використанням рекомбінантного людського КМБ-2 як матеріалу для трансплантації. КМБ-2 остеогенний фактор росту, який використовується як замінник кісткового трансплантата. Це дослідження демонструє 100 % рівень зрощення без повідомлень про повторні операції. Рекомбінантний людський КМБ-2 можна розглядати та додатково досліджувати як матеріал для трансплантації передньої шийної корпектомії та процедур зрощення у пацієнтів з шийним остеомієлітом [23].

Вчені відділення остеомієліту, ортопедо-травматологічної лікарні Лоян, Хенань Провінція (Henan Provincial Orthopedic Hospital), Чженчжоу Хенань, провели клінічне дослідження кальцій-фосфатного цементу, насиченого рекомбінантним людським КМБ – 2, у поєднанні з кальцій-фосфатним цементом, насиченим антибіотиком, для лікування хронічного остеомієліту з дефектом кістки.

Встановлено, що одноетапне застосування кальцій-фосфатного цементу, завантаженого rhBMP-2, та антибіотика є ефективним при хронічному остеомієліті з дефектом кістки, може прискорити регенерацію кістки in situ для відновлення дефекту кістки, зменшення травматизму, скорочення курсу лікування та досягнення належної функції ураженої кінцівки [10, 12, 24].

Також є дані, що нано-гідроксиапатит широко використовується як ортопедичний біоматеріал та засіб для доставки ліків завдяки своїй хімічній та структурній подібності до кісткових мінералів. Кілька досліджень продемонстрували, що біоматеріали на основі нано-гідроксиапатиту мають потенційний вплив на регенерацію кісток з мінімальною або відсутньою токсичністю чи запальною реакцією. Вчені з'ясували, що нано-гідроксиапатит здатний індукувати регенерацію кісток у різних тваринних моделях з великими або критично великими дефектами кісток, відкритим переломом або остеомієлітом, індукованим метицилін-резистентним золотистим стафілококом. Кон'югація лікарських засобів або біоактивних молекул, таких як КМБ-2, ванкоміцин, кальцитріол, дексаметазон та цисплатин, змогла посилити остеогенні властивості нано-гідроксиапатиту. Таким чином, нано-гідроксиапатит є перспективною системою доставки різноманітних сполук для сприяння регенерації кісток *in vivo* [20, 21, 22, 25, 27].

Британські вчені на основі наявних ретроспективних даних, стверджують, що КМБ-2 видається потенційно безпечним допоміжним засобом у хірургічному лікуванні остеомієліту хребців. При селективному використанні він асоціюється з високими показниками зрощення та прийнятним профілем безпеки. Ці результати підтверджують необхідність проведення перспективних контрольованих досліджень для подальшого визначення його оптимальної ролі, стратегій дозування та економічної ефективності в хірургічному лікуванні остеомієліту хребців [23].

Лікування хронічного остеомієліту зазвичай вимагає комплексних агресивних хірургічних процедур, включаючи санацію інфікованої та мертвої кістки, секвестректомію, кюретаж та лікування мертвого простору. Якщо хірургічне лікування недостатньо агресивне, інфекція зберігатиметься, і може розвинутися рецидив. Однак, обширна санація також може призвести до утворення значної площі в кістці, для заповнення якої потрібно кілька процедур. Для заповнення таких дефектів зазвичай використовуються поліметилметакрилатні кульки, просочені антибіотиками, хоча цей підхід має кілька клінічних обмежень, включаючи їх небіорозкладність, необхідність повторного хірургічного втручання для видалення цементу, недостатнє вивільнення антибіотика після початкового розриву та відсутність механічної стабільності. Більше того, цей метод може призвести до стійкості до антибіотиків, схильності до утворення біоплівки та помірної токсичності внаслідок поглинання мономерів метилметакрилату через перетворення моноерів на метацилову кислоту, опосередковану карбоксилестеразою. Дослідження показали, що вивільнені антибіотики з цементу знаходяться нижче порогу виявлення через тиждень після імплантації, і що лише 4 – 17 % включеного антибіотика (гентаміцину) ефективно вивільняється. Одним із обнадійливих методів зниження швидкості вивільнення та придушення первинного спалаху є інкапсуляція наночастинок, завантажених препаратом, у тонкі полімерні шари. Інший альтернативний метод зменшення швидкого вивільнення факторів росту включає використання методів вивільнення на основі гепарину. Як сильно негативно заряджений лінійний полісахарид, гепарин має високу спорідненість до зв'язування з багатьма факторами росту, включаючи КМБ [24].

Для лікування хронічного остеомієліту доступні кілька хірургічних варіантів, включаючи секвестректомію, кюретаж, використання мішечків з антибіотиками, використання інтрамедулярного цементного цвяха з антибіотиками, інтрамедулярне розсвердлювання, використання біорозкладної системи доставки антибіотиків та використання закритого дренажу. Також доступні різні процедури реконструкції, включаючи кісткову пластику, техніку індукованих мембран (техніка Маскелет), васкуляризовані трансплантати малогомілкової кістки, пересадку м'яких тканин, техніку Ілізарова, інтрамедулярне кріплення цвяхів та допоміжну терапію (гіпербарична киснева терапія, збагачена тромбоцитами плазма, імпульсні електромагнітні поля та ультразвук).

Важливим обмеженням сучасного стандартного лікування є те, що антибіотики, що містяться в цементі, є антибіотиками широкого спектру дії, а отже, не є специфічними для мікроорганізмів, що може призвести до більшої ймовірності фармакологічної резистентності або меншої, ніж бажано, фармакологічної ефективності. Пацієнтам часто потрібна ще одна хірургічна процедура для видалення цементу, оскільки цей матеріал не забезпечує належної біомеханічної стабільності. Крім того, системно введеним антибіотикам важко проникнути через секвестр та відносно аваскулярну склеротичну кістку, що його оточує. Більше того, необхідна

обширна санація ран призводить до великого дефекту кістки, що послаблює опорно-руховий апарат, викликає неестетичне спотворення, вимагає заповнення кістковими трансплантатами або кістковими замінниками та часто вимагає імплантації постійних брекетів. Концентрація антибіотиків, необхідна для лікування хронічного остеомієліту, є високою, а тривалість введення має бути достатньо довгою, щоб забезпечити ерадикацію інфекції. Оптимальним методом досягнення ерадикації є місцеве введення антимікробних препаратів. Дані свідчать про те, що місцеві антибіотики не впливають негативно на загоєння кісток, хоча це було оцінено лише на тваринних моделях [1, 19].

Наразі не існує персоналізованих методів лікування, які використовують специфічні для мікроорганізмів антибіотики з факторами росту для індукції остеогенезу шляхом прикріплення до імплантатів, таких як інтрамедулярні цвяхи, що сприяють стабільності протягом усього процесу біологічного загоєння.

Вченими відділу тканинної інженерії, клітинної терапії та регенеративної медицини Національного інституту реабілітації «Луїс Гільєрмо Ібарра Ібарра», Мехіко, Мексика, запропоновано розміщення наночастинки КМБ та специфічних для мікроорганізмів антибіотиків на поверхні інтрамедулярних штифтів. Ці наночастинки можна прикріплювати до різних полімерних матеріалів, таких як полі(d,l-лактид), який є біосумісним та біорозкладним полімером, і розташовувати в кілька шарів для забезпечення контрольованого та систематичного вивільнення. Розміщення наночастинок лише в місці інфекції також забезпечить локальну доставку ліків лише в необхідні ділянки. Крім того, ці інтрамедулярні штифти будуть корисними як для інфікованих незрощених, так і для неправильно зрощених кісток [25].

Висновки

Поширення остеомієліту може виникати внаслідок бойової травми, прямого зараження під час вогнепальних поранень та оперативних втручань. Патологія остеомієліту характеризується важким запаленням, порушенням судинної системи та локалізованою втратою та руйнуванням кісткової тканини.

Терапія остеомієліту вимагає міждисциплінарного підходу, що включає поєднання обстеження пацієнта, антибіотикотерапії та хірургічного втручання. Системне введення достатньо високої дози антибіотиків для досягнення некротичної ділянки та усунення інфекції часто призводить до токсичності.

В останні роки з'явився ряд продуктів, спрямованих на локальну доставку антибіотиків до місця інфекції з одночасним відновленням кістки. На ринку зараз представлений ряд продуктів, які зазвичай класифікуються за ступенем біорозкладності носія та відрізняються типом матеріалу, типом антибіотика та способом доставки.

З розвитком технології тканинної біоінженерії вона дедалі частіше використовується в клінічній терапії та принесла різноманітні технологічні інновації, включаючи відновлення дефектів кісток.

Використання КМБ–2, поєднання мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку з матеріалами каркасу та пов'язаними біологічними факторами для реконструкції дефекту кістки шляхом кісткової провідності та індукції кісткової тканини забезпечує новий вибір для терапії хронічного остеомієліту.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою майбутніх досліджень є вивчення застосування наночастинок, які знищать інфекцію та стимулюватимуть формування нової здорової кістки, тоді як сам інтрамедулярний штифт забезпечить постійну стабільність та іммобілізацію. Ця модель пропонує нові та революційні ідеї для розробки індивідуалізованих технологій для потреб військової медицини.

References

1.Yevdokimova, N. O., Zlivkov, V. L., Lukomska, S. O., & Kotukh, O. V. (2025). Personality in Wartime: Psychological Assessment and Support: A Study Guide. [In Ukrainian].

2.Brindikov, Yu. L. (2018). Theory and Practice of Rehabilitation for Combat Veterans within the Social Services System. Khmelnytskyi, Ternopil. [In Ukrainian].

3.Yaroshenko, I. V. (2025). Assessment of the microbial spectrum and antibiotic resistance of pathogens causing purulent-inflammatory wound infections in combat casualties and civilian patients. [In Ukrainian].

4.Bury, D. C., Rogers, T. S., & Dickman, M. M. (2021). Osteomyelitis: diagnosis and treatment. *American family physician*, *104*(4), 395-402.

5.Aydingoz, U. (2023, April). Imaging osteomyelitis: an update. In *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* (Vol. 195, No. 04, pp. 297-308). Georg Thieme Verlag KG.

6. Bury, D. C., Rogers, T. S., & Dickman, M. M. (2021). Osteomyelitis: diagnosis and treatment. *American family physician*, *104*(4), 395-402.

7. Kavanagh, N., Ryan, E. J., Widaa, A., Sexton, G., Fennell, J., O'Rourke, S., ... & Kerrigan, S. W. (2018). Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions. *Clinical microbiology reviews*, *31*(2), 10-1128.

8. Wang, X., Zhang, M., Zhu, T., Wei, Q., Liu, G., & Ding, J. (2023). Flourishing antibacterial strategies for osteomyelitis therapy. *Advanced Science*, *10*(11), 2206154.

9. Johnston, D. T., Phero, J. A., & Hechler, B. L. (2023). Necessity of antibiotics in the management of surgically treated mandibular osteomyelitis: A systematic review. *Oral*

Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, *135*(1), 11-23.

10. Angelomenos, V., Mohaddes, M., Kärrholm, J., Malchau, H., Shareghi, B., & Itayem, R. (2024). A prospective randomized study of Refobacin Bone Cement R versus Palacos R+ G: femoral component migration at two years postoperatively. *The Bone & Joint Journal*, *106*(5), 435-441.

11. Zhao, A. H., Kwok, C. H. R., Jacques, A., Stopher, L., Hockley, J. A., Garbowski, M. W., & Jansen, S. J. (2022). Gentamicin-containing collagen implant may reduce surgical site infections after open infrainguinal arterial revascularization. *Annals of vascular surgery*, *78*, 84-92.

12. Memariani, H., & Memariani, M. (2023). Antibiofilm properties of cathelicidin LL-37: an in-depth review. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, *39*(4), 99.

13. Lunz, A., Knappe, K., Omlor, G. W., Schonhoff, M., Renkawitz, T., & Jaeger, S. (2022). Mechanical strength of antibiotic-loaded PMMA spacers in two-stage revision surgery. *BMC musculoskeletal disorders*, *23*(1), 945.

14. Yi, M., Nie, Y., Zhang, C., & Shen, B. (2022). Application of Mesoporous Silica Nanoparticle-Chitosan-Loaded BMP-2 in the Repair of Bone Defect in Chronic Osteomyelitis. *Journal of Immunology Research*, *2022*(1), 4450196.

15. Kraj, P. (2022). Bone morphogenetic proteins shape Treg cells. *Frontiers in Immunology*, *13*, 865546.

16. Ganjoo, S., Puebla-Osorio, N., Nanez, S., Hsu, E., Voss, T., Barsoumian, H., ... & Cortez, M. A. (2022). Bone morphogenetic proteins, activins, and growth and differentiation factors in tumor immunology and immunotherapy resistance. *Frontiers in immunology*, *13*, 1033642.

17. El Bialy, I., Jiskoot, W., & Reza Nejadnik, M. (2017). Formulation, Delivery and Stability of Bone Morphogenetic Proteins for Effective Bone Regeneration: El Bialy, Jiskoot and Reza Nejadnik. *Pharmaceutical research*, *34*

18. Akahane, M., Shimizu, T., Kira, T., Onishi, T., Uchihara, Y., Imamura, T., & Tanaka, Y. (2016). Culturing bone marrow cells with dexamethasone and ascorbic acid improves osteogenic cell sheet structure. *Bone & Joint Research*, *5*(11), 569-576.

19. Ngamcherdtrakul, W., Sangvanich, T., Reda, M., Gu, S., Bejan, D., & Yantasee, W. (2018). Lyophilization and stability of antibody-conjugated mesoporous silica nanoparticle with cationic polymer and PEG for siRNA delivery. *International journal of nanomedicine*, 4015-4027.

20. Yi, M., Nie, Y., Zhang, C., & Shen, B. (2022). Application of Mesoporous Silica Nanoparticle-Chitosan-Loaded BMP-2 in the Repair of Bone Defect in Chronic Osteomyelitis. *Journal of Immunology Research*, *2022*(1), 4450196.

21. Chen, P., Lu, J., Liu, Y., Wang, H., Han, Y., & Luo, X. (2025). Stem cell membrane-coated rough mesoporous silica nanoparticles for enhanced osteogenic differentiation and bone repair via dexamethasone delivery. *Biomedical Materials*, *20*(6), 065010.

22. Porgham Daryasari, M., Dusti Telgerd, M., Hossein Karami, M., Zandi-Karimi, A., Akbarijavar, H., Khoobi, M., ... & SadatMahdavi, F. (2019). Poly-l-lactic acid scaffold incorporated chitosan-coated mesoporous silica nanoparticles as pH-sensitive composite for enhanced osteogenic differentiation of human adipose tissue stem cells by dexamethasone delivery. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, *47*(1), 4020-4029.

23. Medina, A. V., Ortiz, G. M., Ojeda, S. E., de Jesus Espinosa, A., & Pastrana, E. A. (2024). Use of recombinant human bone morphogenetic Protein-2 after Anterior Cervical Corpectomy and Fusion for the treatment of vertebral osteomyelitis. *World Neurosurgery*, *187*, e28-e34.

24. Yongfu, T. I. A. N., Jiquan, L. I. U., Youshui, H. U., Liyun, L. I. U., Yongjun, L. I., Zhaohui, L. I., ... & Jiangang, G. U. O. (2021). Clinical study of calcium phosphate cement loaded with recombinant human bone morphogenetic protein 2 combined with calcium phosphate cement loaded with antibiotic for chronic osteomyelitis with bone defect. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, *35*(5), 573.

25. Mohd Zaffarin, A. S., Ng, S. F., Ng, M. H., Hassan, H., & Alias, E. (2021). Nano-hydroxyapatite as a delivery system for promoting bone regeneration in vivo: a systematic review. *Nanomaterials*, *11*(10), 2569.

26. Mahfouz, H., Mahfouz, H., & Al Farii, H. (2025). Clinical outcomes, safety, and cost considerations of rhBMP-2 in the surgical management of pyogenic spinal infections: a focused review. *European Spine Journal*, *34*(10), 4631-4637.

27. Berebichez-Fridman, R., Montero-Olvera, P., Gómez-García, R., & Berebichez-Fastlicht, E. (2017). An intramedullary nail coated with antibiotic and growth factor nanoparticles: an individualized state-of-the-art treatment for chronic osteomyelitis with bone defects. *Medical hypotheses*, *105*, 63-68.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:
Полова Жанна Миколаївна [A,E] – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, м. Київ. E-mail: zpolova@ukr.net ORCID ID: 0000-0002-1874-2841

Негода Тетяна Степанівна [A,E,D] **–** кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ. E-mail: T-negoda@metal.ua. ORCID ID: 0000-0001-8254-0737

Козіко Наталія Олександрівна [E,D] – кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ. E-mail: nata.koziko77@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-0035-491X

Шумейко Микола Володимирович [A,E] – кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ. E-mail: 1980xl@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-1069-7652

Буткевич Тетяна Анатоліївна[B,C] – кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ. E-mail: but-t@ukr.net. ORCID ID: 0000-0002-7570-6150

Половий Андрій Сергійович [B,E] **–** Державна установа Головний медичний клінічний центр Міністерства внутрішніх справ України відділення реконструктивної мікрохірургії та ортопедії, лікар ортопед-травматолог. М. Київ. E-mail: andru.polovoy@ukr.net. ORCID ID: 0009-0007-9849-8968

Тарасенко Вікторія Олександрівна [B,C,D] – доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія, м. Київ. E-mail: vika_tarasenko83@ukr.net. ORCID ID: 0000-0002-3614-6752

Приходько Тетяна Володимирівна [E] **–** підполковник медичної служби, кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна. E-mail: tetianavf@ukr.net, https:orcid.org /0000-0003-3197-2120

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних;
D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті.

Information about authors:

Polova Zhanna [A,E] – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical and Industrial Drug Technology, Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: zpolova@ukr.net. https.//orcid.org/0000-0002-1874-2841

Nehoda Tetiana [A,E,D] – PhD in Pharmacy, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: T-negoda@metal.ua. https.//orcid.org/0000-0001-8254-0737

Koziko Natalia [E,D] – PhD in Pharmacy, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Industrial Drug Technology, Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: nata.koziko77@gmail.com. https.//orcid.org/0000-0003-0035-491X

Shumeiko Mykola [A,E] – PhD in Pharmacy, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Industrial Drug Technology, Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: 1980xl@gmail.com. https.//orcid.org/0000-0002-1069-7652

Butkevych Tetiana [B,C] – PhD in Pharmacy, Assistant, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Industrial Drug Technology, Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: but-t@ukr.net. https.//orcid.org/0000-0002-7570-6150

Polovyi Andrii [B,E] – State Institution: Main Medical Clinical Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Department of Reconstructive Microsurgery and Orthopedics, Orthopedic Surgeon, Kyiv. E-mail: andru.polovoy@ukr.net. ORCID ID: 0009-0007-9849-8968

Tarasenko Victoria [B,C,D] **–** Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of Military Pharmacy Department, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv. E-mail: vika_tarasenko83@ukr.net. https.//orcid.org/0000-0002-3614-6752

Prykhodko T.V. [E] – Lieutenant Colonel of the Medical Service, PhD, Associate Professor, Associate of Military Pharmacy Department, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine, E-mail: tetianavf@ukr.net. https:orcid.org/0000-0003-3197-2120

A – research concept and design; B – data collection; C – data analysis and interpretation;
D – writing an article; E – article editing; F – final approval of the article.

Адреса для листування: провулок Несторівський 13/19, м. Київ, Україна, 04053