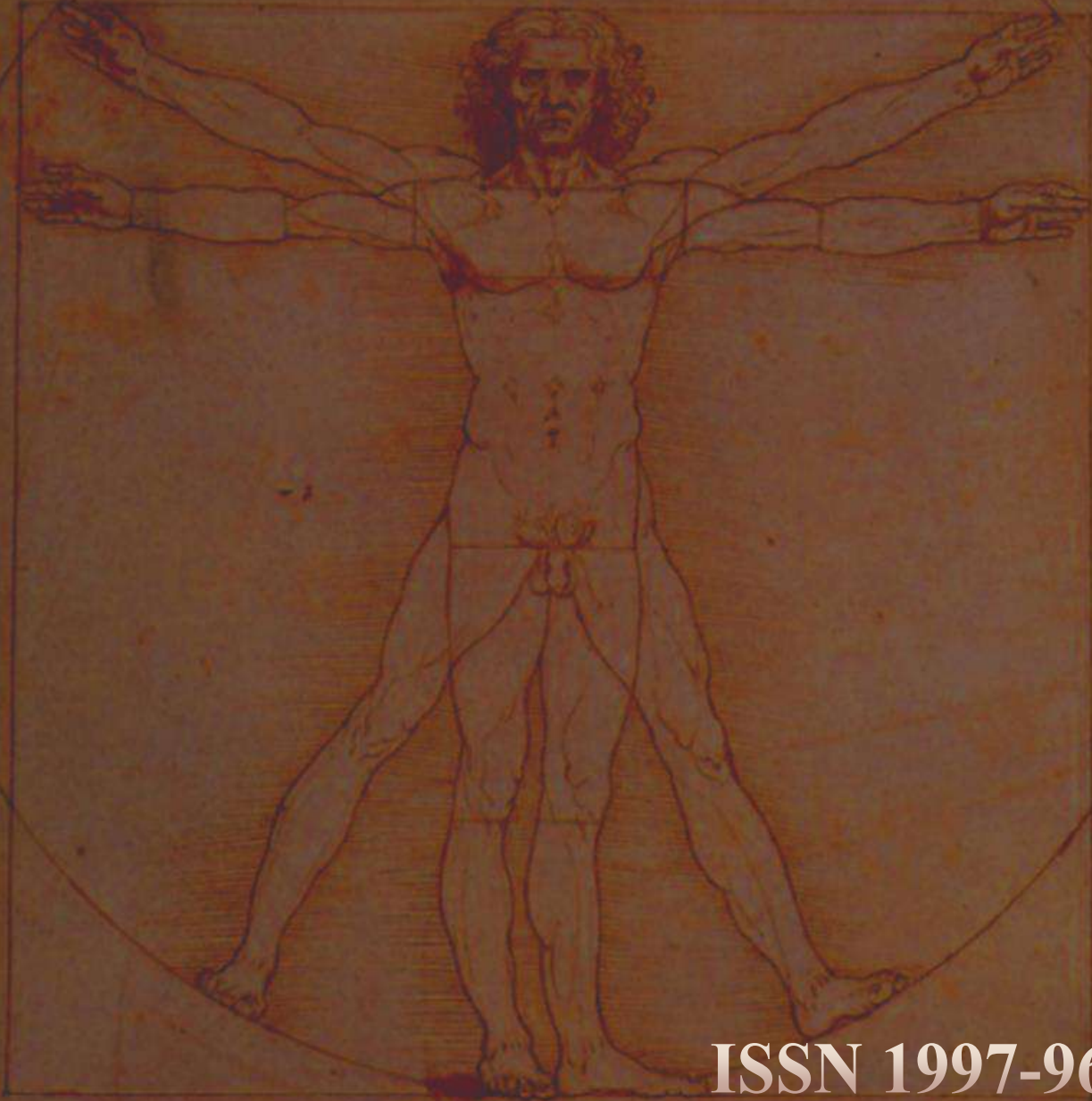


MORPHOLOGIA



ISSN 1997-9665

2022 • Том 16 • Номер 3

2022 • Volume 16 • Number 3

MORPHOLOGIA

2022 • Том 16 • Номер 3

Науковий фаховий електронний журнал Всеукраїнської громадської організації
«Наукове товариство анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України»

Періодичність видання 4 рази на рік

Засновники:

ВГО «Наукове товариство анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України»
Дніпровський державний медичний університет

Індексація журналу:

«NLM Catalog US National Library of Medicine» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>)

«Medical Journals Links» (<http://www.medical-journals-links.com>)

«CiteFactor Academic Scientific Journals» (<http://www.citefactor.org>)

«Google Scholar» (<https://scholar.google.com>)

«Directory of Open Access Journals» (<http://doaj.org>)

Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського (<http://www.nbuv.gov.ua>)

Атестований як періодичне електронне наукове видання в галузі медичних наук і включений до **Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б»)**, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії (Наказ Міністерства освіти і науки України від 17.03.2020 р. № 409).

Свідоцтво про державну реєстрацію № 26 від 25.04.2014 р.

Головний редактор

Твердохліб І.В.

Редакційна колегія

Аппельханс О.Л., Бондаренко І.М., Бондаренко О.О., Жан Зі, Інджикулян А.А., Ковальчук О.І., Луговський С.П., Луцик О.Д., Маєвський О.Є., Медведєв М.В., Мельник Н.О., Мішалов В.Д., Погорелов М.В., Сулаєва О.М., Туманський В.О., Шпонька В.І., Шпонька І.С.

Редакція

Бондаренко Н.С. (секретар редакції), Кобеза П.А., Черкас О.А.

Оглядові, проблемні й оригінальні статті рецензуються. Журнал публікує наукові роботи морфологів, а також результати морфологічних досліджень фахівців інших спеціальностей.

Видається і рекомендується для вільного поширення мережею Internet згідно з рішенням вченої ради Дніпровського державного медичного університету (протокол № 4 від 27 жовтня 2022 року).

Підписано до друку 28.10.2022 р. Умовн. друк. арк. 16.

Адреса редакції: 49005, м. Дніпро, вул. Севастопольська, 19, редакція журналу „Morphologia”.
Тел.: +380974584284. E-mail: morphology.ivt@gmail.com

MORPHOLOGIA

2022 • Volume 16 • Number 3

Scientific specialized electronic journal of the Ukrainian public organization
“Ukrainian scientific Society of Anatomists, Histologists, Embryologists”
Periodicity quarterly

Founders:

Ukrainian scientific Society of Anatomists, Histologists, Embryologists
Dnipro State Medical University

Indexed by:

«NLM Catalog US National Library of Medicine» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>)

«Medical Journals Links» (<http://www.medical-journals-links.com>)

«CiteFactor Academic Scientific Journals» (<http://www.citefactor.org>)

«Google Scholar» (<https://scholar.google.com>)

«Directory of Open Access Journals» (<http://doaj.org>)

Vernadsky National Library of Ukraine (<http://www.nbuv.gov.ua>)

Certificated and included in the List of scientific specialized editions in which the main results of scientific works may be published (Order of Ministry of Education and Science of Ukraine № 409 Mar 17, 2020).

Certificate of state registration № 26 Apr 25, 2014.

Editor-in-chief

Tverdokhlib I.V.

Editorial board

Appelhans O.L. (Odessa), Bondarenko I.M. (Dnipro), Bondarenko O.O. (Dnipro), Indzhukulian A.A. (Boston), Kovalchuk O.I. (Kyiv), Lugovskyj S.P. (Kyiv), Lutsyk O.D. (Lviv), Maievskiy O.Ye (Kyiv), Medvediev M.V. (Dnipro), Melnyk N.O. (Kyiv), Mishalov V.D. (Kyiv), Pogorielov M.V. (Sumy), Shponka I.S. (Dnipro), Shponka V.I. (Milwaukee), Sulaieva O.M. (Kyiv), Tumanskiy V.O. (Zaporizhzhia), Zhang Ze (Quebec City).

Editorial staff

Bondarenko N.S. (editorial secretary), Cherkas O.A., Kobeza P.A.

Reviews, critical and research articles are reviewed. Journal publishes scientific works of morphologists and also morphological works of specialists in other fields.

Published and recommended for distribution via the Internet according to the decision of the Academic Council of Dnipro State Medical University (protocol № 4 Oct 27, 2022).

Signed for publishing on Oct 28, 2022. Conventional printed pages 16.

Address: editorial office of journal “Morphologia”, 19 Sevastopolska Str., Dnipro, Ukraine, 49005.
Tel.: +380974584284. E-mail: morphology.ivt@gmail.com

ЗМІСТ

Оглядів та проблемні статті

Слободян О.М., Вовк О. Ю., Челпанова І.В., Гнідик Ю.В.

Морфофункціональні особливості структурних компонентів очного яблука в порівняльно-видовому аспекті та при різних патологічних процесах (оглядова стаття)

Черкас О.А., Марченко Д.Г.

Етанол-залежна індукція ультраструктурних змін міокарда

Оригінальні дослідження

Адамович О.О., Масна З.З., Василів М.А.Л., Савран Н.В., Сопнева Н.Б.

Можливості скринінгової маммографії щодо виявлення патологічних змін у молочних залозах різних структурних типів у жінок зрілого і літнього віку

Денисенко С.А., Губіна-Вакулик Г.І., Горбач Т.В., Гойдіна В.С.

Морфофункціональні особливості нирок щурів, що внутрішньоутробно зазнали вплив низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання сантиметрового діапазону

Загаба Л.М., Ліскіна І.В., Мельник О.О., Кузовкова С.Д.

Діагностика та лікування доброякісних пухлинних солітарних утворів легень

Квятковська Т.О., Квятковський, Є.А., Нєфьодова О.О., Кушнарєва К.А., Терешченко Н.М., Грузд В.В.

Порівняльна характеристика гістоморфометричних змін яєчок щурів після введення склерозанту в порожнину піхвової оболонки та моделювання операцій з приводу гідроцеле

Коваль О.А., Хмара Т.В.

Варіантна анатомія променевого нерва у плодів людини

Козлов С.В., Корзаченко М.А.

Просторово-часовий розподіл експресії маркерів травми печінки за результатами імуногістохімічного аналізу після дії повітряної ударної хвилі

Максименко О.С.

Структурна організація судинно-жирових аркад великого чепця білих щурів

CONTENTS

Reviews and topical articles

Slobodyan O.M., Vovk O.Yu., Chelpanova I.V., Hnidyk Yu.V.

Morphofunctional features of the structural components of the eyeball in a comparative-species aspect and in various pathological processes (review article)

15 Cherkas O.A., Marchenko D.G.

Ethanol-dependent induction of ultrastructural changes in the myocardium

Research, original papers

23 Adamovych O.O., Masna Z.Z., Vasyliv M.A.L., Savran N.V., Sopneva N.B.

Screening mammography possibilities regarding the detection of pathological changes in the different structural types of mammary glands in women of mature and old age

29 Denysenko S.A., Gubina-Vakulyck G.I., Gorbach T.V., Hoidina V.S.

Morphofunctional features of the kidneys of rats exposed to low-intensity electromagnetic radiation in the centimeter range in utero

35 Zagaba L.M., Liskina I.V., Melnik O.A., Kuzovkova S.D.

Diagnosis and treatment of benign solitary tumor of the lung

45 Kvyatkovskaya T.O., Kvyatkovsky E.A., Nefodova O.O., Kryzhanovsky I.D., Tereshchenko N.M., Hruzd V.V.

Comparative characteristics of histomorphometric changes in rat testicles after injection of a sclerosant into the cavum vaginale and simulation of operations for hydrocele

51 Koval O.A., Khmara T.V.

Anatomic variability of the radial nerve

56 Kozlov S.V., Korzachenko M.A.

Spatial-temporal distribution of expression of liver injury markers according to the results of immunohistochemical analysis after exposure to an air shock wave

61 Maksymenko O.S.

Structural organization of the vascular-fatty arcades of the greater omentum of white rats

- Матешук-Вацеба Л.Р., Головацький А.С., Гарапко Т.В., Форос А.І., Петричко О.І.**
Зміни паренхіми селезінки при дії глутамату натрію та корекції
- Мішалов В.Д., Войченко В.В., Козлов С.В.**
Комплексний підхід проведення ідентифікації тіл загиблих осіб в умовах збройного конфлікту
- Нікітенко Р.П., Косован В.М., Воротинцева К.О., Дегтяренко С.П.**
Інтраопераційна морфологія лімфовузлів у хворих на рак молочної залози
- Підвальна У.Є.**
Геометрія вічок вінцевих артерій: внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (in vivo)
- Пюрик М.В.**
Морфологічні зміни жовчного міхура у хворих на хронічний калькульозний холецистит на фоні цукрового діабету 2 типу
- Савенков Д.Ю.**
Морфологічна характеристика зони формування анастомозу у хворих на колоректальний рак після перенесеної променевої неад'ювантної терапії
- Хархаліс І.К., Шпонька І.С., Пославська О.В.**
Дослідження експресії кишкового муцину MUC-2 та маркера проліферативної активності Ki-67 в колоректальних карциномах
- Хасхачих Д.А., Потапов В.О., Пославська О.В.**
Молекулярні критерії діагностики гормонорезистентних форм гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку
- Челпанова І.В.**
Динаміка структурних змін у кістковій тканині щелепи після нанесення кісткоруйнуючої травми
- Шевченко І.В., Нефьодова О.О., Кушнарєва К.А., Кузнецова О.В., Рутгайзер В.Г., Бойко О.В.**
Кардіотоксична дія ацетату свинцю на морфогенез серця на основі електронної мікроскопії
- 69 Mateshuk-Vatseba L.R., Holovatskyi A.S., Harapko T.V., Foros A.I., Petrychko O.I.**
Changes in the parenchyma of the spleen under the action of monosodium glutamate and correction
- 76 Mishalov V.D., Voichenko V.V., Kozlov S.V.**
A complex approach to identifying the bodies of dead persons in the conditions of armed conflict
- 83 Nikitenko R.P., Kosovan V.M., Vorotyntseva K.O., Degtyarenko S.P.**
Intraoperative morphology of lymph nodes in breast cancer
- 91 Pidvalna U.Ye.**
The geometry of coronary arteries: intravascular ultrasound (in vivo)
- 96 Pyuryk M.V.**
Morphological changes of the gall bladder in patients with chronic calculous cholecystitis on the background of type 2 diabetes
- 103 Savenkov D.Yu.**
Morphological characteristics of anastomosis formation zone in patients with colorectal cancer after neoadjuvant radiation therapy
- 110 Kharkhalis I.K., Shponka I.S., Poslavska O.V.**
Study of the expression of intestinal mucin MUC-2 and the marker of proliferative activity Ki-67 in colorectal carcinomas
- 118 Khaskhachykh D.A., Potapov V.O., Poslavskaya O.V.**
Molecular criteria for the diagnosis of hormone-resistant forms of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age
- 127 Chelpanova I.V.**
Dynamics of structural changes in the bone tissue of the jaw after a bone-destructive trauma
- 133 Shevchenko I.V., Nefedova O.O., Kushnarova K.A., Kuznetsova O.V., Rutgaizer V.G., Boyko O.V.**
Cardiotoxic effect of lead acetate on heart morphogenesis based on the results of electron microscopy

Короткі повідомлення

Гнатюк М.С., Монастирська Н.Я., Татарчук Л.В., Процайло О.М., Ясіновський О.Б., Коноваленко С.О.

Морфометричні аспекти вивчення структур товстої кишки при резекціях різних об'ємів печінки

Жеребкін В.В., Шиян Д.М., Борзенкова І.В., Ткаченко П.В.

Механізми морфогенезу крайового остеофітозу при остеоартрози

Козлова Ю.В., Трысак Н.С., Клопоцький Г.А., Козлова К.С.

Морфологічна характеристика гематоенцефалічного бар'єру у 1 добу експериментальної вибухо-індукованої травми головного мозку

Костюченко О.А., Скибо Г.Г., Лушнікова І.В.

Морфофункціональна характеристика нейронів гіпокампа за умов моделювання глутаматної ексайтотоксичності *in vitro* та дії α -кетоглутарату

Махлинець Н.П., Ожоган З.Р., Проць Г.Б., Яцинович В.І., Пюрик М.В.

Хірургічна корекція порушень архітектоніки присінка рота у пацієнтів із зубощелепними аномаліями

Методологія наукових досліджень

Короленко Г.С., Пісоцька Л.А., Алексєєнко О.А., Шинкаренко Т.В., Савченко О.А.

Студентський науковий гурток кафедри – досвід і перспектива з урахуванням особливостей психо-емоційного стану здобувачів

Мельник В.В., Кривецький В.В., Проняєв Д.В., Кавун М.П., Ємельяненко Н.Р., Процак Т.В.

Анатомія лімфатичних судин

Світлицький А.О., Чернявський А.В., Матвейшина Т.М., Щербак М.С.

Епоніми в клінічній анатомії органу зору людини

До відома авторів

Short reports

139 Hnatjuk M.S., Monastyrskya N.Ya., Tatarchuk L.V., Protsailo O.M., Yasinovskyi O.B., Konovalenko S.O.

Morphometric aspects of studying of the structures of the large intestine in resections of different volumes of the liver

143 Zhrebkin V.V., Shiyan D.M., Borzenkova I.V., Tkachenko P.V.

Mechanisms of morphogenesis of marginal osteophytosis in osteoarthritis

148 Kozlova Yu.V., Trysak N.S., Klopotskyi G.A., Kozlova K.S.

Morphological characteristics of the blood-brain barrier in 1 day of experimental blast-induced traumatic brain injury

153 Kostiuchenko O.A., Skibo G.G., Lushnikova I.V.

Morphofunctional characteristics of hippocampal neurons in glutamate excitotoxicity *in vitro* model and after α -ketoglutarate administration

158 Mahlynets N.P., Ozhogan Z.R., Prots G.B., Yatsunovych V.I., Pyuryk M.V.

Surgical correction of disorders of the architecture of the mouth in patients with maxillomandibular anomalies

Scientific research methodology

162 Korolenko H.S., Pisotska L.A., Alekseenko O.A., Shynkarenko T.V., Savchenko O.A.

Student scientific circle of the department - experience and perspective taking into account the peculiarities of the psycho-emotional state of the applicants

166 Melnyk V.V., Kryvetskyi V.V., Proniaiev D.V., Kavun M.P., Yemelyanenko N.R., Protsak T.V.

Anatomy of lymphatic vessels

172 Svitlitsky A.O., Chernyavskiy A.V., Matvieishyna T.M., Shcherbakov M.S.

Eponyms in the clinical anatomy of the human organ of vision

Author guidelines

О.М. Слободян¹, О.Ю. Вовк²,
І.В. Челпанова³, Ю.В. Гнідик³

¹ Буковинський державний медичний
університет, Чернівці, Україна

² Харківський національний медичний
університет, Харків, Україна

³ Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького,
Львів, Україна

Надійшла: 24.09.2022

Прийнята: 15.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.7-14>

УДК: 611.847+617.72).018.019.08

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ ОЧНОГО ЯБЛУ- КА В ПОРІВНЯЛЬНО-ВИДОВОМУ АСПЕКТІ ТА ПРИ РІЗНИХ ПАТО- ЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСАХ (ОГЛЯ- ДОВА СТАТТЯ)

Slobodyan O.M. , Vovk O.Yu. , Chelpanova I.V.  ✉, Hnidyk Yu.V.  Morphofunctional features of the structural components of the eyeball in a comparative-species aspect and in various pathological processes (review article).

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. The aim - to investigate the morphofunctional features of the structural units of the eyeball in a comparative-species aspect and during various pathological processes. In order to achieve the set goal, we studied the sources of scientific medical domestic and world literature. **Results.** Nalbuphine is a synthetic opioid analgesic, a synonym of Nubain, (-)-17-(cyclobutylmethyl)-4,5b-epoxymorphinan-3,6b,14-triol hydrochloride. Its chemical structure is close to the group of morphinan and phenanthrene. According to its pharmacological action, it belongs to the group of agonist-antagonists opioid receptors, with an agonistic effect on k-receptors, and an antagonistic effect on m-receptors, which is related to its small effect on the psychoemotional state of patients, compared to morphine, and the actual absence of addiction, at therapeutic doses and during short course of use. The ratio of the strength of the analgesic effect and the risk of various complications, including the saturation effect "ceiling effect" (reaching a certain threshold and subsequent lack of effect when the dose is increased), is the largest, in comparison with other agonist-antagonists - pentazocin or buprenorphine, which, in fact, is the only one of this group of pharmaceuticals which has wide clinical use today. The formation of the ganglion layer in humans begins at the 7th week of embryogenesis and ahead of development in other retinal cells. In rats, similar processes occur between 13-19 days of embryonic development. In mice, differentiation start on the 11th day of embryogenesis. At the 13th week of embryogenesis, ganglion cells have a well-developed axon and a developed dendritic field, the author also noted that the axons form the optic nerve earlier than the dendritic field is formed. **Conclusion.** Summarizing the scientific literature, certain contradictions regarding to the morphology of the structural components of the rat's eyeball were revealed, as well as in the comparative-species aspect. There is a significant number of scientific works both in the field of experimental and clinical ophthalmology, which are devoted to the study of the structural components of the eyeball in various nosological forms of pathology, but there is a limited number of reports devoted to the study of problems related to opioid angioneuroretinopathy.



Key words. Eyeball, interspecies features, pathological influence, models.

Citation:

Slobodyan OM, Vovk OYu, Chelpanova IV, Hnidyk YuV. [Morphofunctional features of the structural components of the eyeball in a comparative-species aspect and in various pathological processes (review article)]. Morphologia. 2022;16(3):7-14. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.7-14>

 Slobodyan O.M. 0000-0002-4402-8457;  Vovk O.Yu. 0000-0002-9788-3000

 Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X;  Hnidyk Yu.V. 0000-0002-6830-7143

✉ ilona.med75@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

У даний час організм людини перебуває під постійним впливом численних чинників, що, потрапляють із зовнішнього середовища з повітрям, водою та при застосуванні різноманітних фармацевтичних препаратів з лікувальною та паліативною метою. Їх дія на організм є дуже різноманітною – від лікувальної до патологічної руйнівної. Часто вони провокують розвиток метаболічних порушень, ведуть до різного ступеня вираженості патологічних змін в органах та системах організму, їх функціональній спроможності. Дані сучасної наукової літератури при цьому свідчать, що часто вплив того чи іншого чинника на організм залежить не від самого факту його потрапляння, а від кількості та шляху введення.

В кінці 20-го століття лунає перша згадка про налбуфін, в цей же період в США препарат з'являється в продажі. Тоді як в середині 80-тих виходять в світ публікації з даними щодо досвіду його практичного використання в медицині [1-6].

Sherer D.M. et.al. (1944), [7] описуються серед побічних ефектів серцево-судинної системи: брадикардія або тахікардія, гіпертензія або гіпотензія; з боку ЦНС (пригнічення, запаморочення, ейфорія, галюцинації та ін.), з боку ШКТ – нудота та блювання, а також гіпералгезія. Крім того, препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, яким попередньо проводилась анальгезія іншими опіоїдами, оскільки при наявності властивості блокувати мю-рецептори, налбуфін може викликати синдром відміни. Це саме стосується і наркозалежних пацієнтів, що підвищує вимоги до якості анамнезу пацієнта та створює певні труднощі при екстремому використанні. Застереження відмічаються і стосовно використання препарату під час вагітності та пологів [7].

В кінці 20-го століття лунає перша згадка про налбуфін, в цей же період в США препарат з'являється в продажі. Тоді як в середині 80-тих виходять в світ публікації з даними щодо досвіду його практичного використання в медицині. Sherer D.M. et.al. (1944), описуються серед побічних ефектів серцево-судинної системи: брадикардія або тахікардія, гіпертензія або гіпотензія; з боку ЦНС (пригнічення, запаморочення, ейфорія, галюцинації та ін.), з боку ШКТ – нудота та блювання, а також гіпералгезія. Крім того, препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, яким попередньо проводилась анальгезія іншими опіоїдами, оскільки при наявності властивості блокувати мю-рецептори, налбуфін може викликати синдром відміни. Це саме стосується і наркозалежних пацієнтів, що підвищує вимоги до якості анамнезу пацієнта та створює певні труднощі при екстремому використанні. Застереження відмічаються і стосовно використання препарату під час вагітності та пологів.

Налбуфін — синтетичний опіоїдний анальгетик, синонім - Nubain, (-)- 17-

(cyclobutylmethyl)- 4,5b-epoxymorphinan- 3,6b,14-triol hydrochloride. За хімічною структурою близький до групи морфіану та фенантрени. За фармакологічною дією відноситься до групи агоністів-антагоністів опіоїдних рецепторів (пентазоцин, бупренорфін, буторфанол), з агоністичним впливом на к- рецептори, та антагоністичним — на м-рецептори, з чим пов'язаний його малий вплив на психоемоційний стан пацієнтів, порівняно із морфіном, та фактична відсутність до звикання, при терапевтичних дозах та короткому курсі використання. Крім того, відзначається значно нижчий ризик респіраторних ускладнень та ускладнень з боку ШКТ, при силі знеболюючої дії, подібної до морфіну. Співвідношення сили анальгетичної дії та ризику різноманітних ускладнень, включаючи ефект насичення «ceiling effect» (досягнення певного порогу та подальша відсутність ефекту при наростанні дози), найбільше, у порівнянні з іншими агоністами-антагоністами – пентазоцин або бупренорфін [3], що він, фактично, єдиний із даної групи фармацевтичних препаратів, має широке клінічне використання на сьогодні. На його широке використання впливає той факт, що він є одним із небагатьох препаратів групи опіоїдів, що офіційно не внесені в групу наркотичних та психотропних речовин [9, 10]. Errick J., Heel R. (1983), [2] висвітлювали питання ефекту насичення є неоднозначним в експериментальних роботах, оскільки з самого початку досліджень була відзначена видова залежність даного ефекту - порізаному проявлявся у дослідках на щурах та собаках [2].

Метою нашої роботи стало вивчення морфофункціональних особливостей структурних компонентів очного яблука в порівняльно – видовому аспекті та при різних патологічних процесах. Для досягнення поставленої мети нами було опрацьовано джерела наукової медичної вітчизняної та світової літератури.

Численні дослідження показали, що очне яблуко різних видів тварин, і людини має подібну будову за виключенням деяких особливостей [11 - 17].

Khaled A. (2003), [14], в монографії описує очне яблуко бика яке має три оболонки і подібне за будовою до очного яблука людини [14].

Ряд іноземних авторів Khaled A. (2003), [14], Krinke G.J. (2000), [15], Parker G.A. et al. (2016), [16, 17] описують очне яблуко щура утворене трьома оболонками: зовнішньою – склера і рогівка; середньою – судинна оболонка (включає власне судинну оболонку, війкове тіло та райдужку); внутрішньою оболонкою (сітківка), що має 10 шарів. Окрім трьох оболонок, до складу очного яблука входить передня та задня камери ока, що заповнені водянистою вологою, кришталик та склисте тіло. Кришталик утримується війковим пояском, що утворений колагеновими во-

локнами, що відходять від відростків війкового тіла та прикріплюються до капсули кришталика [14 - 17].

В науковій праці, Krinke G.J. (2000), [15] описує передню поверхню склери вкрита кон'юнктивою з прилеглими тканинами очної ямки. Білкова оболонка сполучається пухкою сполучною тканиною, яка містить велику кількість судин з епісклеральною тканиною. Між оком і кістковою тканиною очної ямки знаходиться слъозна (гардерова) залоза, жирова клітковина, сполучна тканина та окорухові м'язи [15].

За даними Parker G.A. et al. (2016), [16,17] Гардерова залоза, що розташована у внутрішньому куті очної орбіти, має подібну функцію до слізної залози, продукує у щурів ліпиди, мелатонін, порфірин, має фотопротекторну дію, а також є джерелом феромонів [16, 17].

Згідно Krinke G.J. (2000), [15] очне яблуко щурів має деякі морфологічні особливості, у порівнянні з аналогічним органом людини. Так, у рогівці відсутня мембрана Боумена, війкове тіло відносно мале, складається з поодиноких м'язових волокон та дрібних пучків м'язових волокон. У щурівальбіносів у пігментному шарі сітківки відсутні включення меланіну. Зовнішній ядерний шар сітківки широкий, у ньому переважають паличкові нейрони. Дані Parker G.A. et al. (2016), [16, 17] вказують на те, що рогівка щурів містить усі п'ять шарів, а у фотосенсорному шарі присутні як паличкові, так і колбочкові нейрони.

В роботах Салдан Й.Р. та ін. (2016), [18] існують дані щодо існування окремого регіону строми рогівки, який прилягає до мембрани Десцемета. Результати, отримані в процесі морфологічних досліджень регенерації рогівки, а також дані експериментальної ембріології свідчать про те, що задня частина строми рогівки, яка локалізується над мембраною Десцемета, – це шар, який відрізняється від основної частини строми рогівки: його вважають шостим шаром рогівки[18]. Цей шар був виявлений у рогівці людини професором британського університету Дюа у 2013 році. Проте відомості про існування такого шару в інших видів хребетних на даний час відсутні.

Дослідженнями Салдан Ю.Й. (2013), [19] показано значення товщини рогівки при її захворюваннях на основі спектральної когерентної томографії. Цей метод дає можливість встановити точну глибину залягання і розміри сторонніх тіл. За даними автора у хворих із більмами рогівки ділянка помутніння візуалізувалася як зона з більш високою оптичною щільністю, у порівнянні з інтактною рогівкою. У хворих із сухим кератокон'юнктивітом поверхневий зріз мав виражені нерівномірності, що за даними автора можна пояснити змінами епітеліального шару рогівки. Автор також вказує на можливість

зміни товщини рогівки за рахунок набряку як епітелію, так і строми рогівки[19].

Пархоменко О.Г. (2016), [20] досліджував особливості діагностики діабетичної макулопатії у хворих на цукровий діабет, ускладнений діабетичною ретинопатією. Для підвищення точності постановки діагнозу діабетичної макулопатії вивчав анатомоморфологічних особливостей сітківки при діабетичній макулопатії [20].

За даними Савчук З.Л. та ін. (2014), [21] рогівка кроля має типову будову і представлена п'ятьма шарами, які включають: передній епітелій, передня погранична пластинка (мембрана Боумена), власна речовина рогівки, задня Десцеметова пластинка та задній епітелій. Проте, передня та задня пограничні пластинки слабо виражені. Ці ж автори показали, що при опіку рогівки лугом у ранньому періоді (до 7-ї доби) виникають деструктивні зміни переднього епітелію та дистрофічні процеси у власній речовині рогівки, що проявляються її набряком, потовщенням і дезорганізацією колагенових волокон. На 14-21-у добу спостерігаються регенеративні процеси з відновленням структурної організації власної речовини рогівки та з частковим відновленням поверхневого епітелію. На тлі попередньо змодельованого гіпотирозу, індукованого мерказолілом, у рогівці при опіку лугом спостерігалися аналогічні за характером зміни, однак вони мали менш реактивний перебіг, були розтягнуті в часі і відрізнялися нижчим ступенем регенераторного відновлення [21]. Герасим'юк І.Є. та ін. (2013), [22] при експериментальному опіку рогівки лугом спостерігали зміни у всіх оболонках очного яблука.

Иванченко М.В. и др. (2015), [23] вивчали особливості морфології рогівки після проникаючого поранення ока. Дослідження через тиждень, 1-12 місяців після поранення показав, що товщина рогівки центральної ділянки в незмінній зоні достовірно не відрізнялася від норми, проте достовірно потовщувалася в зоні утворення рубця і прилеглий до нього зоні. Автори пов'язують такий факт із набряком строми в ділянці поранення [23].

Якимів Н.Я. та ін. (2013), [24] досліджували мікроструктуру райдужно-рогівкового кута щурів у нормі і показали, що рогівка у щурів подібна до рогівки людини і має 5 шарів: передній епітелій, передня погранична мембрана, власна речовина рогівки, задня погранична мембрана і задній епітелій. Передній епітелій лімба у щурів схожий за будовою з переднім епітелієм рогівки, однак клітини прелімбальної зони містять пігментні включення [24].

За даними West-Mays J.A., Dwivedi D.J., Wilson S.E. et al. (2006,2007), [25,26] будь-який збій у високоорганізованому процесі загоєння призводить до помутніння рогівки. Надмірний апоптоз кератоцитів може бути частиною пато-

логічного процесу, який лежить в основі розвитку кератоноуса. З іншого боку, лейкоцитарна інфільтрація рогівки стимулює апоптоз кератоцитів, який викликається дією сигнальних молекул синтезованих клітинами верхніх шарів рогівки, як от як інтерлейкін -1- альфа (ІЛ-1-альфа) та фактор некрозу пухлин - альфа (ФНП-альфа). Сусідні кератоцити під дією тих же сигнальних молекул активуються, проліферують і починають синтезувати матриксні металопротеїнази, останні сприяють ремоделюванню тканини [25,26].

В роботах Myller L.J. et al. (1995), [27] Jester J. V. (2008), [28] неактивні кератоцити синтезують рогівкові кристаліни, які за аналогією подібні до кристалінів кришталика, які забезпечують прозорість рогівки і оптимальну рефракцію [27,28]. Вони також є частиною антиоксидантного захисту рогівки [29,30]. У людини кристаліни представлені речовинами, що кодифіковані як ALDH1A1, ALDH3A1, ALDH2 та ТКТ [28 - 30].

Jester J.V. (2008), [28] доводять, що для більшості ссавців характерні інші панелі кристалінів, а саме BCP54/ALDH3A1, глутатіон-S-трансфераза, а також актин для мишей та риби [28].

Funderburgh J.L. (2000), [31] вважає, що кератансульфат, який синтезується кератоцитами, допомагає підтримувати оптимальний ступінь гідратації рогівки; генетичні порушення синтезу кератансульфату призводять до розвитку плямистої дистрофії рогівки [94].

Wilson S.E., Chaurasia S.S., Medeiros F.W. (2007), [26] у непошкодженій рогівці кератоцити знаходяться в неактивному стані і активуються при пошкодженні чи запаленнях різного генезу [26].

Ряд досліджень [32 - 34] присвячені процесам регенерації рогівки. Так, Чайковський Ю.Б. та ін. (2013), [32] показали, що епітелій рогівки у ссавців повністю оновлюється за 7-14 днів за рахунок стовбурових клітин, що залягають у базальному шарі.

Дослідженнями, Tsai C.L., Wu P.C., Fini M.E., Shi S. (2011), [32] було встановлено, що стовбурові клітини переднього епітелію рогівки локалізуються в зоні лімба [32]. Ця гіпотеза ґрунтується на тому, що клітини з ділянки корнеосклерального сполучення з маркером K3+(кератин) мають більшу здатність до проліферації ніж у центральній частині рогівки [32].

Чайковський Ю.Б. та ін. [31] (2013), Du Y. et.al. (2012), [33] вважають, що стовбурові клітини для рогівки мігрують з кон'юнктиви. Нішею стовбурових клітин для переднього епітелію рогівки є рогівково-склеральне сполучення. Самооновлення рогівкового епітелію контролює фактор росту нервів NGF, фактор підтримки стовбурових клітин у лімбальній ніші. Тоді як

задній епітелій рогівки (ендотелій передньої камери ока) відновлюється за рахунок клітин які містяться в кути ока, – там, де відбуваються процеси фільтрації водянистої вологи, звідси вони мігрують на задню поверхню рогівки та на трабекулярну сітку [32,34].

Kolb H. et. all. (2001), [35] описали 18 типів клітин у гангліонарному шарі. Положення дендритної крони дозволяє виділити три основні типи гангліонарних клітин: нейрони з дифузним дендритним деревом, що локалізуються у внутрішньому сітчастому шарі; нейрони з стратифікованим дендритним деревом, що розташовуються на одному або декількох рівнях внутрішнього шару; біплексиформні нейрони, дендрити яких тягнуться від внутрішнього сітчастого до зовнішнього сітчастого шару. У групі дифузних клітин виділені парасолькові, кушоподібні та гірляндоподібні нейрони [26,36].

У сітківці приматів добре вивчена морфологія, фізіологія і центральні проєкції трьох великих класів гангліонарних клітин- парасолькових, карликових і малих бістратифікованих нейронів. Серед парасолькових нейронів вирізняють великі нейрони М-типу та малі парасолькові нейрони Р2-типу. Карликовий гангліонарний нейрон має видовжене тіло і один апікальний дендрит [35]. Гангліонарні нейрони транслюють сигнали в стріарну кору, а також встановлюють синаптичні контакти з нейронами латерального колінчастого тіла. Карликові гангліонарні нейрони, як самостійний тип, у сітківці приматів уперше описав в 1941 році S. Polyak [цит. за 99]. Пізніше ці нейрони були ідентифіковані в сітківці макаки і людини [37]. Великі парасолькові нейрони досягають значної щільності біля центральної ямки [38]. Їхні розміри можуть бути від 25 мкм у центрі до 75 мкм на відстані 14 мм від центральної ямки. Формування гангліонарного шару в людини починається на 7-у тижні ембріогенезу і випереджує розвиток інших клітин сітківки. У шурів подібні процеси відбуваються між 13- 19 добами ембріонального розвитку. У мишей диференціація починається з 11-ї доби ембріогенезу. На 13-у тижні ембріогенезу гангліонарні клітини мають добре розвинений аксон і розвинене дендритне поле, автор також відмітила, що аксони раніше формують зоровий нерв ніж формується дендритне поле [36].

Ряд робіт присвячено вивченню морфофункціонального стану сітківки під впливом цисплатину [12, 40, 41]. При цьому показано, що цисплатин-індукована ретинотоксичність характеризується значними морфологічними і морфометричними змінами сітківки, які проявляються найбільшою вираженістю до 14-ї доби після проведеного 9-тижневого курсу цисплатину [40]. Довга Н.З. (2016), [40] також показала ретинотоксичність паклітакселу, який індукує виражені

морфологічні змінами і, головним чином, у складі фоторецепторних нейронів [40]. Харковенко Р.В. та ін. (2009), [12] вивчали вплив сітківки і показали, що гіпергомоцистеїнемія викликає збільшення товщини центральної і периферичної ділянок сітківки, зростання кількості гіперхромних амакринних нейронів та появу патологічно змінених гангліонарних нейронів у поєднанні з дегенеративними змінами в фотосенсорному шарі [12]. Жмурик Д.В. и др. (2015), [41] вивчали сітківку використанням методу електронної мікроскопії при тампонаді вітреальної порожнини перфторорганічними сполуками і показали, що вплив означених сполук проявляється на ультраструктурному рівні пошкодження мембранних елементів гранулярної ендоплазматичної сітки клітини пігментного, фоторецепторного та гангліонарного шару, проте на 30-у добу після тампонади структура нейронів сітківки майже не відрізняється від норми [41].

Максимук Л.К. та ін. (2011), [42] досліджували гістологічні та ультраструктурні зміни кровоносних судин сітківки кролів за умов експериментального тромбозу і показали, що тромбоз вен сітківки супроводжується оклюзією вен, венозним повнокрів'ям, розширенням судин, явищами стазу, агрегацією тромбоцитів та набряком сітківки. Означені зміни були подібними до таких, що виникають при гострому порушенні венозного кровоплину сітківки. Окрім вказаних вище змін було встановлено, що після розсмоктування геморагій і набряку сітківки у віддалені терміни спостерігається ішемічна дегенерація пігментного епітелію нервових волокон та клітин гангліонарного шару [42]. Підвальна У.С. (2014), [43] вивчала структурні зміни судинної оболонки очного яблука під впливом опію і показала залежність між тривалістю введення налбуфіну та глибиною змін структурної організації судинної оболонки очного яблука в експерименті [43].

Ульянова Н.А. та ін. (2014), [44] вивчення депривації зору в 24 лінійних Вістарних щурів, шляхом блефарорафії, супроводжується збільшенням темпу росту лінійних розмірів очного яблука, в більшій ступені сагітального, порівняно з інтактними щурами колагенових фібрил. В склері заднього полюса очного яблука виявленні порушення архітекτονіки і структури колагенових фібрил, дегенеративні та деструктивні зміни фібробластів, деформації склерального кільця, що може бути ознакою міопічної стафіломи склери [44].

Ульянова Н.А. та ін. (2014), [45] із посиланням на Leung С.К. (2010), [46] задекларували, що завдяки впровадженням в офтальмологічну практику сучасних інструментальних методів візуалізації з'явилася низка наукових праць, присвячених вивченню морфологічних змін сітківки в пацієнтів із міопією. Проте, не дивлячись на

високу роздільну здатність та інформативність сучасних клінічних методів дослідження вони не дозволяють оцінити ультраструктурні зміни сітківки, судинної оболонки та інших компонентів очного яблука. Ульянова Н.А. та ін. (2014), [45] вивчали ультраструктурні зміни сітківки при моделюванні деприваційної міопії в експерименті на щурах лінії Вістар. При цьому показано, що при деприваційній міопії дистрофічні і дегенеративні зміни в сітківці спостерігалися, переважно, у складі пігментного епітелію та фотосенсорних клітинах. При вказаній вище патології спостерігали також внутрішньоклітинний набряк і руйнування органел, що були максимально виражені в перипапільярних ділянках сітківки і мінімальні - в екваторіальній ділянці [45, 46, 47].

Полякова С.І. та ін. (2014), [48] вивчали ступінь рухливості ока у хворих з ендокринною офтальмопатією методом автоматизованого аналізу двомірних зображень очних яблук і показали, що дана методика дослідження може бути використана для оцінки стану окорухового апарату у хворих з ендокринною офтальмопатією в процесі лікування. При застосування пульстерапії метилпреднізолоном та плазмаферезу в лікуванні аутоімунної офтальмопатії, асоційованої з гіпертиреозом, показали, що у хворих з цією патологією комбінована патогенетична терапія з застосуванням плазмаферезу, пульстерапії, метилпреднізолону призводила на 2-у - 3-у тижні до суб'єктивного та об'єктивного покращення, хоча ступінь екзофтальму знижувався в незначній мірі, навіть після закінчення курсу лікування. Вірогідного зменшення зазначеної патології не було отримано [45].

В своїй науковій роботі Baillios B.G., van der Kooy, Can. J. (2010), [49] дають надію на використання стовбурових клітин в офтальмології, а саме для лікування патології сітківки [49]. Процеси регенерації в сітківці можуть відбуватися за рахунок клітин Мюллера (променевих гліоцитів сітківки), які здатні диференціюватися на нейрони сітківки, виконуючи функцію мультипотентних стовбурових клітин сітківки [32 - 34].

Fisher S.K. et.al. (2007), [50] вивчаючи ішемію, індуковану підвищеним тиском спостерігались реперфузійні інсульти. За таких умов електронно – мікроскопічні дослідження сітківки показали три морфологічно різних типи загибелі клітин гангліонарного і внутрішнього ядерного шару в різні моменти під час інсульту. 1-й тип характеризувався прогресивним каріо- і цитолізисом, що свідчило про некроз клітин. 2-й тип – прогресивне ущільнення і конденсація ядерних і цитоплазматичних компонентів із подальшою гетерофагічною елімінацією, що нагадувало апоптоз. 3-й тип характеризувався гомогенізацією в цитоплазмі і нуклеоплазмі, дилатацією перинуклеарних цистерн і ендоплазматич-

ної сітки як ознака нелізосомально-везикулярної загибелі клітин [50].

Дослідження Щур М.Б. (2018), [51] показали негативний вплив мерказоліл-індукованого гіпотирозу на структурні компоненти очного яблука. Найбільш виражені морфологічні зміни в рогівці, проявлялися кератинізацією і локальним відшаруванням поверхневих шарів переднього епітелію, набряком та лімфоцитарною інфільтрацією тканин навколо розширених венозних синусів склери, локальними відшаруваннями ендотелію передньої камери [51].

Проведений аналіз літературних джерел дозволяє зробити наступні **висновки**: підсумовуючи наукову літературу виявлено певні суперечності щодо морфології структурних компонентів очного яблука щура, а також у порівняльно-видовому аспекті. Є значна кількість наукових праць як в галузі експериментальної, так і

клінічної офтальмології, які присвячені дослідженню структурних компонентів очного яблука при різних нозологічних формах патології, однак обмежена кількість повідомлень, присвячених вивченню проблематики що стосується опіоїдної ангіонейроретинопатії.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Аналіз проведений у межах науково-дослідної роботи "Морфо-функціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операцій та ожирінні" (номер державної реєстрації 0120U002129) за кошти державного бюджету МОЗ України.

Літературні джерела References

1. Gal TJ, DiFazio CA, Moscicki J. Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine. *Anesthesiology*. 1982;57(5):367–374.
2. Errick J, Heel R. Nalbuphine. *Drugs*. 1983;26(3):191–211.
3. Schmidt WK, Tam SW, Shatzberger GS, Smith DH, Clark R, Vernier VG. Nalbuphine. *Drug Alcohol Depend*. 1985;14(3):339–362.
4. Pallasch TJ, Gill CJ. Butorphanol and nalbuphine: a pharmacologic comparison. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;59(1):15–20.
5. Bahar M, Rosen M, Vickers M. Self-administered nalbuphine, morphine and pethidine. *Anaesthesia*. 1985;40(6):529–532.
6. Kantor TG, Hopper M. Oral nalbuphine in postpartum pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35(1):46–49.
7. Sherer DM, Cooper EM, Spoor C, Serletti BL, Woods JR. Resolution of marked intrapartum fetal tachycardia following intravenous nalbuphine hydrochloride. *Am J Perinatol*. 1994;11(05):367–368.
8. Grigorenko S, Grigorenko A, Vityuk N. [Experience with Nalbufin Rusan Pharma LTD in metastatic bone disease]. *Mystetstvo Likuvannya*. 2013;9:13–14. Russian.
9. Radomskiy V, Seryogina N, Ostapenko I. [Experience of using Nalbuphine in radiation treatment of bone metastases]. *Ukrainian Medical Almanac*. 2014;17(3):82–84. Russian.
10. Paltov EV, Chelpanova IV, Fik VB, Vilkhova IV, Kyryk KhA, Kryvko YuYa. [Pathomorphological changes in the layers of the retina after six weeks of opioid exposure in the experiment]. *The world of medicine and biology*. 2017;2(60):146–150. Ukrainian.
11. Kharkovenko RV, Pushkar MS, Korol AP, Artemchuk MA, Artemchuk NM, Onyshchuk VM. [Morphology and morphometry of the retina of normal rats under conditions of hyperhomocysteinemia and its correction]. *Scientific Bulletin of Uzhgorod University, Medicine series*. 2009;37:51–56. Ukrainian.
12. Kharkovenko RV, Pushkar MS, Yashchenko AM. [Lectin histochemistry of the retina and optic nerve of rats in normal and hyperhomocysteinemia]. *The world of medicine and biology*. 2009;3:173–179. Ukrainian.
13. Khaled A. *Glycohistochemical, Immunohistochemical and Electron Microscopic Examination of the Bovine Eyeball*. Munich. 2003;1:206.
14. Krinke GJ. *The laboratory rat*. Netherlands, Amsterdam: Elsevier-Academic Press. 2000;1:289–291.
15. Parker GA, Catherine A. *Picut-Atlas of Histology of the Juvenile*. Rat Academic Press. 2016;1:439.
16. Parker GA, Picut CA. *Atlas of histology of the juvenile rat*. Amsterdam: Elsevier-Academic Press. 2016;2:373–377.
17. Saldan YR, Majevsky OE, Saldan YuY, Artemov AV, Korol AP. [The sixth layer of the cornea: fiction or real fact?] *Reports of morphology*. 2016;2(22):395–399. Ukrainian.
18. Saldan YuY. [Diagnostic significance of spectral coherence tomography in corneal diseases]. *Herald of Morphology*. 2013;1(19):115–118. Ukrainian.
19. Parkhomenko OG. [Optimizing the diagnosis of diabetic maculopathy: autoref. Thesis candidate med. science]. *National. med. Acad. postgradu-*

- ate education named after P. L. Shupyk. 2016;1:20. Ukrainian.
20. Savchuk ZL, Klish IM, Gerasimyuk IE. [Peculiarities of the reorganization of the structures of the cornea of rabbits with its chemical burn against the background of mercazolyl-induced hypothyroidism]. *Journal of Health Sciences*. 2014;4(14):190-200. Ukrainian.
21. Gerasemyuk IE, Romanyuk TI. [The nature and peculiarities of the dynamics of morphological changes in the tissues of the rabbit's eye during burns of the cornea with alkali]. *Herald of scientific research*. 2013;4:84-87. Ukrainian.
22. Ivanchenko MV, Galayda NA. [Morphological assessment of the state of scar tissue and different layers of the cornea after a penetrating wound]. *Morphology*. 2015;9(4):31-36. Russian.
23. Yakymov N.Y., Kryvko Y.Y. [Microstructural characteristics of the iris-corneal angle of the eyeball of rats under opioid influence]. *The world of medicine and biology*. 2013;1:120-124. Ukrainian.
24. West-Mays JA, Dwivedi DJ. The keratocyte: Corneal stromal cell with variable repair phenotypes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(10):1625-1631.
25. Wilson SE, Chaurasia SS, Medeiros FW. Apoptosis in the initiation, modulation and termination of the corneal wound healing response. *Exp. Eye Res*. 2007;85(3):305-11. DOI:10.1016/j.exer.2007.06.009.
26. Müller LJ, Pels L, Vrensen GF. Novel aspects of the ultrastructural organization of human corneal keratocytes. *Invest. Ophthalmol. Vis.Sci*. 1995;36(13):2557-2567.
27. Jester JV. Corneal crystallins and the development of cellular transparency. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2008;19(2):82-93.
28. Lassen N, Black WJ, Estey T, Vasiliou V. The role of corneal crystallins in the cellular defense mechanisms against oxidative stress. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2008;19(2):100-112.
29. Lassen N, Pappa A, Black WJ, Jester JV, Day BJ, Min E, Vasiliou V. Antioxidant function of corneal ALDH3A1 in cultured stromal fibroblasts. *Free Radic. Biol. Med*. 2006;41(9):1459-69.
30. Funderburgh JL. Keratan sulfate: structure, biosynthesis, and function. *Glycobiology*. 2000;10(10):951-958.
31. Tchaikovskiy YB, Deltsova OI, Herashchenko SB. [Stem cells of the organ of vision and their participation in the regeneration of eyeball tissues]. *Ophthalmological journal*. 2013;3:83-91. Ukrainian.
32. Tsai CL, Wu PC, Fini ME, Shi S. Identification of multipotent stem/progenitor cells in murine sclera. *Invest. Ophthalmol*. 2011;52(8):5481-5487.
33. Du Y, Roh DS, Mann MM, Funderburgh ML, Funderburgh JL, Schuman JS. Multipotent stem cells from trabecular meshwork become phagocytic TM cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2012;53(3):1566-1575.
34. Kolb H, Nelson R, Ahnelt P, Cuenca N. Cellular organization of the vertebrate retina. In: Kolb H, Ripps H, Wu S, editors. *Prog. Brain Res. Concepts and challenges in retinal biology*. Elsevier. 2001;2:23-26.
35. Lucas RJ. Mammalian inner retinal photoreception. *Curr. Biology*. 2013;23:125-133.
36. Matveeva NU. [Apoptosis and nitric oxide in the development of retinal neurons]. *Medicine*. 2006;1:75-86. Russian.
37. Kanjhan R, Sivyer B. Two types of ON direction-selective ganglion cells in rabbit retina. *Neurosci. Lett*. 2010;483(2):105-109.
38. Coimbra JP, Collin SP, Heart NS. Topographic specializations in the retinal ganglion cell layer of Australian passerines. *J. Comp. Neurol*. 2014;552(16):3609-3628.
39. Deltsova OI, Vadyuk RL. [Morphofunctional state of the retina under the influence of Cisplatin in the experiment]. *Scientific Bulletin of Uzhgorod University, Medicine series*. 2010;38:27-32. Ukrainian.
40. Dovha NZ. [An electron microscopic study of the effects of Paklitakselum on the retina in an experiment]. *The world of medicine and biology*. 2016;4(58):98-101. Ukrainian.
41. Zhmuryk DV, Dumbrova NE, Molchanyuk NI, Mylienko MV. [Electron-microscopic examination of the retina during tamponade of the vitreous cavity with organo-perfluoro compounds]. *Ophthalmological journal*. 2014;5:46-52. Ukrainian.
42. Maksimuk OJ, Voskresenska LK, Ryadnova VV, Lyakhovska AV. [Histological and ultrastructural changes of retinal blood vessels under conditions of experimental thrombosis]. *Reports of problems of biology and medicine*. 2011;2(2):176-178. Ukrainian.
43. Pidvalna UE. [The morphological basis of the safe use of nalbuphine on the example of the choroid of the eyeball]. *Experimental and clinical medicine*. 2014;3(64):117-120. Ukrainian.
44. Ulyanova NA, Dumbrova NE, Molchanyuk NI. [Morphological changes in the sclera in the modeling of myopia]. *Morphology*. 2014;8(2):72-76. Russian.
45. Ulyanova NA, Wenger LV, Dumbrova NE, Molchanyuk NI. [Ultrastructural changes in the retina in modeling deprivation myopia]. *Bulletin of morphology*. 2014;2(20):293-296. Russian.
46. Leung CK, Ye C, Weinreb RN, Cheung CY, Qiu Q, Liu S, Xu G, Lam DS. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology*. 2010;117(2):267-274.
47. Faghihi H, Hajizadeh F, Riazi-Esfahani M. Optical coherence tomographic findings in highly myopic eyes. *Ophthalmic and vision research*. 2010;5(2):110-121.

48. Polyakova SI, Bushueva NN, Kayali A, Romanenko DV, Shishkina VG. [Determination of the degree of eye mobility in patients with endocrine ophthalmopathy by the method of automated analysis of two-dimensional images of the eyeballs]. Ophthalmological journal. 2014;6:53-59. Russian.

49. Baillios BG, van der Kooy, Can J. Biology and therapeutic potential of adult retinal stem cells. Ophthalmol. 2010;45(4):342-351.

50. Fisher SK, Lewis GP, Linberg KA, Bara-

wid E, Verardo MR. Cellular remodeling in mammalian retina induced by retinal detachment. Vision. 2007;1:1882-1886.

51. Shchur MB, author. [Morphofunctional and lectinohistochemical characteristics of the functional apparatus of the eyeball in normal conditions and under the conditions of thyroid gland dysfunction (experimental study)]. Ivano-Frankivsk: national med. Univ. Ivano-Frankivsk; 2018. 20 p. Ukrainian.

Слободян О.М., Вовк О. Ю., Челпанова І.В., Гнідик Ю.В. Морфофункціональні особливості структурних компонентів очного яблука в порівняльно-видовому аспекті та при різних патологічних процесах (оглядова стаття).

РЕФЕРАТ. Мета дослідження – дослідити морфофункціональні особливості структурних компонентів очного яблука в порівняльно – видовому аспекті та при різних патологічних процесах. Для досягнення поставленої мети нами було опрацьовано джерела наукової медичної вітчизняної та світової літератури. **Результати.** Налбуфін — синтетичний опіоїдний анальгетик, синонім - Nubain, (-)- 17-(cyclobutylmethyl)- 4,5b-ерохуморфинан- 3,6b,14-triol hydrochloride. За хімічною структурою близький до групи морфіану та фенантрени. За фармакологічною дією відноситься до групи агоністів-антагоністів опіоїдних рецепторів (пентазоцин, бупренорфін, буторфанол), з агоністичним впливом на к- рецептори, та антагоністичним — на м-рецептори, з чим пов'язаний його малий вплив на психоемоційний стан пацієнтів, порівняно із морфіном, та фактична відсутність до звикання, при терапевтичних дозах та короткому курсі використання. Крім того, відзначається значно нижчий ризик респіраторних ускладнень та ускладнень з боку ШКТ, при силі знеболюючої дії, подібної до морфіну. Співвідношення сили анальгетичної дії та ризику різноманітних ускладнень, включаючи ефект насичення «ceiling effect» (досягнення певного порогу та подальша відсутність ефекту при наростанні дози), найбільше, у порівнянні з іншими агоністами- антагоністами – пентазицином або бупренорфіном, що він, фактично, єдиний із даної групи фармацевтичних препаратів, має широке клінічне використання на сьогодні. На його широке використання впливає той факт, що він є одним із небагатьох препаратів групи опіоїдів, що офіційно не внесені в групу наркотичних та психотропних речовин. Ergick J., Heel R. (1983), висвітлювали питання ефекту насичення є неодозначним в експериментальних роботах, оскільки з самого початку досліджень була відзначена видова залежність даного ефекту - порізно проявлявся у досліджах на щурах та собаках. У сітківці приматів добре вивчена морфологія, фізіологія і центральні проєкції трьох великих класів гангліонарних клітин- парасолькових, карликових і малих бістратифікованих нейронів. Серед парасолькових нейронів вирізняють великі нейрони М-типу та малі парасолькові нейрони Р2-типу. Карликовий гангліонарний нейрон має видовжене тіло і один апікальний дендрит. Гангліонарні нейрони транслюють сигнали в стріарну кору, а також встановлюють синаптичні контакти з нейронами латерального колінчастого тіла. Карликові гангліонарні нейрони, як самостійний тип, у сітківці приматів уперше описав в 1941 році S. Polyak]. Пізніше ці нейрони були ідентифіковані в сітківці макаки і людини. Великі парасолькові нейрони досягають значної щільності біля центральної ямки. Їхні розміри можуть бути від 25 мкм у центрі до 75 мкм на відстані 14 мм від центральної ямки. Формування гангліонарного шару в людини починається на 7-му тижні ембріогенезу і випереджує розвиток інших клітин сітківки. У щурів подібні процеси відбуваються між 13- 19 добами ембріонального розвитку. У мишей диференціація починається з 11-ї доби ембріогенезу. На 13-у тижні ембріогенезу гангліонарні клітини мають добре розвинений аксон і розвинене дендритне поле, автор також відмітила, що аксони раніше формують зоровий нерв ніж формується дендритне поле. **Висновок.** Підсумовуючи наукову літературу виявлено певні суперечності щодо морфології структурних компонентів очного яблука щура, а також у порівняльно-видовому аспекті. Є значна кількість наукових праць як в галузі експериментальної, так і клінічної офтальмології, які присвячені дослідженню структурних компонентів очного яблука при різних нозологічних формах патології, однак обмежена кількість повідомлень, присвячених вивченню проблематики що стосується опіоїдної ангіонейроретинопатій.

Ключові слова: очне яблуко, міжвидові особливості, патологічний вплив, моделі.

О.А. Черкас
Д.Г. Марченко

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Надійшла: 14.09.2022

Прийнята: 15.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.15-22>

УДК 611.018.63:547.262:616.127-091.8

ЕТАНОЛ-ЗАЛЕЖНА ІНДУКЦІЯ УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН МІОКАРДА

Cherkas O.A.  ✉, Marchenko D.G.  ✉ Ethanol-dependent induction of ultrastructural changes in the myocardium.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Since its inception, alcohol has been used throughout society, for rituals, worship, and because of its therapeutic, antibacterial, and analgesic properties. In moderation, alcohol consumption is generally considered clinically beneficial. On the other hand, it was recognized that excessive alcohol consumption by both men and women, especially during pregnancy or breastfeeding, has many negative consequences. Alcohol is a teratogenic factor, the prenatal effect of which can adversely affect the fetus, and with chronic use can lead to many diseases of the cardiovascular system. Global trends in increasing alcohol consumption by women of childbearing age are linked to economic development, changing gender roles, increasing access to alcohol, societal pressures, and social acceptance of alcohol use. As the rate of alcohol-related heart abnormalities is higher than previously thought, it is becoming increasingly important to understand the mechanisms behind them. **Objective:** to investigate the qualitative changes of heart tissue and the mechanisms of their occurrence, which are due to the prenatal and postnatal effects of ethanol, as well as to establish the relationship between alcohol consumption during pregnancy and the occurrence of FASD in the offspring, by means of a bibliographic analysis of the literature. **Methods.** Bibliographic analysis is based on published foreign articles, books, teaching aids, monographs, abstracts of dissertations. The search period of coverage is from 2012 to 2022, but the review includes some data from earlier publications, since these literary sources have significant scientific value. **Results.** Analysis of literary sources made it possible to form a clear idea of the macro-, micro- and ultrastructural changes in the myocardium, which are observed in offspring born to alcoholized mothers. It was investigated that the prenatal effect of ethanol induces significant changes in the relative weight of the heart, wall thickness of the left ventricle and the size of cardiomyocytes. Chronic ethanol use induces myocytolysis, apoptosis and necrosis of cardiac cells with renewal mechanisms leading to hypertrophy and interstitial fibrosis. The constant influence of alcohol leads to dysfunction of sarcomeres and changes in the composition of cell membranes, receptors, ion channels, intracellular transitional Ca²⁺ processes and structural proteins. Heart remodeling is a compensatory mechanism for the above disorders in response to various aggressive factors. **Conclusion.** The alarmingly increasing incidence and prevalence of fetal alcohol syndrome is a public health problem that requires strategic and timely action for both pregnant women and women of reproductive age who consume alcohol and their offspring who may be at risk. Prevention initiatives to reduce alcohol consumption before and during pregnancy should be undertaken worldwide.

Key words: myocardium, alcohol, ethanol, cardiomyocyte, apoptosis, fibrosis, fetal alcohol syndrome, alcoholic cardiomyopathy.

Citation:

Cherkas OA, Marchenko DG. [Ethanol-dependent induction of ultrastructural changes in the myocardium]. *Morphologia*. 2022;16(3):15-22. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.15-22>

 Cherkas O.A. 0000-0001-5422-0189

 Marchenko D.G. 0000-0001-7616-3613

✉ helga.cherkas@gmail.com, dasha19862305@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Вживання алкоголю збільшується загрозливими темпами серед жінок у всьому світі, особливо серед жінок дітородного віку (15–49 років) та вагітних [1-4]. Споживання алкоголю зросло за показниками поширеності тих, хто вживає

алкоголь, за обсягом і частотою вживання алкоголю серед тих, хто п'є, а також за зниженням віку початку вживання алкоголю [3-5]. Хоча глобальна оцінка вживання алкоголю вагітними жінками під час пандемії ще не проведена, є певні докази того, що пандемія COVID-19 була

пов'язана зі збільшенням споживання алкоголю жінками дітородного віку в деяких країнах [6-8]. Більш високий, ніж зазвичай, рівень вживання алкоголю в поєднанні з незапланованою вагітністю створює ризик для багатьох вагітностей підвищеного ризику впливу алкоголю, а отже, багатьох немовлят – ризику заподіяння шкоди [9]. Зміни щодо вживання психоактивних речовин під час пандемії можуть бути опосередковані станом психічного здоров'я; наприклад, психологічний дистрес вагітних жінок у Сполучених Штатах передбачав кількість речовин, які вони вживали [10], тоді як канадське дослідження не виявило такої асоціації [11].

На основі даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) від 2018, глобальне споживання алкоголю на душу населення серед жінок дітородного віку становило 2,3 л. Країни з високим рівнем доходу повідомили про найбільший показник (4,5 л), за ними йдуть країни з рівнем доходу вище середнього (2,7 л), нижчим середнім рівнем доходу (1,5 л) і з низьким рівнем доходу (1,2 л). (20) Крім того, п'ять країн з найвищою поширеністю вживання алкоголю серед вагітних жінок були в Європейському регіоні: Ірландія (60,4%), Білорусь (46,6%), Данія (45,8%), Велика Британія (41,3%) та Росія (36,5%) . Лише серед цих п'яти країн щорічно реєструється 902 180 пологів з внутрішньоутробним вживанням алкоголю в анамнезі, 69 395 з яких мають FASD [12].

Мета і методи дослідження: дослідити якісні зміни серцевої тканини та механізми їх виникнення, які зумовлені пренатальною, постнатальною дією етанолу, а також провести зв'язок між вживанням алкоголю під час вагітності та виникненням фетального алкогольного синдрому у потомства, шляхом бібліографічного аналізу літератури.

Результати та їх обговорення

Алкоголь є тератогеном, який легко може проникати через плаценту, що призводить до пошкодження плода, що розвивається. Дослідження, як на лабораторних тваринах, так і клінічні, продемонстрували, що етанол дифундує через плаценту і швидко розподіляється, накопичуючись в навколоплідних водах . Негативний ефект посилюється при заковтуванні плодом амніотичної рідини, яка містить виведені нирками плода ксенобіотики. Алкоголь має пролонговану дію через накопичення в амніотичних водах. Це призводить до зниження концентрації метаболічних ферментів та елімінації, що веде до пошкодження плода [13].

Виявлення ряду несприятливих наслідків пренатального впливу алкоголю все ще залишається актуальною сферою серед науковців. Вплив алкоголю на плід є встановленим фактором ризику ряду несприятливих наслідків, включаючи мертвонародженість [14], спонтанні аборт

ти [15], передчасні пологи [16,17,18], затримку внутрішньоутробного розвитку [19], низьку масу тіла при народженні [20] та FASD [21].

FASD зазвичай виявляється у дітей, народжених жінками, які страждають від хронічного алкоголізму. Однак зв'язок «хронічного алкоголіка» із захворюваністю на FASD була нечітко визначена. Припускають, що високі рівні етанолу, навіть тимчасові, на критичній стадії ембріонального розвитку можуть бути більш шкідливими, ніж вся тривалість інтоксикації матері [22].

В даний час відомо, що алкоголь є тератогенним для всіх систем органів плода, що розвивається [23], зокрема для нервової системи. Деякі з механізмів порушення включають підвищений окислювальний стрес для центральної нервової системи, порушення ангиогенезу та нейрогенезу, що виникає під час внутрішньоутробного розвитку мозку, посилення загибелі клітин у різних структурах мозку, а також порушення ендокринної системи, експресії генів та синтезу простагландинів . Пренатальний вплив алкоголю порушує амінокислотний гомеостаз і викликає збудливу нейротоксичність, підвищуючи рівень таурину як нейропротекторну відповідь [24, 25]. Зменшення загального об'єму мозку у осіб, які зазнали впливу, що можна спостерігати при народженні та пізніше в житті. Зокрема, може бути знижений вміст сірої та білої речовини в головному мозку і мозочку, а також в структурах мозку, включаючи мигдалину, гіпокамп, таламус і бліду оболонку [26].

Під час пренатального розвитку плода алкоголь впливає на декілька метаболічних шляхів, частково через зміну активності ДНК-метилтрансфераз (Dnmt1, Dnmt2, Dnmt3a і Dnmt3b), які формують глобальну епігенетику розвитку плода [27]. В результаті, експресія ключових генів дерегулюється, наприклад, інсуліноподібні фактори росту 1 і 2 [28], гліальний фібрилярний кислий білок в астроцитах і серин/треонін протеїнкіназа GSK3 β [29]. Крім того, метаболізм етанолу підвищує вироблення активних форм кисню, які зменшують здатність ендогенних антиоксидантних механізмів, що сприяє окисному стресу та нейрозапальним процесам. Збільшення активних форм кисню змінює білкові структури та мітохондріальне дихання, що призводить до клітинного апоптозу [30, 31]. Попередні дослідження показали, що аутофагія також може бути частиною кардіотоксичності етанолу. Відомо, що протеїнкіназа, активована аденозинмонофосфатом, одна з центральних датчиків клітинної енергії та регуляторів глікози та ліпідів метаболізму, але також може викликати аутофагію [32].

Вплив алкоголю під час ембріонального розвитку може пошкодити клітини нервового гребня, попередників вегетативної нервової системи. Відомо, що порушення серцевої іннервації приз-

водять до серцевих захворювань, аритмій і є причетними до синдрому раптової дитячої смерті. Діти, які піддалися впливу алкоголю внутрішньоутробно, мають аномальні реакції на частоту серцевих скорочень на тестування з нахилом столу, що свідчить про дисфункцію вегетативного контролю серця. Це було підтверджено в експерименті Steven Conlon. Перепелині яйця інкубували при 38°C у зволоженому інкубаторі. У яйця вводили об'єм етанолу, еквівалентний одному заповню на початку першого триместру, що призводить до фенотипів розладу алкогольного спектру плода. Було продемонстровано, що пренатальний вплив алкоголю спричинив розщеплення головного нерва у ембріонів, який іннервує серце, навіть у тих, у кого структурно нормальне серце. Зміни структурної іннервації можуть мати значні клінічні ефекти, включаючи зміни серцевої функції, розвиток аритмій та зміни вегетативної реакції [33].

Зміни, викликані вживанням великої кількості алкоголю, також вивчалися з точки зору гістології. Еммануель Рубін проаналізував біопсії м'язів у осіб, які раніше не пили, і протягом одного місяця перебували на збалансованій дієті з великим споживанням алкоголю [34]. Хоча за допомогою звичайної мікроскопії не було виявлено суттєвих змін, під час використання електронної мікроскопії науковець виявив внутрішньоклітинне набухання, накопичення глікогену та ліпідів, а також зміни в структурі саркоплазматичного ретикулула та мітохондрій. При гістологічному дослідженні виявлено фіброз різного ступеня, плямисті ділянки ендокардіального фіброеластозу, інтрамуральні згустки крові та вогнищеві скупчення набряклих клітин як в епікарді, так і в ендокарді. Крім того, були значні варіації розміру міофібрил, і вони показали відносне зменшення кількості смугастості, на додаток до набряку, вакуолізації та гіалінізації. Клітинні ядра були більшими за норму, морфологічно їх важко визначити, і вони іноді виявляли гіперпигментацію. Автори підкреслили наявність великого внутрішньоклітинного накопичення нейтральних ліпідів, головним чином у вигляді дрібних цитоплазматичних крапель [34-35].

У подальших дослідженнях з використанням електронної мікроскопії дослідники виявили гістологічні ознаки, які можна було б накласти на ті, що були виявлені в серцях, які перенесли гіпоксію або ішемію. Як і саркоплазматичний ретикулум, мітохондрії були набрякли або був присутній набряк, зі змінами гребеня та внутрішньомітохондріальними включеннями, що вказують на дегенеративні процеси. Більше того, міофібрили демонстрували прогресивно спотворену структуру, в результаті чого утворилася однорідна маса [36].

Алкогольна кардіоміопатія (АКМП) є найбільш розповсюдженою формою пошкодження

серця, викликаного етанолом. Дана патологія викликає прогресуюче зниження скоротливої функції міокарда і дилатацію камер серця, що призводить до серцевої недостатності (СН) та аритмії. АКМП є наслідком надмірного вживання алкоголю протягом тривалого періоду часу і часто супроводжується порушенням скоротливої здатності та функціональних показників роботи серця, таких як артеріальний тиск, серцевий викид та інші. Етанол спричинює апоптоз і некроз кардіоміоцитів (КМЦ), при цьому механізми відновлення серцевої тканини включають у себе гіпертрофію та інтерстиційний фіброз. Хронічна дія алкоголю направлена на порушення функції саркомера та зміни у складі клітинних мембран, рецепторів, іонних каналів, внутрішньоклітинних перехідних Ca²⁺ процесів і структурних білків [37,38].

Ремоделювання серця є компенсаторним механізмом вищенаведених порушень у відповідь на різні агресивні чинники. КМЦ відносно стійкі до токсичної дії етанолу завдяки даному механізму, що здатний мінімізувати або відновлювати пошкодження клітин, спричинене етанолом [37,38]. Структурно гіпертрофія міоцитів спостерігається на ранніх стадіях. Поступово розвивається міоцитоліз, порушуючи скоротливу систему саркомерів. У шлуночках спостерігається гіпертрофія стінок і компенсаторне розширення. Серцевий викид прогресивно знижується в залежності від загальної дози випитого алкоголю за весь період життя [39].

Макроскопічні зміни характеризуються розширенням усіх порожнин серця при нерівномірній гіпертрофії міокарда. Дилатація прогресує на фоні посилення СН. Візуально присутнє масивне субепікардіальне скупчення жирової тканини. Дана жирова дистрофія може надавати міокарду жовтуватий відтінок. Важливим є те, що вінцеві артерії зазвичай є інтактними або з помірним атеросклеротичним ураженням. Після апоптозу або некрозу міоцитів серце намагається відновити пошкоджені тканини, але регенеративна здатність серця стає низькою внаслідок агресивного пошкодження етанолом і розвиває неefективні механізми відновлення, такі як прогресуючий фіброз та компенсаторну гіпертрофію волокон і ядер решти міоцитів [37-39].

Фактично, сам етанол зменшує здатність до регенерації міоцитів і посилює фіброгенний процес. Субендокардіальний та інтерстиціальний фіброз прогресуюче з'являються в зазвичай на запущених стадіях [40,41]. Більше 30% шлуночкової фракції міоцитів може бути замінено фіброзною тканиною, таким чином зменшуючи еластичність і скоротливу здатність серця [41,42].

Гістологічні прояви АКМП включають вакуолізацію та дрібнокрапельну жирову дистрофію саркоплазми більшості КМЦ. Також відзначається позаклітинне ожиріння у стромі міокарда

і навколо інтрамуральних судин. Спостерігається поєднання гіпертрофії та атрофії КМЦ. Вміст ліпофусцину підвищений, зерна пігменту розповсюджуються від полюсів по всій саркоплазмі. В міокарді можуть зустрічатись невеликі округлі клітинні скупчення, сформовані як реакція на пошкодження. Міофібрили розміщені хаотично. Додатковими ознаками є зміна форми ядер КМЦ, навколо яких з'являється прозора перинуклеарна зона, різка дилатація повнокровних судин, збільшення простору між КМЦ і капілярами. Нерідко спостерігається потовщення окремих ділянок ендокарду за типом фіброеластозу, виражений інтерстиційний та периваскулярний фіброз усього міокарда. При АКМП сполучна тканина локалізується переважно у внутрішній третині міокарда. Деякі автори відмічають наявність вогнищевої лімфогістіоцитарної інфільтрації міокарда з примісю плазматичних клітин і еозинофілів, а також ознаки алергічного ураження судин [42].

Електронна мікроскопія дозволяє зафіксувати порушення орієнтації і лізис міофібрил, гіперплазію апарата Гольджі, кістозне розширення саркоплазматичного ретикулума і Т-системи, ознаки некрозу деяких КМЦ, появу крупних вакуоль, які містять глікоген і залишки зруйнованих органел. Вражає реорганізація мітохондрій – органел-мішеней етанолу. На ранніх стадіях відбувається просторова реорганізація мітохондріального ретикулуму: міжмітохондріальні контакти зникають і мітохондрії утворюють окремі кластери, рівномірно розподілені за міоцитами. На пізніх стадіях відбуваються незворотні деструктивні зміни ультраструктури мітохондрій – з'являються гігантські, розділені мембраною органели. Усередині мітохондрій накопичуються безліч ліпофусцинових гранул, формуються міжмітохондріальні контакти, утворені з'єднанням зовнішніх і внутрішніх мембран сусідніх клітин. Загалом, популяції мітохондрій у КМЦ властива гетерогенність [42-43].

При гістохімічних дослідженнях відзначається скупчення нейтральних ліпідів у м'язових волокнах. Вміст дегідрогеназ та оксидаз зменшений.

Алкоголь може призвести до надлишкового утворення вільних радикалів і окисного стресу через щонайменше три механізми: метаболізм етанолу до ацетальдегіду та етилових ефірів; вплив на антиоксидантні білки та ферменти; і активація або зміна нейрогормональних систем, таких як симпатична нервова система або ренін-ангіотензин-альдостеронова система [43]. Серцеві міоцити є збудливими клітинами зі складними сигнальними структурами, що високочутливі до окисного стресу. З часом вживання алкоголю безпосередньо погіршує функцію міокарда, порушуючи гомеостаз кальцію, функцію мітохондрій, а також структуру та функцію скоротливих білків. Відбувається апоптоз і некроз міоцитів.

Існує низька швидкість регенерації після загибелі КМц, механізми відновлення включають гіпертрофію клітин, що залишилися. Однак знижені рівні міофібрилярних білків у поєднанні з експресією різних ізоформ міозину призводять до пригнічення скоротливої функції [44]. Іншим потенційним поясненням цього може бути те, що етанол зменшує специфічний клітинний вміст актину та міозину в серцевих міоцитах. Це зниження цитоскелетних і скорочувальних білків може безпосередньо сприяти морфологічним аномаліям і пригніченню функції шлуночків. Підвищений внутрішньоклітинний рівень Ca^{2+} в міоцитах вказує на потенційне перевантаження Ca^{2+} або підвищення регуляції сарколемальних Ca^{2+} каналів і схильність до розвитку кардіоміопатії. Зміни в кінцевому підсумку призводять до дилатації та збільшення маси лівого шлуночка, його витончення та дисфункції. Генетичні варіанти певних білків/ферментів, мінливість у харчуванні, етнічні та статеві відмінності також можуть впливати на виникнення АКМП [43-45].

Загалом, підвищення маркерів окисного стресу і апоптоз разом з мітохондріальною дисфункцією включає первинні процеси, причетні до етіології АКМП [46].

Вплив алкоголю на структуру мітохондрій серця було встановлено ранніми роботами, які продемонстрували, що алкоголь викликає збільшення мітохондрій та дегенерацію їх внутрішніх мембранних складок. Потенціал мітохондріальної мембрани або рання деполяризація мембрани використовується як індикатор мітохондріальної дисфункції. В дослідженнях науковців на етапі культивування КМЦ зі спирту мембранний потенціал був зменшений і відсоток деполяризованих мітохондрій було збільшено [47-49]. Зниження активності ферментів, вмісту білків у циклі трикарбонових кислот та електронно-транспортного ланцюга вказують на згубний вплив алкоголю на функції мітохондрій. Було показано, що алкоголь знижує індекс мітохондріального респіраторного контролю, що передбачає роз'єднання окислення фосфорильовання [50].

Нещодавно опубліковані дослідження підкреслюють негативний вплив алкоголю на мітохондрії та пов'язані з ним процеси у серці. Алкоголь зменшує мембрану мітохондрій, потенціал дихання та комплексну активність разом з індуцією пошкодження ДНК. Метаболізм алкоголю через вироблення ацетальдегіду також сприяє цим ефектам. В даний час провідна роль віддається не самому етанолу, а його метаболіту – ацетальдегіду. Основний механізм дії ацетальдегіду полягає у зв'язуванні його з каталітичними центрами ферментів та порушенні метаболізму клітин. Показано, що етанол пригнічує синтез білка в КМЦ тільки в летальних концентраціях, у той час як навіть низькі концентрації ацетальдегіду значно пригнічують його. Крім того, ацета-

льдегід опосередковано має позитивний хронотропний ефект на КМЦ. Скоріш за все він забезпечується за рахунок підвищення вивільнення норадреналіну із симпатичних нервових волокон [51].

Молекула етанолу має невеликий розмір і є високореактивною, з великою кількістю клітинних мішеней. Крім того, етанол має широку дифузію через потенціал для розподілу через біологічні мембрани, досягаючи цілей не тільки в мембранних рецепторах і каналах, але також у внутрішньоклітинних частинках і в тому ж ядерному компартменті [52]. Це викликає різноманітні ефекти, оскільки етанол може впливати на понад 14 різних ділянок у міоциті [53]. Таким чином, етанол впливає на склад і проникність плазматичної мембрани, порушуючи механізми передачі сигналів і активуючи апоптоз, а також порушуючи активність Ca^{2+} -каналів L-типу. Структура цитоскелета міоцитів, комунікація каналів коннексину та десмосомні контакти зазнають впливу етанолу, що спричиняє структурну нестабільність клітини [54, 55].

Ацетальдегід і ацетат, що утворюються в результаті окисного метаболізму алкоголю, різними способами сприяють пошкодженню клітин і тканин. Ацетальдегід має здатність зв'язуватися з білками, такими як ферменти, мікросомальні білки та мікротрубочки. З іншого боку, більша частина ацетату, що утворюється в результаті метаболізму алкоголю, витікає з печінки в кров і в кінцевому підсумку метаболізується до CO_2 в клітинах серця, скелетних м'язів і мозку. Ацетат посилює приплив крові до печінки і пригнічує центральну нервову систему, а також впливає на різні метаболічні процеси. Було припущено, що при тривалому прийомі алкоголю мозок починає використовувати ацетат, а не глюкозу як джерело енергії, а накопичений ацетальдегід виявляє свою токсичну дію, пригнічуючи мітохондріальні реакції та функції [56].

Фактично, етанол та ацетальдегід є кардіотоксичними. Обидві молекули мають здатність знижувати структурний синтез білка і скоротливість серця, а також посилювати окислювальне та метаболічне пошкодження, що призводить до аутофагії [57]. У експериментальних дослідженнях ацетальдегід безпосередньо порушує скоротливу функцію серця, порушує зв'язок збудження і скорочення серця і сприяє окисному пошкодженню та переокисленню ліпідів [58]. Ацетальдегід виробляється в серці в меншій

кількості, ніж у печінці, а системний ацетальдегід не досягає токсичних концентрацій для серця [59]. Крім того, ацетальдегід здатний взаємодіяти з білками і виробляти білкові агенти, які мають високу реакційну здатність і можуть викликати додаткові запальні та імунологічні ураження серця [60]. Таким чином, через свою багаторазову дію, ацетальдегід може впливати на патогенез АКМП на додаток до самого ефекту етанолу.

Висновки

Згубний вплив алкоголю на плід, що призводить до хронічної інвалідності, слід визнати та вирішувати як глобальну проблему громадського здоров'я. Зростання захворюваності та поширеності FASD із загрозливими темпами є проблемою громадського здоров'я, яка вимагає стратегічних та своєчасних заходів як для вагітних, так і для жінок репродуктивного віку, які вживають алкоголь, а також для їхніх нащадків, які можуть піддаватися ризику. Профілактичні ініціативи, спрямовані на скорочення вживання алкоголю до та під час вагітності, слід впроваджувати у всьому світі.

Необхідно визнати, що FASD не обмежується лише неблагополучними групами, а скоріше, що це може відбуватися в усьому суспільстві, незалежно від соціально-економічного статусу, освіти чи етнічної приналежності. Тому необхідно докладати зусиль для кращого інформування населення (дорослих жінок і чоловіків, дітей та підлітків) про ризики вживання алкоголю (особливо пияцтва та частого вживання алкоголю) під час вагітності.

Перспективи подальших розробок

Підводячи підсумок, можна сказати, що негативні наслідки впливу алкоголю на плід можна запобігти. Найефективнішим заходом є повне утримання від вживання будь-якого виду алкоголю протягом всієї вагітності та під час спроби завагітніти. Усі країни повинні впроваджувати ефективні та економічно ефективні варіанти політики щодо населення, які спрямовані на скорочення вживання алкоголю серед населення, що в кінцевому підсумку зменшить захворюваність на FASD та інші негативні наслідки для здоров'я дітей та їх матерів.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Slade T, Chapman C, Swift W, Keyes K, Tonks Z, Teesson M. Birth cohort trends in the global epidemiology of alcohol use and alcohol-

related harms in men and women: Systematic review and metaregression. *BMJ Open*. 2016;6:e011827.

2. Denny CH, Acero CS, Terplan M, Kim SY.

Trends in alcohol use among pregnant women in the USA. *Am. J. Prev. Med.* 2020;59:768–769.

3. Geels LM, Vink JM, van Beek JHDA, Bartel Willemsen, Gs M, Boomsma DI. Increases in alcohol consumption in women and elderly groups: Evidence from an epidemiological study. *BMC Public Health.* 2013;13: 207.

4. World Health Organization. *Global Status Report on Alcohol and Health.* World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018.

5. Manthey J, Shield KD, Rylett M, Hasan OSM, Probst C, Rehm J. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: A modelling study. *Lancet.* 2019;393:2493–2502.

6. NANOS Research. *COVID-19 and Increased Alcohol Consumption: Canadian Centre on Substance Use and Addiction. NANOS Poll Summary Report.* 2020;1(2):35

7. Naughton F, Ward E, Khondoker M, Belderson P, Marie Minihane A, Dainty J, Hanson S, Holland R, Brown T, Notley C. Health behaviour change during the UK COVID-19 lockdown: Findings from the first wave of the C-19 health behaviour and well-being daily tracker study. *Br. J. Health Psychol.* 2021;26:624–643.

8. Pollard MS, Tucker JS, Green JHD. Changes in adult alcohol use and consequences during the COVID-19 pandemic in the US. *JAMA Netw.* 2020;3:e2022942.

9. Sher J. Fetal alcohol spectrum disorders: Preventing collateral damage from COVID-19. *Lancet Public Health.* 2020;5:e424.

10. Smith CL, Waters SF, Spellacy D, Burduli E, Brooks O, Carty CL, Ranjo S, McPherson S, Barbosa-Leiker C. Substance use and mental health in pregnant women during the COVID-19 pandemic. *J. Reprod. Infant Psychol.* 2021:1–14.

11. Kar P, Tomfohr-Madsen L, Giesbrecht G, Bagshawe M, Lebel C. Alcohol and substance use in pregnancy during the COVID-19 pandemic. *Drug Alcohol Depend.* 2021;225:108760.

12. Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Global prevalence of alcohol use and binge drinking during pregnancy, and fetal alcohol spectrum disorder. *Biochem. Cell Biol.* 2018;96:237–240.

13. Underwood MA, Gilbert WM, Sherman MP. Amniotic fluid: Not just fetal urine anymore. *J. Perinatol.* 2005;25:341–348.

14. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am. J. Epidemiol.* 2002;155:305–312.

15. Henriksen TB, Hjollund NH, Jensen TK, Bonde JP, Andersson AM, Kolstad H, Ernst E, Giwercman A, Skakkebaek NE, Olsen J. Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion. *Am. J. Epidemiol.* 2004;160:661–667.

16. Albertsen K, Andersen AMN, Olsen J, Grønbaek M. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159:155–161.

17. Kesmodel U, Olsen SF, Secher NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology.* 2000;2:512–518.

18. Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW, Malini S, Rehm J. Dose–response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)—A systematic review and meta-analyses. *BJOG Int.J. Obstet. Gynaecol.* 2011;118:1411–1421.

19. Yang Q, Witkiewicz BB, Olney RS, Liu Y, Davis M, Khoury MJ, Correa A, Erickson JD. A case-control study of maternal alcohol consumption and intrauterine growth retardation. *Ann. Epidemiol.* 2001;11:497–503.

20. O’Callaghan FV, O’Callaghan M, Najman JM, Williams GM, Bor W. Maternal alcohol consumption during pregnancy and physical outcomes up to 5 years of age: A longitudinal study. *Early Hum. Dev.* 2003;71:137–148.

21. Stratton KR, Howe CJ, Battaglia FC. *Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention, and Treatment.* National Academy Press: Washington, DC, USA. 1996.

22. Hannigan JH, Abel EL. Animal models of fetal alcohol syndrome. In *Alcohol, Pregnancy and the Developing Child.* Cambridge University Press. 1996:77–102.

23. Popova S, Lange S, Shield K, Mihic A, Chudley AE, Mukherjee RAS, Bekmuradov D, Rehm J. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:978–987.

24. Jégou S, El Ghazi F, de Lendeu PK, Marret S, Laudenbach V, Uguen A, Marcorelles P, Roy V, Laquerrière A, Gonzalez BJ. Prenatal alcohol exposure affects vasculature development in the neonatal brain. *Ann. Neurol.* 2012;72:952–960.

25. Cartwright MM, Smith SM. Increased cell death and reduced neural crest cell numbers in ethanol-exposed Embryos: Partial basis for the fetal alcohol syndrome phenotype. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1995;19:378–386.

26. Vangipuram SD, Grever WE, Parker GC, Lyman WD. Ethanol increases fetal human neurosphere size and alters adhesion molecule gene expression. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008;32:339–347.

27. Pruett D, Waterman EH, Caughey AB. Fetal alcohol exposure: consequences, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68:62–69.

28. Zhou FC, Zhao Q, Liu Y, Goodlett CR, Liang T, McClintick JN. Alteration of gene expression by alcohol exposure at early neurulation. *BMC Genomics.* 2011;12(1):124.

29. Vallés S, Pitarich J, Renau-Piqueras J,

- Guerri C. Ethanol exposure affects glial fibrillary acidic protein gene expression and transcription during rat brain development. *J Neurochem*. 2002;69(6):2484–2493.
30. Liesi P. Ethanol-exposed central neurons fail to migrate and undergo apoptosis. *J Neurosci Res*. 2020;48(5):439–448.
31. GÓMEZ-ROIG, Dolores M. Environmental exposure during pregnancy: influence on prenatal development and early life: a comprehensive review. *Fetal diagnosis and therapy*. 2021;48(4):245–257.
32. Kim AS, Miller EJ, Young LH. AMP-activated protein kinase: a core signalling pathway in the heart. *Acta Physiol Oxf Engl*. 2009;196(1):37–53.
33. CONLON Steven. Teratogenic Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Cardiac Innervation. *Pediatrics*. 2021;3(147):368–369.
34. Rubin E. Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscle. *N Engl J Med*. 1979;301:28–33.
35. GUZZO-MERELLO, Gonzalo. Alcoholic cardiomyopathy. *World journal of cardiology*. 2014;6(8):771.
36. Hibbs RG, Ferrans VJ, Black WC, Weilbaeher DG, Burch GE. Alcoholic cardiomyopathy; an electron microscopic study. *Am Heart J*. 1965;69:766–779.
37. Rodrigues P, Santos-Ribeiro S, Teodoro T, Gomes FV, Leal I, Reis JP, Goff DC, Gonçalves A, Lima JAC. Association Between Alcohol Intake and Cardiac Remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;72:1452–1462.
38. Iacovoni A, De Maria R, Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Med*. 2010;11:884–892.
39. Li X, Nie Y, Lian H, Hu S. Histopathologic features of alcoholic cardiomyopathy compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Go Med*. 2018;97:e12259.
40. Urbano-Márquez A, Fernández-Solà J. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. *Muscle Nerve*. 2004;30:689–707.
41. Guzzo-Merello G, Segovia J, Domínguez F, Cobo-Marcos M, Gómez-Bueno M, Avellana P, Millán I, Alonso-Pulpón L, García-Pavía P. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2015;3:78–86
42. Fernández-Solà J. The effects of ethanol on the heart: alcoholic cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020;12(2):572.
43. Piano MR. Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res*. 2017;38:219–241.
44. Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, Sestito L, Antonelli M, d'Angelo C. Alcoholic cardiomyopathy: what is known and what is not known. *Eur J Intern Med*. 2017;43:1–5.
45. DAY Ed RUDD, James HF. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*. 2019;114(9):1670–1678.
46. Steiner, Jennifer L, Lang Charles H. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2017;S1357272517301450–. doi:10.1016/j.biocel.2017.06.009
47. Laurent D, Mathew JE, Mitry M, Taft M, Force A, Edwards JG. Chronic ethanol consumption increases myocardial mitochondrial DNA mutations: a potential contribution by mitochondrial topoisomerases. *Alcohol Alcohol*. 2014;49(4):381–389. doi: 10.1093/alcalc/agu029. PubMed PMID: 24852753; PubMed Central PMCID: PMC4060737.
48. Wang Y, Li Z, Zhang Y, Yang W, Sun J, Shan L. Targeting Pin1 Protects Mouse Cardiomyocytes from High-Dose Alcohol-Induced Apoptosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:4528906. doi: 10.1155/2016/4528906. PubMed PMID: 26697133; PubMed Central PMCID: PMC4678095.
49. Wang Y, Zhao J, Yang W, Bi Y, Chi J, Tian J. High-dose alcohol induces reactive oxygen species-mediated apoptosis via PKC- β /p66Shc in mouse primary cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;456(2):656–61. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.12.012. PubMed PMID: 25499814.
50. Segel LD, Rendig SV, Choquet Y, Chacko K, Amsterdam EA, Mason DT. Effects of chronic graded ethanol consumption on the metabolism, ultrastructure, and mechanical function of the rat heart. *Cardiovasc Res*. 1975;9(5):649–663. PubMed PMID: 127656.
51. Aberle N. Experimental Assessment of the Role of Acetaldehyde in Alcoholic Cardiomyopathy. *Biol. Proced*. 2003; 5:1–12.
52. Oliveira G, Beezer AE, Hadgraft J, Lane ME. Alcohol enhanced permeation in model membranes. Part I. Thermodynamic and kinetic analyses of membrane permeation. *Int. J. Pharm*. 2010;393:61–67. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.03.062.
53. Fernández-Solà J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat. Rev. Cardiol*. 2015;12:576–587. doi: 10.1038/nrcardio.2015.91.
54. Noritake K, Aki T, Funakoshi T, Unuma K, Uemura K. Direct Exposure to Ethanol Disrupts Junctional Cell-Cell Contact and Hippo-YAP Signaling in HL-1 Murine Atrial Cardiomyocytes. *PLoS ONE*. 2015;10:e0136952. doi: 10.1371/journal.pone.0136952.
55. Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020;12(2), 572. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>
56. Agarwal DP. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *Pathol. Biol*. 2001;49:703–709.
57. Ren J, Wold LE. Mechanisms of alcoholic

heart disease. Adv. Cardiovasc. Dis. 2008;2:497–506.

58. Aberle NS, Ren J. Experimental Assessment of the Role of Acetaldehyde in Alcoholic Cardiomyopathy. Biol. Proced. 2003;5:1–12.

59. Oba T, Maeno Y, Ishida K. Differential

contribution of clinical amounts of acetaldehyde to skeletal and cardiac muscle dysfunction in alcoholic myopathy. Curr. Pharm Des. 2005;11:791–800.

60. Leibing E, Meyer T. Enzymes and signal pathways in the pathogenesis of alcoholic cardiomyopathy. Herz. 2016;41:478–483.

Черкас О.А., Марченко Д.Г. Етанол-залежна індукція ультраструктурних змін міокарда.

РЕФЕРАТ. Актуальність. З моменту його появи алкоголь використовувався протягом усієї історії в суспільстві, для ритуалів, поклоніння, а також через його терапевтичні, антибактеріальні та знеболюючі властивості. У помірних кількостях споживання алкоголю, як правило, вважаються клінічно корисними. З іншого боку, було визнано, що надмірне вживання алкоголю як чоловіками, так і жінками, особливо під час вагітності чи грудного вигодовування, має досить багато негативних наслідків. Алкоголь є тераптогенним фактором, пренатальний вплив якого може негативно вплинути на плід, а при хронічному вживанні привести до багатьох захворювань серцево-судинної системи. Глобальні тенденції збільшення вживання алкоголю жінками дітородного віку пов'язані з економічним розвитком країн, зміною гендерних ролей, збільшенням доступності алкоголю, тиском з боку суспільства і соціальним схваленням його вживання. Оскільки частота серцевих аномалій, спричинених алкоголем, є вищою, ніж вважалося раніше, стає все більш важливим з'ясувати механізми, які стоять за ними. **Мета:** дослідити якісні зміни серцевої тканини та механізми їх виникнення, які зумовлені пренатальною, постнатальною дією етанолу, а також провести зв'язок між вживанням алкоголю під час вагітності та виникненням фетального алкогольного синдрому у потомства, шляхом бібліографічного аналізу літератури. **Методи.** Бібліографічний аналіз базується на опублікованих закордонних статтях, книгах, навчальних посібниках, монографіях, авторефератах дисертацій. Пошуковий період охоплення – з 2012 по 2022 роки, але до огляду включені деякі дані більш ранніх публікацій, оскільки ці літературні джерела мають вагомий науковий цінність. **Результати.** Аналіз літературних джерел дозволив сформулювати чітке уявлення про макро-, мікро- та ультраструктурні зміни міокарда, які спостерігаються у потомства, народженого від алкоголізованих матерів. Досліджено, що пренатальний вплив етанолу індуктує значні зміни відносної ваги серця, товщини стінки лівого шлуночка і розмірів кардіоміоцитів. Хронічне вживання етанолу індуктує міоцитоліз, апоптоз і некроз серцевих клітин з механізмами відновлення, що призводять до гіпертрофії та інтерстиціального фіброзу. Постійний вплив алкоголю призводить до порушення функції саркомерів та змін у складі клітинних мембран, рецепторів, іонних каналів, внутрішньоклітинних перехідних Ca^{2+} процесів і структурних білків. Ремодельовання серця є компенсаторним механізмом вищенаведених порушень у відповідь на різні агресивні чинники. **Підсумок.** Зростання захворюваності та поширеності фетального алкогольного синдрому із загрозливими темпами є проблемою громадського здоров'я, яка вимагає стратегічних та своєчасних заходів як для вагітних, так і для жінок репродуктивного віку, які вживають алкоголь, а також для їхніх нащадків, які можуть піддаватися ризику. Профілактичні ініціативи, спрямовані на скорочення вживання алкоголю до та під час вагітності, слід впроваджувати у всьому світі.

Ключові слова: міокард, алкоголь, етанол, кардіоміоцит, апоптоз, фіброз, фетальний алкогольний синдром, алкогольна кардіоміопатія.

О.О. Адамович¹, З.З. Масна¹,
М.А.Л. Василів¹, Н.В. Савран²,
Н.Б. Сопнева³

¹ Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

² Львівський державний онкологічний
регіональний лікувально-діагностичний
центр

³ Львівська медична академія ім. Андрея
Крупинського







Надійшла: 03.10.2022

Прийнята: 15.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.23-28>

УДК 611.69+618.19]-055.2-053.8/9-073.75

МОЖЛИВОСТІ СКРИНІНГОВОЇ МАМОГРАФІЇ ЩОДО ВИЯВ- ЛЕННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН У МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗАХ РІЗНИХ СТРУКТУРНИХ ТИПІВ У ЖІНОК ЗРІЛОГО І ЛІТНЬОГО ВІКУ

Adamovych O.O.  , Masna Z.Z. , Vasylyv M.A.L. , Savran N.V. , Sopneva N.B.  Screening mammography possibilities regarding the detection of pathological changes in the different structural types of mammary glands in women of mature and old age.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv State Oncology Regional Treatment and Diagnostic Center, Andrey Krupinsky Lviv Medical Academy, Lviv, Ukraine.



ABSTRACT. Background. The high level of mammary gland (MG) pathology, that is observed in the world and the pronounced tendency to its growth during the last decades, makes the search for effective methods of its early diagnosis particularly relevant. Numerous described results of MG examinations using various diagnostic methods testify the significant variability and pronounced age dynamics of its structure. **The aim** was to study the frequency of manifestation of different types of mammary gland structure, as well as to clarify the possibility of visualization of pathological changes at different density of glands during screening mammographic examination in a randomized sample in women of mature and old age. **Methods.** A randomized sample of archival anonymized mammograms of 100 women (50 - mature and 50 - old) who underwent primary screening or preventive examination was processed. Examinations were performed on the Fujifilm Amulet Innovality device (Japan) in direct (SS) and medial-lateral oblique (MLO) projections. According to BI-RADS density classification, four types of mammary glands structure were distinguished: A – fibro-glandular MG tissue occupies less than 25% of the mammogram area; B – there are focus of fibro-glandular tissue 25-50% of the mammogram area; C – fibrous-glandular tissue occupies 50-75% of the mammogram area; D – fibro-glandular tissue occupies more than 75% of the mammogram area. Since the examinations were of a screening nature, their results were evaluated on the BI-RADS scale according to the degree of risk of the presence of neoplasms. **Results.** In a randomized sample of mature and elderly women, type B of the breast structure was most often manifested (42%), type D (3%) and asymmetric structure (2%) were the least common. In mature women, type C of the structure of the mammary gland is most often manifested (40%), type D is the least common (6%). In elderly women, type B is most common (46%), breast structure asymmetry is the least common (4%), type D was not found in any of the examined women. With age, the share of individuals with types A and B of the mammary gland structure, as well as cases with asymmetry of its structure, increases, while the particular share of individuals with types C and D decreases. Among elderly women, the percentage of individuals with types A and B of the mammary gland structure is higher than among women of mature age, with types C and D - lower. Cases of asymmetry of breast structure types in elderly women may indicate the asymmetric nature of the course of its age-related changes, in particular, fat involution. Category 2 (benign changes) and calcifications were found in 100% of examined individuals with type D breast structure. Among women with other types of gland structure, category 2 (benign changes), category 0 (necessary additional examination) and calcifications were most often visualized in women with type B structures of the mammary gland (76%, 43% and 79%, respectively, from the total number of examined persons with B structure type), the rarest category 2 and 0 - in women with A type of mammary structure (73% and 14%, respectively), calcifications - in women with type C structure of the gland (61%). **Conclusion.** Studying the possibilities of visualization of mammary glands of different types of structure using different methods of radiation examination will allow to optimize the diagnostic criteria of age-related and pathological changes during screening examinations of women of different age groups.



Key words: mammary gland, mammography, type of structure, mature age, old age.

Citation:

Adamovych OO, Masna ZZ, Vasyliv MAL, Savran NV, Sopneva NB. [Screening mammography possibilities regarding the detection of pathological changes in the different structural types of mammary glands in women of mature and old age]. *Morphologia*. 2022;16(3):23-8. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.23-28>

 Adamovych O.O. 0000-0001-5729-1118;  Masna Z.Z. 0000-0003-2057-7061

 Vasyliv M.A.L. 0000-0002-2107-3394;  Savran N.V. 0000-0002-9097-3329

 Sopneva N.B. 0000-0002-6640-1873

✉ adamovych.o@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Високий рівень патології молочної залози (МЗ), який фіксується у світі та виражена тенденція до його зростання впродовж останніх десятиліть роблять особливо актуальним пошук ефективних методів її ранньої діагностики [1-3]. Для об'єктивної оцінки стану МЗ сьогодні пріоритетними є променеві методи обстеження, зокрема – мамографія, УЗД та МРТ, що дозволяють діагностувати навіть незначні зміни в структурі МЗ на ранніх етапах їх розвитку та, при необхідності, вчасно і ефективно проводити їх корекцію [4-8]. Численні описані результати обстежень МЗ із застосуванням різних методів діагностики свідчать про значну варіабельність та виражену вікову динаміку її структури [3, 4]. Верифікація типу будови МЗ є важливою при візуалізації в ході діагностичного чи скринінгового огляду та має суттєве значення для вибору подальших методів обстеження.

Метою нашої роботи стало дослідження частоти маніфестації різних типів структури молочних залоз, а також з'ясування можливості візуалізації патологічних змін при різній щільності залоз в ході скринінгового мамографічного обстеження у рандомізованій вибірці жінок зрілого і літнього віку.

Матеріал і методи

Для виконання дослідження було опрацьовано рандомізовану вибірку архівних анонімованих мамограм 100 жінок (50 – зрілого і 50 – літнього віку), що проходили первинний скринінговий або профілактичний огляд у кабінеті мамографії КНП "6-та міська поліклініка м. Львова". Обстеження були виконані на апараті Fujifilm Amulet Innovality (Японія) у прямій (CC) та медіально-латеральній косій (MLO) проекціях.

Згідно класифікації щільності BI-RADS виділяли чотири типи структури молочних залоз: тип А – МЗ з переважно жировим компонентом (жирова інволюція), фіброзно-залозиста тканина займає менше 25% площі мамограми; тип В – с вогнища фіброзно-залозистої тканини, що займають 25-50% площі мамограми; тип С – неоднорідність рисунку молочної залози, інтенсив-

ність і щільність деяких окремих ділянок досить висока, фіброзно-залозиста тканина займає 50-75% площі мамограми; тип D – дуже щільні молочні залози, фіброзно-залозиста тканина займає більше 75% площі мамограми.

Оскільки огляди мали скринінговий характер, їх результати оцінювали по шкалі BI-RADS за ступенем ризику наявності новоутворів МЗ, використовуючи наступні категорії оцінки: 0 – неповне дослідження (потрібне дообстеження); 1 – негативна (новоутвору не виявлено); 2 – доброякісні зміни.

Результати та їх обговорення

За результатами опрацювання 100 мамограм жінок зрілого і літнього віку з'ясовано, що 22% обстежених МЗ мають структуру типу А, 42% – типу В, 31% – типу С, 3% – типу D, та 2% – асиметричну структуру МЗ (рис. 1-5).

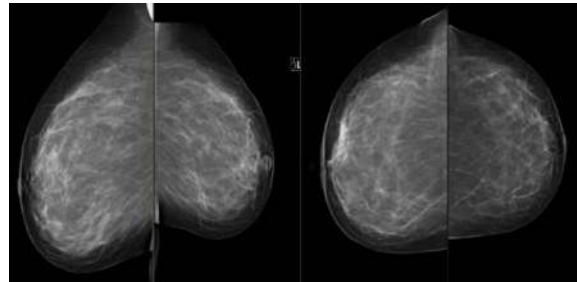


Рис. 1. Молочні залози типу А за BI-RADS. Жінка 46 р.

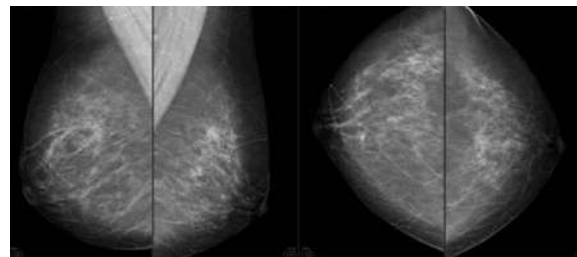


Рис. 2. Молочні залози типу В за BI-RADS. Жінка 61 р.

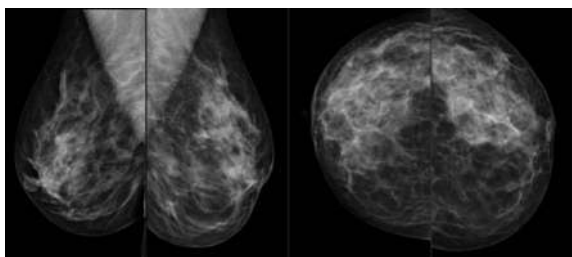


Рис. 3. Молочні залози типу С за BI-RADS. Жінка 45 р.

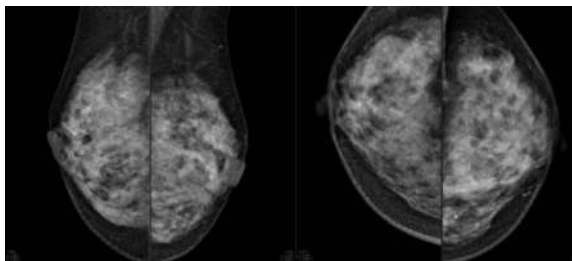


Рис. 4. Молочні залози типу D за BI-RADS. Жінка 51 р.

На мамограмах жінок зрілого віку тип А структури МЗ виявлено у 16% обстежуваних, тип В – у 38%, тип С – у 40% і тип D – у 6% (рис. 5).

На мамограмах жінок літнього віку тип А структури МЗ виявлено у 28%, тип В – у 46%, тип С – у 22% і тип D не виявлено у жодної з обстежених жінок (рис. 5). При цьому в даній віковій групі у 2 осіб (4%) виявлено асиметрію структури МЗ, в обох випадках справа тип В, зліва тип А.

Результати проведеного аналізу вікової динаміки частоти маніфестації різних типів структури молочних залоз у рандомізованій вибірці засвідчили, що серед жінок літнього віку відсоток осіб з типами структури А і В є вищим, ніж серед жінок зрілого віку, з типами С і D – нижчим (рис. 6). Серед осіб літнього віку також виявлено випадки асиметрії типів структури МЗ, яких у групі жінок зрілого віку не спостерігали. Отримані результати співпадають з даними літературних джерел і є свідченням вікових змін у структурі МЗ, зокрема – жирової інволюції [3, 4]. При цьому, виявлені нами випадки асиметрії типів структури МЗ у осіб літнього віку підтверджують можливий асиметричний характер її перебігу.

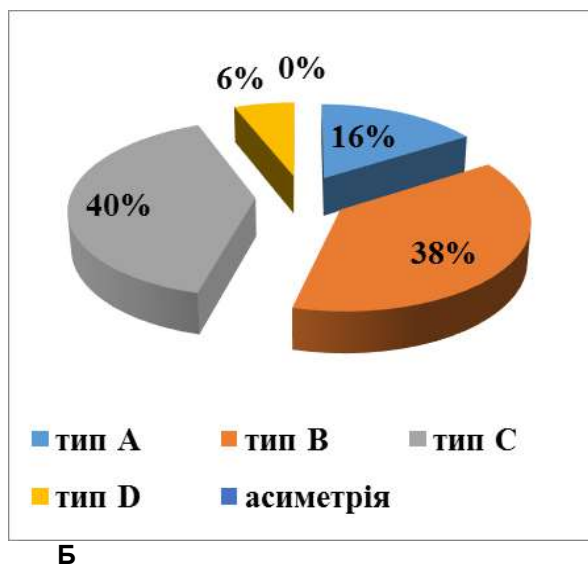
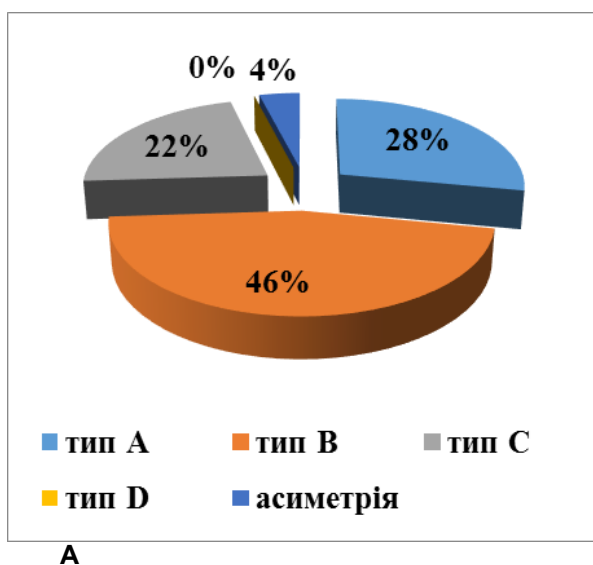


Рис. 5. Частота маніфестації різних типів структури молочних залоз за класифікацією BI-RADS у жінок А – зрілого віку; Б – літнього віку.

В ході обстеження доброякісні зміни, які відповідають категорії 2 по шкалі BI-RADS виявлено у 16 жінок з типом А структури МЗ (5 осіб зрілого віку і 11 осіб літнього віку), 32 жінок з типом В (13 осіб зрілого віку і 19 осіб літнього віку), 23 жінок з типом С (15 осіб зрілого віку і 8 осіб літнього віку) та у 3 жінок зрілого віку з типом D структури МЗ (рис. 7). Зміни, які відповідають категорії 0 по шкалі BI-RADS і потребують додаткового до обстеження із застосуванням інших методів виявлено у 28 обстежених

жінок. До цієї групи увійшли 3 жінки літнього віку з типом А структури МЗ, 7 осіб зрілого віку та 11 осіб літнього віку з типом В, 5 осіб зрілого віку та 2 особи літнього віку з типом С структури МЗ.

Проведений аналіз частоти виявлення кальцинатів у МЗ різних типів структури засвідчив, що серед 22 жінок з типом А у 7 осіб (32%) кальцинати було візуалізовано білатерально, ще у 7 осіб (32%) – у одній МЗ. Серед 42 жінок з типом В в обох МЗ кальцинати виявлено у 19

осіб (45%), в одній МЗ – у 14 осіб (33%). Серед 31 жінок з типом С у 8 осіб (26%) кальцинати виявлено білатерально, у 11 жінок (35%) – лише в одній МЗ. Кальцинати було візуалізовано в МЗ всіх 3 жінок з типом D – у 2 осіб (67%) білате-

рально, у 1 особи (33%) – з однієї сторони (рис. 7). У однієї жінки з асиметрією структури МЗ кальцинати було візуалізовано лише з боку залози більшої щільності.

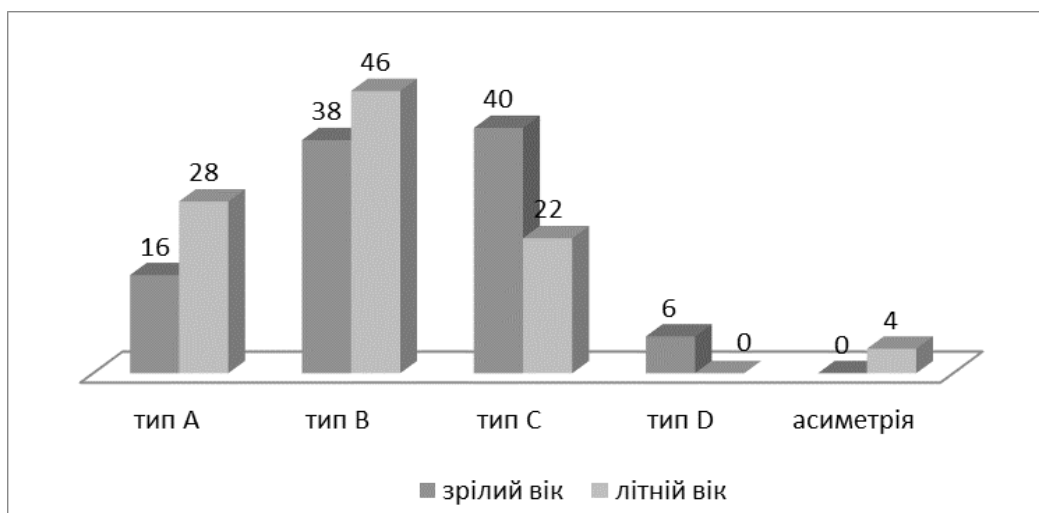


Рис. 6. Вікова динаміка частоти маніфестації різних типів структури молочних залоз за даними скринінгової мамографії (%).

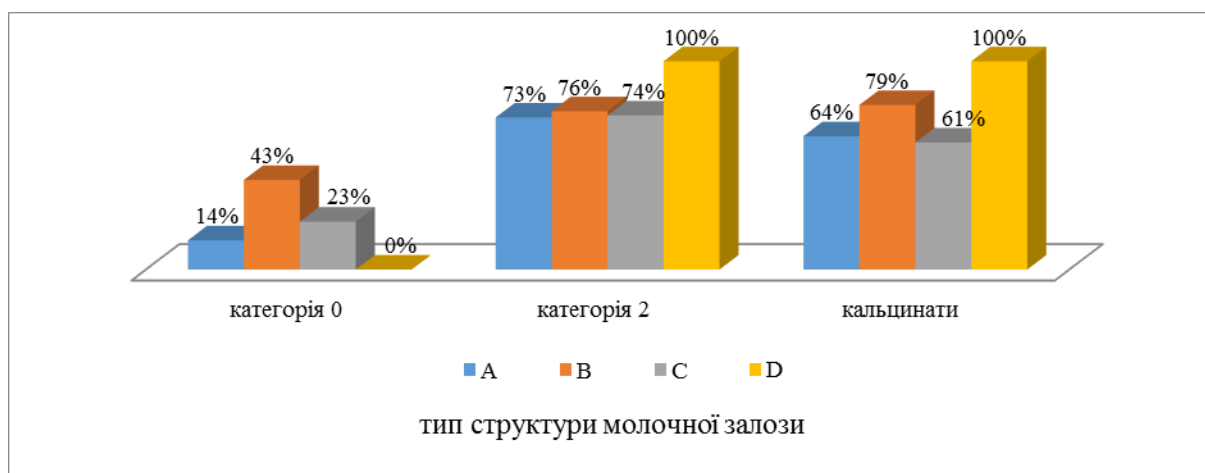


Рис. 7. Частота візуалізації категорій 0 та 2 (по шкалі BI-RADS) і виявлення кальцинатів у молочних залозах різних типів структури (за класифікацією BI-RADS) (%).

За даними сучасної наукової літератури білатеральна мамографія є сьогодні найбільш поширеним методом обстеження МЗ [2, 3, 4, 6, 8, 9]. Однак, як наголошують різні автори, рівень і достатність ступеня інформативності та достовірності результатів мамографічного обстеження значною мірою залежать від особливостей структури залози [3, 4, 6, 9]. Результати численних досліджень свідчать, що при обстеженні залоз високої щільності точність мамографії суттєво знижується, вимагаючи додаткового ультразвукового чи МРТ-дослідження [4, 6, 7, 9]. При цьому ризик розвитку онкологічних процесів МЗ у жінок з підвищеною мамографічною щільністю є у 3 рази вищим, ніж у жінок з нормальною ма-

мографічною щільністю залози. Результати проведеного нами опрацювання 100 мамограм жінок зрілого та літнього віку, що проходили скринінговий огляд та увійшли до рандомізованої вибірки підтверджують, що необхідність додаткового обстеження може виникати при дослідженні залоз різної структури. При цьому беззаперечною перевагою мамографії при обстеженні залоз, незалежно від особливостей їх будови, залишається можливість виявлення мікрокальцинатів, які окремі дослідники вважають характерною рентгенологічною ознакою онкологічної патології [4].

Висновки

1. В рандомізованій вибірці жінок зрілого

та літнього віку найчастіше маніфестовано тип В структури молочної залози (42%), найрідше – тип D (3%) та асиметричну структуру (2%).

2. У жінок зрілого віку найчастіше маніфестовано тип С структури молочної залози (40%), найрідше – тип D (6%). У жінок літнього віку найчастіше – тип В (46%), найрідше – асиметрію структури молочної залози (4%), тип D не виявлено у жодної з обстежених жінок

3. З віком зростає частка осіб з типами А і В структури молочної залози, а також випадків з асиметрією її структури, а частка осіб з типами С і D – знижується. Серед жінок літнього віку відсоток осіб з типами А і В структури молочної залози є вищим, ніж серед жінок зрілого віку, з типами С і D – нижчим. Випадки асиметрії типів структури молочної залози у осіб літнього віку можуть свідчити про асиметричний характер перебігу її вікових змін, зокрема – жирової інволюції.

4. Категорію 2 (доброякісні зміни) і кальцинати виявлено у 100% обстежених осіб з типом D структури молочної залози. Серед жінок з іншими типами структури залози категорію 2 (доброякісні зміни), категорію 0 (необхідне додаткове обстеження) та кальцинати найчастіше

візуалізовано у жінок з типом В структури молочної залози (76%, 43% і 79% відповідно від загальної кількості обстежених осіб з типом В структури), найрідше категорія 2 і 0 – у жінок з типом А структури молочної залози (73% і 14% відповідно), кальцинати – у жінок з типом С структури залози (61%).

Перспективи подальших досліджень

Вивчення можливостей візуалізації молочної залози різних типів структури із застосуванням різних методів променевого обстеження дозволить оптимізувати діагностичні критерії вікових та патологічних змін при скринінгових оглядах жінок різних вікових груп.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках комплексної науково-дослідної роботи «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, під впливом опіоїдів, харчових добавок, реконструктивної хірургії та ожиріння (номер державної реєстрації 0120U002129).

Літературні джерела References

1. World Health Organization. (n.d.). Breast cancer now most common form of cancer: Who taking action. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action> Warner E. Screening of breast cancer. N. Engl. J. Med., 365;2011:1025–1032.

2. Armstrong K, Moye E, Williams S. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. Ann. Intern. Med. 2007;146:516–526.

3. Gromova AM, Lyakhovska Tyu, Dobrovol'ska LM, Gromova OL, Baklanova OL. [Early diagnosis and prevention of benign breast diseases in obstetrician-gynecologist practice]. The world of medicine and biology. 2012;3:76-80. Ukrainian

4. Volos LI, Masna ZZ, Vasylov MAL. [Bilateral synchronous and metachronous breast cancer: features of topography, etiology, pathogenesis, risk factors, diagnosis and prognosis]. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports. 2022;7(4 (38)):6-

18. Ukrainian

5. Zhi H, Ou B, Luo BM, Feng X, Wen YL, Yang HY. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. J Ultrasound Med. 2007;26(6):807-15. PMID: 17526612. doi: 10.7863/jum.2007.26.6.807

6. Bevers TB. Ultrasound for the screening of breast cancer. Curr. Oncol. Rep. 2008;10:527–528.

7. Lu W, Schaapveld M, Jansen L, Bagherzadegan E, Sahinovic MM, Baas PC. The value of surveillance mammography of the contralateral breast in patients with a history of breast cancer. Eur J Cancer. 2009;45(17):3000-7. PMID: 19744851. doi: 10.1016/j.ejca.2009.08.007

8. Dubinina VG, Chetverikov SG, Zavoloka OV, Lukyanchuk OV, Morozyuk OM. [Optimization of the algorithm for the diagnosis of benign breast neoplasms]. Surgery of Ukraine. 2013;4(48):89-92. Ukrainian.

Адамович О.О., Масна З.З., Василів М.А.Л., Савран Н.В., Сопнєва Н.Б. Можливості скринінгової мамографії щодо виявлення патологічних змін у молочних залозах різних структурних типів у жінок зрілого і літнього віку.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Високий рівень патології молочної залози (МЗ), який фіксується у світі та виражена тенденція до його зростання впродовж останніх десятиліть роблять особливо актуальним

пошук ефективних методів її ранньої діагностики. Численні описані результати обстежень МЗ із застосуванням різних методів діагностики свідчать про значну варіабельність та виражену вікову динаміку її структури. **Мета:** дослідження частоти маніфестації різних типів структури молочних залоз, а також з'ясування можливості візуалізації патологічних змін при різній щільності залоз в ході скринінгового мамографічного обстеження у рандомізованій вибірці жінок зрілого і літнього віку. **Методи.** Опрацьовано рандомізовану вибірку архівних анонімізованих мамограми 100 жінок (50 – зрілого і 50 – літнього віку), що проходили первинний скринінговий або профілактичний огляд. Обстеження виконані на апараті Fujifilm Amulet Innovality (Японія) у прямій (CC) та медіально-латеральній косій (MLO) проекціях. Згідно класифікації щільності BI-RADS виділяли чотири типи структури молочних залоз: А – фіброзно-залозиста МЗ тканина займає менше 25% площі мамограми; В – є вогнища фіброзно-залозистої тканини 25-50% площі мамограми; С – фіброзно-залозиста тканина займає 50-75% площі мамограми; D – фіброзно-залозиста тканина займає більше 75% площі мамограми. Оскільки огляди мали скринінговий характер, їх результати оцінювали по шкалі BI-RADS за ступенем ризику наявності новоутворів: 0 – неповне дослідження (потрібне дообстеження); 1 – негативна (новоутвору не виявлено); 2 – доброякісні зміни. **Результати.** В рандомізованій вибірці жінок зрілого та літнього віку найчастіше маніфестовано тип В структури молочної залози (42%), найрідше – тип D (3%) та асиметричну структуру (2%). У жінок зрілого віку найчастіше маніфестовано тип С структури молочної залози (40%), найрідше – тип D (6%). У жінок літнього віку найчастіше – тип В (46%), найрідше – асиметрію структури молочної залози (4%), тип D не виявлено у жодної з обстежених жінок. З віком зростає частка осіб з типами А і В структури молочної залози, а також випадків з асиметрією її структури, а частка осіб з типами С і D – знижується. Серед жінок літнього віку відсоток осіб з типами А і В структури молочної залози є вищим, ніж серед жінок зрілого віку, з типами С і D – нижчим. Випадки асиметрії типів структури молочної залози у осіб літнього віку можуть свідчити про асиметричний характер перебігу її вікових змін, зокрема – жирової інволюції. Категорію 2 (доброякісні зміни) і кальцинати виявлено у 100% обстежених осіб з типом D структури молочної залози. Серед жінок з іншими типами структури залози категорію 2 (доброякісні зміни), категорію 0 (необхідне додаткове обстеження) та кальцинати найчастіше візуалізовано у жінок з типом В структури молочної залози (76%, 43% і 79% відповідно від загальної кількості обстежених осіб з типом В структури), найрідше категорія 2 і 0 – у жінок з типом А структури молочної залози (73% і 14% відповідно), кальцинати – у жінок з типом С структури залози (61%). **Підсумок.** Вивчення можливостей візуалізації молочних залоз різних типів структури із застосуванням різних методів променевого обстеження дозволить оптимізувати діагностичні критерії вікових та патологічних змін при скринінгових оглядах жінок різних вікових груп.

Ключові слова: молочна залоза, мамографія, тип структури, зрілий вік, літній вік.

С.А. Денисенко
Г.І. Губіна-Вакулик
Т.В. Горбач
В.С. Гойдіна

Харківський національний ме-
дичний університет, Харків,
Україна





Надійшла: 24.09.2022

Прийнята: 15.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.29-34>

УДК: 57.084:591.461.2-001.2:537.531

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИ- ВОСТІ НИРОК ЩУРІВ, ЩО ВНУТРІ- ШНЬОУТРОБНО ЗАЗНАЛИ ВПЛИВ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ЕЛЕКТРО- МАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ САНТИМЕТРОВОГО ДІАПАЗОНУ

Denysenko S.A.  ✉, Gubina-Vakulyck G.I. , Gorbach T.V. , Hoidina V.S.  Morphofunctional features of the kidneys of rats exposed to low-intensity electromagnetic radiation in the centimeter range in utero. Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.


ABSTRACT. Background. There are serious disputes about possible damaging effects that radiofrequency electromagnetic radiation (EMR) has on various organs and cells of living organisms. The **purpose** of the study was to use the results of a histological study of kidney tissue, as well as metabolic indicators of blood serum and kidney tissue of young mature rats exposed to low-intensity EMR in the centimeter range, indicative of necrosis and apoptosis, to identify the possible role of intrauterine factor in postnatal ontogenesis. **Methods.** In an experimental study on white rats, the effect of EMR before pregnancy and during the bearing of the offspring was simulated. In experimental animals exposed to EMF during intrauterine development, a morphological study of kidney tissue and biochemical parameters in blood serum (LDH activity and sFAS-ligand content) and the level of caspase-3 in kidney tissue was performed. **Results.** All three indicators notice a significantly increased level of destructive processes in the body in general and in the kidney tissue in particular. Histological signs of glomerular inflammation, atrophy and sclerosis (chronic latent glomerulonephritis) were found in the kidneys of young animals exposed to electromagnetic radiation in utero. **Conclusion.** This condition is probably related to the general weakness of intracellular regenerative processes in the kidneys and other organs. An assumption is made about the presence of an increased endogenous burden of blood purification during the disposal of the products of cell death in various tissues, as well as with probably reduced capabilities of phagocytes. The juxtaglomerular complex is morphofunctionally more active, and the tubular epithelium wears out quickly.

Key words: electromagnetic radiation, intrauterine influence, rats, kidneys, blood serum.


Citation:

Denysenko SA, Gubina-Vakulyck GI, Gorbach TV, Hoidina VS. [Morphofunctional features of the kidneys of rats exposed to low-intensity electromagnetic radiation in the centimeter range in utero]. Morphologia. 2022;16(3):29-34. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.29-34>

 Denysenko S.A. 0000-0002-8457-4436

 Gubina-Vakulyck G.I. 0000-0003-3816-8530

 Gorbach T.V. 0000-0003-4819-7220

 Hoidina V.S. 0000-0002-7062-2003

✉ Svet.Deni@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Людина живе серед електромагнітних полів (ЕМП) природного і техногенного походження. І якщо до природних ЕМП людський організм пристосувався в процесі еволюції, то загальне посилення електромагнітного випромінювання (ЕМВ) у багатьох сферах діяльності людини призводить до зміни біохімічних та фізіологічних параметрів в організмі [1-3]. Внутрішньоутроб-

ний розвиток організму характеризується високою чутливістю до дії факторів зовнішнього середовища, таких як стрес, токсичні речовини та інші, які можуть мати несприятливу дію на плід, що формується, а також певним чином проявлятися в подальшому онтогенезі [4,5]. На сучасному етапі низькоінтенсивне ЕМВ оточує людину в побуті та на виробництві: комп'ютери, телефони, побутові електроприлади, базові станції стільни-

кового зв'язку та багато іншого. Глобальний вплив техногенного ЕМВ на людину постійно збільшується, що свідчить про актуальність для вивчення його впливу в період внутрішньоутробного розвитку плода та для подальшого онтогенезу. У раніше опублікованих працях нашого авторства [6,7], було показано, що у щурів, що пренатально зазнали впливу низькоінтенсивного ЕМВ, у дорослому періоді онтогенезу формується поліендокринний синдром: гіперкортикостеронемія у обох статей, у самок знижено вміст естрадіолу та тестостерону, а у самців підвищена концентрація тестостерону, адреналіну та норадреналіну. Тобто у нащадків, що досягли статевозрілого віку, епігенетично сформувалася гормональна картина, що свідчить про адаптаційний процес до життя в умовах дії ЕМВ. Оскільки нирки також обов'язково беруть участь у загальному адаптаційному процесі, а кількість випадків захворювання нирок у населення багатьох країн, особливо економічно розвинених, з кожним роком збільшується [8,9,10], ми вважали за необхідне оцінити деякі метаболічні показники тканини нирок, показники крові, що характеризують рівень ендогенного навантаження на нирки, та морфофункціональні зміни нирок у дорослих нащадків експериментальних тварин, які під час виношування потомства зазнавали впливу ЕМВ.

Мета дослідження – використовуючи результати гістологічного дослідження тканини нирок, а також індикаторні для некрозу та апоптозу метаболічні показники сироватки крові та тканини нирок молодих статевозрілих щурів, що внутрішньоутробно зазнали вплив низькоінтенсивного ЕМВ сантиметрового діапазону, виявити можливу роль внутрішньоутробної дії ЕМВ, як фактору ризику формування патології нирок в постнатальному онтогенезі.

Матеріали та методи

В експериментальному дослідженні на білих безпородних щурах змодельований вплив ЕМВ до вагітності та під час виношування потомства. Дорослі самки - матері тварин Дгр. - піддавалися впливу ЕМВ сантиметрового діапазону щодня по 4 години протягом 1 місяця до вагітності та протягом усього періоду вагітності. Для опромінення тварин використовувався випромінювач у вигляді рупора прямокутної форми з площею основи 875 см^2 (випромінювач височастотний генератор Г4-190-3/1, що випромінює антена типу П-6-23А). Випромінювання енергії, що виражається в щільності потоку потужності в зоні, де знаходилися експериментальні тварини, становило менше 3 мВт/см^2 (рівень, що не перевищує теплового ефекту) [11]. Тварини – матері нащадків Кгр. - щодня по 4 години на добу втримувалися в камері, що відповідає за розмірами камери приладу. Дослідження проводилося у першій половині дня з урахуванням циркадних

ритмів. Тварини містилися у стандартних умовах віварію. Отримане потомство (Дгр. – 10 особин та Кгр. – 10 особин) виводилося з експерименту у тримісячному віці шляхом декапітації. Постановка експерименту проведена згідно з вимогами до експериментів на тваринах (Страсбург, 1985, Україна, 2001).

Морфологічне дослідження тканин проведено згідно зі стандартною методикою. Використовувалося забарвлення зрізів гематоксиліном-еозином, галоціан-хромовим галуном на нуклеїнові кислоти, ставилася ШІК-реакція. Мікроскопіювання здійснювали на мікроскопі «AxioStar-plus» (Zeiss, ФРН), з подальшою морфометрією на комп'ютерних зображеннях мікропрепаратів за допомогою програми «ВідеоТест» (СПб, РФ). Для біохімічного дослідження використовувалася кров та тканини нирок. У сироватці крові досліджували активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) за допомогою набору реактивів («Діакон-ДС», Україна). Для визначення мікрокількостей загального білка в біологічному матеріалі використовували прямий спектрофотометричний метод, заснований на властивості білків поглинати УФ-промені з 2 максимумами в УФ-області ($\lambda=280\text{нм}$; $\lambda=210\text{нм}$) [12,13]. Визначення активності каспази-3 проводили за допомогою імуноферментного набору реактивів фірми Progenia (Німеччина). Визначення вмісту FAST-ліганду проводили імуноферментним методом за допомогою набору реактивів ELISA, Bender MedSystem GmbH.

Статистична обробка результатів здійснювалася за допомогою програми Microsoft Excel 2016 та пакету STATISTICA 13. Статистичний аналіз біохімічних показників проведено методом варіаційної статистики з порівнянням середніх результатів шляхом визначення критерію Стьюдента. Перевірка гіпотез про значущість відмінностей середніх у малих групах проводилася за критерієм Манна – Уїтні (морфометричне дослідження).

Результати та їх обговорення

При виконанні великого дослідження, присвяченого вивченню функціональних і метаболічних змін у нащадків щурів за умов хронічного електромагнітного випромінювання у крові тварин Дгр. було виявлено значне підвищення активності ЛДГ (табл. 1). Підвищення активності ЛДГ у сироватці крові супроводжує будь-які патологічні процеси, у яких відбувається руйнація клітин. Оскільки тварини в експерименті є «практично здоровими», було зроблено припущення про зменшення потенціалу внутрішньоклітинної регенерації в організмі тварин, що внутрішньоутробно зазнали вплив ЕМВ. У зв'язку з цим, можливо, звичайні умови існування тварин зумовили формування дрібних вогнищ некрозу у різних тканинах.

Таблиця 1
Активність ЛДГ в сироватці крові тримісячних
нащадків, М±m (мкМ/л)

Показники	Групи	Самки	Самці
ЛДГ	К гр.	278,9±21,2	318,6±16,5
	Д гр.	510,8±18,9*	472,7±22,3*

* p < 0,05 – відносно контрольної групи.

Крім того, була виявлена активація іншого виду пошкодження - апоптотичного процесу, що відбувається, в різних тканинах тварин гр.Д, в тому числі в нирковій тканині (табл. 2). Отримано результати визначення двох показників активності апоптозу: сироватковий та в тканині нирок. Вивчення сироваткового маркера апоптозу sFAS-ліганду дозволило виявити достовірне підвищення цього показника у самців та самок Дгр. що можна розглядати як посилення апоптозу в організмі в цілому.

Таблиця 2
Вміст sFAS-ліганду в сироватці крові тримісячних
щурів-нащадків, М±m (пМ/л)

Показники	Групи	Самки	Самці
sFAS-ліганд ^a	К гр.	0,29±0,03	0,26±0,07
	Д гр.	0,41±0,05	0,66±0,02*

* p < 0,05 – відносно контрольної групи.

Маркером апоптозу у тканинах є каспаза-3. Отримані дані у тканині нирок свідчать про підвищення активності каспази-3 у тварин Дгр. в порівнянні з Кгр (табл. 3).

Таблиця 3
Активність каспази-3 в тканині нирок тримісячних
щурів-нащадків, М±m, (пМоль/мин/мг білка)

Групи	Самки	Самці
К гр.	0,031± 0,003	0,036± 0,002
Д гр.	0,044± 0,002*	0,045± 0,002*

* p<0,05 – відносно контрольної групи.

Для візуалізації даних фактів було проведено мікроскопічне та морфометричне дослідження нирок цих тварин, особливо гломерул. При мікроскопічному дослідженні нирок у гр.Д, в порівнянні з гр.К, відразу звертає увагу потовщення і більш виражена фуксинофілія стінок капсули Боумена гломерул. Зустрічаються збільшені в розмірах гломерули і поруч - подвійні гломерули, що свідчить про включення компенсаторних механізмів, можливо, ще внутрішньоутробно (рис. 1А).

Однак, морфометричний аналіз гломерул свідчить про те, що тварини гр.Д мають достовірно менші розміри із зменшенням розмірів капілярного клубочка та сечового простору (табл. 4).

Таблиця 4
Морфометричні показники при дослідженні нирок щурів

	Групи	S капілярних клубочків, мкм ²	S окреслена капсулою Шумлянського-Боумена, мкм ²	S сечової порожнини в гломерулах, мкм ²
Самки	К гр	1593.0 [1189.4;2107.3], n=10	2689.3 [2133.2;3635.0], n=10	1096.3 [638.7;1527.7], n=10
	Д гр	1344.3* [1183.4;1615.0], n=12, p<0.05	2064.3* [1539.8;2473.7] n=12, p<0.01	720.1* [356.4;1006.4], n=12, p<0.01
Самці	К гр	1756.8 [1230.4;2251.1], n=10	3170.5 [2282.5;3905.0], n=10	1413.8 [1052.1;1898.3], n=10
	Д гр	1546.7* [1102.5;1618.7], n=12, p<0.05	2347.1* [1733.8;2830.8], n=12, p<0.01	800.4* [455.4;1173.3], n=12, p<0.01

* – відмінності між результатами Кгр. і Огр. статистично значущі.

Багато клубочків нирок тварин гр.Д характеризуються гіперцелюлярністю, що відбувається на фоні зменшеного, як вище зазначалося, розміру капілярного клубочка. При цьому мезангіум розширений з підвищеною фуксинофілією, що вказує на наявність фокального склерозу (рис. 1В); мезангіум інфільтрований підвищеною кількістю макрофагів та лімфоцитів, спостерігаються фіброласти та фіброцити. Крім того, на мікропрепаратах з ШПК-реакцією добре видно потовщення базальної мембрани капілярів клубочків. Причому ці капіляри виявилися такими,

що не «колапсували» після забою тварини, вочевидь, через жорсткість їх стінки. У деяких клубочках тварин у гр.Д спостерігається тотальний склероз. Загальна кількість клітинних елементів у капілярному клубочку однакова з гр.К або навіть збільшена за рахунок макрофагів та лімфоцитів, а також фіброblastів та фіброцитів у мезангіумі. Тоді як кількість ендотеліоцитів капілярів зменшена, що є ознакою атрофії, зменшення кількості капілярних петель у клубочку, про що свідчить також часта «лапчастість» капілярних клубочків.

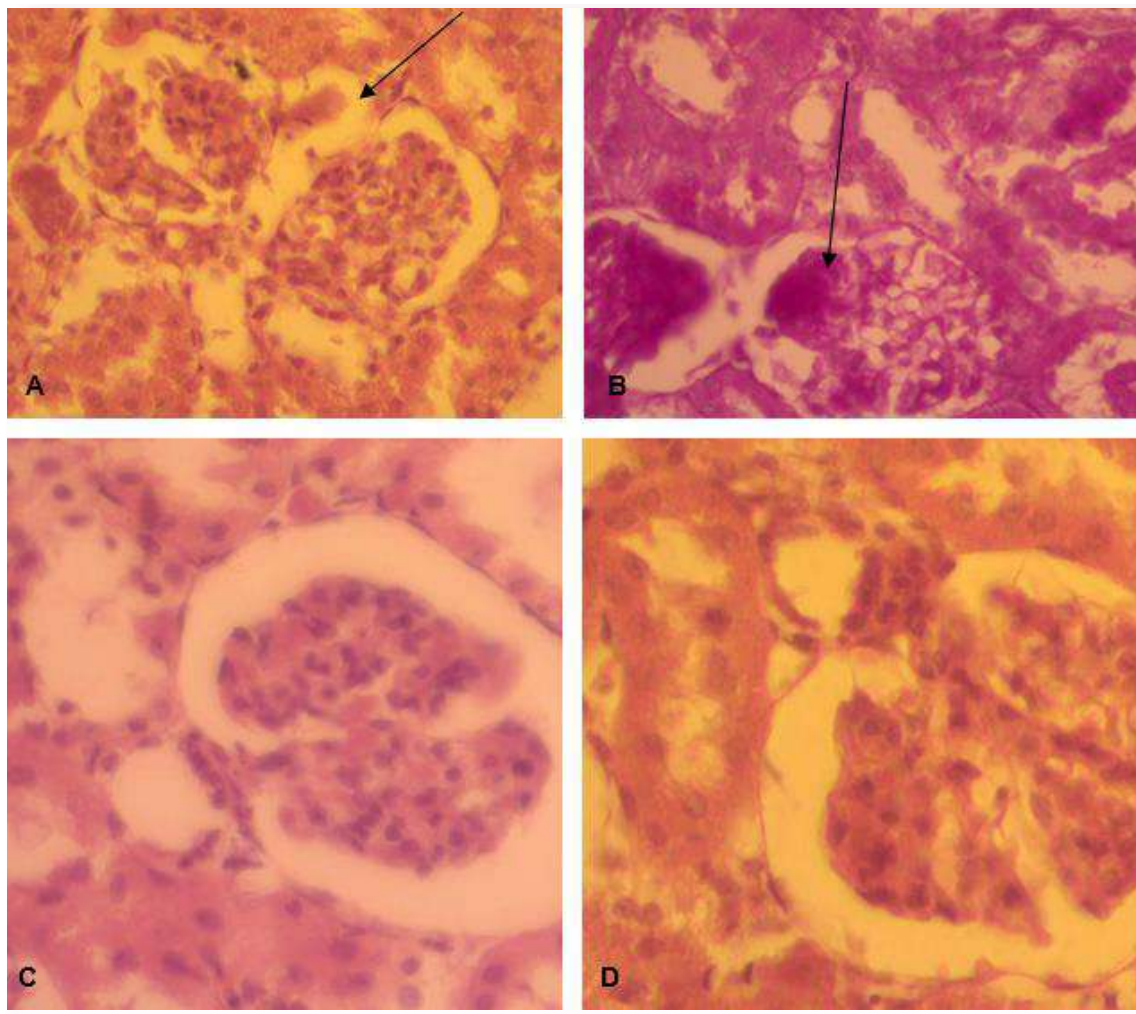


Рис. 1. А - подвійні клубочки у нирці щура Д гр. Фарбування гематоксилином-еозином. Зб. 400; В - фокальний склероз в нирковій гломерулі щура Д гр. зяючі проясніти капілярів з товстими фуксифільними стінками ШІК-реакція. Зб. 400; С - нормальна клітинність юкста-гломерулярного апарату у тварин К гр.; D - гіперплазія юкста-гломерулярного апарату у тварин Д гр. Фарбування гематоксилином та еозином. $\times 400$.

У клубочках глибокого шару кори відзначається виразна морфофункціональна активація юкстагломерулярного апарату нирок (рис. 1С, 1D): має місце гіперплазія ренінпродукуючих клітин, укрупнення та еухромність ядер, збільшений вміст РНК у їх цитоплазмі.

Канальцевий епітелій, як відомо, перебуває у постійному оновленні. Але у гр.Д «практично здорові» тварини мають гістологічну картину прискороної загибелі канальцевих епітеліоцитів у нирці, а морфофункціонально активні канальцеві епітеліоцити мають, у порівнянні з гр.К збільшені, еухромні ядра.

В наш час людина значною мірою піддається дії ЕМВ, і дослідження впливу ЕМВ на організм поширюються [14]. Особливо цікавими є результати внутрішньоутробного впливу ЕМІ [15,16], але вони рідкісні, дані про можливі зміни в нирковій тканині - відсутні

Вивчені в нашому дослідженні показники апоптозу (рівень sFAS-ліганду у сироватці крові

та активність каспази-3 у тканині нирок), а також активність ЛДГ у плазмі крові, як індикатор некротичного процесу, виявилися ключовими, що потребують вивчення гістологічних змін у нирках. Виявляється, змодельовані умови внутрішньоутробного розвитку тварин призвели до того, що у дорослих молодих особин апоптоз в цілому в організмі суттєво посилений, порівняно з тваринами гр.К (на 41% у самок та на 150%! у самців), також апоптоз підсилений і безпосередньо у тканині нирок (на 42% у самок та на 25% у самців). Збільшення активності ЛДГ (показник сироватки крові) приблизно в 1,5 рази прямо свідчить про наявність некротичного процесу в різних тканинах, вочевидь, дуже мілких фокусів. Така висока активність руйнації клітин може бути пов'язаною з недостатньою активністю внутрішньоклітинної регенерації. Група дослідників, використовуючи культуру лімфоцитів та стовбурових клітин, показали, що вплив ЕМВ приводить до конденсації хроматину в ядрах і на

спіралі ДНК гальмує активність білка, з якого починається репарація ураженої ДНК [Belyaev IY зі співавт, Markova E. зі співавт. цит. по 2].

Нирки – це орган с функцією очищення крові, і можна очікувати, що крім результатів швидкої руйнації клітин ниркової тканини, будуть спостерігатися результати більш інтенсивної роботи нирок щодо очищення крові в зв'язку із прискороною руйнацією клітин в тканинах організму в цілому. Мікроскопічне дослідження гломерул показало, що багато з них мають ознаки хронічного запалення, атрофії та склерозу, інакше кажучи, у тварин гр.Д розвивається хронічний латентний гломерулонефрит.

Таким чином, виявлені в нирках тварин гр.Д гістологічні ознаки хронічного запалення клубочків, атрофії та склерозу у молодих тварин можна пов'язати не тільки із загальною слабкістю внутрішньоклітинних регенераторних процесів безпосередньо в нирках, але й з наявністю підвищеного ендогенного навантаження з очищення крові при утилізації продуктів загибелі клітин у різних тканинах, а також, можливо, зі зниженими можливостями фагоцитів.

Надалі необхідно продовження досліджень у цьому напрямку, оскільки даний техногенний фактор зовнішнього середовища – ЕМВ – стає

дуже значним ризик-фактором для здоров'я людини.

Підсумок

Внутрішньоутробний вплив електромагнітного випромінювання сантиметрового діапазону обумовлює виникнення в нирках тих самих тварин в молодому віці на фоні швидко протікаючих в організмі саморуйнівних процесів хронічного латентного гломерулонефриту з початком атрофії і фокального склерозу клубочків. Юктагломерулярний комплекс морфофункціонально більш активний, а канальцевий епітелій швидко зношується.

Перспективи подальших досліджень

У подальших дослідженнях планується вивчити морфофункціональні зміни в ендокринних залозах тварин під час моделювання низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми «Патогенез шкідливої дії на організм екзогенних факторів у сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0115U000991).

Літературні джерела References

1. Gruber MJ, Palmquist E, Nordin S. Characteristics of perceived electromagnetic hypersensitivity in the general population. *Scand J Psychol.* 2018;59(4):422-427. PMID: 29741795. DOI: 10.1111/sjop.12449
2. Belyaev I, Dean A, Eger H, Hubmann G, Jandrisovits R, Kern M. Guideline 2016 for the prevention, diagnosis and treatment of EMF-related health problems and illnesses. *Rev Environ Health.* 2016;31(3):363-397. PMID: 27454111. DOI: 10.1515/reveh-2016-0011
3. Stein S, Udasin IG. Electromagnetic hypersensitivity (EHS, microwave syndrome) - Review of mechanisms. *Environ Res.* 2020;186:109445. PMID: 32289567. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109445
4. Catic A. Cellular Metabolism and Aging. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2018;155:85-107. PMID: 29653684. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.12.003
5. Ellisa SD, Dzhenuveina T, Rejnberga D, authors. *Epigenetiz [Epigenetics].* Moskow: Tehnosfera; 2010. 495 p. Russian.
6. Denysenko SA, Gubina-Vakulik GI. [Morphofunctional state of the pituitary-adrenal and pituitary-gonadal systems in rats that underwent prenatal exposure to electromagnetic radiation in the centimeter range]. *Problems of endocrine pathology.* 2007;4:84-89. Russian.
7. Gubina-Vakulik GI, Denysenko SA, Hoidina VS. [To the question of a possible decrease in the average life expectancy of a modern person in connection with the formation of adaptive hormonal shifts under the influence of electromagnetic fields]. In: [Scientific and practical conference "Achievement and prospects of experimental and clinical endocrinology", Twenty Danilevsky Readings; 2021 February 4-5; Kharkiv, Ukraine]. *Endocrinology;* 2021. p. 310. Ukrainian.
8. Ziemba JB, Matlaga BR. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. *Investig Clin Urol.* 2017;58(5):299-306. DOI: 10.4111/icu.2017.58.5.299. PMID: 28868500; PMCID: PMC5577325.
9. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, Massy Z, Wanner C, Anders HJ. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17088. DOI: 10.1038/nrdp.2017.88. PMID: 29168475.
10. Yang C, Wang H, Zhao X, Matsushita K, Coresh J, Zhang L, Zhao MH. CKD in China: Evolving Spectrum and Public Health Implications. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(2):258-264. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.05.032. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492486.
11. Presman AS, author. *Electromagnitnie polya v dikoy prirode [Electromagnetic fields and*

wildlife]. Moscow: Nauka; 1968. 288 p. Russian.

12. Severin SE, Soloviev GA. [Workshop on biochemistry]. Moscow University. 1989;2:83-85. Russian.

13. Shcherban NG, Gorbach TV, Guseva NR, Denysenko SA. [Laboratory methods for studying the state of the antioxidant system of the body and the level of lipid peroxidation]. Kharkiv State Medical University. 2004;1:36. Russian.

14. Pacchierotti F, Ardoino L, Benassi B, Consales C, Cordelli E, Eleuteri P, Marino C, Sciortino M, Brinkworth MH, Chen G, McNamee JP, Wood AW, Hooijmans CR, de Vries RBM. Effects of Radiofrequency Electromagnetic Field (RF-EMF) exposure on male fertility and pregnancy and birth outcomes: Protocols for a systematic

review of experimental studies in non-human mammals and in human sperm exposed in vitro. Environ Int. 2021;157:106806. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106806.

15. Chen JS, Tsai LK, Yeh TY, Li TS, Li CH, Wei ZH, Lo NW, Ju JC. Effects of electromagnetic waves on oocyte maturation and embryonic development in pigs. J Reprod Dev. 2021;67(6):392-401. DOI: 10.1262/jrd.2021-074.

16. Akakin D, Tok OE, Anil D, Akakin A, Sirvanci S, Sener G, Ercan F. Electromagnetic Waves from Mobile Phones may Affect Rat Brain During Development. Turk Neurosurg. 2021;31(3):412-421. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.31665-20.2. PMID: 33759170.

Денисенко С.А., Губіна-Вакулик Г.І., Горбач Т.В., Гойдіна В.С. Морфофункціональні особливості нирок щурів, що внутрішньоутробно зазнали вплив низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання сантиметрового діапазону.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Існують серйозні суперечки про можливі несприятливі ефекти, які можуть виникати при впливі радіочастотного електромагнітного випромінювання на різні органи і клітини живих організмів. **Мета дослідження** – використовуючи результати гістологічного дослідження тканини нирок, а також індикаторні для некрозу та апоптозу метаболічні показники сироватки крові та тканини нирок молодих статевозрілих щурів, що внутрішньоутробно зазнали вплив низькоінтенсивного ЕМВ сантиметрового діапазону, виявити можливу роль внутрішньоутробної дії ЕМВ, як фактору ризику формування патології нирок в постнатальному онтогенезі. **Матеріали і методи.** В експериментальному дослідженні на білих безпородних щурах змодельований вплив ЕМВ до вагітності та під час виношування потомства. У експериментальних тварин, що піддавалися впливу ЕМВ в період внутрішньоутробного розвитку проведено морфологічне дослідження ниркової тканини та визначення біохімічних параметрів у сироватці крові (активність ЛДГ і вміст sFAS-ліганду) та у нирковій тканині (рівень каспази-3), за якими можна оцінювати рівень деструктивних процесів в організмі. **Результати.** Всі три показники вказують на значно підвищений рівень деструктивних процесів загалом в організмі і саме в тканині нирок. Було виявлено в нирках молодих тварин, які мали вплив ЕМВ внутрішньоутробно, гістологічні ознаки запалення клубочків, атрофії та склерозу (хронічний латентний гломерулонефрит). **Висновки.** Такі зміни можна пов'язати не тільки із загальною слабкістю внутрішньоклітинних регенераторних процесів в нирках, як і в інших органах, але й з наявністю підвищеного ендогенного навантаження з очищення крові при утилізації продуктів загибелі клітин у різних тканинах, а також із вірогідно зниженими можливостями фагоцитів. Юкстагломерулярний комплекс морфофункціонально більш активний, а канальцевий епітелій швидко зношується.

Ключові слова: електромагнітне випромінювання, внутрішньоутробний вплив, щури, нирки, сироватка крові.

Л.М. Загаба
І.В. Ліскіна
О.О. Мельник
С.Д. Кузовкова

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

Надійшла: 02.10.2022

Прийнята: 13.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.35-44>

УДК: 616.24-006.03-07-08

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНИХ ПУХЛИННИХ СОЛІТАРНИХ УТВОРІВ ЛЕГЕНЬ

Zagaba L.M.  ✉, Liskina I.V. , Melnik O.A. , Kuzovkova S.D.  Diagnosis and treatment of benign solitary tumor of the lung.

SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Solitary pulmonary nodules are common problem in everyday clinical practice, which is largely due to the development and improvement of modern radiological research methods and the widespread introduction of high-resolution computed tomography of the thorax. The earliest possible differential diagnosis of benign and malignant tumors, as well as the development of rational medical approaches to the treatment of such patients is the main importance. The article presents the features of the diagnosis of single benign lung tumors and their treatment. **Objective** – retrospective analysis of diagnostics and treatment in benign tumor solitary pulmonary nodules. **Methods.** The study group consisted of 74 inpatients with benign lung tumors at State organization «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine» over a 5-year period, 81 nodules were identified. In each case, the number of formations in the lungs did not exceed three, and their size was ≤ 3 cm. The localization, shape and size of formations were determined. The variants of diagnostic and therapeutic procedures that were used in the clinic with the results of morphological diagnostics are presented. As well as measures for further medical support of patients are described. **Results.** At the time of hospitalization, in 54 (72,9 %) cases, the etiology of solitary lung nodules was not determined, the majority of solitary benign lung tumors were revealed incidentally (44 cases, 59,5 %). It was found that benign lung tumors were most often represented by one nodule (69 cases, 93,2 %). In most cases, the nodules were localized in the lower lung lobes (22, 27,2 % on the right and 18, 21,0 % on the left, a total of 40 nodes, 49,4 %). The size of the nodules was within 11-20 mm in 44 (54,3 %) cases and rounded shape was in 64 (79,0 %) cases. The most common tactic for inpatient medical management of patients with benign tumors was the simultaneous establishment of an histological diagnosis and surgical treatment (68 cases, 71,9 %). In morphological examination, hamartochondroma of the lung was diagnosed more often (70 cases, 94,6 %). As a result of the diagnostic and treatment, the etiology of formations was established in 72 out of 74 (97,3 %) cases. **Conclusion.** In most cases, it is not possible to establish the etiology of single benign lung tumors only by radiological examination. A localization in the lower lung lobes is common. The most typical medical tactic in a hospital is the radical surgical removal of such nodules with its morphological verification. It has been established that almost all such formations are hamartomas (mainly hamartochondromas). **Key words:** solitary pulmonary nodules, benign tumor, diagnostics, treatment.


Citation:


Zagaba LM, Liskina IV, Melnik OA, Kuzovkova SD. [Diagnosis and treatment of benign solitary tumor of the lung]. Morphologia. 2022;16(3):35-44. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.35-44>

 Zagaba L.M. 0000-0002-2593-8893

 Liskina I.V. 0000-0001-8879-2345

 Melnik O.A. 0000-0002-6531-7637

 Kuzovkova S.D. 0000-0002-3381-9085

✉ morphol@ifp.kiev.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

На сьогоднішній день однією з актуальних проблем практичної медицини є раціональна медична тактика у випадках виявлення солітарних вузлів у легенях. **Солітарний легеневий вузол (СЛВ)** – це дискретне, відносно чітко окреслене, округле утворення у легеневій тканині, не більше за 3 см в діаметрі, та яке оточене незмінною легеневою паренхімою і не пов'язане з лімфаденопатією, ателектазом або плевральним випотом, з можливою присутністю кальцинатів або кавітації [1, 2, 3].

Кількість пацієнтів із СЛВ за останні десятиліття невпинно зростає, що, в першу чергу, зумовлено покращенням діагностичних можливостей рентгенологічних методів дослідження, зокрема, широким впровадженням комп'ютерної томографії органів грудної порожнини (КТ ОГП). КТ ОГП наразі є одним з провідних методів променевої діагностики захворювань легень та, зокрема, дозволяє виявити значно більшу кількість вогнищ, ніж рутинне рентгенологічне дослідження [4, 5, 6]. Легеневі вузли випадково виявляються у 0,1–0,2 % рутинних рентгенограм легень [] та у 13–15 % нескринінгових КТ ОГП [9]. Зазвичай, це випадкові знахідки під час профілактичних оглядів, або рентгенологічних досліджень з приводу захворювань інших органів та систем людини [10]. Значною мірою це пов'язано з тим фактом, що в багатьох випадках СЛВ виникають та існують у легенях пацієнтів без клінічних симптомів. При виявленні СЛВ важливо проаналізувати попередні рентгенологічні знімки, щоб встановити, чи вузол новий/старий, чи має стабільні розміри/збільшується з часом. Вузол, який містить кальцинати, та має стабільний розмір упродовж більш ніж 2 роки, має високу вірогідність його доброякісного характеру [11].

За морфологічними ознаками КТ-зображень СЛВ поділяють на солідні та субсолідні. Усі субсолідні вогнищеві утвори (Subsolid nodules, SSN) в свою чергу поділяють на СЛВ типу «матового скла» (Pure Ground Glass Nodules) або несолідні, та СЛВ, які містять солідний компонент (Part-Solid Nodules) або частково-солідні [3].

Найбільш часто виявляють солідні легеневі вузли, які за рентгенологічними показниками характеризуються однорідним затемненням інтенсивності рівня м'яких тканин.

Принциповим та першочерговим завданням при виявленні СЛВ є диференціальна діагностика його доброякісного або злоякісного характеру.

За даними літературних джерел встановлено, що існують ознаки, більш типові для доброякісних утворів. Зокрема, перифісулярні вузлики, які визначаються як солідні, та контактують з міждольовими борознами або плеврою, практично завжди доброякісні [12]. Також в інших дослідженнях повідомляється, що присутність

включень кальцинатів з прошарками жирової тканини в структурі СЛВ є типовими візуальними ознаками гамартоми [13, 14, 15].

Але дотепер специфічні радіологічні ознаки, характерні для злоякісних або доброякісних СЛВ чітко не визначені, особливо у випадках стійких вузлів субсолідного типу [16, 17]. Тобто, неінвазивні методи діагностики не дозволяють остаточно встановити природу вогнищевих утворень легень, і тільки морфологічне дослідження дає змогу визначити етіологію СЛВ [18].

Проблема диференціальної діагностики ще більш ускладнюється за наявності в легенях декількох вузлів, які можуть мати однакову або різну природу. Для встановлення етіології таких вузлів використовують селективну бронхографію, пробну (тест) терапію, динамічне рентгенологічне дослідження, проводять мікробіологічні дослідження на виявлення мікобактерій туберкульозу та інших мікроорганізмів, лабораторне виявлення атипичних клітин у мокротинні, КТ ОГП з контрастуванням, тощо.

За останні десятиліття впроваджено нові методи діагностики та лікування СЛВ з переважним використанням міні-інвазивних технологій [14, 19].

Доброякісні пухлини легень – це гетерогенна група новоутворень, які, як правило, походять з пульмональних структурних елементів. Вони становлять від 2 % до 10 % усіх пухлин легень, однак точна частота їх розвитку невідома, оскільки більшість з них є асимптоматичними [5, 19]. Номенклатура доброякісних пухлин базується на походженні та гістологічних ознаках. Виділяють епітеліальні (аденома, папілома), мезодермальні (фіброма, ліпома, лейоміоми, хондрома, склерозуюча гемангіома), герміногенні пухлини (тератома) та інші (гамартома). Гамартома – найбільш поширена доброякісна пухлина легень, яку виявляють переважно у дорослих. Найчастіше має периферичне розташування. Форма гамартом зазвичай округла. Діаметр пухлини на момент операції в більшості випадків становить 2–3 см, хоча може сягати 10–12 см і навіть більше. Поверхня гамартом гладка або, частіше, дрібно-горбкувата, консистенція щільна або еластична. Пухлина чітко відмежована від навколишньої тканини, не має капсули, оточена легеневою тканиною.

Вельми цінним методом діагностики доброякісних пухлин легень є саме рентгенологічне дослідження, яке дозволяє правильно розпізнати доброякісні пухлини легень у 2/3 хворих, що дозволяє планувати подальшу медичну тактику діагностики та лікування пацієнта. За даними томограми патогномічними ознаками гамартоми є виявлення кальцинатів в структурі утвору у вигляді попкорну, в поєднанні з його формою, чіткими зовнішніми контурами і на-

явністю ділянок жирової щільності [14, 15].

У випадках доброякісних пухлин легень з центральним розташуванням методом діагностичного вибору вважається тонко-голкові аспіраційна біопсія, а хірургічне лікування полягає у видаленні вузла методом ВТС з атиповою резекцією легені [20].

Периферичні СЛВ доброякісного генезу частіше мають невеликі розміри, та при субплевральному розташуванні їх видаляють методом енуклеації або крайової апаратної резекції легені при відеоторакоскопії або відеоасистованій мініторакотомії [21, 22]. Загалом застосування торакотомії, особливо у випадках доброякісних пухлинних солітарних вузлів, є мало прийнятним та недоцільним з огляду на суб'єктивну і об'єктивну важкість операційного втручання для пацієнта, та пов'язано зі значними матеріальними витратами.

Мета роботи – ретроспективний аналіз діагностики та лікувальних заходів при доброякісних пухлинних поодиноких легневих вузлах.

Об'єкт і методи

За період 2017-2021 років у клініці ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» усьо-

го було 74 випадки госпіталізованих пацієнтів з СЛВ доброякісного походження, а саме, з доброякісними пухлинами. Практично в усіх випадках (72 пацієнти, 97,3 %) діагноз був верифікований за морфологічним дослідженням операційного матеріалу.

За результатами попереднього рентгенологічного дослідження або КТ ОГП у пацієнтів було виявлено 1-3 СЛВ, причому максимальні розміри утворів не перевищували 3 см. Також встановлені або уточнені розміри СЛВ, їх форма та локалізація в легенях.

Аналіз клініко-анамнестичних даних проводився згідно записів у стаціонарних картах історій хвороби, які отримано з електронної бази даних ЕМСІМЕД Інституту. Залежно від попереднього клінічного діагнозу та даних первинного рентгенологічного обстеження, в кожному окремому випадку обирали різні діагностичні підходи (алгоритми) та подальші лікувальні дії.

Дані щодо статі та віку пацієнтів представлені в табл. 1. Жінок було майже в 2 рази більше за чоловіків, вік пацієнтів був у межах від 35 до 74 років, середній вік склав 54,4 роки, без суттєвих гендерних відмінностей.

Таблиця 1

Гендерно-вікова характеристика пацієнтів із солітарними доброякісними пухлинами легень

Показник	Чол.	Жін.	Разом
Кількість пацієнтів	23	51	74
Вік, роки	55,2 ± 2,4	53,7 ± 1,6	54,4 ± 2,0
Віковий діапазон	35–74	37–71	35–74

Морфологічні дослідження включали результати цитологічного і гістологічного досліджень.

Статистична обробка отриманих кількісних даних проводилася з використанням комп'ютеру, у програмі Excel. Обраховувалися й визначалися: середня арифметична показника та стандартна похибка середнього. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей проводилися із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера [23]. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

За період 2017–2021 років до клінічних відділень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» було госпіталізовано 393 хворих з поодинокими вогнищевими утворами легень, розмір яких не перевищував 3 см. Серед цих пацієнтів у 74 (18,8 %) випадках було діагностовано СЛВ доброякісного походження, а саме – доброякісні пухлини. Загалом за даними рентгенологічного дослідження у цих випадках виявлено 81 утвір.

На час госпіталізації пацієнти мали наступні

попередні клінічні діагнози: новоутворення легень неясного генезу – 46 випадків (62,2 %), доброякісне утворення легені (гамартохондрома) – 20 випадків (27,0 %); округле утворення легені неясного генезу – 8 (10,8 %). Тобто в переважній більшості випадків (54, 72,9 %) етіологія одиночного утвору або двох-трьох вузликів не була визначена.

За історіями хвороби уточнені дані щодо наявних скарг на час госпіталізації, особливостей першого епізоду виявлення СЛВ, наявності супутньої патології (табл. 2).

Серед 37 пацієнтів зі скаргами, в 33 (44,6 %) випадках вони були пов'язані з дихальною системою. Переважно пацієнти (22 особи, 59,4 %) скаржилися на малопродуктивний кашель, тільки у 2-х випадках кашель був з виділенням мокротиння. Деяко рідше пацієнти висловлювали скарги на загальну слабкість та задишку при незначному фізичному навантаженні.

Встановлено, що у більшості пацієнтів утвори були виявлені вперше при профілактичному огляді (44 випадки, 59,5 %). У 30 (40,5 %) випадках утвори були виявлені раніше при рентг-

генологічному дослідженні, та спостерігалися в динаміці з різними термінами (від 2 неділей до 6 років).

Таблиця 2

Клініко-анамнестичні дані пацієнтів із солітарними доброякісними пухлинами легень, абс. (%)

Показник	Кількість випадків	
	абс.	%
Скарги:		
• відсутні	37	50,0
• наявні	37	50,0
Скарги пацієнтів на час госпіталізації:		
• сухий кашель	20	54,1
• кашель з виділенням мокротиння	2	5,4
• задишка	12	32,4
• загальна слабкість	13	35,1
• дискомфорт у грудній клітці	9	24,3
• підвищення температури тіла	4	10,8
• втрата маси тіла	7	18,9
• підвищена пітливість	4	10,8
• підвищення артеріального тиску	3	8,1
• осиплість голосу	1	2,7
Особливості виявлення СЛВ:		
• при профілактичному огляді	44	59,5
• динамічне спостереження різної тривалості	30	40,5
Анамнестичні дані:		
• тютюнопаління	6	8,1
• фонова та/або супутня патологія:		
– гіпертонічна хвороба	18	24,3
– ішемічна хвороба серця	5	6,7
– хвороби шлунково-кишкового тракту	9	12,2
– хвороби сечовидільної системи	2	2,7
– доброякісні пухлини різних локалізацій	15	20,3
– хвороби ендокринної системи	10	13,5
– злоякісні пухлини різної локалізації, раніше ліковані	4	5,4
– хронічне неспецифічне захворювання легень	14	18,9
– часті простуди	19	25,6
– гепатит С	1	1,3
– цукровий діабет	2	2,7
– Covid-19 в анамнезі	6	8,1
– туберкульоз органів дихання	3	4,1
– варикозна хвороба нижніх кінцівок	3	4,1
– псоріаз	2	2,7
– гайморит	1	1,3

Із них у 17 (56,6 %) випадках було призначено лікування антибіотиками широкого спектру дії, та в 2-х випадках – пробна протитуберкульозна терапія впродовж 3-х місяців. Такі хворі були госпіталізовані для уточнення діагнозу й вирішення подальшої тактики лікування.

Згідно анамнестичних даних встановлено, що на першому місці за частотою серед супутньої патології були серцево-судинні захворювання (23 спостереження, 31,1 %). На другому та третьому місцях були доброякісні пухлини різних локалізацій (15 спостережень, 20,3 %) та захворювання ендокринної системи (10 спостережень, 13,5 %) відповідно. Можна відмітити, що у 25,6 % пацієнтів в анамнезі були часті простудні захворювання (1–3 рази на рік).

Відомо, що найважливішими характеристиками легневих утворів є їх розмір і форма [24], також має значення локалізація в легенях. Відповідні показники доброякісних пухлин легень в нашому дослідженні представлено в табл. 3.

Таблиця 3

Топографо-анатомічна характеристика одиночних доброякісних пухлин легень, абс., %

Показник	Кількість випадків	
	абс.	%
Кількість СЛВ:		
• 1 утворення	69	93,2
• 2 утворення	3	4,1
• 3 утворення	2	2,7
Розміри СЛВ:		
• ≤ 1 см	27	33,4
• 1,1–2,0 см	44	54,3
• 2,1–3,0 см	10	12,3
Локалізація утворів:		
• права легеня:	49	60,5
– верхня частка	18	22,2
– середня частка	9	11,1
– нижня частка	22	27,2
• ліва легеня:	32	39,5
– верхня частка	15	18,5
– нижня частка	17	21,0

Згідно даних таблиці 3 з'ясовано, що вірогідно частіше виявлявся один легневий утвір (69 випадків, 93,2 %, $p < 0,001$). Лише в 5-и випадках за результатами КТ ОГП було виявлено 2 та 3 утвори. Вірогідно частіше утвори розташовувались у правій легені (49 випадків, 60,5 %, $p < 0,01$), та частіше утвори локалізувалися у нижніх частках обох легень, 22 (27,2 %) справа та 18 (21,0 %) зліва.

У випадках виявлення 2-х утворів одночасно (3 пацієнти) вони мали наступне розташування. В одному випадку 1 утвір розташовувався у верхній частці лівої легені, інший – у нижній частці правої, їх розміри були однаковими (1,2 см).

Причому, в цьому випадку утвори мали різну етіологію. В другому випадку утвори розташовувались у верхній частці справа та нижній частці зліва, їх розміри були 1,0 см та 0,3 см відповідно. І в третьому випадку обидва вузли розташовувались у нижній частці лівої легені, їх розмір були 0,4 см та 1,2 см. В останніх 2-х випадках було видалено лише один вузол, та за результатами морфологічного дослідження встановлено діагноз гамартохондроми, морфологія інших двох вузлів не була з'ясована.

В одному випадку при видаленні одиночного СЛВ розміром 1,0 см при гістологічному дослідженні виявлено додатковий інший, другий утвір малого розміру (0,5 см), який при рентгенологічному дослідженні взагалі не було виявлено. За результатом гістологічного дослідження менший утвір представляв судинну мальформацію.

Ще в 2-х випадках було виявлено 3 утвори. В одному випадку два вузлики розташовувались у середній частці правої легені та один – у нижній частці лівої, їх розміри були 0,8 см, 1,3 см та 1,8 см відповідно. В цьому випадку хірургічним методом було видалено лише один утвір, природа інших двох утворів залишилась морфологічно не визначеною. Із анамнезу життя пацієнтки відомо, що за 2 роки до госпіталізації в Інститут вона була оперована з приводу карциноми щитоподібної залози з адьювантною хіміотерапією. І пацієнтка перебувала під динамічним спостереженням впродовж усього часу. В іншому випадку усі утвори були у правій легені – один у верхній частці, інші два – у нижній частці, та їх розміри були 0,5 см, 0,6 см та 1,0 см відповідно. Пацієнту під час хірургічного лікування видалено 2 вузли, які за гістологічним дослідженням відповідали гамартохондромі, природа третього вузла залишилась не уточненою. В цьому випадку пацієнту за три місяці до оперативного втручання було видалено меланому тулуба, під час рентгенологічного дослідження були виявлені утвори і в легені, які за морфологією описані як вузликові тіні.

Серед усіх одиночних доброякісних пухлин легень вірогідно більше було утворів середнього розміру (1,1–2,0 см), усього 44 вузла (54,3 %, $p < 0,01$).

За описом томограм вірогідно переважали вузли округлої форми (64, 79,0 %, $p < 0,001$), проти неправильної форми (17 випадків, 21,0 %). За морфологією переважали утвори з чіткими контурами та гомогенної структури (59 утворів, 72,8 %, $p < 0,001$). У 10 (12,3 %) випадках були виявлені включення кальцинатів у тканині утворів. Утвори типу «матового скла» описані в 9 (11,1 %) випадках, та у 6,2 % випадках (5 утворів) були описані як вузликова тінь. В 3 (3,7 %) випадках утвори мали неоднорідну структуру, але були чітко відмежовані від оточуючої леге-

невої паренхіми. В одному випадку утвір описаний як порожниста структура. Ще в 4-х (4,9 %) випадках на час госпіталізації в історії хвороби були відсутні дані рентгенологічного обстеження пацієнтів в межах нашого закладу.

Для встановлення або уточнення етіології СЛВ у 72 (97,3 %) випадках були проведені наступні міні-інвазивні процедури та/або операційні втручання з наступним цитологічним та гістологічним дослідженням біологічного матеріалу (табл. 4).

Таблиця 4
Характер діагностично-лікувальних заходів у випадках солітарних доброякісних пухлинних легеневих вузлів, абс. (%)

Діагностично-лікувальні заходи	Кількість випадків абс (%)
Міні-інвазивні процедури та оперативні втручання:	4 (5,6)
бронхіоло-альвеолярний лаваж + браш-біопсія + атипова резекція легені	1 (1,4)
бронхіоло-альвеолярний лаваж + сегментарна резекція легені	1 (1,4)
пряма біопсія при ФБС + лобектомія	1 (1,4)
ФБС з ТББЛ + атипова резекція легені	1 (1,4)
Оперативні втручання:	68 (94,4)
атипова резекція легені	41 (56,9)
сегментарна резекція легені	5 (6,9)
ВТС з видаленням утворення (типу енуклеації)	22 (30,6)
Загалом	72 (100,0)

Примітки: ФБС – фібробронхоскопія; ТББЛ – трансbronхіальна біопсія легені; ВТС – відеоторакоскопія.

Лише в 4-х випадках медична тактика ведення пацієнта складалася з 2-х етапів: попереднього діагностичного, а саме, – проведення міні-інвазивної діагностичної процедури та наступного хірургічного лікування. В 2-х випадках перед хірургічним лікуванням пацієнтам було проведено ендоскопічне дослідження із забором матеріалу лише для цитологічного дослідження, результат якого був неінформативним.

В інших 2-х випадках при ендоскопічному дослідженні отримано матеріал для гістологічного дослідження. В одному випадку спочатку була проведена пряма біопсія при ФБС, а потім – лобектомія, в іншому – ФБС з ТББЛ з наступною атиповою резекцією легені. В обох випадках результат гістологічного дослідження при міні-інвазивних процедурах був неінформативним.

У переважній більшості випадків було застосовано «скорочену» медичну тактику – одно-

часне встановлення етіології СЛВ за гістологічним дослідженням і хірургічне лікування (68 випадків, 94,4 %). Переважно виконували атипові резекції легені, 41 (56,9 %) випадок, в інших – проводили відеоторакоскопію з видаленням утвору (типу енуклеації) – 22 (30,6 %) випадки.

Цитологічне дослідження було проведено в 17 випадках (23,6 %). Серед 13 (81,3 %) цитологічних досліджень, які проводили за операційним матеріалом, у 12 випадках (75,0 %) діагностовано гамартохондрому легені, та в 1 (6,3 %) випадку результат дослідження був неінформативним. Загалом при цитологічному дослідженні усього було 4 (23,5 %) неінформативних висновки.

Результати гістологічного дослідження біопсійного та операційного матеріалу СЛВ наведено в табл. 5.

Таблиця 5
Результати гістологічного дослідження одиночних доброякісних пухлин легень, абс. (%)

Нозологія	Кількість випадків	
	абс.	%
Гамартохондрома	70	94,6
Ангіофіброма	1	1,4
Альвеолярна аденома	1	1,4
Неінформативний матеріал	2	2,7
Разом	74	100,0

Загалом проведено 74 гістологічних дослідження у 72 пацієнтів. За результатами дослідження операційного матеріалу діагностовано гамартохондрому легені в 70 випадках (94,6 %), у 2 випадках діагностовано інші пухлини. Тільки в 2-х випадках дослідження матеріалу, отриманого при міні-інвазивних процедурах, результат був неінформативним.

Як вище згадувалося, в 2 (2,7 %) випадках при оперативному втручанні було видалено одразу 2 утвори. Гістологічне дослідження встановило різну етіологію цих утворів в обох випадках: один утвір був представлений гамартомою, а другий утвір представляв інвазивну аденокарциному легені та судинну мальформацію.

Гістологічна будова гамартоми має змішаний характер – як правило, це поєднання хрящової (хондродної), жирової, фіброзної, гладком'язової тканини в різних співвідношеннях, з наявністю залозистоподібних, судинних та епітеліальних структур. При цьому тканинний компонент, що переважає (частіше – хрящовий, ліпоматозний), визначає остаточний гістологічний варіант утвору (рис. 1). Виділяють також кістозний варіант гамартоми.

Альвеолярна аденома – рідкісне новоутворення легені, яке в минулому часто помилково інтерпретували як форму легеневої лімфангіоми.

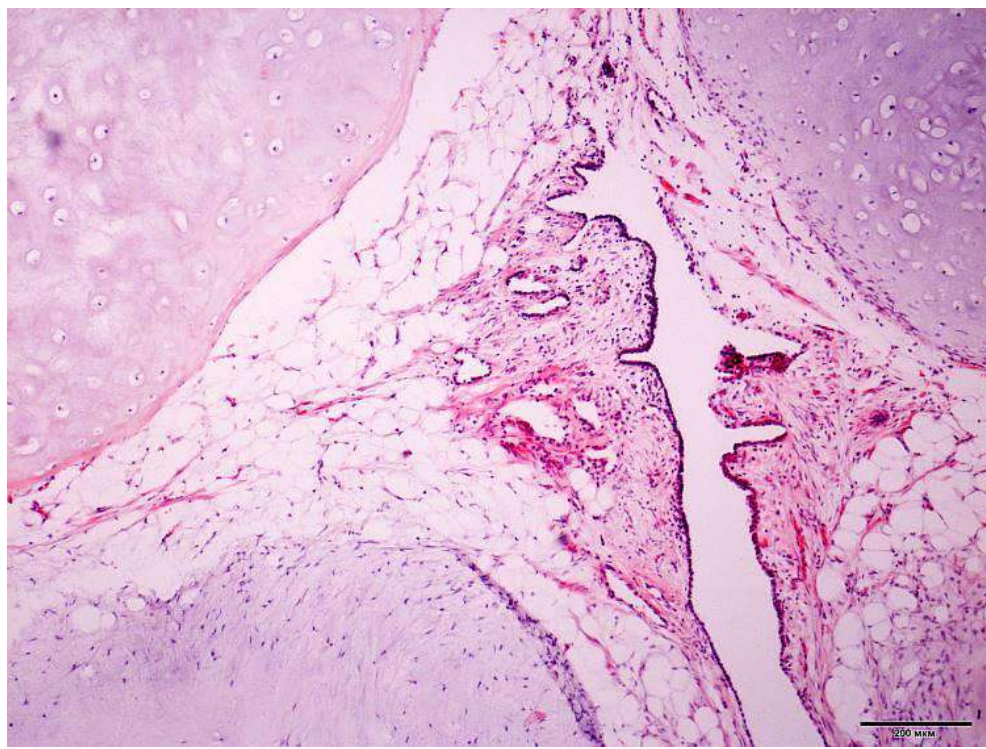


Рис. 1. Фрагмент гамартоми на малому збільшенні. У верхній частині рисунка в кутах представлена хрящова тканина, більш центрально – жирова та сполучна тканини, які оточують кістозну порожнину з епітеліальною вистілкою; в нижній частині – розростання пухкої сполучної тканини. Забарвлення гематоксилином і еозином. ×40.

Пухлина, як правило, виникає у дорослих, часто протікає безсимптомно, виявляється випадково при рутинному рентгенологічному дослідженні. Макроскопічно представляє собою чітко окреслений вузол менше 3 см в діаметрі, з наявністю кістозних порожнин, можливий геморагіч-

ний компонент. При гістологічному дослідженні пухлина схожа на судинну, через наявність множинних кістозно-розширених альвеолярних структур, заповнених еозинофільними масами, наводимо мікрофотографію власного спостереження (рис. 2.).

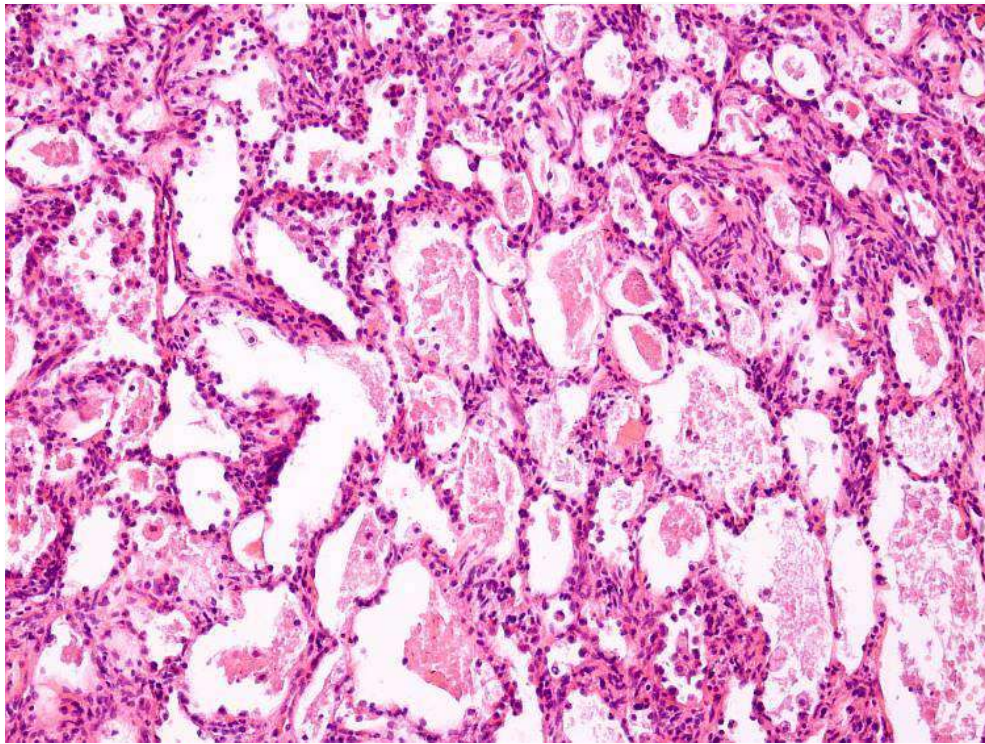


Рис. 2. Альвеолярна аденома. Визначаються помірно потовщені альвеолярні перетинки внаслідок моноцитарної, менше – лімфоцитарної їх інфільтрації та реактивних змін альвеолоцитів. Просвіти альвеол вивчені слабко еозинофільними дрібно грудочковими масами. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$.

До відносно рідкісних доброякісних пухлин легень належать і фіброми. Вони, як правило, мають периферичне розташування. Мікроскопічно фіброма складається з пучків колагенових волокон, між якими розташовані сполучнотканинні клітини – фіброцити та фібробласти. Залежно від співвідношення клітинних елементів та волокон розрізняють щільні та м'які фіброми. Іноді фіброми, поряд із сполучнотканинними елементами, мають у своєму складі й інші види тканин – жирову, епітеліальну, кісткову, хрящову, кровоносні та лімфатичні судини. Тому дещо варіює і назва пухлин за наявності в них часток жирової, епітеліальної або м'язової тканини – фіброліпома, фіброаденома, фіброміома. Фіброми з великою кількістю судин часто описують як ангіофіброму, фіброендотеліому (рис. 3).

В 2 випадках (2,7 %) пацієнтам взагалі не виконували будь-які інвазивні діагностичні та хірургічні процедури. В одному випадку була проведена оглядова бронхоскопія, за її результатами патології бронхів та порушення їх прохідності не виявлено. Виявлений утвір описаний як

додатковий округлий утвір, низької щільності, з чіткими, рівними контурами. Рентгенологічний висновок – новоутворення (гамартома) нижньої долі лівої легені? Хворий був оглянутий онкологом, достовірних даних за злоякісний процес не виявлено. Пацієнт відмовився від хірургічного лікування, отримав рекомендації спостереження за місцем проживання під наглядом сімейного лікаря та проведення контрольної рентгенографії через 6 місяців.

В іншому випадку проведено КТ ОГП з контрастуванням, при якому характеристики СЛВ визначені як стабільні. Вузол описаний як округле утворення, з чіткими, рівними контурами, неоднорідної структури за рахунок жирових включень, яке практично не накопичує контрасту. Висновок: КТ-ознаки округлого новоутворення нижньої долі правої легені (з найбільшою вірогідністю доброякісного характеру). Пацієнт відмовився від хірургічного лікування та був направлений до пульмонолога для подальшого спостереження, з контрольною рентгенографією через 6 місяців.

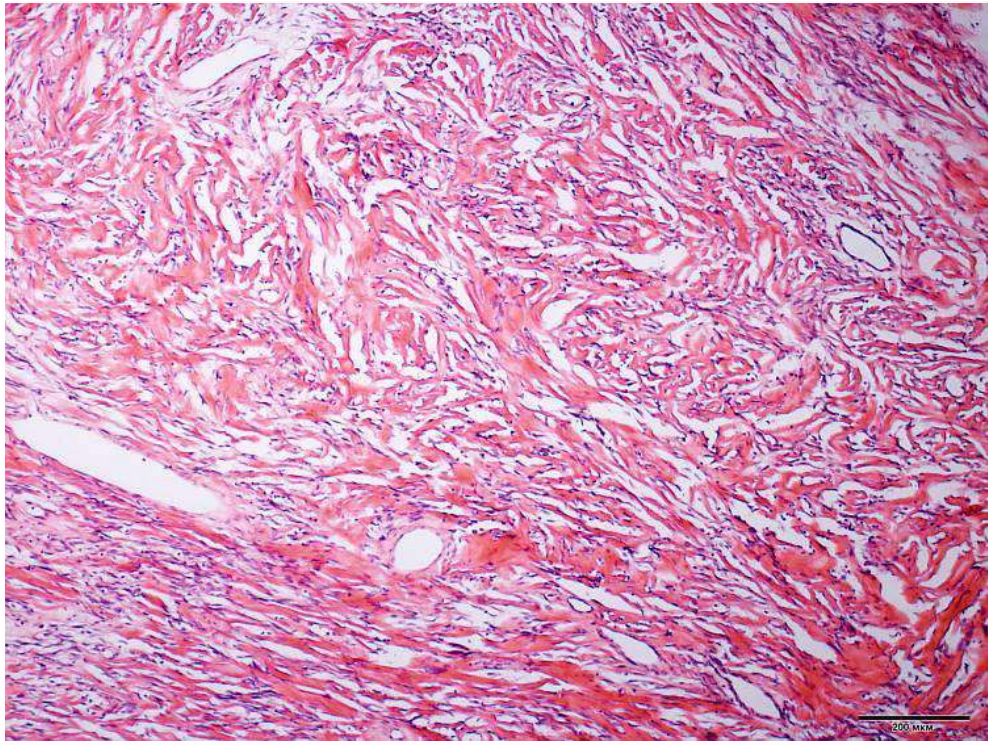


Рис. 3. Власне спостереження. Фрагмент ангіофіброми на малому збільшенні. Визначаються розростання переважно колагенових волокон з частковим гіалінозом, вони формують різно-направлені пучки. Також представлені судини дрібного калібру. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 40$.

Пацієнти, яким було видалено доброякісні пухлини легень, були направлені до сімейного лікаря, пульмонолога або хірурга за місцем проживання для подальшого нагляду. У випадках виявлення вузлів різної етіології (2 випадки, 2,7 %) пацієнтів було направлено на консультацію до онколога та кардіолога для визначення подальшої тактики лікування та/або спостереження. В 46 (62,2 %) випадках рекомендовано проведення контрольної рентгенографії та повторна консультація хірурга в НІФП НАМНУ через 1 (7 пацієнтів), 2 (32 пацієнти), 3 (5 пацієнтів) та 6 (2 пацієнти) місяців.

Висновки

Більшість одиночних доброякісних пухлин легень виявляються випадково (44 випадки, 59,5 %). У 30 (40,5 %) випадках утвори були виявлені раніше до госпіталізації та спостерігалися в динаміці за серією послідовних рентгенологічних досліджень. На момент госпіталізації у 54 (72,9 %) випадках етіологія одиночних легневих утворів не була визначена.

Найчастіше діагностують солітарний легневий вузол (69 випадків, 93,2 %). Найбільш поширена локалізація доброякісних утворів – нижні частки легень, 22 (27,2 %) справа та 18 (21,0 %) зліва, загалом 40 утворів (49,4 %).

За описом томограм кількісно переважали вузли округлої форми (64, 79,0 %), та за морфологією переважали утвори з чіткими контурами,

однорідної структури (59 утворів, 72,8 %).

Найбільш поширеною тактикою стаціонарного медичного ведення пацієнтів із доброякісними пухлинами легень було одночасне встановлення точного гістологічного діагнозу та хірургічне лікування (68 випадків, 71,9 %). У більшості пацієнтів виконували атипові резекції легені (43 випадки, 59,7 %), та в меншій кількості – видалення утвору типу енуклеації (22, 30,6 %).

В усіх випадках при оперативних втручаннях отримано гістологічний діагноз утворення. Суттєво переважають гамартохондрими легень (70 випадків, 94,6 %). Морфологічне дослідження матеріалу біопсій при міні-інвазивних процедурах зазвичай не дозволяє встановити істинну природу утвору у випадках доброякісних пухлин легень.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку та розробці найбільш інформативних та простих у застосуванні діагностично-лікувальних алгоритмів щодо одиночних вогнищевих утворів у легнях, доступних широкому колу медичних працівників. Актуальним залишається питання диференційної діагностики доброякісних та злоякісних вузликових утворів без або з мінімально інвазивними діагностичними процедурами.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публі-

кації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-

дослідної роботи «Удосконалити морфологічну діагностику вогнищевих уражень легень» (номер державної реєстрації 0122U000553).

Літературні джерела References

1. Ost DE, Gould MK. Decision making in patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):363–372. DOI: 10.1164/rccm.201104-0679CI.
2. Porhanov VA, SHul'zhenko LV, Polyakov IS, Bolotova EV, Smolin AA. [Diagnosis of solitary pulmonary nodules and patients follow-up strategy]. *Kazan medical journal.* 2016;97(5):736–743. Russian. DOI: 10.17750/KMJ2016-736.
3. Weinberger SE. Diagnostic evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *UpToDate.* 2015. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-and-management-of-the-solitary-pulmonary-nodule>.
4. Liu B, Chi W, Li X, Li P, Liang W, Liu H, Wang W, He J. Evolving the pulmonary nodules diagnosis from classical approaches to deep learning-aided decision support: three decades' development course and future prospect. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2020;146(1):153–185. DOI: 10.1007/s00432-019-03098-5.
5. Brandman S, Ko J. Pulmonary nodule detection, characterization, and management with multidetector computed tomography. *J Thor Imag.* 2011;26(2):90–105. DOI: 10.1097/rti.0b013e31821639a9.
6. Vynnychenko IO, Moskalenko YuV, Serdyuk MYu, Vynnychenko OI. [Peculiarities of differential diagnosis of benign pulmonary tumors and its significance for the surgical tactics choosing]. *Klinichna khirurgiia.* 2018;85(4):67–70. Ukrainian. DOI: 10.26779/2522.1396.2018.04.67.
7. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med.* 2003;348:2535–2542.
8. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, Franks K, Gleeson F, Graham R, Malhotra P, Prokop M, Rodger K, Subesinghe M, Waller D, Woolhouse I. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax.* 2015;70(12):1–54. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168.
9. Furtado CD, Aguirre DA, Sirlin CB, Dang D, Stamato SK, Lee P, Sani F, Brown MA, Levin DL, Casola G. Whole-body CT screening: spectrum of findings and recommendations in 1192 patients. *Radiology.* 2005;237(2):385–394. DOI: 10.1148/radiol.2372041741.
10. Khan T, Usman Y, Abdo T, Chaudry F, Keddissi JI, Youness HA. Diagnosis and management of peripheral lung nodule. *Ann Transl Med.* 2019;7(15):348.
11. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007;132:94–107. DOI: 10.1378/chest.07-1352.
12. de Hoop B, van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology.* 2012;265:611–616. DOI: 10.1148/radiol.12112351.
13. Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW Jr, Leo FP, Hamper UM, Fishman EK, Zerhouni EA. Pulmonary hamartoma: CT findings. *Radiology.* 1986;160(2):313–317. DOI: 10.1148/radiology.160.2.3726106.
14. Sugarbaker DJ, Bueno R, Colson YL, Jaklitsch MT, Krasna MJ, Mentzer SJ. *Adult Chest Surgery.* Hill Education. 2015;1:15–20.
15. Stevic R, Milenkovic B. Tracheobronchial tumors. *J Thorac Dis.* 2016;8(11):3401–3413.
16. Lee HJ, Goo JM, Lee CH, Park CM, Kim KG, Park EA, Lee HY. Predictive CT findings of malignancy in ground-glass nodules on thin-section chest CT: the effects on radiologist performance. *Eur Radiol.* 2009;19(3):552–560. DOI: 10.1007/s00330-008-1188-2.
17. Takashima S, Sone S, Li F, Maruyama Y, Hasegawa M, Kadoya M. Indeterminate solitary pulmonary nodules revealed at population-based CT screening of the lung: using first follow-up diagnostic CT to differentiate benign and malignant lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(5):1255–1263. DOI: 10.2214/ajr.180.5.1801255.
18. Koshak YF. [Diagnostic algorithm and the volume of studies of patients with the suspicion of tuberculosis and lung cancer]. *Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine.* 2016;4(70):38–45. Ukrainian.
19. Shields TW, Locicero III J, Reed CE, Feins RH. *General thoracic surgery.* Wolters Kluwer. 2009;1:25–27.
20. Choi SM, Heo EY, Lee J, Park YS, Lee CH, Park CM, Kang CH, Yim JJ, Kim YT, Yoo CG, Han SK, Kim YW. Characteristics of benign solitary pulmonary nodules confirmed by diagnostic video-assisted thoracoscopic surgery. *The Clinical Respiratory Journal.* 2016;10(2):181–188. DOI: 10.1111/crj.12200.
21. Davoli F, Lo Faso F, Rossi G, Caruso D, Raulli GD, Stella F. Intrapulmonary solitary fibrous

tumour: a rare neoplasm of the lung and a challenging pre-operative diagnosis. *Ann Ital Chir.* 2019;90:223-267.

22. Mikubo M, Maruyama R, Kakinuma H, Yoshida T, Satoh Y. Ciliated muconodular papillary tumors of the lung: cytologic features and diagnostic pitfalls in intraoperative examinations. *Diagn Cytopathol.* 2019;47(7):716-719.

23. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. [Statistical methods in biomedical research using Excel]. *Morion.* 2001;1:350-400. Russian.

24. Larici AR, Farchione A, Franchi P, Ciliberto M, Cicchetti G, Calandriello L, Del Ciello A, Bonomo L. Lung nodules: size still matters. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170025. doi: 10.1183/16000617.0025-2017.

Загаба Л.М., Ліскіна І.В., Мельник О.О., Кузовкова С.Д. Діагностика та лікування доброякісних пухлинних солітарних утворів легень.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Солітарні легеневі вузли є розповсюдженою проблемою в повсякденній клінічній практиці, що значною мірою пов'язано із розвитком та удосконаленням сучасних радіологічних методів дослідження та широким впровадженням комп'ютерної томографії органів грудної порожнини високої роздільної здатності. Принципово важливою є якомога рання диференційна діагностика доброякісних і злоякісних утворів та розробка раціональних медичних підходів щодо лікування таких пацієнтів. В роботі представлено особливості діагностики одиночних доброякісних пухлин легень та їх лікування. **Мета** – ретроспективний аналіз діагностики та лікувальних заходів при доброякісних пухлинних поодиноких легневих вузлах. **Методи.** Групу дослідження склали 74 пацієнти з доброякісними пухлинами легень стаціонару Державної установи «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» за п'ятирічний період, у них було виявлено 81 утвір. В кожному випадку кількість утворів у легнях не перевищувала трьох, а розміри були ≤ 3 см. Визначали локалізацію, форму та розміри утворів. Представлено варіанти діагностично-лікувальних процедур, які застосовувалися в клініці, результати морфологічної діагностики, а також заходи щодо подальшого медичного супроводу пацієнтів. **Результати.** На момент госпіталізації у 54 (72,9 %) випадках етіологія одиночних легневих утворів не була визначена, більшість доброякісних пухлин легень була виявлена випадково (44 випадки, 59,5 %). Встановлено, що доброякісні пухлини легень найбільш часто були представлені одним утвором (69 випадків, 93,2 %). У більшості випадків локалізація вузлів була у нижніх частках легень (22, 27,2 % справа та 18, 21,0 % зліва, загалом 40 утворів, 49,4 %). Розмір вузлів був у межах 11-20 мм у 44 (54,3 %) випадках та округла форма – в 64 (79,0 %) випадках. Найбільш поширеною тактикою стаціонарного медичного ведення пацієнтів із доброякісними пухлинами було одночасне встановлення точного гістологічного діагнозу та хірургічне лікування (68 випадків, 71,9 %). За морфологічним дослідженням найчастіше діагностовано гамартохондрому легені (70 випадків, 94,6 %). В результаті проведених діагностично-лікувальних заходів етіологія утворів була встановлена в 72 із 74 (97,3 %) випадків. **Висновки.** У більшості випадків одиночних доброякісних пухлин легень їх етіологію встановити лише за радіологічним дослідженням не вдається. Досить характерна локалізація у нижніх частках легень. Найбільш типовою медичною тактикою в стаціонарі є радикальне хірургічне видалення таких утворів з морфологічною верифікацією їх етіології. З'ясовано, що майже усі такі утворення є гамартомами (переважно – гамартохондромами).

Ключові слова: солітарний легневий вузол, доброякісна пухлина, діагностика, лікування.

Т.О. Квятковська¹
Є.А. Квятковський²
О.О. Нефьодова¹
І.Д. Крижановський³
Н.М. Терещенко³
В.В. Грузд¹

¹ Дніпровський державний медичний університет

² КНП МКЛ № 9 ДМР

³ Дніпровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини

Дніпро, Україна







Надійшла: 14.09.2022

Прийнята: 11.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.45-50>

УДК 616.681-005.98-089-018-092.9

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГІСТОМОРФОМЕТРИЧНИХ ЗМІН ЯЄЧОК ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ СКЛЕРОЗАНТУ В ПОРОЖНИНУ ПІХОВОЇ ОБОЛОНКИ ТА МОДЕЛЮВАННЯ ОПЕРАЦІЙ З ПРИВОДУ ГІДРОЦЕЛЕ

Kvyatkovskaya T.O. , Kvyatkovsky E.A. , Nefodova O.O. , Kryzhanovsky I.D. , Tereshchenko N.M. , Hruz V.V.  Comparative characteristics of histomorphometric changes in rat testicles after injection of a sclerosant into the cavum vaginale and simulation of operations for hydrocele. Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Hydrocele affects up to 1% of men and is associated with impaired testicular function and impaired spermatogenesis. Treatment of hydrocele is mainly operative - hydrocelectomy. Sclerotherapy is gaining more acceptance for the treatment of hydrocele due to its less invasive nature and faster patient recovery. **Objective.** The aim is to determine the changes in the histomorphometric parameters of the testicles of rats after simulating surgical interventions and sclerotherapy used for hydrocele. **Methods.** The study of histomorphometric changes in testicles of rats after simulation of surgical treatment of hydrocele and sclerotherapy was carried out on 48 white laboratory sexually mature male rats with an observation period of 30 days. The ratio of the spermatogenic epithelium, the lumen of the convoluted seminiferous tubules and interstitial tissue, the percentage of sections of the convoluted seminiferous tubules with the absence of spermatozoa and late spermatids, and the transverse size of the convoluted seminiferous tubules were determined. **Results.** Fenestration of testicular membranes was accompanied by the smallest histomorphometric changes in their parenchyma. Lord's operation, although positioned as gentle, led to changes in the convoluted seminiferous tubules, which was expressed in slowing down the maturation of spermatids. After the Bergmann operation, almost all histomorphometric parameters were slightly worse than after the Winkelmann operation, but these differences were not statistically confirmed. After sclerosing the testicles with the introduction of 1% and 3% ethoxysclerol into the vaginal cavity of the testicle, the results of histomorphometry were close to the results after Bergmann and Winkelmann operations. However, after sclerotherapy with ethoxysclerol, the percentage of tortuous seminiferous tubules with no spermatozoa and late spermatids was significantly worse than after all surgical methods studied. **Conclusion.** After sclerotherapy with ethoxysclerol, the results of histomorphometry of the testicles were similar to the results of hydrocelectomy according to most indicators, but significantly worse in terms of sperm maturation. No significant difference was observed between the 1% and 3% ethoxysclerol groups. Therefore, we believe that sclerotherapy with ethoxysclerol should be used in the absence of relevance of the fertility function.

Key words: hydrocele, rat testes, histomorphometry, sustentocytes, interstitial endocrinocytes, sclerotherapy, hydrocelectomy.



Citation:

Kvyatkovskaya TO, Kvyatkovsky EA, Nefodova OO, Kryzhanovsky ID, Tereshchenko NM, Hruz VV. [Comparative characteristics of histomorphometric changes in rat testicles after injection of a sclerosant into the cavum vaginale and simulation of operations for hydrocele]. Morphologia. 2022;16(3):45-50. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.45-50>

 Kvyatkovskaya T.O. 0000-0001-8206-6203;  Kvyatkovsky E.A. 0000-0002-3973-6854

 Nefodova O.O. 0000-0002-1665-9032;  Kryzhanovsky I.D. 0000-0002-3065-4035

 Tereshchenko N.V. 0000-0002-7009-9136;  Hruz V.V. 0000-0002-3630-6031

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Гідроцеле характеризується збільшенням об'єму рідини між пластинками піхвової оболонки яєчка і часто зустрічається у чоловіків активного та працездатного віку. Гідроцеле вражає до 1% чоловіків і асоціюється з погіршенням функції яєчка та порушенням сперматогенезу і фертильності чоловіків [1-3]. Лікування гідроцеле переважно оперативне – гідроцелектомія. Разом з тим, оперативне втручання супроводжується порушенням цілісності оболонок яєчка, що сприяє порушенню кровообігу та терморегуляції з подальшим пригніченням функціональних властивостей яєчка і доволі часто супроводжується післяопераційними ускладненнями, як то набряк, біль, гематома та ін. [4, 5]. Тому разом з оперативними способами лікування гідроцеле набуває визнання склеротерапія – ін'єкційний метод лікування. Склеротерапія – малоінвазивний, достатньо ефективний спосіб лікування, який за клінічними даними дає значно менше ускладнень і може виконуватися в амбулаторних умовах. При співставних показниках успіху – 94,8% після операції і 92,8% після склеротерапії, останній спосіб менш затратний, пацієнти швидше повертаються до повсякденного життя [5]. Серед численних склерозантів, які застосовують для лікування гідроцеле, на особливу увагу заслуговує полідоканол (Polidocanol), або етоксисклерол (Aethoxysklerol) [6]. Він викликає денатурацію білків, а також знижує збудливість нервових закінчень і провідність більшого імпульсу, забезпечуючи, на відміну від інших склерозантів, відсутність болю як під час проведення маніпуляції, так і в подальшому. За клінічними даними одні автори вважають, що склеротерапію можна застосовувати для пацієнтів, які бажають фертильності в майбутньому [7], інші рекомендують її чоловікам після 40-50 років [8]. Морфологічні дослідження впливу склерозантів на яєчко потребують вивчення. Дослідження на експериментальних тваринах можуть доповнити клінічні спостереження.

Мета дослідження полягала у визначенні змін гістоморфометричних показників яєчок щурів після моделювання оперативних втручань та склеротерапії, що застосовують з приводу гідроцеле.

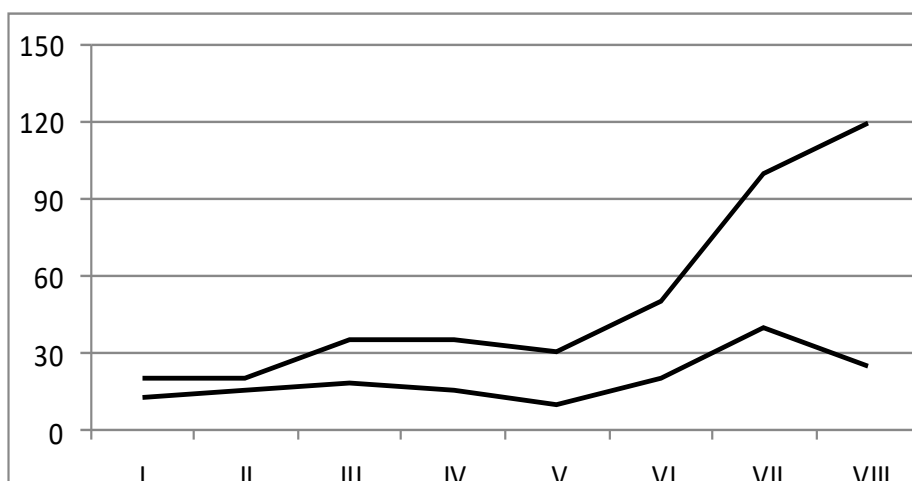
Матеріали та методи

Дослідження гістологічних та гістоморфометричних змін яєчок щурів при моделюванні оперативного лікування гідроцеле та склеротерапії проведено на 48 білих лабораторних статевозрілих щурах-самцях з вихідною масою 150-170 г. Щурі були поділені на 8 груп по 6 тварин у кожній. Перші дві групи були контрольними: до I контрольної групи увійшли щурі з інтактними яєчками, до II – з операційною травмою. З III по VI групу склали щурі, яким були виконані опе-

ративні втручання на оболонках яєчок: фенестрація оболонок – III група, операція Лорда з плікацією пристінкової пластинки піхвової оболонки яєчка – IV група, операція Вінкельмана з виворотом та ушиванням її позаду яєчка – V група, операція Бергманна з її відсіченням – VI група. До VII і VIII груп було віднесено щурів, яким виконували склеротерапію з введенням у порожнину піхвової оболонки яєчка 0,5 мл 1% етоксисклеролу (VII група) та 0,2 мл 3% етоксисклеролу – VIII група. Усі тварини знаходились в умовах віварію, робота проводилася із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження». Гістологічні дослідження проводили через 30 діб після втручання. Яєчки з оболонками фіксували у 10% нейтральному формаліні. Парафінові зрізи офарбовували гематоксиліном і еозином. Мікроморфометричне дослідження проводили, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення на монітор комп'ютера виводили за допомогою відеокамери. Співвідношення сперматогенного епітелію, просвіту звивистих сім'яних трубочок та інтерстиційної тканини визначали за допомогою стандартної окулярної сітки у 50 полях зору. Визначали відсоток зрізів звивистих сім'яних трубочок з відсутністю сперматозоїдів і пізніх сперматид, поперечний розмір звивистих сім'яних трубочок. На поперечних зрізах 30 звивистих сім'яних трубочок підраховували середню кількість суспендоцитів (клітин Сертолі). Середній об'єм ядер 50 інтерстиційних ендокриноцитів (клітин Лейдига) вираховували за даними найбільшого і найменшого розмірів. Проведення гістоморфометрії нами було виконано з урахуванням основних параметрів, що характеризують як сперматогенну, так і гормональну функцію яєчок. Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою математико-статистичного пакету Microsoft Office Excel. Статистичну значущість відмінностей порівнюваних параметрів оцінювали з використанням критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

В результаті аналізу проведених гістологічних і гістоморфометричних досліджень було з'ясовано, що через 30 діб після моделювання оперативних втручань, що проводять з приводу гідроцеле, товщина комплексу білкової оболонки з нутрощевою пластинкою піхвової оболонки яєчка на різних ділянках у всіх групах збільшувалася, найбільше – після операції Бергманна (діаграма). Через 30 діб після введення 1% і 3% етоксисклеролу в порожнину піхвової оболонки яєчка потовщення було ще більшим, найбільшим після ін'єкції 3% етоксисклеролу (діаграма).



Діаграма. Товщина комплексу білкової оболонки з нутрощевою пластинкою піхвової оболонки яєчка в різних групах шурів (мкм).

Співвідношення структур на гістологічних зрізах яєчок шурів у різних досліджуваних гру-

пах представлені в таблиці 1, поперечний розмір звивистих сім'яних трубочок в таблиці 2.

Таблиця 1

Співвідношення структур на гістологічних зрізах яєчок шурів (%)

Експериментальні групи	Сперматогенний епітелій	Просвіт звивистих сім'яних трубочок	Інтерстиційна тканина	Звивисті сім'яні трубочки з ВСПС (%)†
I	75,17±0,59	15,57±0,50	9,26±0,40	12,49±1,06
II	75,90±0,80	14,47±0,53	9,63±0,61	12,33±0,99
III	74,50±1,49	13,47±1,65	12,03±0,51*	12,83±0,91
IV	76,10±1,07	11,67±0,58*	12,23±0,68*	13,67±1,3
V	65,90±1,59*	19,18±2,14	14,92±2,01*	13,83±1,22
VI	70,20±2,22*	14,37±2,16	15,43±2,31*	14,67±0,10
VII	75,40±1,01	14,10±1,30	10,50±0,77	16,17±1,08*
VIII	74,31±0,74	15,33±0,58	10,36±0,50	20,33±2,04*

Примітка: * - достовірна різниця з I (контрольною) групою при $p < 0,05$ за критерієм Стьюдента. † - звивисті сім'яні трубочки з ВСПС - відсоток зрізів звивистих сім'яних трубочок з відсутністю сперматозоїдів та пізніх сперматид.

В результаті гістоморфометричних досліджень відзначено, що через 30 діб після нанесення операційної травми істотних змін співвідношення структур яєчок на гістологічних зрізах не відбувалося. Після моделювання операції фенестрації оболонок яєчок шурів було відмічено статистично достовірне збільшення відсотка інтерстиційної тканини на гістологічних зрізах яєчок щодо контрольної групи та групи шурів з операційною травмою за рахунок статистично незначущого зменшення відсотка сперматогенного епітелію та просвіту звивистих сім'яних трубочок.

Після операції Лорда спостерігалось достовірне збільшення інтерстиційної тканини щодо контролю та групи тварин з операційною травмою, майже таке, як після операції фенестрації оболонок яєчок, а також достовірне зменшення питомої ваги просвіту звивистих сім'яних трубо-

чок. Разом з виявленими при гістологічному дослідженні яєчок змінами мембран деяких трубочок, дегенерацією клітин Сертолі на цих ділянках, звуженням просвіту звивистих сім'яних трубочок за рахунок збільшення кількості сперматид, дані морфометрії вказують на трофічні зміни частини каналців та уповільнення дозрівання сперматид і сперматозоїдів. За даними гістоморфометрії операція Лорда не мала достовірної різниці з операцією фенестрації оболонок сім'яників.

Операції Вінкельмана та Бергманна відрізнялися більш вираженими гістоморфометричними змінами яєчок. Достовірно зменшувалася питома вага сперматогенного епітелію звивистих сім'яних трубочок та збільшувалася кількість інтерстиційної тканини між ними порівняно з контрольною групою. Достовірно зменшувалася поперечний розмір звивистих сім'яних трубочок,

особливо після операції Бергманна, в середньому на 13% відносно контрольних груп. За гістоморфометричними показниками операції Вінкельмана та Бергманна не мали між собою достовірної різниці.

Через 30 діб після моделювання малоінвазивного втручання з приводу гідроцеле з введенням 1% і 3% склерозанту в порожнину піхвової оболонки яєчка виявлялися осередкові зміни яєчка близько білкової оболонки. Відносно контрольних груп відбувалося достовірне зменшення поперечного розміру звивистих сім'яних трубочок, яке достовірно не відрізнялося від такого після операцій Вінкельмана і Бергманна, хоча було суттєвим. Після склеротерапії 1% етоксисклеролом поперечний розмір звивистих сім'яних трубочок в середньому зменшувався на 14% відносно контрольних груп, після застосування 3% етоксисклерола – на 27%. Під білковою оболон-

кою відзначено осередкову зміну конфігурації звивистих сім'яних трубочок на гістологічних зрізах, яка з овальної перетворювалася на неправильну або близьку до багатокутної. Тим не менш, співвідношення сперматогенного епітелію, просвіту звивистих сім'яних трубочок і інтерстиційної тканини не відрізнялося від контрольних груп, що можливо пояснюється паралельністю змін у звивистих сім'яних трубочках та навколишній сполучній тканині. Після склеротерапії етоксисклеролом за відсотковим вмістом звивистих сім'яних трубочок з відсутністю сперматозоїдів і пізніх сперматид результати були достовірно гірші, ніж після всіх досліджених способів оперативних втручань.

Дані про кількість суспендоцитів на перерізі звивистих сім'яних трубочок та об'єм ядер інтерстиційних ендокриноцитів представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Поперечний розмір звивистих сім'яних трубочок і морфометрія суспендоцитів та інтерстиційних ендокриноцитів на гістологічних зрізах яєчок щурів

Експериментальні групи	Кількість суспендоцитів	Різниця з групами при $p < 0,05$	Об'єм ядер клітин Лейдіга (мкм ³)	Різниця з групами при $p < 0,05$	Поперечний розмір звивистих трубочок (мкм)	Різниця з групами при $p < 0,05$
I	41,64±1,32	IV-VIII	46,39±1,47	V-VIII	208,14±4,07	V-VIII
II	39,05±0,99	VII-VIII	46,10±1,64	V-VIII	208,85±3,51	V-VIII
III	38,49±0,52	VII-VIII	44,91±1,97	V-VIII	205,28±7,91	V-VIII
IV	37,20±0,97	I, VII-VIII	44,52±1,44	V-VIII	205,54±4,56	V-VIII
V	36,35±0,88	I, VII-VIII	36,88±2,78	I-IV	193,58±4,89	I-IV
VI	35,12±1,61	I	35,89±2,41	I-IV	184,21±4,97	I-IV
VII	33,30±1,03	I-V	33,75±2,62	I-IV	182,78±7,19	I-IV
VIII	30,20±1,62	I-V	34,08±1,92	I-IV	164,33±5,54	I-IV

Після операцій Лорда, Вінкельмана і Бергманна кількість суспендоцитів в яєчках щурів вірогідно зменшувалася порівняно з I групою контролю ($p < 0,05$) в середньому на 12%, 14,5% та 18,5% відповідно, але лише після операцій Вінкельмана і Бергманна вірогідно відрізнялася від групи щурів, яким була нанесена операційна травма ($p < 0,05$). Після склеротерапії середня кількість суспендоцитів на поперечних зрізах звивистих каналців зменшувалася в VII і VIII групах в середньому на 25% і 38% відносно контрольної групи, більше після склерозування 3% етоксисклеролом.

Після операції Вінкельмана об'єм ядер інтерстиційних ендокриноцитів в яєчках щурів зменшувався в середньому на 26% порівняно з контрольними групами, вірогідно відрізняючись від чотирьох попередніх груп дослідження ($p < 0,05$). Ще більше змінювався об'єм ядер інтерстиційних ендокриноцитів після операції Бергманна, в середньому зменшуючись на 29% відносно контрольних груп та вірогідно відрізняючись від перших чотирьох груп ($p < 0,05$), але не відрізняючись від групи щурів, яким було виконано опе-

рацію Вінкельмана ($p > 0,05$). Цей показник характеризував зниження вироблення статевих гормонів.

Після склеротерапії об'єм ядер інтерстиційних ендокриноцитів зменшувався в VII і VIII групах в середньому на 37% відносно контрольної групи. Найгірші показники гістоморфометрії були після застосування 3% етоксисклерола, але достовірної різниці між групами з використанням 1% та 3% етоксисклерола не спостерігалося.

Визначення корелятивних зв'язків рангової кореляції за Спірменом між чисельними даними гістоморфометрії по групах виявило високу тісноту зв'язків поперечного розміру звивистих каналців з кількістю суспендоцитів ($r = 0,923$) та об'ємом ядер клітин Лейдіга ($r = 0,906$), а також кількості суспендоцитів з об'ємом ядер інтерстиційних ендокриноцитів ($r = 0,869$).

Підсумок

За отриманими даними експериментального гістоморфометричного дослідження яєчок щурів через 30 діб після моделювання оперативних втручань з приводу гідроцеле фенестрація оболонки яєчок супроводжувалася найменшими змі-

нами в їх паренхімі. Водночас дана операція застосовується при гідроцеле у дітей, але не знаходить застосування у дорослих хворих через рецидиви. Операція Лорда за даними гістоморфометрії має кращі результати, ніж операції Вінкельмана і Бергманна, але призводить до часткових трофічних змін у звивистих сім'яних трубочках, що виражаються у уповільненні дозрівання сперматид і сперматозоїдів. Менш задовільні результати отримано після операцій Вінкельмана та Бергманна. Після операції Бергманна майже всі показники гістоморфометрії яєчок були дещо гіршими, ніж після операції Вінкельмана, проте ці відмінності між ними не були статистично підтвержені. Після операції Бергманна виявлено найбільший відсоток звивистих сім'яних трубочок, у яких були відсутні сперматозоїди і пізні сперматиди та найбільше розростання сполучної тканини, найменшими були об'єм ядер клітин Лейдіга та кількість суспендоцитів у звивистих сім'яних трубочках.

Після склерозування оболонок яєчок етоксисклеролом результати гістоморфометрії були близькі до результатів операцій Бергманна та Вінкельмана. Разом з тим, після склеротерапії етоксисклеролом за відсотковим вмістом каналців з відсутністю сперматозоїдів і пізніх сперматид результати були достовірно гірші, ніж після всіх досліджених способів оперативних втручань. Достовірної різниці між групами з використанням 1% та 3% етоксисклеролу не спостерігалося. Тому вважаємо, що склеротерапію етоксисклеролом доцільно застосовувати в разі відсутності актуальності фертильної функції.

Перспективи подальших розробок

Проведення подальших експериментальних досліджень з порівняння біологічної дії на яєчко різних видів склерозантів.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Hrytsulyak BV, Spas'ka AM, Hrytsulyak VB, Ivasyuk IY, Dolynko NP. [The nature of morphofunctional changes in the testicles caused by dropsy]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2014;1(43):108-110. Ukrainian.
2. Hrytsulyak BV, Hrytsulyak VB, Hlodan OA, Dolynko NP, Ivasyuk IY, Spas'ka AM. [Histological and ultrastructural changes in convoluted testicles with hydrodrops]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2019;1(1):262-264. Ukrainian.
3. Aldoah B, Ramaswamy R. Effects of hydrocele on morphology and function of testis. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2020;10(1):764-770.
4. Saber A. Minimally access versus conventional hydrocelectomy: a randomized trial. *Int. Braz. J. Urol*. 2015;41(4):750-756.

5. Korkes F, Teles SB, Nascimento MP, de Almeida SS, Codeç AM. Comparison of outcomes and costs of surgery versus sclerotherapy to treat hydrocele. *Einstein*. 2021;19:1-5.
6. Lund L, Kloster A, Cao T. The long-term efficacy of hydrocele treatment with aspiration and sclerotherapy with polidocanol compared to placebo: a prospective, double-blind, randomized study. *J Urol*. 2014;191(5):1347-1350.
7. Shan CJ, Lucon AM, Pagani R, Srougi M. Sclerotherapy of hydroceles and spermatoceles with alcohol: results and effects on the semen analysis. *International Braz. J. Urol*. 2011;37(3):307-312.
8. Francis JJ, Levine LA. Aspiration and sclerotherapy: a nonsurgical treatment option for hydroceles. *J. Urol*. 2013;189(5):1725-1729.

Квятковська Т.О., Квятковський, Є.А., Нефьодова О.О., Кушнар'ова К.А., Терещенко Н.М., Грузд В.В. Порівняльна характеристика гістоморфометричних змін яєчок шурів після введення склерозанту в порожнину піхвової оболонки та моделювання операцій з приводу гідроцеле.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Гідроцеле вражає до 1% чоловіків і асоціюється з погіршенням функції яєчка та порушенням сперматогенезу. Лікування гідроцеле переважно оперативне – гідроцелектомія. Склеротерапія набуває все більшого визнання для лікування гідроцеле через менш інвазивний характер і швидке відновлення пацієнта. **Мета** – визначення змін гістоморфометричних показників яєчок шурів після моделювання оперативних втручань та склеротерапії, що застосовують з приводу гідроцеле. **Методи.** Дослідження гістоморфометричних змін яєчок шурів після моделювання оперативного лікування гідроцеле та склеротерапії проведено на 48 білих лабораторних статевозрілих щурах-самцях зі строком спостереження 30 діб. Порівнювали дані гістоморфометрії після фенестрації оболонок яєчка, операцій Лорда, Вінкельмана, Бергманна та введення 1% і 3% етоксисклерола в порожнину піхвової оболонки яєчка. Визначали співвідношення сперматогенного епітелію, просвіту звивистих сім'яних трубочок та інтерстиційної тканини, відсоток зрізів звивистих сім'яних трубочок з відсутністю сперматозоїдів та піз-

ніх сперматид, поперечний розмір звивистих сім'яних трубочок. На поперечних зрізах 30 звивистих сім'яних трубочок підраховували середню кількість суспендоцитів (клітин Сертолі). Середній об'єм ядер 50 інтерстиційних ендокриноцитів (клітин Лейдіга) вираховували за даними найбільшого і найменшого розмірів. **Результати.** Фенестрація оболонок ячок супроводжувалася найменшими гістоморфометричними змінами в їх паренхімі. Операція Лорда призводила до змін у частині звивистих сім'яних трубочок, що виражалися в уповільненні дозрівання сперматид і сперматозоїдів. Менш задовільні результати отримано після операцій Вінкельмана та Бергманна. Після операції Бергманна майже всі показники гістоморфометрії були дещо гіршими, ніж після операції Вінкельмана, проте ці відмінності не були статистично підтвержені. Після склерозування оболонок ячок з введенням 1% і 3% етоксисклеролу в порожнину піхвової оболонки ячка результати гістоморфометрії були близькі до результатів після операцій Бергманна та Вінкельмана. Тим не менш, після склеротерапії етоксисклеролом за відсотковим вмістом звивистих сім'яних трубочок з відсутністю сперматозоїдів і пізніх сперматид результати були достовірно гірші, ніж після всіх досліджених способів оперативних втручань. **Підсумок.** Після склеротерапії етоксисклеролом отримані результати гістоморфометрії ячок за більшістю показників були близькі до результатів гідроцелектомії, але достовірно гірші за наявністю у звивистих сім'яних трубочках сперматозоїдів. Достовірної різниці між групами з використанням 1% та 3% етоксисклеролу не спостерігалось. Тому вважаємо, що склеротерапію етоксисклеролом доцільно застосовувати в разі відсутності актуальності функції фертильності.

Ключові слова: гідроцеле, ячки щурів, гістоморфометрія, суспендоцити, інтерстиційні ендокриноцити, склеротерапія, гідроцелектомія.

О.А. Коваль
Т.В. Хмара

Буковинський державний
медичний університет,
Чернівці, Україна



Надійшла: 20.09.2022

Прийнята: 15.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.51-55>

УДК 611.833.7.013-053.15

ВАРІАНТНА АНАТОМІЯ ПРОМЕНЕ- ВОГО НЕРВА У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ

Koval O.A. , Khmara T.V.  ✉ **Anatomic variability of the radial nerve.**
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ABSTRACT. Background. An increase in the number of limb injuries has been noted in Ukraine in recent years. Military injuries of the shoulder and forearm areas require individual solutions, taking into account the possible variants of the topography of the structures of the upper limbs, and in particular the radial nerve. **Objective** – to identify variants of the topography of the radial nerve in human fetuses. **Methods.** The research was conducted on preparations of the upper limbs of 18 human fetuses of 81.0-230.0 mm parietal-coccygeal length (PCL) using macro microscopic dissection, vascular injection, and morphometry. **Results.** In most of the examined fetuses, the radial nerve departs from the posterior bundle of the brachial plexus and is formed by the anterior branches of the cervical spinal nerves (C_{VI}-C_{VII}). In 3 cases, the fibers of the medial bundle of the brachial plexus – anterior branches of the spinal nerves (C_{VIII}-Th_I) took part in the formation of the radial nerve. In 2 fetuses – fibers of the lateral bundle of the brachial plexus (anterior C_V branch). In 4 studied fetuses, a branch left the trunk of the radial nerve, after its exit from the brachial muscle canal, to the lower parts of the lateral head of the triceps brachii muscle. In 28 observations, the radial nerve is represented by one trunk, and in 8 cases, two trunks of the radial nerve - medial and lateral - were found. **Conclusion.** The classic formation of the trunk of the radial nerve from the fibers of the posterior bundle of the brachial plexus was found in 86.1% of the examined fetuses. The atypical participation of fibers of the lateral (5.6% of cases) and medial (8.3% of observations) bundles of the brachial plexus in the formation of the radial nerve causes the appearance of anastomoses with the ulnar nerve and the innervation of structures not characteristic of this nerve, for example, the brachial muscle, or skin areas. In 77.8% of fetuses, the radial nerve in the shoulder area is represented by one trunk, the classic division of which into deep and superficial branches is found in 42.9% of cases. In 57.1% of observations, the loose form of the structure of the radial nerve was noted. In 22.2% of cases, two trunks of the radial nerve were found along the upper and middle thirds of the shoulder.


Key words: the radial nerve, variant anatomy, fetus, human.

Citation:

Koval OA, Khmara TV. [Anatomic variability of the radial nerve]. Morphologia. 2022;16(3):51-5. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.51-55>

 Koval O.A. 0000-0002-9434-8213

 Khmara T.V. 0000-0001-8023-5181

✉ khmara.tv.6@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Актуальною проблемою як морфології, так і травматології, і нейрохірургії є з'ясування топографо-анатомічних взаємовідношень нервів підключичної частини плечового сплетення з урахуванням форм анатомічної мінливості гілок присереднього, бічного і заднього пучків у ділянці плеча і передпліччя з метою удосконалення діагностики і хірургічного лікування їхніх пошкоджень різного генезу.

Як наголошував Леонардо да Вінчі: «Знання, доступні нам, – це знання про справи, що відбуваються зараз, і минулі. Наукове передбачення – це знання про справи, які можуть стати-

ся».

Слід зазначити, що однією з найбільш частих причин пошкодження периферичних нервів верхніх кінцівок є нейропатія травматичного генезу [1]. Поширеність поранень ділянок плеча і передпліччя у сучасному світі пов'язана зі збільшенням кількості військових конфліктів і громадських заворушень, терористичними загрозами та криміналізацією суспільства. Поранення верхньої кінцівки, крім того, виникають унаслідок нещасних випадків на полюванні, при необережному та невмілому поводженні з вогнепальною зброєю тощо [2].

Військові травми ділянок плеча і перед-

пліччя вимагають індивідуальних рішень з урахуванням можливих варіантів топографії структур верхніх кінцівок, і зокрема променевого нерва. У зв'язку з цим доречно навести висловлювання відомого М.І. Пирогова, який наприкінці свого життя зробив запис, що «кам'янь спотикання медицини – індивідуальність хворого», тим самим вказавши на необхідність «створення науки про індивідуальність людини, якої ще не існує». Поняття «індивідуальна анатомічна мінливість» уперше запропонували В.М. Шевкуненко і Ю.А. Філіпченко у 1926 році. Індивідуальна анатомічна мінливість – це еволюційний, єдиний і динамічний процес морфогенезу, який визначається варіабельністю структури і функції на конкретних етапах анте- і постнатального розвитку, становлення, формування та регресу. Згідно вчення академіка В.М. Шевкуненка, нервова система кінцівок також має діапазон мінливості, обмежений крайніми формами будови [3].

За останні роки в Україні відзначено збільшення кількості поранень кінцівок [4]. Ушкодження структур верхніх кінцівок виникають при пострілах з усіх видів вогнепальної зброї, вибухах боєприпасів та різноманітних вибухових речовин і характеризуються ушкодженням судин і нервів, складністю хірургічного лікування та високим ризиком ускладнень, що можуть спричинити інвалідизацію хворого [5].

На сьогоднішній день, у воєнний час, досить високою є частота травматизації променевого нерва, що коливається від 15 до 23% серед усіх пошкоджень нервів плечового сплетення [6]. При ураженні променевого нерва у межах його іннервації спостерігаються розлади всіх видів чутливості, виявляється так звана «повисла кисть».

Підґрунтям для розробки нових ефективних методів хірургічного лікування пошкоджень структур верхніх кінцівок є глибокі знання про їхню анатомічну мінливість. При цьому, висока ефективність хірургічного методу лікування може бути досягнута тільки шляхом різнобічного топографо-анатомічного обґрунтування з урахуванням особливостей розвитку і форм анатомічної мінливості кісткових, фасціальном'язових і судинно-нервових утворень верхньої кінцівки у різні періоди життя людини [7, 8].

У джерелах літератури трапляються одиничні відомості про фетальну топографію нервів заднього пучка плечового сплетення [9-11].

Мета

Виявити варіанти топографії променевого нерва у плодів людини.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на препаратах верхніх кінцівок 18 плодів людини 81,0-230,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) без зовнішніх ознак анатомічних відхилень чи аномалій розвитку скелету і м'язів верхніх кінцівок

за допомогою макромікроскопічного препарування, ін'єкції судин та морфометрії.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Результати та їх обговорення

У більшості (86,1%) досліджених плодів променевий нерв відходить від заднього пучка плечового сплетення та утворений передніми гілками шийних спинномозкових нервів (C_{VI}-C_{VII}). У 3 випадках (8,3%) у формуванні променевого нерва брали участь волокна присереднього пучка плечового сплетення – передні гілки спинномозкових нервів (C_{VIII}-Th_I), а у плодів 170,0 і 215,0 мм ТКД (5,6% спостережень) – волокна бічного пучка плечового сплетення – передня гілка C_V.

У плодів людини задній шкірний нерв плеча, як правило, відходить від променевого нерва у пахвовій порожнині, прямує косо назад, пронизує фасцію плеча, проходить через довгу головку триголового м'яза плеча і віддає гілки до капсули плечового суглоба та шкіри задньо-бічної поверхні плеча.

Положення променевого нерва на задній поверхні плеча визначається у борозні між довгою і бічною головками триголового м'яза плеча, а також нижнім краєм дельтоподібного м'яза. Спочатку променевий нерв визначається позаду плечової артерії, потім прямує вниз і назад, віддає 1-2 гілки до присередньої головки триголового м'яза плеча, і входить у плечо-м'язовий канал разом із глибокими артерією і веною плеча. У верхній частині плечо-м'язового каналу від стовбура променевого нерва відходять, як правило, по 1-3 гілки до довгої і бічної головок триголового м'яза плеча.

До шкіри бічної поверхні плеча нижче дельтоподібної ділянки від променевого нерва відходить нижній бічний шкірний нерв плеча. Проте, у 6 спостереженнях нами не виявлено нижнього бічного шкірного нерва плеча.

У нижній 1/3 плечо-м'язового каналу від основного стовбура променевого нерва відгалужується задній шкірний нерв передпліччя, який проникає у тонкий шар підшкірної клітковини плечо-променевого м'язу та іннервує шкіру нижньої 1/3 плеча і задньої поверхні передпліччя. У 5 випадках задній шкірний нерв передпліччя на рівні середньої 1/3 плеча, між бічним надвиристком плечової кістки і місцем прикріплення дельтоподібного м'язу, пронизує фасцію плеча та іннервує шкіру задньої поверхні передпліччя (рис. 1).

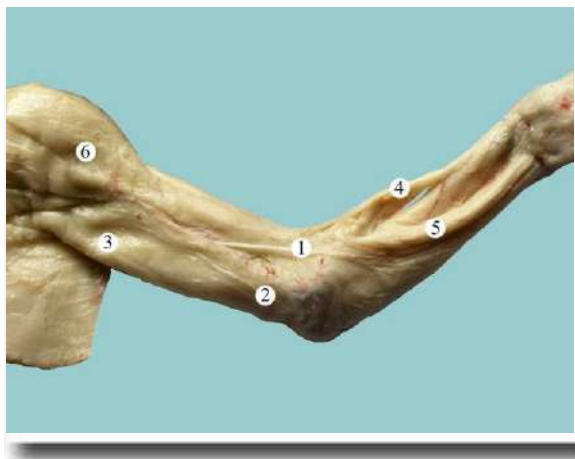


Рис. 1. Структури правої задніх ділянок плеча і передпліччя плода 170,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. $\times 1,8$: 1 – задній шкірний нерв передпліччя; 2 – задній шкірний нерв плеча; 3 – триголовий м'яз плеча; 4 – плечо-променеви м'яз; 5 – м'яз-розгинач пальців; 6 – дельтоподібний м'яз.

Після виходу променевого нерва із плечо-м'язового каналу від стовбура цього нерва відходять, переважно, 2-3 гілки до плечо-променевого м'язу, довгого променевого м'язу-розгинача зап'ястка і капсули ліктьового суглоба.

У 4 випадках від стовбура променевого нерва, після його виходу з плечо-м'язового каналу, відходила гілка до нижніх відділів бічної головки триголового м'язу плеча. Слід зауважити, що галуження променевого нерва у товщі триголового м'язу плеча сконцентровані як у середній, так і проксимальній третинах черевця м'язу, що пов'язано з високим рівнем їхнього вступу. При встановленні закономірностей внутрішньом'язової іннервації триголового м'язу плеча променевим нервом, у товщі бічної і довгої головок цього м'язу нами виявлено сполучні гілки. Проте, у досліджених плодів людини не встановлено зв'язків між нервовими галуженнями присередньої головки та довгої і бічної головок триголового м'язу плеча.

У 2 спостереженнях в іннервації триголового м'язу плеча брала участь гілка ліктьового нерва. З'ясування архітектоніки дистальних відділів променевого нерва, що сформований за участі волокон присереднього пучка плечового сплетення, дозволило виявити у двох випадках анастомоз променевого нерва з ліктьовим нервом. На нашу думку, наявний анастомоз між нервами, що беруть початок від різних пучків плечового сплетення, лише може ускладнити діагностичні та клінічні прояви пошкодження стовбура променевого нерва.

У 2 досліджених плодів, у яких у формуванні променевого нерва брали участь волокна бічного пучка плечового сплетення, нами виявлено по 1-2 гілці до плечового м'язу, що відходили від стовбура променевого нерва на рівні нижньої 1/3 плеча.

У 77,8% плодів (28 спостережень) променеви нерв представлений одним стовбуром, а у 22,2% плодів (8 випадків) виявлено два стовбури – присередній і бічний променевого нерва, починаючи від межі верхньої і середньої третин задньої плечової ділянки (рис. 2).

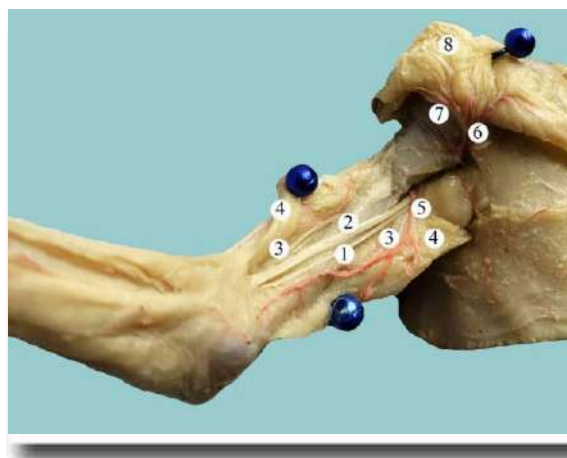


Рис. 2. Структури лівої задньої ділянки плеча плода 190,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. $\times 2,2$: 1 – присередній стовбур променевого нерва; 2 – бічний стовбур променевого нерва; 3 – м'язові гілки променевого нерва; 4 – триголовий м'яз плеча; 5 – глибока артерія плеча; 6 – задня огиальна артерія плеча; 7 – пахвовий нерв; 8 – дельтоподібний м'яз.

Розгалуження стовбура променевого нерва на поверхневу і глибоку гілки із типовою їхньою топографією виявлено у 42,9% плодів (12 випадків). У більшості (57,1%) досліджених плодів (16 спостережень із 28) основний стовбур променевого нерва розділявся на 3 і більше гілок, при цьому архітектоніка поділу основного стовбура променевого нерва відповідає розсипному варіанту будови нерва.

Розділення стовбура променевого нерва на поверхневу і глибоку гілки відбувається у ліктьовій ямці (58,3%), у 25% спостережень – дещо нижче рівня бічного надвиростка плечової кістки і у 16,7% випадків – вище нього.

Поверхнева гілка променевого нерва, як правило, спочатку проходить під плечо-променевим м'язом, у променевій борозні її супроводжують променеві артерія і вени. У більшості досліджених плодів ділянками найбільшої концентрації як внутрішньом'язових нервів є верхня і середня третини плечо-променевого м'язу. На межі середньої і нижньої третин передпліччя, або у нижній третині передпліччя поверхнева гілка променевого нерва виходить із складу променевого судинно-нервового пучка, відхиляється латерально і проходить під сухожилком плечо-променевого м'язу на задню поверхню передпліччя, де пронизує фасцію передпліччя і прямує до тилу кисті. Вище, або на рівні, променево-зап'ясткового суглоба поверхнева гілка променевого нерва розгалужується на

тильні пальцеві нерви до I-III пальців. Глибока гілка променевого нерва пронизує м'яз-відвертач, віддає гілки до останнього і короткого променевого м'яза-розгинача зап'ястка. Далі стовбур променевого нерва прямує між поверхневим і глибоким шаром м'язів задньої групи передпліччя, забезпечуючи їхню іннервацію.

В одного плода 230,0 мм ТКД поділ основного стовбура променевого нерва на поверхневу і глибоку гілки відбувався на рівні нижньої третини черевця присередньої головки триголового м'яза плеча. Далі поверхнева гілка променевого нерва прямувала косо до плечо-променевого м'яза, розміщувалася вище останнього і віддавала дві м'язові гілки до плечо-променевого м'яза. При цьому, глибока гілка променевого нерва прямувала паралельно до поверхневої гілки цього нерва і розміщувалася у променевої борозні передпліччя, дещо латеральніше променевої артерії (рис. 3).

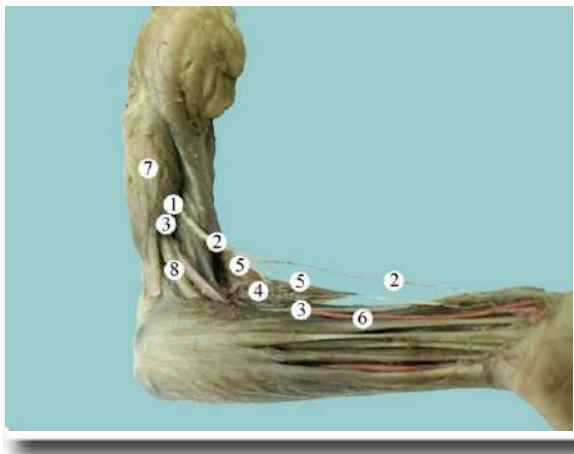


Рис. 3. Структури лівої ділянок плеча і передпліччя плода 230,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. $\times 2,3$: 1 – променевої нерв; 2 – поверхнева гілка; 3 – глибока гілка; 4 – плечо-променевої м'яз; 5 – м'язові гілки променевого нерва; 6 – променевої артерія; 7 – присередньої головки триголового м'яза плеча; 8 – серединний нерв.

Кінцевою гілкою променевого нерва є задній міжкістковий нерв передпліччя, що утворений глибокою гілкою променевого нерва, як правило, на рівні середньої 1/3 передпліччя, та іннервує міжкісткову перетинку передпліччя і бере участь в іннервації променево-зап'ясткового суглоба.

Сподіваємося, що описані дані про вікову та індивідуальну анатомічну мінливість променевого нерва у плодів людини, дозволять зменшити ризик діагностичних помилок і підвищать якість лікування пацієнтів із пошкодженням променевого нерва.

Висновки

1. Класичне формування стовбура променевого нерва із волокон заднього пучка плечового сплетення виявлено у 86,1% досліджених плодів.

2. Нетипова участь волокон бічного (5,6% випадків) і присереднього (8,3% спостережень) пучків плечового сплетення в утворенні променевого нерва спричинює появу анастомозів із ліктьовим нервом та іннервацію не властивих для цього нерва структур, наприклад плечового м'яза, або ділянок шкіри.

3. У 77,8% плодів променевої нерв у плечовій ділянці представлений одним стовбуром, класичний поділ якого на глибоку і поверхневу гілки виявлено у 42,9% випадків. У 57,1% спостережень відмічено розсипну форму будови променевого нерва.

4. У 22,2% випадків на протязі верхньої і середньої третин плеча виявлено два стовбури променевого нерва. Описаний двостовбуровий варіант будови променевого нерва зумовлює необхідність ретельної ревізії плечо-м'язового каналу після виявлення одного нервового стовбура.

Перспективи подальших досліджень

Виявлені варіанти фетальної топографії променевого нерва засвідчують потребу подальшого з'ясування анатомічної мінливості нервів підключичної частини плечового сплетення у плодів людини різного віку.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках комплексної науково-дослідної роботи «Закономірності статево-вікової будови та топографоанатомічних перетворень органів і структур організму на прета постнатальному етапах онтогенезу. Особливості перинатальної анатомії та ембріотопографії» (номер державної реєстрації 0120U101571).

Літературні джерела

References

1. Chaudhry S, Ipaktchi KR, Ignatiuk A. Updates on and Controversies Related to Management of Radial Nerve Injuries. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(6):280-284.
2. Ignatiadis IA, Mavrogenis AF, Igoumenou VG, Polyzois VD, Tsiampa VA, Arapoglou DK.

Gunshot and blast injuries of the extremities: a review of 45 cases. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2019;29(2):295-305. DOI: 10.1007/s00590-018-2350-4

3. Vovk YuM, Vovk OI. Individual'na anatomichna minlyvist' ta yii kliniko-morfologichne

znachennia [Individual anatomical variability and its clinical and morphological significance]. Kharkiv: Visnuk; 2019. 188 p. Ukrainian.

4. Gaida IM, Badyuk MI, Sushko YuI. [Peculiarities of structure and current of modern combat trauma among servicemen of the Armed Forces of Ukraine]. Pathologia. 2018;15(1):73-76. Ukrainian. DOI: 10.14739/2310-1237.2018.1.129329

5. Rivera JC, Glebus GP, Cho MS. Disability following combat-sustained nerve injury of the upper limb. Bone Joint J. 2014;96(2):254-258. DOI: 10.1302/0301-620x.96b2.31798

6. Kouyoumdjian JA, Graça CR, Ferreira VFM. Peripheral nerve injuries: A retrospective survey of 1124 cases. Neurol India. 2017;65(3):551-555. DOI: 10.4103/neuroindia.ni_987_16

7. Tatar I, Kocabiyik N, Gayretli O, Ozan H. The course and branching pattern of the deep branch of the radial nerve in relation to the supinator muscle in fetus elbow. Surg Radiol Anat. 2009;31(8):591-596. DOI: 10.1007/s00276-009-0487-x

8. Khmara TV, Shevchuk HZ, Novychenko SD, Andrushak AI. Features of blood supply and innervation of the shoulder girdle muscles in human fetuses. Archives of the Balkan Medical Union. 2019;54(4):630-638. DOI: 10.31688/ABMU.2019.54.4.03

9. Uysal II, Seker M, Karabulut AK, Büyükmumcu M, Ziyilan T. Brachial plexus variations in human fetuses. Neurosurgery. 2003;53(3):676-684. DOI: 10.1227/01.neu.0000079485.24016.70

10. Kirik A, Mut SE, Daneyemez MK, Seçer Hİ. Anatomical variations of brachial plexus in fetal cadavers. Turk Neurosurg. 2018;28(5):783-791. DOI: 10.5137/1019-5149.jtn.21339-17.2

11. Da Cunha MR, Dias AAM, de Brito JM, da Silva Cruz C, Silva SK. Anatomical study of the brachial plexus in human fetuses and its relation with neonatal upper limb paralysis. Einstein. 2020;18:50-51.

Коваль О.А., Хмара Т.В. Варіантна анатомія променевого нерва у плодів людини.

РЕФЕРАТ. Актуальність. За останні роки в Україні відзначено збільшення кількості поранень кінцівок. Військові травми ділянок плеча і передпліччя вимагають індивідуальних рішень з урахуванням можливих варіантів топографії структур верхніх кінцівок, і зокрема променевого нерва. **Мета.** Виявити варіанти топографії променевого нерва у плодів людини. **Методи.** Дослідження проведено на препаратах верхніх кінцівок 18 плодів людини 81,0-230,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) за допомогою макромікроскопічного препарування, ін'єкції судин та морфометрії. **Результати.** У більшості досліджених плодів променевий нерв відходить від заднього пучка плечового сплетення та утворений передніми гілками шийних спинномозкових нервів (C_{VI}-C_{VII}). У 3 випадках у формуванні променевого нерва брали участь волокна присереднього пучка плечового сплетення – передні гілки спинномозкових нервів (C_{VIII}-Th₁), а у 2 плодів – волокна бічного пучка плечового сплетення (передня гілка C_V). У 4 досліджених плодів від стовбура променевого нерва, після його виходу з плечо-м'язового каналу, відходила гілка до нижніх відділів бічної головки триголового м'яза плеча. У 28 спостереженнях променевий нерв представлений одним стовбуром, а у 8 випадків виявлено два стовбури променевого нерва – присередній і бічний. **Висновки.** Класичне формування стовбура променевого нерва із волокон заднього пучка плечового сплетення виявлено у 86,1% досліджених плодів. Нетипова участь волокон бічного (5,6% випадків) і присереднього (8,3% спостережень) пучків плечового сплетення в утворенні променевого нерва спричинює появу анастомозів із ліктьовим нервом та іннервацію не властивих для цього нерва структур, наприклад плечового м'яза, або ділянок шкіри. У 77,8% плодів променевий нерв у плечовій ділянці представлений одним стовбуром, класичний поділ якого на глибоку і поверхневу гілки виявлено у 42,9% випадків. У 57,1% спостережень відмічено розсипну форму будови променевого нерва. У 22,2% випадків на протязі верхньої і середньої третин плеча виявлено два стовбури променевого нерва.

Ключові слова: променевий нерв, варіантна анатомія, плід, людина.

С.В. Козлов
М.А. Корзаченко

Дніпровський державний
медичний університет,
Дніпро, Україна

Надійшла: 14.09.2022
Прийнята: 07.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.56-60>

УДК: 616.36-008.6-018-001-092.4-036.8:543.222

ПРОСТОРОВО-ЧАСОВИЙ РОЗПОДІЛ ЕКСПРЕСІЇ МАРКЕРІВ ТРАВМИ ПЕЧІ- НКИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ІМУНОГІС- ТОХІМІЧНОГО АНАЛІЗУ ПІСЛЯ ДІЇ ПОВІТРЯНОЇ УДАРНОЇ ХВИЛІ

Kozlov S.V.  ✉, Korzachenko M.A.  Spatial-temporal distribution of expression of liver injury markers according to the results of immunohistochemical analysis after exposure to an air shock wave.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The liver is one of the most vulnerable organs of the abdominal cavity after the blast wave. Diagnosis of closed liver injury, which is not accompanied by acute intra-abdominal blood loss, is not always effective. That's why, the search for liver damage markers after the blast wave action while preserving the integrity of the liver tissue at the time of damage, as well as at different times of the post-traumatic period, remains an urgent task. Considering this, the **Aim** of our study was to determine the spatio-temporal characteristics of the expression of liver damage markers after the experimental action of an air shock wave at different times of the post-traumatic period. **Materials** for the study was livers of 18 male rats, body mass 177.5 ± 15.8 g. All animals were randomly divided into two groups: 1 group consisted of control rats (halothane anesthesia with fixation) (n -6), 2 – experimental animals (halothane anesthesia with fixation, traumatic single action of an air shock wave with an excess pressure of 31.6 ± 4.8 (M \pm SD), which was generated in the shock tube device) (n -12). After the simulation of the air shock wave traumatic effect, an immunohistochemical analysis was performed using the eNOS marker on the 7th and 30th day by qualitative and quantitative assessment of its expression in the liver tissue. **Results.** Immunohistochemical analysis in the experimental group of animals showed that in the early post-traumatic period (7th days) after exposure to an air shock wave, eNOS expression prevails in the central and intermediate zones of the liver lobules. In the late post-traumatic period (30th days), eNOS expression is characteristic of the periportal zones of the liver lobules. **Conclusion.** The revealed spatio-temporal heterogeneity of eNOS expression in the post-traumatic period indicates the phasing of adaptive-reactive changes associated with a different threshold of liver lobule cells resistance to primary structural disturbances after an air shock wave exposure.

Key words: rat liver, air shock wave, immunohistochemical analysis, eNOS.

Citation:

Kozlov SV, Korzachenko MA. [Spatial-temporal distribution of expression of liver injury markers according to the results of immunohistochemical analysis after exposure to an air shock wave]. *Morphologia*. 2022;16(3):56-60. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.56-60>

 Kozlov S.V. 0000-0002-7619-4302

 Korzachenko M.A. 0000-0001-6797-8845

✉ tanatholog@i.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Діагностика травм печінки в низці випадків залишається проблемним етапом в медичній практиці приймально-діагностичних відділень, особливо, при великій кількості постраждалих [1]. Російсько-українська війна, яка супроводжується постійним використанням артилерії, мін, ракет, тощо призводить до великої кількості постраждалих як зі сторони військових, так і цивільного населення [2,3]. Одним із вражаючих факторів вибуху, який призводить до

ураження людей на значних дистанціях, є вибухова хвиля. При проходженні вибухової хвилі крізь тіло людини виникає спектр структурних змін в органах та тканинах, які не завжди можливо визначити за допомогою сучасних методів діагностики. Стандартом діагностики закритих травм печінки у світовій медичній практиці є проведення комп'ютерної томографії органів черевної порожнини [4]. Окрім інструментальних шляхів визначення ушкоджень печінки розробляються лабораторні критерії діагностики

порушень структури печінки, в якості додаткових тестів, а саме, підвищення рівня трансаміназ (АЛТ, АСТ), лактатдегідрогенази [5]. Але незважаючи на наявні клініко-інструментальні та лабораторні маркери ушкоджень печінки [6] залишаються невизначеними маркери ушкоджень печінки після дії вибухової хвилі при збереженні цілісності печінкової тканини в момент ураження, а також в різні терміни посттравматичного періоду.

Враховуючи це **метою** нашого дослідження було визначення просторово-часових особливостей експресії маркерів ушкодження печінки після експериментальної дії повітряної ударної хвилі в різні терміни посттравматичного періоду.

Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження стали печінки 18 щурів самців, вагою $177,5 \pm 15,8$ г. Всі тварини утримувались в віварії ДДМУ, при роботі з ними дотримувались вимог Закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» та рекомендацій Європейської конвенції по захисту хребетних тварин [7]. Всіх тварин рандомним шляхом розділили на дві групи: 1 групу склали контрольні щури (галотановий наркоз з фіксацією) (n-6), 2 – експериментальні тварини (галотановий наркоз з фіксацією, травматична однократна дія повітряної ударної хвилі з надлишковим тиском $31,6 \pm 4,8$ (M \pm SD), яку було згенеровано в пристрої ударна труба) (n-12) [8].

Після виконаної посмертної лапаротомії, фрагмент печінки з правої долі фіксували у 10% розчині формаліну (рН 7,4) впродовж не менше 24 годин при кімнатній температурі. Потім зразки зневоднювали у висхідних концентраціях етанолу, очищували у ксилолі та просякали парафіном. Після цього, просякнутий парафіном шматочок печінки $1 \times 1 \times 1$ см заливали у парафінові блоки. З блоків отримували серійні зрізи товщиною не більше 4 мкм за допомогою мікротому Thermo HM 355S (Thermo Scientific, Німеччина). Зрізи кожного зразку тканини використовували для загального гістологічного забарвлення тканин за допомогою гематоксиліну та еозину. Перед фарбуванням, зрізи депарафінізували у ксилолі, регідратували у низхідних (100, 95, 70%) концентраціях етанолу та поміщали у рідину Буена (10% формалін у насиченому розчині пікринової кислоти) для додаткової фіксації з метою покращення ядерного забарвлення впродовж 1 години. Потім дегідратували у висхідних концентраціях алкоголю, просвітлювали у ксилолі та уміщували у заключне середовище під покривні скельця. Мікроскопія гістологічних зрізів проводилася за допомогою мікроскопу Axio Imager 2 (Zeiss, Німеччина) на збільшеннях $\times 200$ та $\times 400$.

У роботі шляхом імуногістохімічного дослідження досліджували експресію маркеру

anti-eNOS. Антитіло anti-eNOS – білок який синтезується в ендотеліоцитах. Приймаючи участь в продукції оксиду азоту, розслаблює гладенькі м'язи судин, індукує фактор роста ендотелію судин, активує тромбоцити та активно задіяний в альтеративно-регенеративних процесах.

Зрізи товщиною 3-5 мкм наносили на адгезивні предметні скельця Superfrost (Thermo, Німеччина), далі вони депарафінізувалися ксилолом. Активність ендогенної пероксидази блокувалася 3% розчином перекису водню у 70% метанолі на протязі 20 хвилин при кімнатній температурі. Потім зрізи промивали у трьох змінах натрій-фосфатного буферу (PBS) з наступним проведенням теплового антигенного демаскування (HIAR – heat induced antigene retrieval) шляхом нагрівання на водяній бані в цитратному буфері з рН=6.0 (на протязі 30 хвилин після досягнення температури 98° C) із симетричним розташуванням скельця у кюветі з додаванням 2 мл детергенту Triton-X100 (Sigma, Німеччина) на 200 мл цитратного буферу. Після промивання у трьох змінах PBS, скельця розташовували на планшеті з вологою підкладкою та інкубувалися з розчином блокуючої сироватки (нормальна козяча сироватка) у 1% BSA (бичачий сироватковий альбумін) на протязі 20 хвилин. У якості первинних використовувалися антитіла до anti-eNOS (мишаче моноклональне антитіло, клон M221, розведення 1:1000, Abcam, Великобританія). Проводили інкубацію зрізів з первинними антитілами у вологій камері при температурі 4° C впродовж ночі. В якості вторинних антитіл застосовували біотинільовані антикролячі імуноглобуліни (Novus Biologicals) та інкубували при кімнатній температурі протягом 30-40 хвилин. Подальшу обробку проводили з використанням системи візуалізації Vectastain Elite ABC Kit (Biozol Diagnostica, Німеччина) протягом 30-40 хвилин при кімнатній температурі. Після цього проводили реакцію з хромогеном DAB (Thermo Scientific, Німеччина), оцінюючи якість взаємодії під контролем мікроскопу протягом від 20 секунд до 3 хвилин. Для диференціювання структур тканин зрізи додатково фарбували гематоксиліном Джила протягом 30 секунд.

Оцінка експресії використаних імуногістохімічних маркерів проводилася шляхом напівкількісного аналізу (таблиця 1).

Топологічно оцінку проводили в 3 зонах печінкових часточок, а саме, в центральній (I), перипортальній (II) та проміжній (III) ділянках часточок у відповідності до їх функціональних відмінностей [9].

Результати та їх обговорення

Аналіз гістологічних зрізів печінки у посттравматичному періоді після впливу повітряної ударної хвилі показав, що імуногістохімічна

реакція з eNOS була виявлена у всі терміни спостереження (7 та 30 доба експерименту).

Використовуючи запропоновану оціночну шкалу експресії в центральній (I), перипорталь-

ній (II) та проміжній (III) зонах печінкових часточок була розрахована вираженість експресії напівкількісним шляхом (таблиця 2).

Таблиця 1

Оціночна шкала експресії імуногістохімічних маркерів

Вираженість експресії маркеру	Символічне позначення експресії	Кількісне визначення експресії
Відсутність експресії, або незначна	0	0
Наявність експресії (помірна)	+	1
Значна вираженість експресії	++	2

Таблиця 2

Оцінка експресії eNOS

Зона печінкової часточки	Рівень експресії у щурів контрольної групи	Рівень експресії у щурів експериментальної групи, 7 доба	Рівень експресії у щурів експериментальної групи, 30 доба
I	0	++	+
II	0	+	++
III	0	++	+

Імуногістохімічний аналіз експресії eNOS показав, що на відміну від експериментальної тупої локальної травми печінки, за даними літератури [10], після впливу повітряної ударної хвилі на ранніх термінах (7 доба) ми спостерігали дифузний розподіл експресії, особливо виражений в центральних та проміжних зонах печінкових часточок (рис.1), але у віддаленому періоді (30 доба) експресія була більш сконцентрована в підкапсульних ділянках перипортальної зони печінкових часточок (рис.2,3).

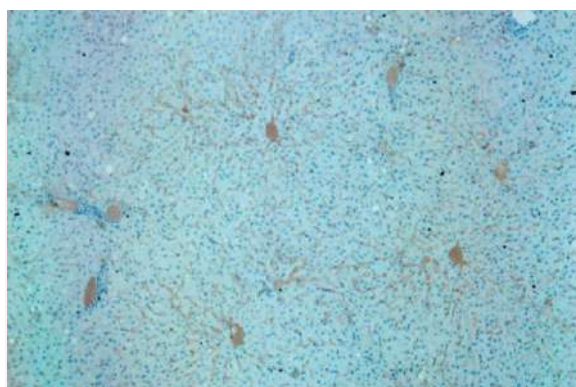


Рис.1. Виражена експресія eNOS в центролобулярних та проміжних зонах печінки. 7 доба. ×200.

Виявлена експресія ендотеліальної NO-синтетази свідчить про активацію антиоксидантного захисту в печінці щурів після впливу ударної повітряної хвилі. Причому активність eNOS має просторові та часові відмінності. Просторові відмінності пов'язані з неоднорідними фізичними властивостями тканини.

рідними фізичними властивостями тканини.

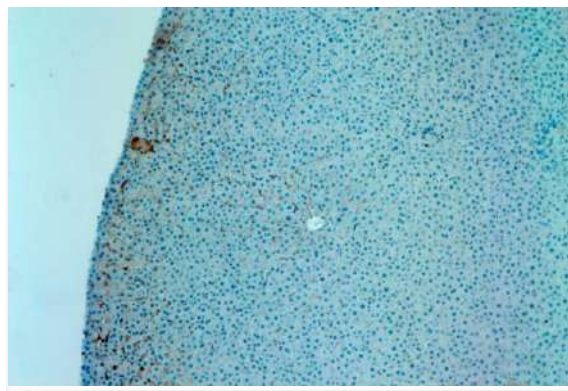


Рис.2. Підкапсульна помірна експресія eNOS, відмежована від неушкодженої тканини. Перипортальна зона. 30 доба. ×200.

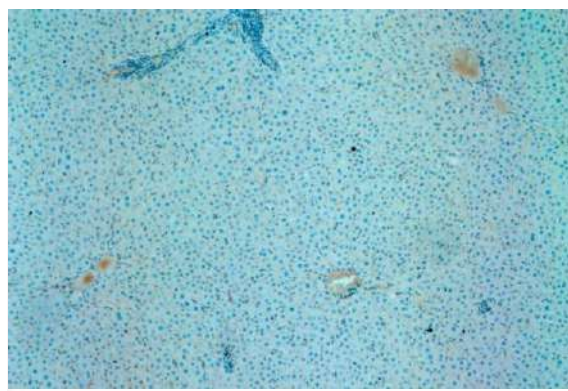


Рис.3. Інтрапаренхіматозна незначна експресія eNOS, навколо центральних вен за ходом синусоїдів. 30 доба. ×200.

Щільність печінки на протязі своєї товщі відмінна і залежить від наявності судин, протоків. Як відомо, повітряна ударна хвиля, формує первинні ушкодження на межі різних за щільністю ділянках, тобто, в нашому випадку, на межі печінкової балки та судини або жовчного протоку. Окрім того, ділянки, які повинні зазнавати найбільшого фізичного впливу властивостей ударної хвилі, це передня поверхня печінки на межі з черевної порожниною, тобто підкапсульна паренхіма. Аналіз отриманих імуногістохімічних досліджень з маркером eNOS наглядно підтвердив локалізацію найбільш виражених альтеративних змін.

Ендотеліальна NO-синтетаза в живому організмі відповідає за синтез оксиду азоту (NO). Відомо, що NO є однією з ключових хімічних сполук при альтерації. Окрім судинорозширюючого ефекту NO забезпечує високу антиоксиданту активність. Рівень активності ендотеліальної NO-синтетази може значно коливатися після дії різних факторів, що призводить до різного тлумачення та оцінки його впродовж посттравматичного періоду. В печінці eNOS знаходиться в ендотеліальних клітинах, гепатоцитах, клітинах Купфера. Оксид азоту зупиняє апоптичні процеси, захищає мітохондрії гепатоцитів від ушкодження при гострих запальних процесах, травматичних подіях. Зупинка кровотока або пошкодження стінки судин призводить до ішемічних наслідків в тканинах, що стимулює eNOS [11,12,13]. Проведене нами імуногістохімічне дослідження з маркером eNOS показало різний ступінь експресії його в тканині печінки в різні терміни дослідження. Імуногістохімічний аналіз в експериментальній групі тварин показав, що в ранньому посттравматичному періоді (7 доба) після впливу повітряної ударної хвилі експресія eNOS переваж-

ає в центральній та проміжній зонах печінкових часточок. В пізньому посттравматичному періоді (30 доба) експресія eNOS характерна для перипортальних зон печінкових часточок.

Висновок

Нетипова хронологія, у порівнянні з локальною травмою печінки, експресії eNOS в різні терміни посттравматичного періоду пов'язана з дифузним ушкодженням гемомікроциркуляторного русла печінки та різним ступенем реакції гепатоцитів до порушення їх кровопостачання. Збереження цілісності великих судин (центральных вен, міжчасточкових артерій та вен) може бути фактором відтермінування активності регенераторної відповіді на ушкодження. Виявлена просторова-часова неоднорідність експресії eNOS в посттравматичному періоді свідчить про етапність адаптаційно-реактивних змін пов'язану з різним порогом стійкості клітин печінкових часточок до первинних структурних порушень після впливу повітряної ударної хвилі.

Перспективи подальших досліджень

На наступному етапі роботи заплановано дослідити рівні експресії фактору транскрипції HIF1A, який експресується при зменшенні напруги кисню в тканинах, на етапах посттравматичного процесу.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Морфо-функціональний стан органів і тканин експериментальних тварин та людини в онтогенезі в нормі та під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників» (номер державної реєстрації 0117U003181).

Літературні джерела References

1. Saviano A, Ojetti V, Zanza C, Franceschi F, Longhitano Y, Martuscelli E, Maiese A, Volonnino G, Bertozzi G, Ferrara M, La Russa R. Liver trauma: management in the emergency setting and medico-legal implications. *Diagnostics*. 2022;12(6):1456. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061456>
2. Kozlov SV, Tkachenko OV, Zrozhevskyi RS. [Forensic and medical characteristics of injuries caused by a contact explosion of a F-1 grenade]. *Sudovo-medychna ekspertyza*. 2016;(1):78-80. Ukrainian. DOI: <https://doi.org/10.24061/2707-8728.1.2016.16>.
3. Mamedov ShM, Tkachenko OV, Kozlov SV, Vydysh KP, Kozlova YuV, Lysytsia O. [Pathomorphological aspects of explosive injury

- (comparative characteristics of injuries caused by OZM-72 and MON-50 anti-personnel fragmentation mines)]. *Sudovo-medychna ekspertyza*. 2017;(1):102-106. Ukrainian. DOI: <https://doi.org/10.24061/2707-8728.1.2017.25>
4. Coccolini F, Panel TWE, Coimbra R, Ordonez C, Kluger Y, Vega F, Moore EE, Biffl W, Peitzman A, Horer T. Liver trauma: WSES 2020 guidelines. *World J. Emerg. Surg.* 2020;15:1-15.
5. Shrestha A, Neupane HC, Tamrakar KK, Bhattarai A, Katwal G. Role of liver enzymes in patients with blunt abdominal trauma to diagnose liver injury. *International. J Emerg Med.* 2021;14(1):16-29. DOI: <https://doi.org/10.1186/S12245-021-00332-1>.
6. Shrestha A, Bhattarai A, Bhandari R. Blunt

abdomen trauma and biomarkers. Part of the Biomarkers in disease: methods, discoveries and applications. Springer, Cham. 2022;1:1-16. https://doi.org/10.1007/978-3-030-87302-8_5-1

7. Law of Ukraine. [On the protection of animals from cruelty]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine. 2006;27:230. Ukrainian. Electronic resource: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.

8. Kozlova YuV, Kosharnij AV, Korzachenko MA, Kytova IV. [Retrospective analysis and current state of experimental models of blast-induced trauma]. Ukrainyskiy zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu. 2020;5(28):66-71. Ukrainian. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs05.06.066>

9. Serov VV, Lapysh K, authors. Morfolo- gicheskaya diagnostica bolezney pecheni [Morphological diagnostics of liver diseases]. Moscow: Medytsyna; 1989. 336 p. Russian.

10. Cox JM, Kalns JE. Development and characterization of a rat model of nonpenetrating liver trauma. Comp Med. 2010;60(3):218-224.

11. Sánchez-Valle V, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. Curr Med Chem. 2012;19(28):4850-4860. DOI: [10.2174/092986712803341520](https://doi.org/10.2174/092986712803341520).

12. Luangmonkong T, Suriguga S, Mutsaers HAM, Groothuis GMM, Olinga P, Boersema M. Targeting oxidative stress for the treatment of liver fibrosis. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 2018;175:71-102. DOI: https://doi.org/10.1007/112_2018_10.

13. Toshihiro W, Kurata S, Takuro S, Ichiro O, Yasuaki S, Ikeda T, Ureshino H, Ayuse T. Protective effect of nitric oxide on liver circulation from ischemia reperfusion injury. J Invest Surg. 2015;28(5):236-244. DOI: <https://doi.org/10.3109/08941939.2015.1024357>.

Козлов С.В., Корзаченко М.А. Просторово-часовий розподіл експресії маркерів травми печінки за результатами імуногістохімічного аналізу після дії повітряної ударної хвилі.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Печінка є одним із найбільш вразливих органів черевної порожнини після дії вибухової хвилі. Діагностика закритої травми печінки, яка не супроводжується гострою внутрішньочеревною крововтратою, не завжди є результативною. Тому пошук маркерів ушкодження печінки після дії вибухової хвилі при збереженні цілісності печінкової тканини в момент ураження, а також в різні терміни посттравматичного періоду залишається актуальним завданням. Враховуючи це, **метою** нашого дослідження було визначення просторово-часових особливостей експресії маркерів ушкодження печінки після експериментальної дії повітряної ударної хвилі в різні терміни посттравматичного періоду. **Матеріалом** для дослідження стали печінки 18 щурів самців, вагою $177,5 \pm 15,8$ г. Всіх тварин випадковим шляхом розділили на дві групи: 1 групу склали контрольні щури (галотановий наркоз з фіксацією) (n-6), 2 – експериментальні тварини (галотановий наркоз з фіксацією, травматична однократна дія повітряної ударної хвилі з надлишковим тиском $31,6 \pm 4,8$ (M \pm SD), яку було згенеровано в пристрої ударна труба) (n-12). Після відтворення травматичної дії повітряної ударної хвилі проводили імуногістохімічний аналіз з використанням маркеру eNOS на 7-му та 30-ту добу шляхом якісно-кількісної оцінки його експресії в тканині печінки. **Результати.** Імуногістохімічний аналіз в експериментальній групі тварин показав, що в ранньому посттравматичному періоді (7 доба) після впливу повітряної ударної хвилі експресія eNOS переважає в центральній та проміжній зонах печінкових часточок. В пізньому посттравматичному періоді (30 доба) експресія eNOS характерна для перипортальних зон печінкових часточок. **Висновок.** Виявлена просторова-часова неоднорідність експресії eNOS в посттравматичному періоді свідчить про етапність адаптаційно-реактивних змін пов'язану з різним порогом стійкості клітин печінкових часточок до первинних структурних порушень після впливу повітряної ударної хвилі.

Ключові слова: печінка щура, повітряна ударна хвиля, імуногістохімічний аналіз, eNOS.

О.С. Максименко

Полтавський державний
медичний університет,
Полтава, Україна

Надійшла: 29.09.2022

Прийнята: 15.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.61-68>

УДК 616.382:612.08:599.323.4

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ СУДИННО-ЖИРОВИХ АРКАД ВЕЛИКОГО ЧЕПЦЯ БІЛИХ ЩУРІВ

Maksymenko O.S.   Structural organization of the vascular-fatty arcades of the greater omentum of white rats. Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Previously, the greater omentum was considered an inert adipose tissue that provided isolation of the abdominal cavity, but now it is recognized as an active immunological organ with a complex structure, which exclusively protects the organs of the abdominal cavity from various pathological processes, is a derivative of the peritoneum, and is characterized by significant individual variability due to the shape, dimensional characteristics and structural elements in the form of specific vascular-fatty arcade tissue complexes that connect with the help of intermediate serous formations. **Objective.** To study the structural organization of the vascular-fatty arcades of the greater omentum of white rats. **Methods.** The experiment involved 20 white male rats of reproductive age, weighing from 278.08 to 346.47 grams. The material was total preparations of the greater omentum, stained with hematoxylin-eosin, 1% solution of methylene blue in 1% solution of borax, as well as preparations with injection of the bloodstream by ink with gelatin. **Results.** Studying the general characteristics of vascular-fatty arcades, it was found that in one case they have the appearance of uniform width and thickness of opaque strips anastomosing each other in a loop-like manner, in the center of which thin layers of blood vessels lie. Otherwise, such formations have a nubby shape along their length, which is represented by alternating rows of adipose tissue particles of different sizes, located along the course of blood vessels. There are also various combined variants, all of which are individual (phenotypic) manifestations of adipose tissue deposition in the omentum. At the same time, in all cases, these vascular-fatty arcades in their native form have a similar red color due to the blood contained in the thick microvascular network. **Conclusion.** Vascular-fatty arcades of the greater omentum of white male rats have the appearance of fringed strips or may have a nubby shape, within there are milky spots on both sides of the axial blood vessels. Milky spots in the greater omentum of white rats become available for visual study only when staining its total preparations with basophilic dyes. At the same time, some of them, the smallest, are located in the thickness of adipose tissue, adjacent to the axial vessels, and the others, the largest, are outside it. Along with them, such forms occupy an intermediate position.


Key words: greater omentum, vascular-fatty arcades, milky spots, serous-reticular membranes, white rats.

Citation:

Maksymenko OS. [Structural organization of the vascular-fatty arcades of the greater omentum of white rats]. Morphologia. 2022;16(3):61-8. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.61-68>

 Maksymenko O.S. 0000-0003-1502-1464

 dr.aleksmaksymenko@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Раніше великий чепець вважали інертною жировою тканиною, яка забезпечувала ізоляцію черевної порожнини але в даний час він визнаний активним імунологічним органом зі складною структурою, який винятково захищає органи черевної порожнини від різних патологічних процесів. Великий чепець – своєрідний орган, що є похідним очеревини, в якому з віком відбувається відкладення вісцерального жиру, чим і пояснюється його рясна васкуляризація [1]. Але не в цьому полягає головне призначення великого чепця в очеревинній порожнині [2]. Його функціональність полягає в тому, що він повністю

занурений у перитонеальну рідину, яка є фільтратом плазми крові, і тим самим належить до одного з рідинних компартментів внутрішнього середовища організму. Тому, з одного боку, великому чепцю відводиться важлива роль у процесі оновлення і підтримки кількісної та хімічної сталості перитонеальної рідини, а з іншого, що є важливішим, – у забезпеченні імунного нагляду над її антигенним складом. Остання властивість великого чепця реалізується завдяки наявності в ньому лімфоїдних структур, відомих під назвою молочних плям [3-5].

Великий чепець білих щурів-самців, згідно з нашими даними, характеризується значною ін-

дивідуальною варіативністю за рахунок форми, розмірних характеристик та структурних елементів у вигляді специфічних судинно-жирових аркадних тканинних комплексів які сполучаються за допомогою проміжних серозних утворів [6]. Можливо, на перший погляд, структурна організація великого чепця білих щурів здається не зовсім складною, він є об'єднанням судинно-жирових аркад та серозних структур між ними. Проте, у процесі детального розгляду даного, маловивченого натепер органу, пізнаються досить складні його структурні та функціональні аспекти.

Метою роботи було вивчити структурну організацію судинно-жирових аркад великого чепця білих щурів.

Матеріали та методи

В експерименті задіяно 20 білих щурів-самців репродуктивного віку, масою від 278,08 до 346,47 грам. Матеріалом слугували тотальні препарати великого чепця, забарвлені гематоксилін-еозинном, 1% розчином метиленового синього на 1% розчині бури, а також препарати з ін'єкцією кровоносного русла тушшою з желатином. До вивісечки усі тварини перебували у стандартних умовах експериментально-біологічної клініки (віварій) Полтавського державного медичного університету, згідно з правилами утримання експериментальних тварин, встановлених Директивою Європейського Парламенту та Ради (2010/63/EU), наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249 «Про затвердження порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», прийнятих П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), (Протокол № 198 від 21.10.2021 р. з засідання комісії з питань біомедичної етики Полтавського державного медичного університету [7-9]. Після вивісечки, згідно з усіма нормами та вимогами, що пред'являються до проведення дослідів над тваринами, у всіх тварин по черзі (на препарувальному пристрої в положенні тварин на спині) виконувалася лапаротомія, зі створенням повного огляду внутрішніх органів у їх природньому положенні [10]. Перед подальшими маніпуляціями спочатку весь вміст очеревинної порожнини піддавали промиванню теплим 0,9% фізіологічним розчином NaCl, потім зрошували 10% розчином нейтрального формаліну. Після цього приступали до фотографування великого чепця за допомогою цифрової фотокамери безпосередньо в тушці лабораторної тварини. Наступним етапом було фарбування тотальних препаратів великого чепця у розчині гематоксилін-еозину та 1% розчині метиленового синього на 1% розчині бури.

У п'яти випадках виконано ін'єкцію кровоносного русла органів черевної порожнини 5%

розчином желатину, забарвленого відфільтрованою чорною тушшою в режимі підтримки температури розчину в межах 37-40°C. Позитивні результати були отримані після попереднього промивання всього кровоносного русла теплим 0,9% фізіологічним розчином з додаванням розчину гепарину 5000 МО/мл) через канюльований дистальний відділ черевної аорти та загальної клубової вени, через яку відбувався відтік крові, яка витіснялася, до появи безбарвної рідини. Тільки після цієї процедури проводилася заливка кровоносних судин туш-желатиновою масою через канюлю черевної аорти до появи розчину з канюлі загальної клубової вени. Відразу після цього, з метою запобігання втрати ін'єкційної маси, накладали лігатури на черевну аорту та загальну клубову вену, після чого труп тварини занурювали в холодну воду а потім фіксували в 10% розчині формаліну протягом двох діб [11-13]. Насамкінець, після промивання тушки тварини у проточній воді, здійснювали вилучення великого чепця з очеревинної порожнини.

Вивчення та документування здійснено за допомогою МБС-9, а також у світловому мікроскопі «Konus», який укомплектований цифровою мікрофотонасадкою Sigeta DCM-900 9.0MP з адаптованою для даних досліджень програмою Biorex 3 (серійний номер 5604). Морфометричні характеристики тканинних структур відповідних препаратів отримували, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів, а також за допомогою об'єкт-мікромметра Sigeta X 1 мм/100 Div.x0.01мм, масштабна шкала якого (дорівнює 1 мм, де найменша поділка масштабної шкали – 10 мкм) наносилася на відповідну мікрофотографію, отриману при рівнозначному збільшенні.

Результати та їх обговорення

У наших попередніх публікаціях було встановлено, що великий чепець білих щурів-самців складається зі специфічних тканинних комплексів, до яких відносяться, названі нами, судинно-жирові аркади та серозно-сіткоподібні перетинки, які їх з'єднують [6]. При вивченні загальної характеристики судинно-жирових аркад слід обов'язково відзначити, що в одному випадку вони мають вигляд рівномірних за шириною і товщиною непрозорих, петлеподібно анастомозуючих між собою смужок, в центрі яких пролягають тонкі прошарки кровоносних судин. В іншому випадку подібні утворення мають за своєю протяжністю грудкоподібну форму, яка представлена рядами, що чергуються між собою, різних за розміром часток жирової тканини, розташованих за ходом кровоносних судин (Рис. 1 А, Б).

Звичайно, зустрічаються і різні комбіновані варіанти, всі вони, на нашу думку, є індивідуальним (фенотиповим) проявом відкладення у чепцю жирової тканини. При цьому, у всіх випад-

ках, дані судинно-жирові аркади в нативному вигляді мають подібне червоне забарвлення за

рахунок крові, що міститься в густому мікросудинному руслі.

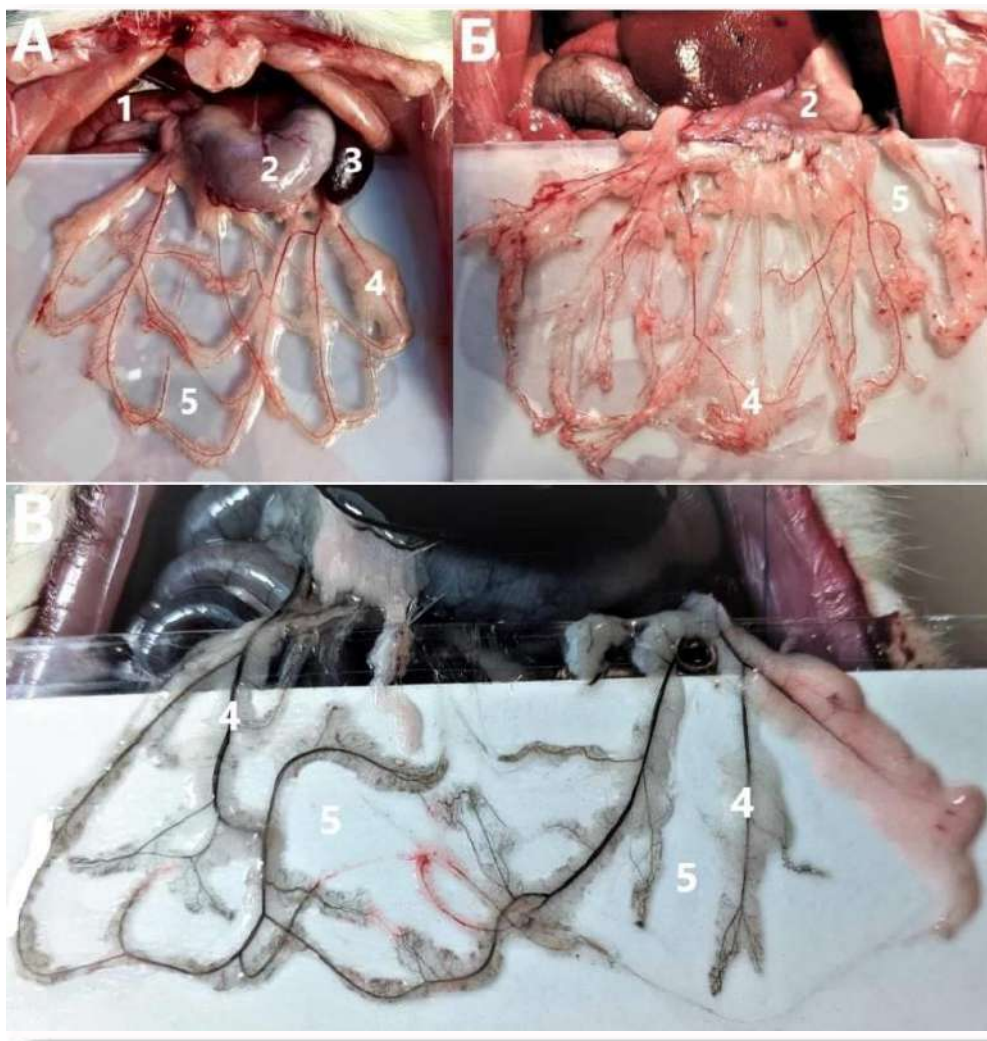


Рис. 1. Індивідуальні різновиди форми судинно-жирових аркад великого чепця білих щурів. А – відносно рівномірна форма відкладення жирової тканини; Б – грудкоподібна форма; В – ін'єкція кровоносних судин тушкою із желатином. 1 – дванадцятипала кишка; 2 – шлунок; 3 – селезінка; 4 – судинно-жирові аркади; 5 – серозно-сіткоподібні перетинки.

У цьому можна переконатися, порівнявши два препарати великого чепця, один з яких є нативним, а інший – з ін'єктованими кровоносними судинами чорною тушкою (Рис. 1 В). Цілком очевидно, що на другому препараті судинно-жирові аркади мають сіруватий відтінок, за рахунок того, що кров витіснена з їхнього судинного русла була замінена тушкою. Але, на даних препаратах – на загальному фоні судинно-жирових аркад зовсім не розрізняються шукані нами молочні плями. Це можна пояснити тим, що їх маскують тканинні структури, в товщі яких вони закладені.

Враховуючи, що в даному випадку йдеться про структури, що являють собою тісну кооперацію лімфоїдних клітин, в яких сконцентрована велика кількість нуклеїнових кислот, було вирішено використовувати для їхнього елективного

виявлення барвники – основні за хімічними властивостями, такі як гематоксилін та метиленовий синій. Слід зазначити, що вперше цей метод було запропоновано В. Schurink з співавторами [14].

Дійсно, завдяки малій товщині (у середньому близько 0,5 мм) судинно-жирових аркад, що сприяє наскрізній дифузії даних барвників, був отриманий бажаний результат, який полягав в інтенсивному базофільному забарвленні структур, що виявляються у світловому мікроскопі. Ними виявилися дрібні лімфоїдні вузлики, різної форми і величини, які впорядковано зосереджені з обох боків, поруч розташованих, дрібних кровоносних судин. Дані судини займають осьове положення в облямівці жирової тканини, у зв'язку з чим називатимемо їх осьовими магістральними судинами (Рис. 2).

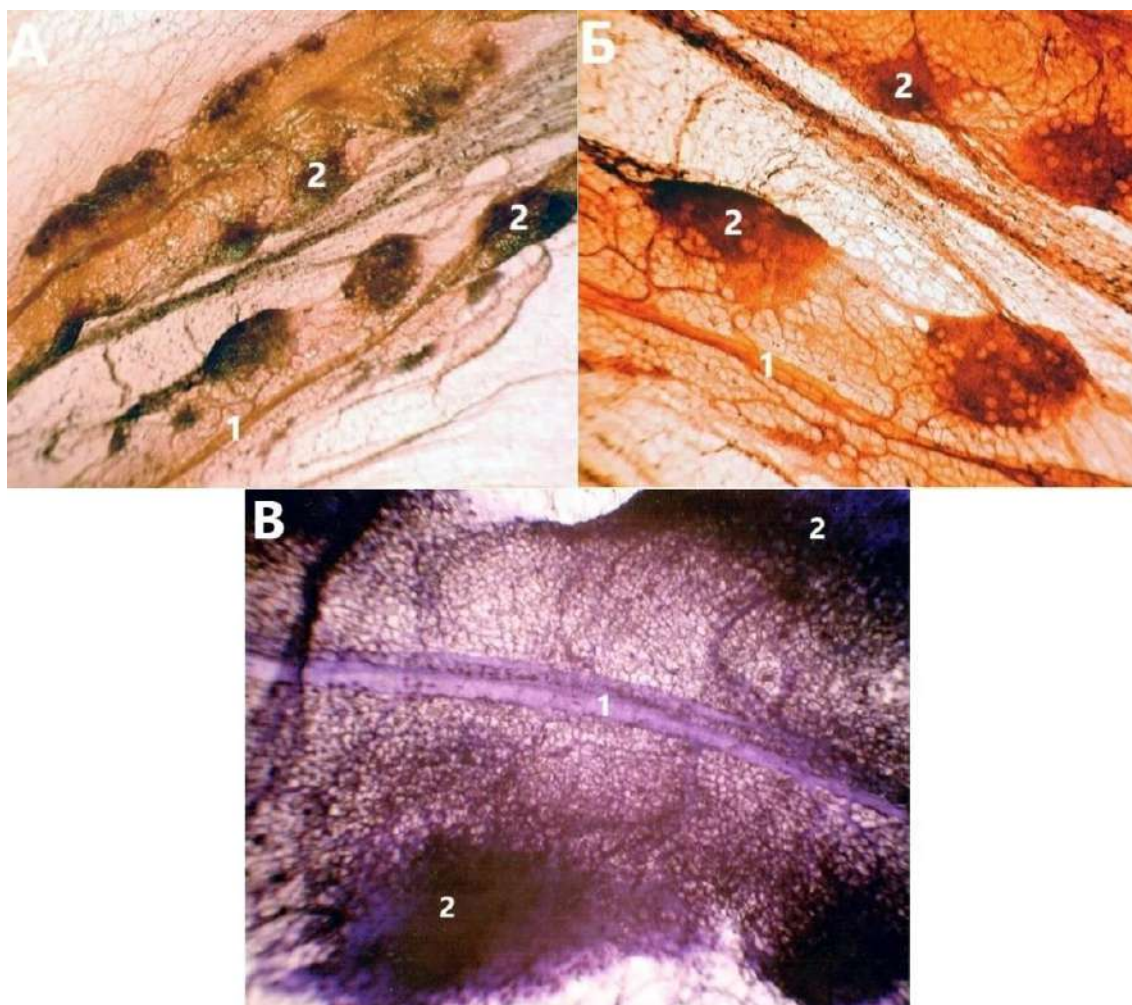


Рис. 2. Внутрішня будова судинно-жирових аркад великого чепця білих щурів. Тотальний препарат; А, Б – забарвлення гематоксилін-еозином, В – забарвлення метиленовим синім. А – об'єктив 2^х; Б – об'єктив 4^х; В – об'єктив 7^х МБС-9. 1 – осьові кровоносні судини; 2 – молочні плями (лімфоїдні вузлики) на різних стадіях формування.

При цьому всі лімфоїдні вузлики за відношенням до осьових магістральних судин мають коаксіальне розташування, будучи пов'язаними з ними мікросудинами прекапілярного та посткапілярного типу. Привертає увагу, що одні з лімфоїдних вузликів знаходяться в товщі жирової тканини, а інші – за її межами (Рис. 2). Трапляються навіть такі, що займають проміжне положення. При цьому лімфоїдні вузлики які повністю асоційовані з жировою тканиною, є найменшими в порівнянні з тими, що знаходяться поза нею. Складається враження, що в даній картині відображено процес розвитку лімфоїдних вузликів, який починається із зародження в жировій тканині ближче до осьових кровоносних судин з подальшим, поступовим збільшенням у розмірі та переміщенням їх за межі судинно-жирових аркад.

Але іншим авторам така картина слугувала підставою називати одну форму лімфоїдних вузликів «лімфоїдно-жировими кластерами», а іншу – відносити до власне молочних плям [2, 15-17].

Щоб внести ясність з даного питання, необ-

хідно уважніше придивитися до внутрішньої структури судинно-жирових аркад, для цього слугуватиме показова мікрофотографія фрагмента ангіоархітектоніки окремої судинно-жирової аркади, яка отримана в результаті наповнення кровоносного русла розчином туші з желатином (Рис. 3 А).

На цьому знімку зображено загальний конструктивний принцип організації гемомікроциркуляторного русла жирової тканини, двосторонньо трасованої за ходом двох осьових магістральних кровоносних судин. При цьому одну з них, діаметром близько 100 мкм, можна віднести до термінальної артерії, або артеріоли першого порядку, тоді як венозну судину (приблизно вдвічі ширшу) можна класифікувати як колекторну венулу. Але слід зауважити, що діаметр цих судин поступово зменшується, починаючи від своїх витоків в області великої кривизни шлунка, дванадцятипалої кишки та селезінки і закінчуючи дистальними відділами, де вони анастомозують з суміжними аркадами. Зазначимо, що осьові артерії судинно-жирових аркад є по суті кінце-

вими гілками черевного стовбура аорти, тоді як вени, що їх супроводжують – початковими витокками ворітної вени. Таким чином, у великому чепці намічені шляхи доставки крові та її відтоку. Між ними, звичайно, знаходиться проміжна ланка, представлена кровоносним мікроциркуляторним руслом судинно-жирових аркад, яка ор-

ганізована за принципом двосторонньої симетрії. При цьому в протилежно подібних її половинах надається можливість розрізнити контурні обриси, різних за формою та розміром, мікросудинних модулів, в межах яких асоційовані, окремі часточки жирової тканини (Рис. 3 Б).

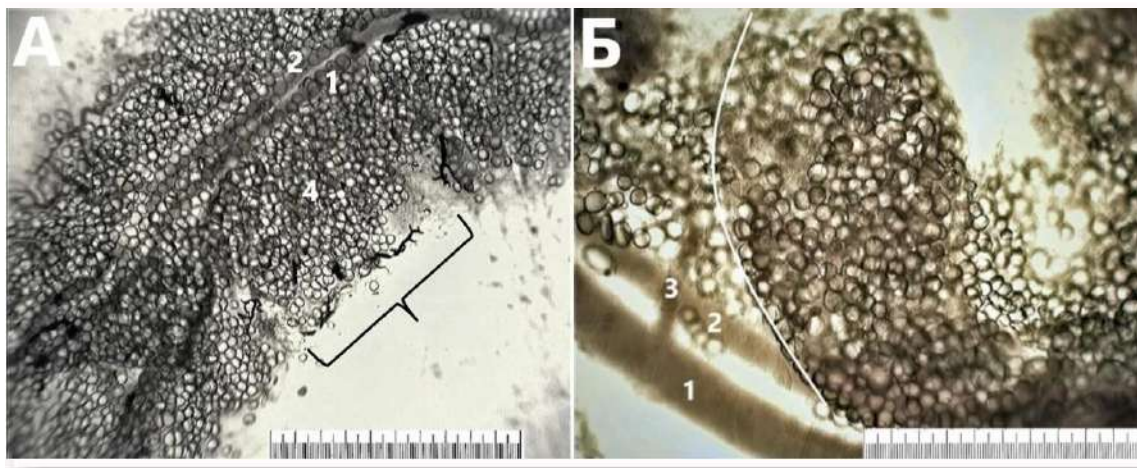


Рис. 3. Ангіоархітектоніка судинно-жирових аркад великого чепця білих щурів. Тотальний препарат з ін'єкцією кровоносного русла розчином туші з желатином; А - об'єктив 4 \times ; Б - об'єктив 10 \times . Найменша поділлка масштабної шкали (об'єкт-мікрометра) – 10 мкм. 1 – венозна осьова судина; 2 – артеріальна осьова судина; 3 – посткапілярна венула. 4 – мікросудинні модулі жирової тканини. Дугоподібною лінією окреслено межі жирової часточки.

Ця групова сукупність жирових клітин об'єднана за допомогою обмінних кровоносних мікросудин, що утворюють петлясту сітку, в якій кожна капілярна петля знаходиться між трьома або чотирма адипоцитами. Згідно з отриманим результатом – входом у дані часточкові мікросудинні модулі є прекапілярні артеріоли, що беруть початок від осьової артеріальної судини, а виходом з них слугують збірні венули, що здійснюють відтік крові в осьову колекторну венулу.

Основна ж сітка обмінних кровоносних судин складається з двох типів капілярного кровотоку. Один з них здійснюється по капілярах, включених паралельно між судинами входу та виходу, а інші, перебуваючи в послідовному порядку, формують шляхи переважного кровотоку, тобто напівшунти [18-21]. На нашу думку, саме дані мікросудинні комунікації лежать в основі рециркуляції імункомпетентних клітин.

Лімфоїдні вузлики в своїй зародковій формі з'являються серед жирових клітин в межах окремих часточкових мікросудинних модулів, які, в процесі їх розвитку поступово перетворюються, при зміні мікрооточення, зберігаючи при цьому той же принцип зв'язку з осьовими магістральними судинами. Отже, є підстави вважати, що морфогенетичною основою розвитку структурованої лімфоїдної тканини у великому чепці у вигляді лімфоїдних вузликів є окремі часточки преформованої в ньому жирової тканини, яка створює необхідне мікрооточення для заселення

клітин попередниць Т- та В-лімфоцитів, а також макрофагів [22-25].

Результати наших досліджень свідчать, що тісний морфогенетичний зв'язок між лімфоїдними елементами та жировими клітинами зберігається протягом деякого періоду розвитку лімфоїдних вузликів, від їх зародкової стадії до утворення зрілих дефінітивних форм, які, будучи вже позбавленими адипоцитів, знаходяться за межами судинно-жирових аркад, що показово ілюструє, отримана унікальна мікрофотографія (Рис. 4).

У середньому розміри таких утворів не перевищують 0,8 мм, що збігається з величиною групових лімфоїдних вузликів (пейєрових пляшок) тонкої кишки білих щурів [26-30]. На нашу думку, саме такі лімфоїдні утвори великого чепця можуть претендувати на, усталену в літературі, назву молочних плям, але які все ж таки не є доступними для безпосередньої зовнішньої візуалізації. Звертаємо увагу на те, що деякі з них відрізняються наявністю внутрішньої підвищеної базофільної зернистості, у зв'язку з локальною концентрацією лімфоїдних клітин.

Висновки

1. Судинно-жирові аркади великого чепця білих щурів-самців, в одному випадку, мають вигляд рівномірних за шириною та товщиною непрозорих, петлеподібно анастомозуючих між собою, червонуватих за відтінком, бахромчастих смужок, в центрі яких пролягають тонкі прожил-

ки осьових кровоносних судин. В іншому випадку, їм притаманна грудкоподібна форма, представлена рядами, що чергуються між собою, різних за розміром, часток жирової тканини, розташованих за ходом осьових кровоносних судин.

Звичайно, зустрічаються і різні комбіновані варіанти; всі вони, на нашу думку, є індивідуальним проявом форми відкладання жирової тканини у чепці.

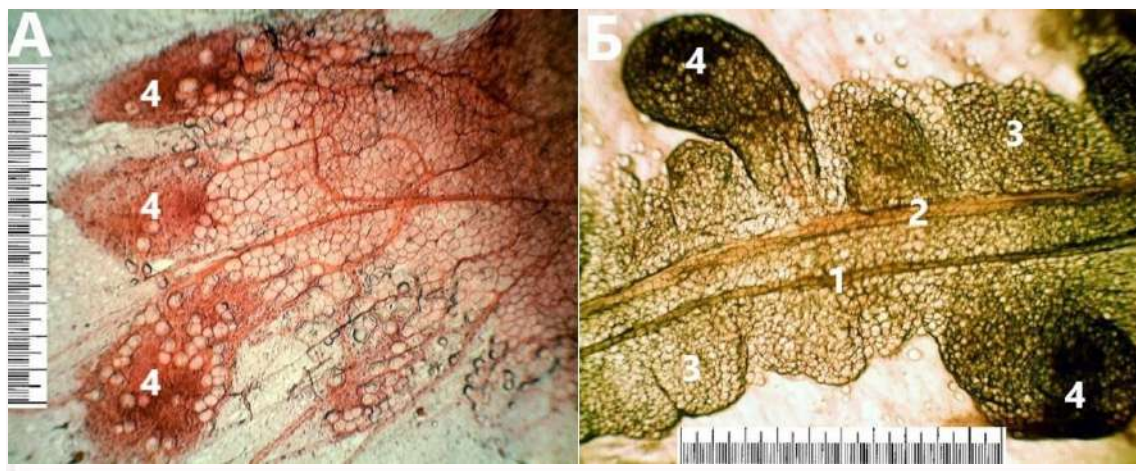


Рис. 4. Внутрішня будова судинно-жирової аркади великого чепця білих щурів. Тотальний препарат. А – забарвлення гематоксилін-еозином; Б – ін'єкція кровоносного русла тушшу з желатином. Об'єктив 4^x. Найменша поділка масштабної шкали – 10 мкм. 1 – артеріальна осьова судина; 2 – венозна осьова судина; 3 – жирові часточки; 4 – молочні плями на завершальній стадії формування.

2. Молочні плями у великому чепці білих щурів стають доступними для візуального вивчення лише при фарбуванні його тотальних препаратів базофільними барвниками. Ними виявляються дрібні лімфоїдні вузлики, різної форми та величини, які впорядковано розосереджені в межах судинно-жирових аркад з обох боків осьових кровоносних судин. При цьому одні з них (найменші) знаходяться в товщі жирової тканини, примикаючи до осьових судин, а інші (найбільші) – за її межами. Поряд із ними мають місце і такі форми, які займають проміжне положення.

Перспективи подальших досліджень

Продовжити дослідження структурно-

функціональних особливостей великого чепця білих щурів в нормі та при запальних процесах органів черевної порожнини.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Морфофункціональне вивчення внутрішніх органів людини та лабораторних тварин в різних аспектах експериментальної медицини» (номер державної реєстрації 0121U108258).

Літературні джерела

References

1. Ignjatovic M. [Morphology and vascularization of the greater omentum]. *Vojnosanit Pregl.* 1997;54(4):311-320. Russian.
2. Meza-Perez S, Randall TD. Immunological Functions of the Omentum. *Trends Immunol.* 2017;38(7):526-536. DOI:10.1016/j.it.2017.03.002
3. Iizuka T, Ono M, Yamazaki R, Kagami K, Mitani Y, Sakai S, Fujiwara H. Wavy Floating Greater Omentum Findings Are Useful for Differentiating the Etiology of Fetal Ascites. *Diagnostics.* 2021;11(2):326. DOI: 10.3390/diagnostics11020326.
4. Di Nicola V. Omentum a powerful biological source in regenerative surgery. *Regen Ther.* 2019;11:182-191. DOI:10.1016/j.reth.2019.07.008
5. Liu J, Geng X, Li Y. Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumour Biol.* 2016;37(5):5715-5726. DOI: 10.1007/s13277-016-4887-3.
6. Maksymenko O, Hryn V, Kostylenko Y. [General plan of the structure and principles of morphometric analysis of the greater omentum of white rats]. *APMM.* 2022;22(1):105-110. Ukrainian. DOI:10.31718/2077-1096.22.1.105.
7. European Parliament. [Directive 2010/63 / EIA of the European Parliament and of the Council

of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes]. Official Journal L. 2010;276:33-79. Russian.

8. Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine. [Order of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine No. 249 dated 01.03.2012]. Ofitsiyyny visnyk Ukrainy. 2012;24:82. Ukrainian.

9. Rybakova A, Makarova M. [Sanitary control of experimental clinics (vivariums) in accordance with local and international requirements]. Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii. 2015;4:81-89. Russian.

10. Hryn VH, Brovarnyk YAO, inventors; Higher State Education Institution "Ukrainian Medical Stomatological Academy", assignee. Operating and preparation table with fixators for laboratory rats. Ukrainian patent UA 142955. 2020 Jul 10. Ukrainian. Available from: http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/13459/1/H_B_patent_2020.pdf.

11. Gorbacheva A. [Comparative evaluation of some methods of mammal vascular network filling]. Nauchnyy rezultat. 2016;2(8):3-8. Russian.

12. Ackermann PC, De Wet PD, Loots GP. Microcirculation of the rat omentum studied by means of corrosion casts. Acta Anat. 1991;140(2):146-149. DOI: doi:10.1159/000147051

13. Vdoviaková K, Petrovová E, Maloveská M, Krešáková L, Teleky J, Elias MZ. Surgical Anatomy of the Gastrointestinal Tract and Its Vasculature in the Laboratory Rat. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:2632368. DOI: doi:10.1155/2016/2632368.

14. Schurink B, Cleypool CGJ, Bleys RLAW. A rapid and simple method for visualizing milky spots in large fixed tissue samples of the human greater omentum. Biotech Histochem. 2019;94(6):429-434. DOI: doi:10.1080/10520295.2019.1583375

15. Cruz-Migoni S, Caamaño J. Fat-Associated Lymphoid Clusters in Inflammation and Immunity. Front Immunol. 2016;7:612. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00612.

16. Jackson-Jones LH, Smith P, Portman JR, Magalhaes MS, Mylonas KJ, Vermeren MM. Stromal Cells Covering Omental Fat-Associated Lymphoid Clusters Trigger Formation of Neutrophil Aggregates to Capture Peritoneal Contaminants. Immunity. 2020;52:700-715. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.011>

17. Cleypool CGJ, Schurink B, van der Horst DEM, Bleys RLAW. Sympathetic nerve tissue in milky spots of the human greater omentum. J Anat. 2020;236(1):156-164. DOI:10.1111/joa.13077

18. Solass W, Horvath P, Struller F, Königsrainer I, Beckert S, Königsrainer A. Functional vascular anatomy of the peritoneum in health and disease. Pleura Peritoneum. 2016;1(3):145-158. DOI: 10.1515/pp-2016-0015.

19. Lushchik U, Lushchik NH, Novytskyy VV, Babiy IP, Aleksyeyeva TS. [The up-to-date potential of an integrated functional estimation of the arteriovenous balance in the closed vascular system on the macro- and microlevel]. Istyna. 2006;1:100-120. Ukrainian

20. Silva PC, Jamel N, Refinetti RA, Manso EF, Schanaider A. Development of blood vessels of the greater omentum in the hepatic lobe after vascular ligation. An experimental model in the rats. Acta Cir Bras. 2006;21(6):416-421. DOI: doi:10.1590/s0102-86502006000600011

21. Williams R. Angiogenesis and the greater omentum. Springer. 1990;1:50-69. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3436-4_4

22. Rangel-Moreno J, Moyron-Quiroz JE, Carragher DM, Kusser K, Hartson L, Moquin A. Omental milky spots develop in the absence of lymphoid tissue-inducer cells and support B and T cell responses to peritoneal antigens. Immunity. 2009;30(5):731-743.

23. Carlow DA, Gold MR, Ziltener HJ. Lymphocytes in the peritoneum home to the omentum and are activated by resident dendritic cells. J Immunol. 2009;183(2):1155-1165. DOI:10.4049/jimmunol.0900409

24. Liu M, Silva-Sanchez A, Randall TD, Meza-Perez S. Specialized immune responses in the peritoneal cavity and omentum. J Leukoc Biol. 2021;109(4):717-729. DOI: 10.1002/JLB.5MIR0720-271RR.

25. Barington L, Christensen LVV, Pedersen KK, Niss Arfelt K, Roumain M, Jensen KHR et al. GPR183 Is Dispensable for B1 Cell Accumulation and Function, but Affects B2 Cell Abundance, in the Omentum and Peritoneal Cavity. Cells. 2022;11(3):494. DOI: 10.3390/cells11030494.

26. Hryn V. Planimetric correlations between Peyer's patches and the area of small intestine of white rats. Rep. of Morph. 2018;2(24):66-72. DOI: 10.31393/morphology-journal-2018-24(2)-10.

27. Hryn VH, Kostylenko YP, Bilash VP, Ryabushko OB. Microscopic structure of albino rats' small intestine. Wiad Lek. 2019;72(5):733-738. PMID: 31175762.

28. Hryn VH. [The general principle of the structure of lymphoid nodules of peyer's patches of the small intestine of white rats]. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2019;2(2):200-204. Ukrainian. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-200-204

29. Hryn V. Internal structure of the lymphoid nodules of the peyer's patches of small intestine in albino rats. Georgian Med News. 2019;296:122-126. PMID: 31889718.

30. Hryn VH. [Immunogistochemical analysis of peyer's patches of the albino rats' small intestine is normal]. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2020;1(155):292-296. Ukrainian. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-292-296

Максименко О.С. Структурна організація судинно-жирових аркад великого чепця білих щурів.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Раніше великий чепець вважали інертною жировою тканиною, яка забезпечувала ізоляцію черевної порожнини, але в даний час він визнаний активним імунологічним органом зі складною структурою, який винятково захищає органи черевної порожнини від різних патологічних процесів, є похідним очеревини, та характеризується значною індивідуальною варіативністю за рахунок форми, розмірних характеристик та структурних елементів у вигляді специфічних судинно-жирових аркадних тканинних комплексів які сполучаються за допомогою проміжних серозних утворів.

Мета. Вивчити структурну організацію судинно-жирових аркад великого чепця білих щурів. **Методи.** В експерименті задіяно 20 білих щурів-самців репродуктивного віку, масою від 278,08 до 346,47 грам. Матеріалом слугували тотальні препарати великого чепця, забарвлені гематоксилін-еозином, 1% розчином метиленового синього на 1% розчині бури, а також препарати з ін'єкцією кровоносного русла тушшою з желатином. **Результати.** При вивченні загальної характеристики судинно-жирових аркад виявлено що в одному випадку вони мають вигляд рівномірних за шириною і товщиною непрозорих, петлеподібно анастомозуючих між собою смужок, в центрі яких пролягають тонкі прошарки кровоносних судин. В іншому випадку подібні утворення мають за своєю протяжністю грудкоподібну форму, яка представлена рядами, що чергуються між собою, різних за розміром часток жирової тканини, розташованих за ходом кровоносних судин. Також зустрічаються і різні комбіновані варіанти, всі вони є індивідуальним (фенотиповим) проявом відкладення у чепці жирової тканини. При цьому, у всіх випадках, дані судинно-жирові аркади в нативному вигляді мають подібне червоне забарвлення за рахунок крові, яка міститься в густому мікросудинному руслі. **Висновок.** Судинно-жирові аркади великого чепця білих щурів-самців, мають вигляд бахромчастих смужок, або можуть мати грудкоподібну форму, в межах яких з обох боків осьових кровоносних судин розташовані молочні плями. Молочні плями у великому чепці білих щурів стають доступними для візуального вивчення лише при фарбуванні його тотальних препаратів базофільними барвниками. При цьому одні з них (найменші) знаходяться в товщі жирової тканини, примикаючи до осьових судин, а інші (найбільші) – за її межами. Поряд із ними мають місце і такі форми, які займають проміжне положення.

Ключові слова. Великий чепець, судинно-жирові аркади, молочні плями, серозно-сіткоподібні перетинки, білі щури.

Л.Р. Матешук-Вацеба ¹
А.С. Головацький ²
Т.В. Гарапко ²
А.І. Форос ²
О.І. Петричко ²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів
² ДВНЗ “Ужгородський національний університет”, Ужгород, Україна



Надійшла: 27.09.2022

Прийнята: 12.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.69-75>

УДК 616-056.257:611.018.53

ЗМІНИ ПАРЕНХІМИ СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ДІЇ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ ТА КОРЕКЦІЇ

Mateshuk-Vatseba L.R. , Holovatskyi A.S. , Harapko T.V.  ✉, Foros A.I. , Petrychko O.I.  Changes in the parenchyma of the spleen under the action of monosodium glutamate and correction.



Lviv National Medical University named Danylo Halytskyi, Lviv, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine.



ABSTRACT. Background. Given the fact that monosodium glutamate is one of the most common food additives, its effect on the organs of the immune system, as well as the possibility of correcting the changes caused by it, is a primary task for morphologists. The **purpose** of the study is to study the morphometric and histological changes in the spleen parenchyma of rats under the condition of a high-calorie diet and correction with melatonin. **Methods and results.** The study was conducted on 42 white female and male rats of reproductive age. The microanatomy of the structural components of the spleen of white rats under physiological conditions was studied on 10 intact animals. Experimental animals are divided into 2 groups. After six weeks of monosodium glutamate action, stagnation phenomena were observed, numerous macrophages with hemosiderin remnants in their cytoplasm, a large number of necrotically changed cells, vessels with a damaged wall were found, which led to the release of formed blood elements into the parenchyma of the organ. After six weeks of exposure to monosodium glutamate followed by two weeks of melatonin, it was found that the number of lymphoid nodules with a clear germinal center decreased, the trabeculae were thickened, they contained dilated full-blooded splenic arteries, and the density of lymphoid cells in the white pulp of the spleen was significantly lower than in animals of the intact group. Compared with animals receiving monosodium glutamate for six weeks, the amount of lipids and hemosiderin in dilated sinuses of the spleen decreased, the number of erythrocytes in the splenic cords and venous sinuses of the spleen, and the proportion of reticular connective tissue in the splenic cords slightly decreased. **Conclusion.** After six weeks of exposure to monosodium glutamate, destructive and degenerative changes occur, which become less pronounced after two weeks of melatonin correction.


Key words: monosodium glutamate, spleen, white pulp, red pulp, melatonin.

Citation:

Mateshuk-Vatseba LR, Holovatskyi AS, Harapko TV, Foros AI, Petrychko OI. [Changes in the parenchyma of the spleen under the action of monosodium glutamate and correction]. Morphologia. 2022;16(3):69-75. Ukrainian. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.69-75>

 Mateshuk-Vatseba L.R. 0000-0002-3466-5276;  Holovatskyi A.S. 0000-0002-9908-5790

 Harapko T.V. 0000-0003-0596-9622;  Foros A.I. 0000-0003-0824-6702

 Petrychko O.I. 0000-0001-5420-6424

✉ garapkotv@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Глутамат натрію є однією з найбільш відомих та часто вживаних харчових добавок у всьому світі [1, 2]. Його завдання – підсилювати смак харчових продуктів, покращувати їх органолептичні властивості, збільшувати обсяг спожитої з ним їжі [3]. Проте цікавість викликає момент

його впливу на організм людини, зокрема органи лімфоїдної системи, оскільки дане питання є не достатньо вивченим. Як відомо селезінка є вторинним лімфоїдним органом, в якому відбувається антигензалежна проліферація та диференціація Т- і В-лімфоцитів, а також гибель відпрацьованих клітин крові [4].

Окрім того не меншу цікавість викликає можливість корекції викликаних ним змін. З цією метою обрано мелатонін, що є біогенним аміном, гормоном епіфізу [5, 6]. Щодо патогенезу дії мелатоніну на організм, то одним із ключових механізмів впливу мелатоніну на метаболізм жирової тканини є його взаємодія з лептином («гормоном голоду»), що є гормоном, який синтезується в адипоцитах і бере участь в регуляції енергетичного обміну в організмі і маси тіла. Мелатонін наводить енергетичний баланс у напрямку зменшення споживання їжі та збільшення витрат енергії завдяки бурій жировій тканині, запобігаючи надмірному набору маси тіла [7, 8]. Дослідження довели, що мелатонін синтезується сітківкою, респіраторним епітелієм, шкірою, кишкою, печінкою, нирками, щитоподібною залозою, тимусом, селезінкою, клітинами імунної системи і ендотелієм. Майже у всіх цих тканинах та органах виявлені ферменти, що відповідають за його синтез [9]. Нейроімунномодулюючий вплив мелатоніну на імунітет підтримується наявністю специфічних рецепторів мелатоніну в імунних органах, а також імунокомпетентних клітинах [10].

Мета дослідження: вивчити морфометричні та гістологічні зміни паренхіми селезінки щурів за умови дії глутамату натрію та корекції мелатоніном.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 42 білих щурах-самцях і самках репродуктивного віку (2,5–4,5-місячних) масою 120–225 г.

Мікроанатомію структурних компонентів селезінки білих щурів за умов фізіологічної норми дослідили на 10 інтактних тваринах. Експериментальних тварин поділено на 2 групи: перша група (10 особин) – тварини, які упродовж шести тижнів перебували на висококалорійній дієті (ВКД); друга (10 особин) – тварини, які перебували на ВКД впродовж шести тижнів, після чого два тижні корекції мелатоніном та стандартний харчовий раціон віварію. В кожній групі було 5 щурів-самців та 5 щурів-самок. ВКД досягали додаючи глутамат натрію в дозі 0,07 г/кг маси тіла щура. Вводили через піпетку один раз на добу (9-10 година ранку) з подальшим вільним доступом до їжі протягом доби. Доза мелатоніну 10 мг/кг маси тіла щура, вводили щодня перорально в другій половині дня в один і той же час (16-17 година). Контролем слугували 12 білих щурів, які замість висококалорійної дієти отримували стандартний харчовий раціон віварію впродовж шести та восьми тижнів.

Усіх піддослідних тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дослідження проводили згідно положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експеримен-

тальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директивам Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України №3447–IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001). Перед забором матеріалу тварин знечулювали ефірним наркозом. Селезінку поміщали у фіксуючу рідину, з алишали при температурі 19-20° протягом 12–24 год. Виготовлення гістологічних препаратів відбувалось за загальноприйнятою методикою.

Морфометричні дослідження проводили у визначені терміни досліду на гістологічних препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином за допомогою програм ВидеоТест-5.0, КААРА Image Base, Stepanizer та Microsoft Excel на персональному комп'ютері. Для всіх показників вираховували значення середньої арифметичної (М) і похибки середньої арифметичної (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за t-критерієм Ст'юдента. Достовірними вважаються відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У тварин інтактною та контрольною груп, як свідчать наші гістологічні дослідження, будова селезінки відповідала видовій нормі. Зовні селезінка оточена сполучнотканинною капсулою, від якої всередину органа відходять перекладки – трабекули. Площа зрізів селезінки зайнята білою та червоною пульпою. Біла пульпа складається з лімфоїдних навколоартеріальних півів та лімфоїдних вузликів селезінки. Клітинний склад білої пульпи представлений лімфоцитами, плазмочитами, макрофагами, дендритними та інтердигітатними клітинами. Стромною для них служить ретикулярна тканина. Скупчення цих клітин називаються лімфоїдними вузликами або фолікулами. Лімфоїдні вузлики містять світліший зародковий центр, навколо нього темніша мантийна зона, яку оточує крайова зона, що межує з червоною пульпою (рис. 1). Ексцентрично розташована центральна артерія, яка оточена навколоартеріальною зоною. Червона пульпа, в свою чергу, утворена скупченням формених елементів крові у венозних пазухах (синусоїдах) селезінки або в оточенні ретикулярних клітин.

Гістологічно через шість тижнів експерименту як у щурів-самців, так і в щурів-самок з'являються ознаки деструктивно-дегенеративних змін. Відбувається розширення та кровонаповнення венозних пазух червоної пульпи, в результаті чого паренхіма органу просякнута гемосидерином (рис. 2). Артерії з потовщеною стінкою, повнокровні. Вени деформовані, розширені, повнокровні. Спостерігаються численні макрофаги, в цитоплазмі яких залишки гемосидерину. Зросла кількість некротично

змінених клітин. Трапляються судини з пошкодженою стінкою, що призводить до виходу формених елементів крові в паренхіму органу. Численні лімфоїдні вузлики містять світлий, видовженої форми зародковий центр. Перекладки потовщені, набряклі. Стінки деяких судин набряклі, просвіт заповнений елементами крові. Навколо малих судин виявляються еозинофільні агрегації та накопичення ліпідів у розширених пазухах.

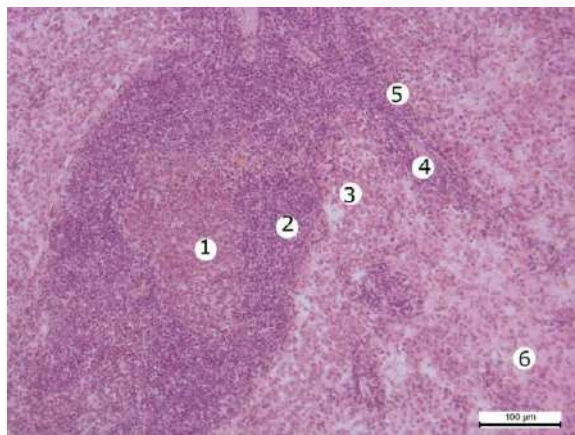


Рис. 1. Фрагмент селезінки інтактного білого щура-самця. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$. Умовні позначки: 1 – зародковий центр лімфоїдного вузлика, 2 – мантійна зона, 3 – крайова зона, 4 – пульпарна артерія, 5 – лімфоїдна навколоартеріальна піхва, 6 – червона пульпа.

Встановлено морфометричним методом, що відносна площа білої пульпи селезінки через шість тижнів експерименту зменшується та становить на 9,04 % та 12,05 % відповідно достовірно менше ($p < 0,05$) показника інтактної групи тварин (табл. 1, 2).

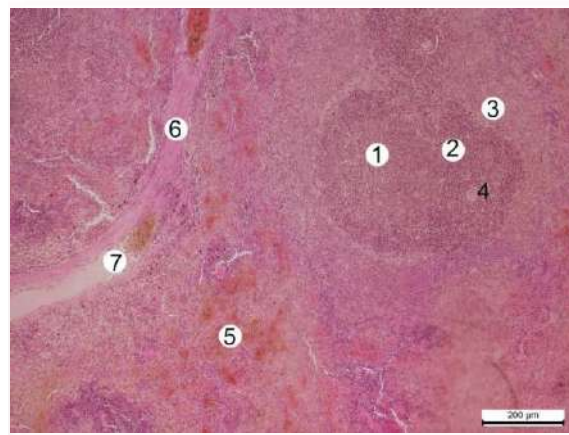


Рис.2. Накопичення гемосидерину та ліпідів у червоній пульпі селезінки білого щура-самця через шість тижнів впливу глютамату натрію. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$. Умовні позначки: 1 – зародковий центр лімфоїдного вузлика, 2 – мантійна зона, 3 – крайова зона, 4 – центральна артерія, 5 – накопичення гемосидерину та ліпідів у червоній пульпі, 6 – потовщена селезінкова перекладка, 7 – розширена трабекулярна артерія.

Відносна площа лімфоїдних вузликів селезінки зменшилася та становить на 8,42 % та 11,51 % достовірно менше ($p < 0,05$) параметрів інтактної групи тварин. Відносна площа лімфоїдних навколоартеріальних піхв зменшилася і дорівнює на 15,81 % та 17,75 % відповідно достовірно ($p < 0,001$) менше показників інтактної групи тварин. Відносна площа червоної пульпи селезінки збільшилася і становить на 1,79 % та 3,64 % більше параметрів інтактної групи тварин (табл. 1, 2).

Таблиця 1
Морфометричні параметри структурних компонентів селезінки досліджуваних щурів-самців ($M \pm m$)

Параметр, одиниці вимірювання	Досліджувана група тварин		
	Інтактна	Перша	Друга
Відносна площа білої пульпи селезінки, %:	25,78 \pm 1,18	23,45 \pm 1,01*	24,16 \pm 0,82*
- лімфоїдних навколоартеріальних піхв	2,15 \pm 0,04	1,81 \pm 0,04**	1,92 \pm 0,05*
- лімфоїдних вузликів:	23,63 \pm 1,09	21,64 \pm 0,64*	22,24 \pm 0,62*
мантійна та маргінальна зони	17,34 \pm 1,06	14,96 \pm 0,39**	15,79 \pm 0,41*
зародковий центр	4,01 \pm 0,31	4,57 \pm 0,11**	4,29 \pm 0,08*
навколоартеріальна зона	2,28 \pm 0,09	2,11 \pm 0,08*	2,16 \pm 0,04*
Відносна площа червоної пульпи селезінки, %:	74,22 \pm 1,33	76,55 \pm 1,08*	75,84 \pm 0,78
Зовнішній діаметр центральної артерії селезінки, d_1 , мкм	14,02 \pm 0,51	23,11 \pm 0,27**	19,78 \pm 0,39**
Внутрішній діаметр центральної артерії селезінки, d_2 , мкм	6,11 \pm 0,31	5,77 \pm 0,1*	5,91 \pm 0,09

Примітки: * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин ($p < 0,05$), ** – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин ($p < 0,001$).

Параметр, одиниці вимірювання	Досліджувана група тварин		
	Інтактна	Перша	Друга
Відносна площа білої пульпи селезінки, %:	26,38 ± 1,02	23,2 ± 0,76*	24,32 ± 0,79*
- лімфоїдних навколоартеріальних піхв	2,31 ± 0,06	1,9 ± 0,04**	2,07 ± 0,04*
- лімфоїдних вузликів:	24,07 ± 1,11	21,3 ± 0,72*	22,25 ± 0,59*
мантійна та маргінальна зони	17,59 ± 1,15	14,5 ± 0,44**	15,68 ± 0,38*
зародковий центр	4,09 ± 0,39	4,64 ± 0,09**	4,33 ± 0,06*
навколоартеріальна зона	2,39 ± 0,12	2,16 ± 0,07*	2,24 ± 0,04*
Відносна площа червоної пульпи селезінки, %:	73,62 ± 1,4	76,8 ± 1,21*	75,68 ± 0,91
Зовнішній діаметр центральної артерії селезінки, d ₁ , мкм	14,21 ± 0,62	22,97 ± 0,31**	19,81 ± 0,33**
Внутрішній діаметр центральної артерії селезінки, d ₂ , мкм	6,21 ± 0,29	5,81 ± 0,11*	5,94 ± 0,08

Примітки: * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин (p<0,05), ** – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин (p<0,001).

Відносна площа мантійної та маргінальної зон на гістологічному препараті зрізу селезінки зменшилася та становить на 13,73 % та 17,57 % менше показника інтактної групи тварин, зародкового центру збільшилася та становить відповідно на 13,97 % та 13,45 % більше параметрів інтактної групи тварин, навколоартеріальної зони зменшилася і відповідно на 7,46 % у щурів-самців та на 9,62 % у щурів-самок достовірно менше показника інтактної групи тварин (табл.1, 2). Зовнішній діаметр центральних артерій через шість тижнів експерименту збільшився та становить на 64,84 % та 61,65 % відповідно достовірно (p<0,001) більше параметрів інтактної групи тварин. Внутрішній діаметр центральних артерій дещо зменшився та становить на 5,56 % та 6,44 % менше показника у тварин інтактної групи.

Гістологічно у селезінці білих щурів-самців і самок через шість тижнів ВКД з наступним двотижневим застосуванням мелатоніну виявлено, що кількість лімфоїдних вузликів, які мають чіткий зародковий центр, зменшилася. Трабекули потовщені, містять розширені повнокровні селезінкові артерії (рис. 3). В білій пульпі селезінки щільність лімфоїдних клітин значно менша, ніж у тварин інтактної групи. В порівнянні з тваринами, що перебували шість тижнів на ВКД, кількість ліпідів та гемосидерину у розширених пазухах селезінки зменшилася, кількість еритроцитів у селезінкових тяжках та венозних синусах селезінки та частка ретикулярної сполучної тканини в селезінкових тяжках дещо зменшилася (рис. 4). Деякі вени розширені, повнокровні.

Відмінностей вартих уваги в гістологічній будові селезінки самців та самок не виявлено. Виявлено багато моноцитів, активних макрофагів, плазмочитів та клітин мієлоїдного ряду. Кількість апоптично змінених клітин зменшила-

ся у порівнянні з групою тварин, що перебували шість тижнів на ВКД.

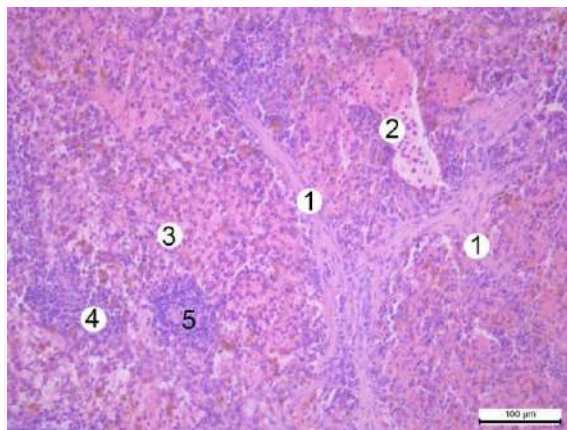


Рис. 3. Потовщення трабекул в селезінці білого щура-самки через шість тижнів дії глутамату натрію з наступним двотижневим застосуванням мелатоніну. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×200. Умовні позначки: 1 – потовщена селезінкова трабекула, 2 – розширена венозна пазуха селезінки, 3 – зменшена щільність лімфоїдних клітин, 4 – біла пульпа, 5 – лімфоїдна навколоартеріальна піхва.

Встановлено морфометричним методом, що відносна площа білої пульпи селезінки через шість тижнів ВКД з наступним двотижневим застосуванням мелатоніну збільшується порівняно з групою тварин, що перебували шість тижнів на ВКД, на 3,03 % у щурів-самців та 4,83 % у щурів-самок, що на 6,28 % та 7,81 % відповідно достовірно менше (p<0,05) показника інтактної групи тварин. Відносна площа лімфоїдних вузликів селезінки збільшилася в порівнянні з групою тварин, що перебували шість тижнів на ВКД, на 2,77 % та 4,46 % та становить відповідно на 5,88 % та 7,56 % достовірно менше (p<0,05) параметрів інтактної групи тварин. Від-

носна площа лімфоїдних навколоартеріальних піхв збільшилася в порівнянні з групою тварин, що перебували шість тижнів на ВКД, на 6,08 % та 8,95 % і становить на 10,7 % та 10,39 % відповідно достовірно ($p < 0,05$) менше показників інтактної групи тварин. Відносна площа червоної пульпи селезінки зменшилася у порівнянні з групою тварин, що перебували шість тижнів на ВКД, на 0,93 % у щурів-самців та на 1,46 % у щурів-самок і становить відповідно на 2,18 % та 2,8 % більше параметрів інтактної групи тварин (табл. 1, 2).

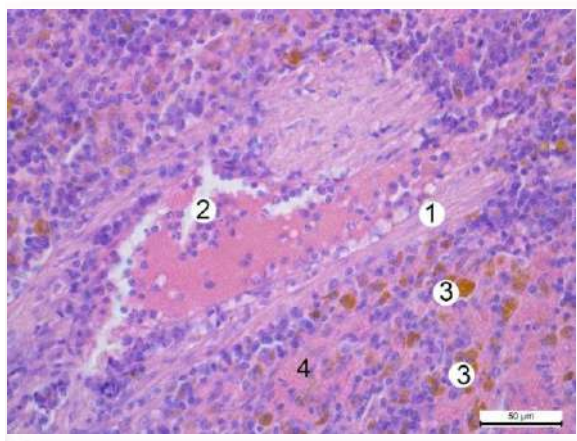


Рис. 4. Повнокрів'я судини в трабекулі селезінки білого щура-самця через шість тижнів дії глютаму натрію з наступним двотижневим застосуванням мелатоніну. Забарвлення гематоксином і еозином. $\times 400$. Умовні позначки: 1 – потовщена стінка трабекулярної артерії, 2 – розширений повнокровний просвіт, 3 – накопичення гемосидерину та ліпідів у червоній пульпі селезінки, 4 – скупчення еритроцитів.

Відносна площа мантійної та маргінальної зон на гістологічному препараті зрізу селезінки збільшилася порівняно з групою тварин, що перебували шість тижнів на ВКД, на 5,55 % у щурів-самців та на 8,14 % у щурів-самок та становить на 8,94 % та 10,86 % достовірно ($p < 0,05$) менше показника інтактної групи тварин, зародкового центру зменшилася на 6,13 % та 6,68 % та відповідно на 6,98 % та 5,87 % достовірно ($p < 0,05$) більше параметрів інтактної групи тварин, навколоартеріальної зони збільшилася на 2,37 % та 3,7 % і відповідно на 5,26 % у щурів-самців та на 6,28 % у щурів-самок достовірно менше показника інтактної групи тварин (табл. 1, 2).

Зовнішній діаметр центральних артерій через шість тижнів ВКД з наступним двотижневим застосуванням мелатоніну зменшився порівняно з групою тварин, що перебували шість тижнів на ВКД, на 14,41 % у щурів-самців та 13,76 % у щурів-самок та становить на 41,08 % та 39,41 % відповідно достовірно ($p < 0,001$) більше параметрів інтактної групи тварин. Внутрішній діаметр центральних артерій дещо збільшився порівняно

з групою тварин, що перебували шість тижнів на ВКД, на 2,43 % у щурів-самців та на 2,24 % у щурів-самок, що на 3,27 % та 4,35 % менше показника у тварин інтактної групи (табл. 1, 2).

Схожі результати автори отримали при введенні білим щурам наночастинок SiO_2 разом із ацетатом свинцю, що призводило до гіпоплазії білої пульпи селезінки зі зменшенням Т-лімфоцитарної зони, викликало каріорексис та апоптоз клітин червоної пульпи. Також спостерігали різке збільшення кількості залізовмісного пігменту, що відображає процес загибелі еритроцитів. Поряд із цим виявлено формування дифузних дрібновогнищевих скупчень лімфоцитів у червоній пульпі за ходом судин [11].

Виявлено, що вживання мелатоніну при метаболічному синдромі зменшує інсулінорезистентність, пришвидшує зниження маси тіла, спричиняє позитивний вплив на ліпідний та вуглеводний обмін [12].

Автори у своїх дослідженнях показали, що висококалорійна дієта, порівняно зі звичайним стандартним харчуванням, знизилла експресію CD20, поверхневої молекули присутньої на В-клітинах, яка відіграє важливу роль в імунній відповіді та виробляє IL-10 переважно в селезінці. Більше того, проліферація спленоцитів, стимульована мітогенами Т-клітин та В-клітин, була значно нижчою у осіб з ожирінням. Таким чином, функції як Т-клітин, так і В-клітин у селезінці можуть бути порушені при ожирінні. Авторі припускають, що індуковане ожирінням зниження синтезу IL-10 в селезінці може призвести до запальних реакцій у нирках та до порушень обміну речовин [13].

Zeinab A. Hassan та ін. описують дослідження на дорослих щурах з використанням глютаму натрію щодня в дозі 3 г/кг на добу впродовж 8 тижнів. Гістологічне дослідження показало, що глютаму натрію викликає порушення в часточковій будові тимуса, значно зменшується кількість Т-лімфоцитів, розширюються гемокапіляри в кірковій речовині [14].

Висновки

В результаті дослідження, проведеного на щурах самцях та самках, нами виявлено, що через шість тижнів впливу глютаму натрію виникають деструктивно-дегенеративні зміни, зокрема спостерігаються застійні явища, численні макрофаги, в цитоплазмі яких залишки гемосидерину, велика кількість некротично змінених клітин, трапляються судини з пошкодженою стінкою, що призводить до виходу формених елементів крові в паренхіму органу, відносна площа білої пульпи селезінки достовірно менше показника інтактних тварин.

Через шість тижнів впливу глютаму натрію з наступним двотижневим застосуванням мелатоніну виявлено, що всі структурні зміни селезінки менш виражені, ніж в групі тварин, які

отримували глутамат натрію впродовж шести тижнів – відносна площа білої пульпи селезінки, лімфоїдних вузликів, лімфоїдних навколоартеріальних піхв, мантійної та маргінальної зон збільшується, зародкового центру зменшується, зменшується кількість лімфоїдних вузликів, які мають чіткий зародковий центр, кількість ліпідів та гемосидерину у розширених пазухах селезінки, кількість еритроцитів у селезінкових тяжках та венозних синусах селезінки та частка ретикулярної сполучної тканини в селезінкових тяжках.

Перспективи подальших розробок пов'язані з вивченням морфометричних та гістологічних змін структурних компонентів селезінки шурів за умов тривалішої корекції мелатоніном.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідних робіт «Морфологічна характеристика внутрішніх органів та судинного русла в онтогенезі у нормі та закономірності їх перебудови при ожирінні та дії на організм фізичних чинників» (номер державної реєстрації 0119U102059) і «Морфо-функціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» (номер державної реєстрації 0120U002129).

Літературні джерела References

1. Bhandari U. Effect of Embelin in Monosodium Glutamate Induced Obesity in Male Neonatal Wistar Rats. *Atheroscler. Suppl.* 2018;32:138. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.423
2. Bautista RJH, Mahmoud AM, Konigsberg M, Guerrero NELD. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;111:503-16. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.108
3. Bhattacharya T, Bhakta A, Ghosh SK. Long term effect of monosodium glutamate in liver of albino mice after neo-natal exposure. *Nepal Med Coll J.* 2011;13(1):11-16.
4. El-Aziz R, Naguib M, Rashedb L. Spleen size in patients with metabolic syndrome and its relation to metabolic and inflammatory parameters. *The Egyptian Journal of Internal Medicine.* 2018;30:78-82. DOI: 10.4103/ejim.ejim_86_17
5. Baburina YL, Odinokova IV, Krestinina OV. The proapoptotic effect of melatonin on the functioning of the nonspecific mitochondrial pore (mptp) in rat mitochondria. *Neurochem J.* 2019;13:156-163. DOI: 10.1134/S1819712419020028
6. Bibik EY, Shipilova NV, Demenko AV. Melatonin as an effective pharmacocorrector of alimentary obesity resulting from a long-term excessive of intake of palm oil. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology.* 2018;4(1):51-58.
7. Amaral FGD, Andrade-Silva J, Kuwabara W, Cipolla-Neto J. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism.* 2019;14(4):299-303. DOI: 10.1080/17446651.2019.1631158
8. Amaral FG, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(4):472-479.
9. Acuna-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Diaz-Casado ME, Lima-Cabello E, Lopez LC. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(16):2997-3025. DOI: 10.1007/s00018-014-1579-2.
10. Calvo JR, Gonzalez-Yanes C, Maldonado MD. The role of melatonin in the cells of the innate immunity: a review. *J Pineal Res.* 2013;55:103-120. DOI: 10.1111/jpi.12075
11. Bandas IA, Kulitska MI, Korda MM. [Structural changes in the liver, kidneys and spleen of rats under the influence of silicon dioxide nanoparticles]. *Visnyk problem biologii i medytsyny.* 2017;3(2):122-126. Ukrainian.
12. Goswami N, Abulafia C, Vigo D, Moser M, Cornelissen G, Cardinali D. Falls Risk, Circadian Rhythms and Melatonin: Current Perspectives. *Clin Interv Aging.* 2020;15:2165-2174. DOI: 10.2147/CIA.S283342
13. Gotoh K, Fujiwara K, Anai M, Okamoto M, Masaki T, Kakuma T. Role of spleen-derived IL-10 in prevention of systemic low grade inflammation by obesity. *Endocr J.* 2017;64:375-378. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0060
14. Hassan ZA, Arafa MH, Soliman WI, Atteia HH, Al-Saeed HF. The Effects of Monosodium Glutamate on Thymic and Splenic Immune Functions and Role of Recovery (Biochemical and Histological study). *J Cytol Histol.* 2014;5:283. DOI: 10.4172/2157-7099.1000283

Матешук-Вацеба Л.Р., Головацький А.С., Гарапко Т.В., Форос А.І., Петричко О.І. Зміни паренхіми селезінки при дії глутамату натрію та корекції.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Зважаючи на те, що глутамат натрію є однією з найбільш поширених харчових добавок, її вплив на органи імунної системи, а також можливість корекції змін, викликаних ним, є першочерговим завданням для морфологів. Мета дослідження – вивчити морфометричні та гістологічні зміни паренхіми селезінки щурів за умов висококалорійної дієти та корекції мелатоніном.

Матеріал і результати. Дослідження проводилося на 42 білих щурах-самках і самцях репродуктивного віку. Мікроанатомію структурних компонентів селезінки білих щурів за умов фізіологічної норми дослідили на 10 інтактних тваринах. Експериментальні тварини поділені на 2 групи. Через шість тижнів дії глутамату натрію спостерігалися застійні явища, численні макрофаги, в цитоплазмі яких залишки гемосидерину, велика кількість некротично змінених клітин, траплялися судини з пошкодженою стінкою, що призводило до виходу формених елементів крові в паренхіму органу. Через шість тижнів впливу глутамату натрію з наступним двотижневим застосуванням мелатоніну виявлено, що кількість лімфоїдних вузликів, які мають чіткий зародковий центр, зменшилася, трабекули потовщені, містять розширені повнокровні селезінкові артерії, в білій пульпі селезінки щільність лімфоїдних клітин значно менша, ніж у тварин інтактної групи. В порівнянні з тваринами, що отримували шість тижнів глутамат натрію, кількість ліпідів та гемосидерину у розширених пазухах селезінки зменшилася, кількість еритроцитів у селезінкових тяжах та венозних синусах селезінки та частка ретикулярної сполучної тканини в селезінкових тяжах дещо зменшилася. **Висновки.** Через шість тижнів впливу глутамату натрію виникають деструктивно-дегенеративні зміни, які через два тижні корекції мелатоніну стають менш вираженими.

Ключові слова: глутамат натрію, селезінка, біла пульпа, червона пульпа, мелатонін.

В.Д. Мішалов¹
В.В. Войченко²
С.В. Козлов³

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

² КЗ «Дніпропетровське обласне бюро судово-медичної експертизи» ДОР, Дніпро

³ Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Надійшла: 24.09.2022

Прийнята: 15.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.76-82>

УДК 61:02-12/1057-3

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ПРОВЕДЕННЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТІЛ ЗАГИБЛИХ ОСІБ В УМОВАХ ЗБРОЙНОГО КОНФЛІКТУ

Mishalov V.D.  , Voichenko V.V. , Kozlov S.V.  A complex approach to identifying the bodies of dead persons in the conditions of armed conflict.

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Municipal Institution "Dnipro regional bureau of forensic medicine", Dnipro, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Justification of the expediency and effectiveness of the application of a complex approach in the identification of the bodies of the dead in the conditions of an armed conflict with mass casualties. Object of research: anthropometric, morphological, biochemical, physical changes in the human body that occur during armed conflicts with the use of firearms and explosive devices. **Methods.** Anthropometric, morphometric, photographic, X-ray logical, medical and forensic methods, computer modeling method, forensic molecular genetic methods, statistical analysis. **Result.** The expediency and effectiveness of the application of a complex approach to the identification of the bodies of the dead in the conditions of an armed conflict with mass victims of people, which ensures an increase in the objectivity and accuracy of the research, has been established. **Conclusion.** The use of a complex approach in the killed bodies identification in the armed conflict with mass casualties ensures an increase in the objectivity and accuracy of the research. It is necessary to start with the traditional methods of identification with the definition of common features, and then proceed to individual methods. DNA analysis should not be the only method of positive identification. In cases of mass casualties during military conflicts, the role of preliminary establishment of a biological profile, that is, the determination of general characteristics: race, gender, age, height, headsize, blood type, other general identification characteristics, which are not only a source of additional information, but also allow forensic differentiation of objects to be identified.


Key words: forensic medical examination, dead bodies identification, armed conflict, mass casualties, comprehensive approach.

Citation:


Mishalov VD, Voichenko VV, Kozlov SV. [A complex approach to identifying the bodies of dead persons in the conditions of armed conflict]. Morphologia. 2022;16(3):76-82. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.76-82>

 Mishalov V.D. 0000-0002-7617-1709

 Voichenko V.V. 0000-0002-3951-4434

 Kozlov S.V. 0000-0002-7619-4302

 volodymyr.d.mishalov@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

У багатьох країнах світу, а особливо в Україні, ідентифікація тіл загиблих осіб є і залишається актуальною проблемою, зумовленою у першу чергу російською військовою агресією.

В історії воєн ще з давніх часів існує термін

«невідомий солдат». Найбільша кількість таких безіменних героїв з'явилася у ході світових війн ХХ століття. Ця тема набуває особливої актуальності в Україні сьогодні, коли багато військовослужбовців, загиблих у зоні бойових дій, на довгий час, а можливо й назавжди залишаться невідомими.

знаними. Ідентифікація людських останків, які мають місце в результаті військових конфліктів, включають в себе складні наукові, технічні, правові, етнічні та культурні питання. Це величезний пласт проблем, який викрився з часів початку воєнного конфлікту і все більше виповзає на поверхню на тлі інших нагальних проблем сьогодення, і який всім нам разом фахівцям з різних галузей доведеться піднімати не один рік, а можливо не один десяток років.

У сучасних війнах із застосуванням, особливо смертоносною зброєю, тіла загиблих у більшості випадків є понівеченими до невпізнання або спаленими дотла. Результатом варварських військових дій є десятки, сотні невпізнаних тіл або фрагментів тіл, які необхідно ідентифікувати. З такою кількістю загиблих і зниклих безвісти Україна протягом 2014-2022 років за свою історію незалежної держави зіткнулась вперше. Це призводить до збільшення числа судово-медичних експертиз з метою встановлення особи, а також до необхідності розробки нових науково-методологічних підходів до вирішення цієї проблеми. Зважаючи на наявність в літературних джерелах системного характеру ідентифікаційних завдань та шляхів їх вирішення, незалежно від причин, що призвели до масової загибелі людей, на сьогодні відомий власний вітчизняний досвід стосовно організації роботи судово-медичних експертів в умовах масової загибелі людей [1-4], її оптимізації з використанням ДНК аналізу [5-6], за одонтологічним статусом [7-9], за спаленими кістковими залишками [10-11], за дерматогліфічними параметрами долонь [12-16] і нш. Слід зазначити, що судово-медична експертиза стосовно ідентифікації осіб в умовах загибелі великої кількості людей при надзвичайних ситуаціях має свої особливості і для підвищення точності та об'єктивності потребує проведення відповідного обсягу, різновидів судово-медичних досліджень, комплексного підходу.

Метою дослідження було обґрунтування доцільності і ефективності застосування комплексного підходу при ідентифікації тіл загиблих в умовах збройного конфлікту з масовими жертвами людей.

Матеріал та методи

В роботі були використані архівні матеріали судово-медичних експертиз комунального закладу «Дніпропетровське обласне бюро судово-медичної експертизи» стосовно загиблих осіб під час збройного конфлікту з масовими жертвами людей на сході України протягом 2014-2016 років. Всього було досліджено 2178 «Висновків експерта». *Методи дослідження:* антропометричний, морфометричний; фотографічний, рентгенологічний, медико-криміналістичні методи, метод комп'ютерного моделювання, судово-медичні молекулярно-генетичні, статистичний аналіз.

Результати та їх обговорення

Як було зазначено вище, великий обсяг роботи і значні ушкодження тканин і органів трупів, які перешкоджають їх впізнання, роблять ідентифікацію особи загиблих в результаті надзвичайних подій з масовими людськими жертвами особливо надскладним завданням.

Слід зазначити, що за останні роки можливості ідентифікації особи значно розширились з появою технологій, пов'язаних з аналізом ДНК, який дозволяє з високою мірою достовірності (99,999...%) встановити або виключити родинність, з повною науковою точністю. Не дивлячись на те, що свій відлік ДНК-ідентифікація веде лише з 1985 року, її все частіше, і потрібно відмітити, справедливо, називають «золотим стандартом» судової експертизи. Не без підстав вважається, що в науковому і в прикладному відношенні ДНК-аналіз краще розроблений для цілей ідентифікації людини, чим будь-який інший традиційний ідентифікаційний метод дослідження в судовій медицині. Однак, як показує практика сьогодення під час збройних конфліктів та катастроф при ідентифікації невпізнаних трупів необхідно застосовувати комплексний підхід. Це пов'язано цілою низкою споріднених поміж собою обставин. Тому нижче наводимо обґрунтування ефективності застосування комплексного підходу при ідентифікації тіл загиблих в умовах збройного конфлікту з масовими жертвами людей

По-перше, в жодній науковій галузі немає методів, при застосуванні яких помилки не можливі в принципі і ДНК-аналіз не є виключенням. Людський фактор виключати не можна ніколи. Той самий експерт-генетик, це жива людина і при проведенні процесу експертизи він може допустити помилку. Помилки, які трапляються, є скоріше винятком з правила і вони не дискредитують ДНК-аналіз, як метод. Вони лише є індикатором проблем, пов'язаних з його застосуванням.

Все ж слід зауважити, що в останній час науковці-практики дещо надмірно захопились «золотим методом». Відомо, що не існує універсальних методів бездоганих в науковому і в прикладному відношенні, любий метод може мати такі грані свого застосування, які поки що знаходяться за рамками розроблених методик. Ціна помилки висока, навіть коли дослідження проводяться на рівні встановлення групової приналежності крові. Ще до більш значно серйозних правових, соціально-економічних, морально-етичних, культурних наслідків можуть призвести помилки з введенням в практику методів аналізу ДНК, які значно підвищили інформативність дослідження, довели ідентифікаційну значимість експертних даних до рівня індивідуалізації.

По-друге, специфічна особливість ідентифікації невідомої особи у випадках масової загибе-

лі полягає в тому, що необхідне число зіставлень ознак розшукуваних і загиблих може перевищувати десяток тисяч комбінацій. Це унеможливує роботу з ідентифікації особи без попереднього ретельного судово-медичного сортування (систематизації) об'єктів [5]. Тому при встановленні особи у випадках масових загибелі в наслідок катастроф, воєнних конфліктів зростає роль встановленню біологічного профілю, тобто визначення загальних ознак: расової приналежності, статі, віку, зросту, розміру головного вбрання, групи крові, інших загальних ідентифікаційних ознак, які не тільки є джерелом додаткової інформації, а й дозволяють провести судово-медичне розмежування об'єктів, що підлягають ідентифікації.

За визначенням *ідентифікація особи* - це встановлення особи конкретної людини за сукупністю всіх властивостей, що відрізняють його від інших людей [16]. Це завдання, складність якої полягає, перш за все, у великій різноманітності об'єктів ідентифікації, обсягом експертної роботи і чисельних методів дослідження, різноманітних за технологією, складних по виконанню і оцінці результатів.

На думку О.В. Филипчука [16] - кожне ідентифікаційне дослідження слід розпочинати з визначення загальних ознак, і тільки потім переходити до приватних. Попереднє визначення групових ознак дозволяє виключити тотожність і вирішити питання про приналежність останків одному або декільком людям, а також надає можливість обмежити коло об'єктів, що підлягають подальшому порівняльному дослідженню. Відомо також багато випадків, коли встановити особу загиблого вдавалося на підставі поєднання загальних ознак і слідів перенесених захворювань або травм. Для цілей ідентифікації особи невпізнаних трупів, у тому числі розчленованих, підданих руйнуванню і спотворенню застосовуються наступні основні способи і методи:

1. *Фіксація особливостей обличчя.* Для цих цілей необхідно сфотографувати і описати обличчя трупа для одержання словесного портрета. Подалі ідентифікація по рисам обличчя можлива як в результаті порівняння фотографій трупа і прижиттєвих фотографій особи, так і за словесним портретом.

2. *Дактилоскопічне дослідження.* Варто враховувати, що навіть при значних гнильних змінах, вдається відновити рельєф папілярних ліній при застосуванні загально відомого оцтовоспиритового розчину Ратневського. При дослідженні кистей рук також слід шукати професійні зміни їх у вигляді забарвлення шкіри і нігтів, наявність мозолів, що розташовуються в певних місцях, металізація різними металами, імпрегнація шкіри мікрочастинками вугілля, тощо.

3. *Виявлення анатомічних особливостей.* До них відносяться вроджені аномалії розвитку кіс-

ткової системи і внутрішніх органів, перенесені травми (трепанція), гігантизм і карликовість тощо.

4. *Розпізнання патологічних змін.* У випадках обгорання тіла і «зварювання» органів не слід відмовлятися від проведення гістологічного дослідження, який може виявити новоутворення, атеросклероз, кардіосклероз, силікоз, пневмосклероз інші захворювання.

5. *Дослідження особливих прикмет.* Особливі прикмети (рубці, виразки, вроджені плями, деформація частин обличчя, протези, вади опорно-рухового апарату) ретельно описуються і фотографуються.

Особливої уваги заслуговують татування, які несуть на собі значні інформаційні навантаження. При слабо помітних татуваннях на змінених гниттям шкіряних покрових доцільно застосувати розчин Ратневського, з додатком перекису водню, який відновлює (та відбілює) первісний стан шкіряних покривів людини.

6. *Дослідження будови вушної мушлі.* Ідентифікаційні дослідження з використанням в якості порівняльного матеріалу особливостей будови вушної мушлі (раковини), яка, за твердженням фахівців, володіє не меншою індивідуальністю, як неповторний малюнок папілярного візерунка фаланги пальця людини.

7. *Серологічні дослідження.* Використовуються коли виникає необхідність встановлення видової, групової, статевої приналежності, належності фрагментів одному трупу.

8. *Дослідження різних предметів:* одягу, документів, прикрас є цінним інформаційним матеріалом для встановлення особи.

При масовій загибелі людей, що супроводжується руйнуванням трупів з втратою багатьох ідентифікаційних ознак, особливого значення набуває ідентифікація особистості по кістковим останкам і зубам, які найбільш стійкі до руйнівних факторів навколишнього середовища. Кістки мають велике число індивідуальних ознак і, що особливо важливо для практики, зберігаються тривалі терміни, які обчислюються роками, в той час як м'які тканини швидко руйнуються під впливом процесів гниття. По кістках навіть через багато років після смерті можна розпізнати індивідуальні ознаки, що служать підставою для ідентифікації: вроджені вади розвитку, наслідки перенесених протягом життя поранень, їх давність, сліди захворювань і професійної діяльності. Навіть останки після кремації можуть включати в себе фрагменти голівки плечової, стегнової кісток, тазу, черепа і зубів, які достатні для діагностики прижиттєвих переломів, вад розвитку, захворювань та інших групових ознак.

Тому більшість методичних розробок по ідентифікації людини присвячені вивченню саме кісткових останків:

1. По кістковим залишкам можливе встано-

влення біологічного профілю. Загально відомими методами визначають расову приналежність, стать вік, зріст, розмір, головного вбрання, групу крові, інші загальні ідентифікаційні ознаки.

2. Дослідження зубощелепного апарата є одним з найбільш ефективних і надійних методів ідентифікації особи. З метою ототожнення використовують такі ознаки, як кількість, розміри, конфігурація, особливості розташування зубів, аномалія їх розвитку, патологічні процеси, характер прикусу, сліди колишніх травм, медичні втручання (пломби, коронки, протезування). Для цілей упізнання використовуються порівняльні матеріали: амбулаторні карти, історії хвороби, прижиттєві рентгенограми, зуботехнічні зліпки, тощо.

3. Рентгенологічне дослідження використовують коли ті чи інші зміни трупа унеможливають ідентифікацію іншими традиційними методами. Рентгенологічна ідентифікація ґрунтується на тім, що кісткові структури різних відділів кістяка людини (лобних пазух, щелеп, тазу, хребта, кінцівок, інш.) є суцільно індивідуальними і неповторними. Після одержання прижиттєвих рентгенограм досліджувану частину трупа рентгенографують у необхідному ракурсі і порівнюють з прижиттєвою рентгенограмою цього ж відділу кістяка.

4. Портретно-остеологічна ідентифікація. Є значним за обсягом розділ ідентифікаційних методів досліджень.

4.1. Одним з таких є метод словесного портрета, відомий як «Комбінований графічний метод дослідження» [16], який дозволяє зробити реконструкцію зовнішнього обліку обличчя по черепу, та дати детальний словесний портрет людини (по 35-ти пізнавальним ознакам) за анатомо-морфологічними особливостями будови лицевого кістяка черепа, що досліджується.

4.2. Ідентифікація особи методом фотосуміщення черепа трупа і прижиттєвого фотознімка зниклої людини. Фотосуміщення черепа трупа і фотознімка людини полягає в отриманні на одному фотознімку зображення голови людини і черепа з наступною оцінкою ступеня їх відповідності. При цьому зображення черепа і голови суміщають за попередньо визначеними впізнавальними орієнтирами (константними точками) та контурами. В процесі фотосуміщення визначають збіг константних точок, контурів м'яких тканин, їх товщини, а також ідентифікаційні ознаки зубів.

4.3. Ідентифікація особи з застосуванням методу алгоритмів графічних ідентифікаційних. Для порівняння фотознімків голови людини і черепа трупа використовують запропонований Г.А. Самойловим [16] апарат проекційної геометрії. При цьому виготовляють різномасштабні фотознімки черепа трупа і голови з зажиттєвої фотографії та проводять їх взаємне орієнтування

за відповідними правилами. Якщо ж існує перспектива відповідності цих порівнювальних об'єктів - зображень, то визначають їх тотожність. Цей метод дістав назву алгоритмів графічних ідентифікаційних. Всього запропоновано 6 видів алгоритмів, складність яких зростає від першого до шостого номера.

Всі вище наведені традиційні методи і прийоми ідентифікаційних досліджень не позбавлені недоліків. Але в своїй сукупності вони можуть скоротити і навіть виключити використання складних технологій.

Третьою причиною, чому при ідентифікації невідомих трупів необхідно застосовувати комплексний підхід слугує те, що процес впізнання людських останків може бути в скорому майбутньому ускладнений таким важливим моментом, як забезпечення таємниці інформації про ДНК людини – прайвеси (англ. privacy - таємниця, приватне життя). Зважаючи на останні здобутки в галузі генетики, майже у всіх країнах виникає проблема забезпечення таємниці інформації про ДНК людини. В силу тих обставин, що інформація, яку несе в собі ДНК людини представляє собою унікальний ідентифікатор, і може розкрити дані відносно самої особи, так і її сім'ї і ближніх родичів - така інформація являється індивідуальною і, таким чином, виключно конфіденційною. В рамках забезпечення права на інтимність особистого життя людини, генетична інформація повинна пильно охоронятися. У жовтні 2003 року ЮНЕСКО прийняла Міжнародну декларацію про генетичні дані людини. В ній наголошувалось про важливість відповідності практики, пов'язаної зі збором, використанням і збереженням генетичних даних особи, національному законодавству та міжнародному праву захисту прав і основних свобод людини. Найдалше у цьому напрямку просунулися Сполучені Штати, хоча і там на федеральному рівні немає конкретного захисту ДНК-інформації. Інші країни, в тому числі й Україна, відстають у законодавчому забезпеченні генетичної безпеки своїх громадян, і це, на сьогодні, є суттєвою проблемою. Отже, є нагальна необхідність з залученням науковців юристів, генетиків, спеціалістів з питань етики і культури прискорити розробку і прийняття закону, який би міг забезпечити охорону генетичних даних особи, в тому переліку, і зібраних для пошукових цілей безвісти зниклих в печлі війни.

По-четверте, процес впізнання людських останків в період воєнного конфлікту може бути пов'язаний з таким обмеженням, як недостатність ресурсів. Слід нагадати, що ДНК-аналіз є доволі коштовний метод дослідження, який потребує надсучасне технічне і висококваліфіковане кадрове забезпечення. Але навіть якщо лабораторія акредитована, відповідає самим високим стандартам, вона може не мати технічної та кадрової

можливості впоратись з великим об'ємом робочого навантаження. Залучення додаткових людських ресурсів, наднормова напружена праця фахівців для вирішення завдань, пов'язаних з проведенням аналізу ДНК, повинні бути компенсовані очікуваними додатковими фінансовими затратами. Вони відрізняються в залежності від числа необхідних аналізів та коштовності останніх. Рішення використати аналіз ДНК для ідентифікації людських залишків повинно бути прийнято на основі ретельно продуманих, безперечних наукових міркувань. У кожному конкретному випадку попередня експертна оцінка зможе допомогти забезпечити прийняття вірного рішення, відносно планування ідентифікаційного процесу. І це, в певній мірі, визначить необхідні ресурси для вирішення ідентифікаційних завдань. В деяких ситуаціях традиційні методи ідентифікаційних досліджень можуть виявитись більш здійсненними і менш затратними. В таких випадках можливо використовувати методи і стандарти більш низької якості, але це не означає, що ці стандарти входять в протиріччя з загально прийнятими принципами лабораторної наукової практики.

По-п'яте, інколи ДНК- дослідження не може бути проведене за обставин відсутності порівняльних біологічних зразків (відсутність близьких родичів, проживання родичів в іншій країні, відмова родичів від участі в ідентифікаційній експертизі та інше).

По-шосте, війна – це час великих трагедій і великих помилок. Не поодинокі випадки, коли родичі відмовляються довіритись результатам проведеної ДНК- експертизи, та прийняти до серця та розуму незворотне – загибель рідної людини. Тих, хто втратив рідних і близьких на фронті неоголошеної війни, можна зрозуміти. Горе заступає очі й призводить до страшних непорозумінь. Родичі відмовляються визнавати страшну правду, яка гірка і безсердечна. Їм хочеться вірити, що воїн, який згинув у вогняному пеклі, насправді десь у полоні, в лікарні, поранений, скалічений, але живий. Саме про це думають люди, коли відбувається найстрашніше – смерть близької людини. І це не просто слова. В практичній діяльності доводиться стикатись з подібними непорозуміннями.

Висновки

1. Досвід проведення ідентифікаційних досліджень в Україні невідомих, загиблих осіб в умовах збройного конфлікту з масовими жертвами людей свідчить про ефективність застосування комплексного підходу, який забезпечує

підвищення об'єктивності і точності дослідження. При цьому, необхідно розпочинати з проведення традиційних методів ідентифікаційних досліджень з визначенням загальних ознак і тільки потім переходити до конкретно індивідуальних, аналіз ДНК не повинен бути єдиним методом позитивної ідентифікації.

2. У випадках масових загибелі в наслідок воєнних конфліктів зростає роль попереднього встановлення біологічного профілю, тобто визначення загальних ознак: расової приналежності, статі, віку, зросту, розміру головного вбрання, групи крові, інших загальних ідентифікаційних ознак, які не тільки є джерелом додаткової інформації, а й дозволяють провести судово-медичну диференціацію об'єктів, що підлягають ідентифікації.

3. Традиційні методики для проведення ідентифікації особи є прості в застосуванні, не потребують коштовного обладнання, доступні і не займають багато часу. Вони є об'єктивними, наглядними, переконливими і в своїй сукупності дають високі - достовірні позитивні результати ідентифікації.

4. Зазначені методи дослідження легко піддаються наочній критичній оцінці, їх результати можуть бути зважені не тільки фахівцями, а і пересічними громадянами - рідними загиблих.

Перспективами подальших досліджень є співпраця з міжнародними організаціями (у першу чергу з Міжнародним Комітетом Червоного Хреста) для набуття досвіду з теоретичної та практичної підготовки судово-медичних експертів України щодо професійної роботи з тілами та останками тіл жертв, які загинули під час збройних конфліктів, терористичних актів, техногенних та природних катастроф. А саме: володіння правилами пошуку загиблих, організацією та методологією огляду місця події (знайдення тіл та останків), алгоритмом проведення ексгумацій масових поховань; транспортуванням, збереженням тіл та останків жертв; процедурами впізнання загиблих; проведенням ідентифікаційних судово-медичних досліджень з метою неупередженого кримінального розслідування по встановленню причини, часу і обставин смерті; повернення тіл та їх залишків сім'ям загиблих, для гідного вшанування та поховання, відповідно до звичаїв і вірувань.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Mishalov VD, Gerasimenko OI, Voichenko VV, Zarytskyi GA. [Disadvantages and problems of

the organization of forensic medical measures in the conditions of emergency situations with mass casualties in Ukraine]. Collection of scientific works of the National Academy of Medical Sciences named after P. L. Shupyk. 2009;16(3):74-80. Ukrainian.

2. Voichenko VV, Mamedov Sh Mo, Pushkova OV. [The experience of the work of forensic medical experts in liquidating the consequences of a traffic accident with mass casualties in the city of Marganets, Dnipropetrovsk region]. Forensic medical examination. 2011;3:4-10. Ukrainian.

3. Voichenko VV, Mishalov VD., Mamedov ShMo, Vyun VV, Ivashina OKh. [Conducting identification forensic medical examinations in emergency situations with mass casualties in Ukraine]. Forensic medical examination. 2017;1:20-25. Ukrainian.

4. Kis AV, Mishalov VD, Voichenko VV. [Optimizing the work of forensic medical experts in the conditions of mass death of people associated with hostilities in the ATO zone]. Forensic medical examination. 2014;2:3-8. Ukrainian.

5. Voichenko VV, Ivashina OX, Polotnenko Povstyana NV. [Peculiarities of molecular genetic identification of victims in the ATO zone]. Forensic medical examination. 2014;2:8-11. Ukrainian.

6. Voichenko VV, Chernyak VV, Ivashina OX. [Expert relationship during cytological and molecular genetic examinations in the practice of the Dnipropetrovsk regional bureau of forensic medical examination]. Forensic medical examination. 2015;1:68-71. Ukrainian.

7. Kostenko EYa, Voichenko VV, Golubovych LL, Dunaev OV. [Modern approaches to compliance of received dermatoglyphs with DVI-Interpol requirements]. Forensic medical examination. 2018;2:4-8. Ukrainian.

8. Kostenko EYa, Brekhlichuk PP, Honcharuk-Khomin MYu. [The use of tomographic research methods to identify persons by dental status: analysis of European experience]. Forensic medical examination. 2018;2:18-21. Ukrainian.

9. Mishalov VD, Kostenko EYa, Voichenko

VV, Honcharuk-Khomin MYu. [Peculiarities of the DVI INTERPOL system and specialized software PLASS DATA SOFTWARE aimed at identifying persons and solving crimes]. Forensic medical examination. 2016;1:8-16. Ukrainian.

10. Golubovych LL, Zubko MD, Golubovych LL, Golubovych PL. [The need to take into account changes in bone tissue under the influence of high temperature when identifying a person by burned bone remains]. Forensic medical examination. 2018;2:53-57. Ukrainian.

11. Golubovych LL, Zubko MD, Golubovych LL, Golubovych PL. [Determination of body length (height) in the identification of a deceased person by burnt bone remains]. Forensic medical examination. 2018;2:57-61. Ukrainian.

12. Kozan NM. [Neural networks and perspective of their use in forensic medicine]. Forensic medical examination. 2017;1:88-91. Ukrainian.

13. Kozan NM. [The connection the dermatoglyphic of fingers and human's growth]. Forensic medical examination. 2017;2:23-26. Ukrainian.

14. Kozan NM. [Forensic identification of the ethno-territorial belonging of an unknown person by dermatoglyphic parameters of the palms using discriminant analysis]. Bulletin of the Vinnytsia National Medical University. 2017;1(21):252-255. Ukrainian.

15. Mishalov VD, Kostenko EYa, Voichenko VV, Golubovych LL, Dunaev OV. [Prospects for the use of dermatoglyphs of the middle and proximal phalanges of the fingers when reproducing external recognition features of an unknown person]. Forensic medical examination. 2018;1(20):8-11. Ukrainian.

16. Filipchuk OV, Gurov OM, authors. Sudovo-medichna expertiza [Forensic and medical forensics]. Kharkiv: Disa plus; 2013. 640 p. Ukrainian.

17. Vilke GM, Bozeman WP, Chan TC. Emergency department evaluation after conducted energy weapon use: review of the literature for the clinician. The Journal of emergency medicine. 2011;40(5):598-604.

Мішалов В.Д., Войченко В.В., Козлов С.В. Комплексний підхід проведення ідентифікації тіл загиблих осіб в умовах збройного конфлікту.

РЕФЕРАТ. Мета. Обґрунтування доцільності і ефективності застосування комплексного підходу при ідентифікації тіл загиблих в умовах збройного конфлікту з масовими жертвами людей. **Об'єкт** дослідження: антропометричні, морфологічні, біохімічні, фізичні зміни тіла людини, що виникають під час збройних конфліктів з використанням вогнепальної зброї і вибухових пристроїв. **Методи.** Антропометричний, морфометричний, фотографічний, рентгено-логічний, медико-криміналістичні методи, метод комп'ютерного моделювання, судово-медичні молекулярно-генетичні методи, статистичний аналіз. **Результати.** Встановлена доцільність і ефективність застосування комплексного підходу при ідентифікації тіл загиблих в умовах збройного конфлікту з масовими жертвами людей, який забезпечує підвищення об'єктивності і точності дослідження. **Висновки.** Застосування комплексного підходу при ідентифікації тіл загиблих в умовах збройного конфлікту з масовими жертвами людей забезпечує підвищення об'єктивності і точності дослідження. Розпочинати слід з проведення традиційних методів ідентифікаційних досліджень з визначенням загальних ознак, а потім переходити до окремих

методів. Аналіз ДНК не повинен бути єдиним методом позитивної ідентифікації. У випадках масових загибелі під час воєнних конфліктів зростає роль попереднього встановлення біологічного профілю, тобто визначення загальних ознак: расової приналежності, статі, віку, зросту, розміру головного вбрання, групи крові, інших загальних ідентифікаційних ознак, які не тільки є джерелом додаткової інформації, а й дозволяють провести судово-медичну диференціацію об'єктів, що підлягають ідентифікації.

Ключові слова: судово-медична експертиза, ідентифікації тіл загиблих, збройний конфлікт, масова загибель людей, комплексний підхід.

Р.П. Нікітенко
В.М. Косован
К.О. Воротинцева
С.П. Дегтяренко

Одеський національний медич-
ний університет,
Одеса, Україна


Надійшла: 30.09.2022

Прийнята: 20.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.83-90>

УДК: 618.19-006.6-06:616.428-076]-091

ІНТРАОПЕРАЦІЙНА МОРФОЛОГІЯ ЛІМФОВУЗЛІВ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Nikitenko R.P. , Kosovan V.M. , Vorotyntseva K.O.  ✉, Degtyarenko S.P.  Intraoperative morphology of lymph nodes in breast cancer.

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.


ABSTRACT. Introduction. In 2020, more than 2.2 million cases of breast cancer were registered, and these figures indicate that this disease is very common. Lymphogenic metastasis is one of the most important causes of local recurrence of breast cancer and an unfavorable factor of prognosis. **The aim** of the work is to improve the algorithm of intraoperative diagnosis of the sentinel lymph node in patients with breast cancer. **Methods.** Between 2009 and 2016, 400 patients with T1-T3N0M0 breast cancer were operated on at the Odesa Regional Clinical Hospital and two types dyes Patent Blue and ICG were used. Patients who underwent mastectomy with sentinel lymph node biopsy more often had a clinical diagnosis of T2-T3N0M0 breast cancer. In group I, 100 patients underwent sentinel lymph node biopsy. Staining of lymph nodes was performed using Patent Blue dye. In group II, sentinel lymph node biopsy was performed using Patent Blue dye and the second fluorescent dye ICG, which was also administered subdermally. **Results.** The overall five-year survival after axillary lymph node dissection and sentinel lymph node biopsy was 91% and 92%, respectively. Five-year recurrence-free survival after axillary lymph node dissection was approximately 82.2%, and after sentinel lymph node biopsy was 83.9%. Regional recurrences in the sentinel lymph nodes on the affected side were found in only 1.1% of cases. In 58% of the patients, the sentinel lymph nodes were clean, therefore, the subsequent lymphodissection was not performed, and the detection of the number of metastatic affected lymph nodes was 42%. The time of observation of the patients ranged from 60 to 180 months. Recurrence was registered in 0.2%. As a result of the study, there was no difference in overall and recurrence-free survival between the groups. **Conclusion.** When MTS lesions of the axillary (sentinel) lymph nodes are detected, the operation should be continued with the obligatory selection of the second and third order lymph nodes. The extent of surgical intervention is determined on the operating table based on the results of an intraoperative histological examination. The fluorescent lymphography method has a high accuracy of 99%, which makes it possible to recommend it for implementation in clinical practice.

Key words: breast cancer, sentinel lymph node, ICG.


Citation:


Nikitenko RP, Kosovan VM, Vorotyntseva KO, Degtyarenko SP. [Intraoperative morphology of lymph nodes in breast cancer]. Morphologia. 2022;16(3):83-90. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.83-90>

 Nikitenko R.P. 0000-0003-4214-5534

 Kosovan V.M. 0000-0001-6775-8463

 Vorotyntseva K.O. 0000-0003-1002-7015

 Degtyarenko S.P. 0000-0002-1620-1718

✉ drvorotyntseva@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

У 2020 р. було зареєстровано понад 2,2 мільйона випадків раку молочної залози і ці цифри говорять про дуже поширеність цього захворювання [1, 9, 20].

Незабаром на рак молочної залози хворітиме приблизно кожна дванадцята жінка [2, 6, 12, 19].

Рак молочної залози є головною причиною смерті жінок від онкологічних захворювань. За останні десятиліття в лікуванні раку молочної залози досягнуто значного прогресу [3, 4, 18, 21]. Поліпшення підсумкових показників можливе у разі поєднання раннього виявлення та подальшого ефективного лікування з використанням трьох

методів – хірургічного втручання, променевої терапії та терапевтичного лікування [5, 10, 16].

Можливості сучасної хірургії у лікуванні пацієнтів із раком молочної залози безпосередньо залежать від ступеня ураження лімфатичних вузлів [7, 11, 21]. За даними останніх рандомізованих досліджень, частота наявності лімфатичних вузлів безпосередньо залежить від розміру пухлини, таким чином дуже велика вірогідність в тому що можливі метастази у лімфатичних вузлах у пацієнтів із пухлинами [5, 9, 14, 18, 21]. Рак молочної залози виникає в клітинах, що вистилають (епітелії) молочних проток (85%) або часточок (15%) залозистої тканини молочної залози. Спочатку зростання пухлини обмежується протокою або часточкою (преінвазивний рак, рак на місці - *in situ*), де він не викликає жодних симптомів і характеризується мінімальним потенціалом для утворення вторинних вогнищ пухлинного росту (метастазування).

Лімфогенне метастазування є однією з найважливіших причин виникнення місцевого рецидиву раку молочної залози (РМЗ) та несприятливим фактором прогнозу [6, 10, 13, 19]. Згодом ці преінвазивні злоякісні пухлини (рак 0 стадії або рак *in situ*) можуть розростись і захопити всю тканину молочної залози (інвазивний рак молочної залози), а потім поширитись у прилеглі лімфатичні вузли (регіонарне метастазування) та інші органи (віддалені метастази). Найчастіше жінки помирають від великого метастазування.

Досі немає єдиної методики, яка однозначно дозволяє виявити ураження регіонарних ЛВ у хворих на РМЗ [1, 9, 18]. Основним критерієм, яким можна побічно судити про метастатичному ураженні ЛВ, є його розмір [5, 6, 16, 19]. У той же час розміри ЛВ не завжди свідчать про їхнє залучення до пухлинного процесу або інтактності [4, 8, 13]. Є повідомлення про те, що ЛВ менше 5 мм у діаметрі були метастатично уражені у 15 % хворих [5, 9, 17].

Одним із важливих факторів метастазування пухлини є наявність «сторожового» ЛВ [2, 5, 10]. Виявлення «сторожового» ЛВ має значення для діагностики та визначення інтенсивності злоякісного розростання, оскільки з метастазування до регіонарних лімфатичних вузлів починається поширення більшості злоякісних новоутворень [7, 13, 21]. Рак молочної залози може поширюватися на інші частини тіла і викликати інші симптоми. Часто поширення раку стає помітним насамперед у лімфатичних вузлах пахової області, хоча жінка може не відчувати появу лімфатичних вузлів з метастатическим поразкою. Згодом ракові клітини можуть поширитися на інші органи, включаючи легені, печінку, мозок і кістки. Як тільки вони досягають цих місць, можуть з'явитися нові симптоми, пов'язані з раком, такі як біль у кістках або головний біль.

Але, з початком застосуванням в хірургічну практику методики фарбування сторожових лімфовузлів, змінило кардинально обсяг оперативного підходу операції [2, 15, 17]. Саме ця методика і послужила проривом у виявлення сторожових лімфовузлів у пацієток з пухлинами МЖ. Виконання фарбування сторожових лімфовузлів при пухлинах МЖ дозволяє мінімізувати більшість ускладнень, а також максимально зменшити травматичність втручання [9, 10, 12, 16, 20]. Лікування раку молочної залози може бути дуже ефективним та підвищити ймовірність виживання до 90% і вище, особливо в тому випадку, якщо захворювання виявлено на ранній стадії. Лікування, як правило, включає хірургічне втручання та променеву терапію для контролю захворювання в молочної залозі, лімфатичних вузлах та прилеглих до них ділянках, а також системну терапію, ендокринну терапію (гормонотерапію), хімотерапію та, у деяких випадках, таргетну терапію (з використанням антитіл).

Мета роботи – удосконалити алгоритм інтраопераційної діагностики сторожового лімфовузла у хворих на рак молочної залози.

Матеріали та методи

У період з 2009 по 2016 р. на базі Одеської обласної клінічної лікарні було прооперовано 400 пацієнтів з раком молочної залози T1-T3N0M0 та використали два види барвників Patent Blue та ICG. Пацієнти віком від 35-68 років. Усі пацієнти були поділені на дві групи.

Пацієнтам, яким виконувалася мастектомія з біопсією сторожових лімфовузлів, частіше мали клінічно діагноз рак молочної залози T2-T3N0M0. При цьому винятками були пухлини T3-T4, пухлини діаметром > 5 см, або інвазія в шкіру і стінку грудної клітини, а також пахові лімфовузли, що пальпуються, 3 і більше уражених лімфовузлів при біопсії сторожового лімфовузла.

Протокол передопераційного обстеження включало: цифрову мамографію у двох проєкціях (рис. 1), ЕКГ, загальний аналіз крові, біохімічний, коагулограма, і проводилася трепан-біопсія з гістологічним дослідженням та наступною імуногістохімією з дослідженням ER, clone6F11, PR, clone16, Her-2, ультразвукове обстеження (УЗД) молочних залоз та лімфовузлів (рис. 2, 3), комп'ютерну томографію (МКТ) органів грудної клітки, черевної порожнини та органів малого тазу. Проведення передопераційної підготовки відповідало стандарту.

У першій групі 100 пацієнтам проводилася біопсія сторожових лімфовузлів. Фарбування лімфовузлів виконувалося з використанням барвника Patent Blue.

У другій групі зроблено біопсією сторожових лімфовузлів з використанням барвника Patent Blue і другого флуоресцентного барвника ICG, який водили так само субдермально (рис. 4). Да-

ний метод фарбування лімфовузлів ґрунтується на ефекті люмінесценції барвника при опроміненні світлом певної хвилі [7, 12, 15, 20]. Після введення барвника ICG через 15 хвилин визначали забарвлені в зелений колір лімфовузли (рис. 5). Усім пацієнтам із ураженням сторожових лімфовузлів у післяопераційному періоді проводилася ад'ювантна терапія згідно з рекомендаціями ESMO/NCCN [5, 18, 21].

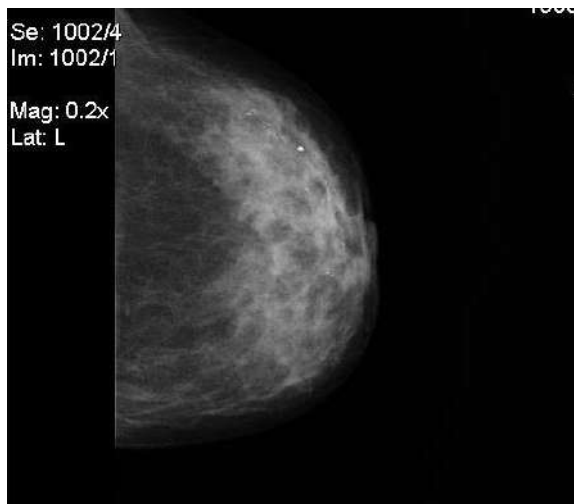


Рис. 1. Цифрова мамографія.

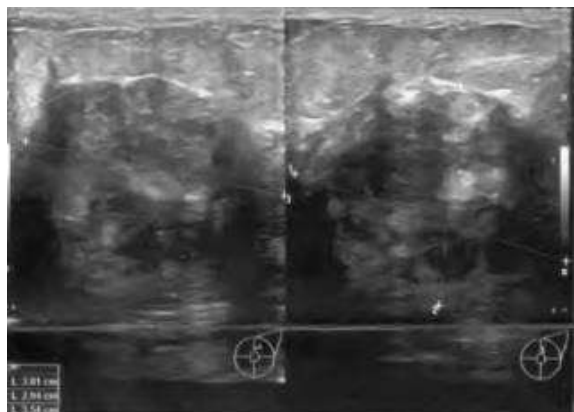


Рис. 2. УЗД молочної залози.

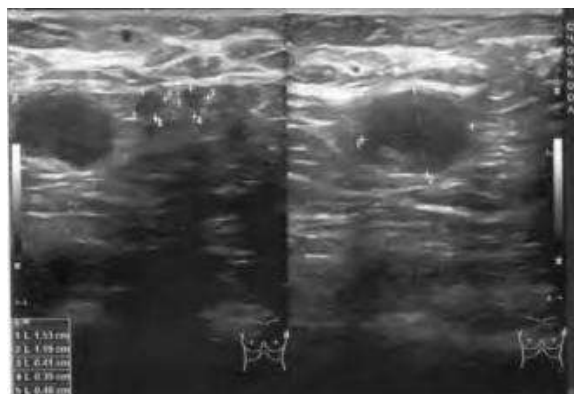


Рис. 3. УЗД лімфовузлів.

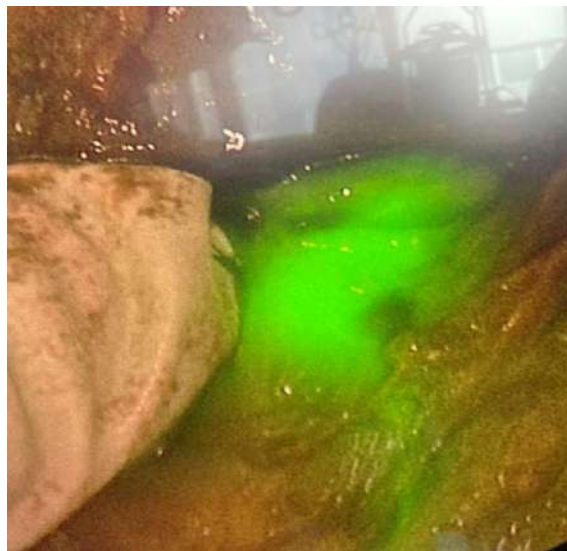


Рис. 4. Профарбований лімфовузол барвником ICG.

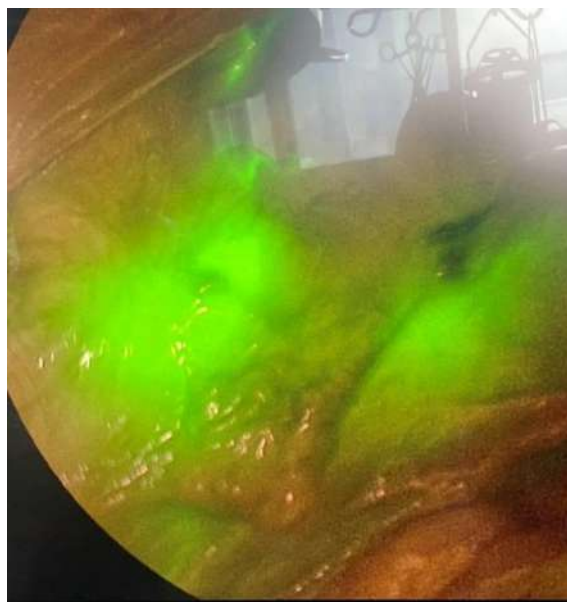


Рис. 5. Профарбовані лімфовузли барвником ICG, через 15 хвилин.

Всім пацієнтам виконувалася ін'єкція барвника Patent Blue субдермально по зовнішньому краю ареоли, в кількості 2 мл розведеного барвника, щоб дати можливість поширитися руслом лімфатичної системи (рис. 6). Час стандартного інтервалу появи профарбованого лімфатичного вузла становив 15–20 хвилин (рис. 7). Профарбований лімфовузол (лімфовузли) відправляли на патоморфологічне дослідження (рис. 8).

Інтраопераційно проводилося цитологічне дослідження забарвлених лімфовузлів (рис. 9, а, б), гістологічна оцінка за постійними препаратами, оскільки спостерігалися випадки хибно-позитивного результату.



Рис. 6. Ін'єкція барвника Patent Blue субдермально по зовнішньому краю ареоли.

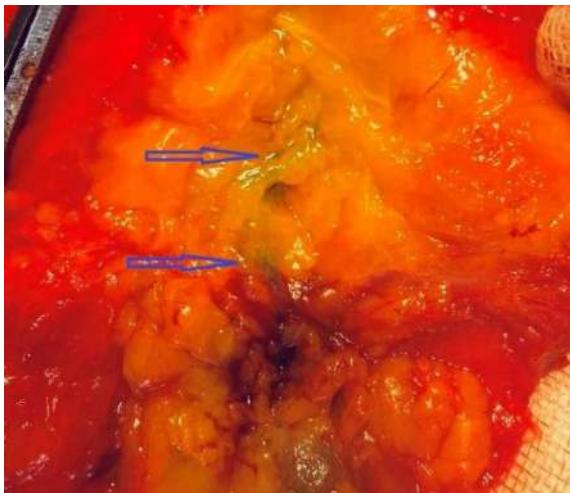


Рис. 7. Профарбовані лімфовузли барвником Patent Blue.

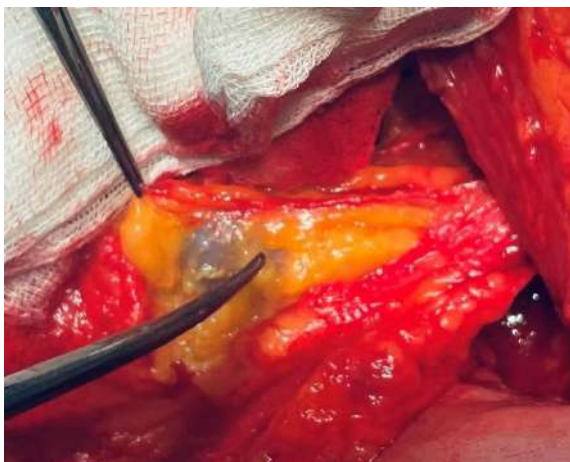


Рис. 8. Профарбований видалений лімфовузол барвником Patent Blue.

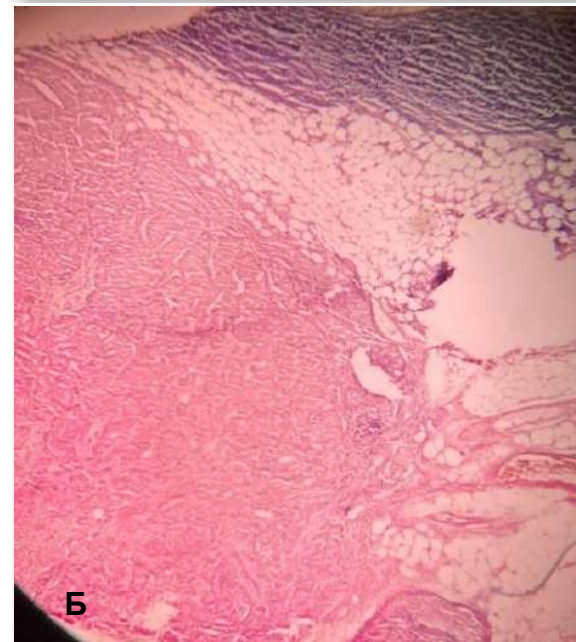


Рис. 9. Видалений уражений «сторожовий» лімфовузол при гістологічному дослідженні, прокрашений гематоксиліном та еозином.

Дослідження патоморфологів виконувалося за допомогою стандартного фарбування гематоксиліном та еозином (Рис. 9 а, б), хибно негативні сторожові лімфатичні вузли були досліджені за допомогою імуногістохімічного аналізу. Можна сміливо віднести до плюсів даної технології без променевого навантаження у простоті виконання даного методу. Однак після ін'єкції барвник може деякий час залишатись у тканинах. Результати нашого дослідження зробили прорив у виявленні та виділенні стра-

тегічних важливих лімфовузлів у хірургічному лікуванні раку молочної залози.

Результати

У минулому всі випадки раку молочної залози лікувалися хірургічним шляхом за допомогою мастектомії. Сьогодні мастектомія теж проводиться, у разі мультифокального зросту. В даний час більшість випадків раку молочної залози можна лікувати за допомогою більш щадної методики, яка називається «лампектомією» або секторальна резекція але обов'язково с біопсією сигнального лімфовузла. У цих випадках, як правило, потрібна наступна променева терапія молочної залози, щоб мінімізувати ймовірність рецидиву. Загальне п'ятирічне виживання після аксілярної лімфодисекції та біопсії сторожового лімфовузла склало – 91 % та 92 % відповідно. Безрецидивне п'ятирічне виживання після

аксілярної лімфодисекції склало приблизно 82,2 %, а після виконання біопсії сторожового лімфовузла – 83,9 %. Лише у 1,1 % випадків було виявлено регіонарні рецидиви у сторожові лімфовузли на ураженому боці. У 58 % пацієток були сторожові лімфовузли чисті, отже, наступна лімфодисекція не виконувалася, а виявлення кількості метастатичних уражених лімфовузлів склало 42 %.

Час спостереження за хворими становив від 60 до 180 місяців. Рецидив був зареєстрований у 0,2 % жінок у вигляді ізольованих метастазів до аксілярних лімфовузлів. Не зареєстровано жодного випадку лімфостазу верхніх кінцівок із боку біопсії. В результаті дослідження різниці у загальному та безрецидивному виживанні між групами не отримано (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Група 1 – основна. Фарбування ЛВ барвниками Patent Blue + ICG

n = 100	Середня кількість видалених ЛВ	ЛВ без мтс	ЛВ з мтс	Лімфостаз	Рецидив локальний	Рецидив віддалений
T1N0M0 (n = 35)	2	28 (80 %)	7 (20 %)	0	0	1 (2,8 %)
T2N0M0 (n = 35)	2	22 (62,8 %)	13 (37,2 %)	1 (2,8 %)	0	4 (11,4 %)
T3N0M0 (n = 30)	3	10 (33,3 %)	20 (66,6 %)	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	3 (10 %)

Таблиця 2

Група 2 – контрольна. Фарбування ЛВ барвником Patent Blue

n = 100	Середня кількість видалених ЛВ	ЛВ без мтс	ЛВ з мтс	Лімфостаз	Рецидив локальний	Рецидив віддалений
T1N0M0 (n = 35)	2	26 (74,3 %)	9 (25,7 %)	1 (2,8 %)	0	1 (2,8 %)
T2N0M0 (n = 35)	3	20 (57,1 %)	15 (42,8 %)	2 (5,7 %)	1 (2,8 %)	6 (17,4 %)
T3N0M0 (n = 30)	4	8 (26,6 %)	22 (73,3 %)	1 (3,33 %)	3 (10 %)	6 (20 %)

Наші дані підтверджують зміну до поліпшення підходу до лікування раку молочної залози з меншою потребою в об'ємному хірургічному лікуванні (табл. 3). У нашому дослідженні чітко простежується низька частота рецидивів прогресування в регіонарні лімфовузли, а також зниження ускладнення як лімфедема та захворювання верхньої кінцівки при проведенні біопсії сторожових лімфовузлів порівняно з лімфаденектомією 1–2 порядку рівня (табл. 3). Результати наших досліджень наголошують, що повна аксілярна лімфодисекція для стадіювання та прогнозу раку молочної залози сягає минулого (табл. 4). Освоєння нових технологій із новими підходами фарбування лімфовузлів стає необхідним у практиці хірурга-онколога.

Обговорення

Переважає більшість ліків, що використовуються для лікування раку молочної залози, вже включено до Переліку основних лікарських засобів ВОЗ [2, 10, 18, 20]. Таким чином, значних

глобальних поліпшень у сфері боротьби з раком молочної залози можна досягти завдяки здійсненню тих заходів, про які відомо, що вони працюють. Тому ми в роботі показуємо ефективність виявлення сторожових лімфовузлів є якісним показником у стадіюванні та покращення якості життя хворих з раком молочної залози після оперативного втручання.

Скоротити такі прояви ускладнень є виявлення сторожових лімфовузлів за допомогою барвника ICG [4, 12, 16]. Всі відомі методи виявлення сторожових лімфовузлів, відповідно до концепції сторожових лімфовузлів – визначають одну функцію, показують шлях лімфівідтоку від пухлини до регіонарних вузлів [8, 14, 19]. У нашому дослідженні знаходження сторожових лімфовузлів виявилось на високому рівні і є 100 %, а частот помилково негативних відповідей при складанні всіх груп дорівнювала 9 %. Таким чином ефективним методом для стадіювання захворювання є знаходження сторожового ЛВ, а

також фактор прогнозу та орієнтир у подальшій тактиці лікування пацієнтів на рак молочної залози [6, 10, 18].

лоси [6, 10, 18].

Таблиця 3
Прогностична ефективність методу дослідження «сторожових» лімфовузлів у пацієток на рак молочної залози

Групи	Чутл. (95 % ДІ)	Специф. (95 % ДІ)	Відношення прав- доподіб. позитив- ного результату (95 % ДІ)	Відношення пра- вдоподіб. негатив- ного результату (95 % ДІ)	Діагностичне відношення шансів
Перша група	0,87 (0,52–0,97)	0,95 (0,90–0,98)	20,47 (8,35–50,19)	0,13 (0,02–0,81)	156,80 (16,05–1531,1)
Друга група	0,60 (0,23–0,88)	0,92 (0,85–0,95)	7,50 (2,82–19,91)	0,43 (0,14–1,27)	17,25 (2,50–118,79)
Загальна	0,48 (0,31–0,65)	0,95 (0,93–0,97)	11,94 (6,40–22,25)	0,53 (0,37–0,76)	22,15 (9,07–54,10)

Таблиця 4

Частота лімфостазу в контрольній і основній групах

Групи пацієнтів	Лімфостаз		χ^2	p
	Так	Ні		
Перша група (основна) (n = 35)	1 (2,9 %)	34 (97,1 %)	2,92	>0,05*
Перша група (контрольна) (n = 35)	5 (14,4 %)	30 (8,6 %)		
Друга група (основна) (n = 35)	1 (2,9 %)	34 (97,1 %)	6,25*	0,03*
Друга група (контрольна) (n = 35)	8 (22,9 %)	27 (77,1 %)		
Третя група (основна) (n = 30)	0 (0 %)	30 (100 %)	6,67*	0,02*
Третя група (контрольна) (n = 30)	6 (20,0 %)	24 (80,0 %)		

Примітка: * – порівняно з контрольною групою.

Висновки

1. ICG- універсальний флюорисцентний барвник, який надає хірургу додаткову повну інформацію про індивідуальність анатомії пацієнта, а також індивідуальність оперативного втручання, дозволяє ефективно і швидко визначитись з обсягом хірургічного втручання, і тим самим, зменшити відсоток ускладнень.

2. При виявленні MTS уражень пахвинних (сторожових) лімфовузлів операція повинна бути продовжена з обов'язковою виділення другого та третього порядку лімфовузлів

3. Обсяг оперативного втручання визначається на операційному столі за результатами інтраопераційного гістологічного дослідження.

4. Алгоритм діагностики за допомогою ICG в лікуванні РМЗ дозволяє в переважній більшості випадків відмовитися від травматичних операцій на користь органозберігаючих операцій з біопсією «сторожових» лімфовузлів.

5. Метод флуоресцентної лімфографії має високу точність – 99 %, що дозволяє рекомендувати його для впровадження у клінічну практику. Частота знаходження сигнальних лімфатичних вузлів у пацієток на РМЗ в контрольній групі дорівнює 98 %, в основній групі – 100 %. Чутливість методу в основній групі дорівнює 91,6 %,

а контрольній – 96,67 %, специфічність не більше 97,5 % – 100 %, хибно негативна відповідь дорівнювала 3,5 % у контрольній групі і 9 % у основна група, $p > 0,05$. Передбачувана цінність позитивного результату у основній групі дорівнює 91,6 %, у контрольній групі – 100 %. Передбачувана цінність негативного результату на РМЗ в основній групі дорівнює 97,5 %, контрольної групи – 98,5 %.

Перспективи подальших досліджень

Ідентифікація та прицільне дослідження «сторожових» ЛВ у хворих з РМЗ є перспективною технологією майбутнього У зв'язку з цим слід розглядати рак молочної залози як приклад захворювання, щодо якого створюються механізми, які зможуть застосовуватися і для ведення інших хвороб.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Розробка та впровадження нових методів інтраопераційної діагностики сторожових лімфовузлів на рак шлунка та матки» (номер державної реєстрації 0119U003578).

Літературні джерела References

1. Canavese G, Bruzzi P, Catturich A. Sentinel lymph node biopsy versus axillary dissection in node-negative early-stage breast cancer: 15-year follow-up update of a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:2494-2500. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5177-4>
2. Pollard JZB, Graham M. Comparative analysis of 99mTc-Tilmanocept (Lymphoseek) vs. 99mTc-sulfur colloid sentinel node lymphoscintigraphy and biopsy (Abstract). *J Nucl Med.* 2016;57(2):411.
3. Baker JL, Pu M, Tokin CA. Comparison of [(99m)Tc]tilmanocept and filtered [(99m)Tc]sulfur colloid for identification of SLNs in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:40-45. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3892-2>
4. Jo MJ, Park JY, Song J S. Biopathologic features and clinical significance of micrometastasis in the lymph node of early gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015;21:667-674. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i2.667>
5. de Mascarel I. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. *Cancer.* 2002;94(8):2134-2142. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.10451>
6. van Seijen M. Ductal carcinoma in situ: To treat or not to treat, that is the question. *Br. J. Cancer.* 2019;121(4):285-292. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0478-6>
7. Sopik V, Sun P, Narod SA. Impact of microinvasion on breast cancer mortality in women with ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res. Treat.* 2018;167(3):787-795. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4572-2>
8. Kim M. Microinvasive carcinoma versus ductal carcinoma in situ: A comparison of clinicopathological features and clinical outcomes. *J. Breast Cancer.* 2018;21(2):197-205. DOI: <https://doi.org/10.4048/jbc.2018.21.2.197>
9. Magnoni F. Sentinel lymph node biopsy in microinvasive ductal carcinoma in situ. *Br. J. Surg.* 2019;106(4):375-383. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.11079>
10. Fan B. Role of sentinel lymph node biopsy in microinvasive breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2020;27(11):4468-4473. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08606-3>
11. Zhang H. Significance of HER2 in microinvasive breast carcinoma: A single academic institution experience. *Am. J. Clin. Pathol.* 2021;156(1):155-165. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa222>
12. Wang L. Clinicopathologic characteristics and molecular subtypes of microinvasive carcinoma of the breast. *Tumour Biol.* 2015;36(4):2241-2248. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2652-z>
13. Zheng J, Yu J, Zhou T. Clinical characteristics of breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: A narrative review. *J. Int. Med. Res.* 2020;48(11):300060520969304. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060520969304>
14. Niu H-F. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with microinvasive breast cancer after surgery? *Cancer Biol. Med.* 2016;13(1):142-149. DOI: <https://doi.org/10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0093>
15. Kuerer HM. DCIS margins and breast conservation: MD Anderson Cancer Center multidisciplinary practice guidelines and outcomes. *J. Cancer.* 2017;8(14):2653-2662. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.20871>
16. Wolff AC. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2018;142(11):1364-1382.
17. Si J. Multiple microinvasion foci in ductal carcinoma in situ is associated with an increased risk of recurrence and worse survival outcome. *Front. Oncol.* 2020;10:2735. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.607502>
18. Chen J. Regional lymph node metastasis and axillary surgery of microinvasive breast cancer: A population-based study. *Diagnostics.* 2022;12(5):1049. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051049>
19. Zhang G. Comparison of breast ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion, and analysis of axillary lymph node metastasis. *Medicine.* 2020;99(52):23-53. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023593>
20. Pu T. Long term prognosis of ductal carcinoma in situ with microinvasion: A retrospective cohort study. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(5):2665-2674.
21. Li Y, Zhang S, Wei X, Zhang J. The clinical features and management of women with ductal carcinoma in situ with microinvasion: A retrospective Cohort study. *Int J Surg.* 2015;19:91-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.05.013>

Нікітенко Р.П., Косован В.М., Воротинцева К.О., Дегтяренко С.П. Інтраопераційна морфологія лімфовузлів у хворих на рак молочної залози.

РЕФЕРАТ. Актуальність. У 2020 р. було зареєстровано понад 2,2 мільйона випадків раку молочної залози і ці цифри говорять про дуже поширеність цього захворювання. Лімфогенне метастазування є од-

нією з найважливіших причин виникнення місцевого рецидиву раку молочної залози та несприятливим фактором прогнозу. **Мета** – удосконалити алгоритм інтраопераційної діагностики сторожового лімфовузла у хворих на рак молочної залози. **Методи.** У період з 2009 по 2016 р. на базі Одеської обласної клінічної лікарні було прооперовано 400 пацієнтів з раком молочної залози T1-T3N0M0 та використали два види барвників Patent Blue та ICG. Пацієнтам, яким виконувалася мастектомія з біопсією сторожових лімфовузлів, частіше мали клінічно діагноз рак молочної залози T2-T3N0M0. У групі I, 100 пацієнткам проводилась біопсія сторожових лімфовузлів. Фарбування лімфовузлів виконувалося з використанням барвника Patent Blue. У групі II, зроблено біопсію сторожових лімфовузлів з використанням барвника Patent Blue і другого флуоресцентного барвника ICG, який водили так само субдермалью. **Результати.** Загальне п'ятирічне виживання після аксілярної лімфодисекції та біопсії сторожового лімфовузла склало – 91 % та 92 % відповідно. Безрецидивне п'ятирічне виживання після аксілярної лімфодисекції склало приблизно 82,2 %, а після виконання біопсії сторожового лімфовузла – 83,9 %. Лише у 1,1 % випадків було виявлено регіонарні рецидиви у сторожові лімфовузли на ураженому боці. У 58 % пацієнток були сторожові лімфовузли чисті, отже, наступна лімфодисекція не виконувалася, а виявлення кількості метастатичних уражених лімфовузлів склало 42 %. Час спостереження за хворими становив від 60 до 180 місяців. Рецидив був зареєстрований у 0,2 %. В результаті дослідження різниці у загальному та безрецидивному виживанні між групами не отримано. **Висновки.** При виявленні MTS уражень пахвинних (сторожових) лімфовузлів операція повинна бути продовжена з обов'язковою виділення другого та третього порядку лімфовузлів. Обсяг оперативного втручання визначається на операційному столі за результатами інтраопераційного гістологічного дослідження. Метод флуоресцентної лімфографії має високу точність – 99 %, що дозволяє рекомендувати його для впровадження у клінічну практику.

Ключові слова: рак молочної залози, «сторожовий» лімфовузол, ICG.

У.Є. Підвальна

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів
Україно-Польський центр серця "Львів", Львів, Україна



Надійшла: 19.09.2022

Прийнята: 08.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.91-95>

УДК 611.132.2-073.48-073.756.4

ГЕОМЕТРІЯ ВІЧОК ВІНЦЕВИХ АРТЕРІЙ: ВНУТРІШНЬОСУДИННЕ УЛЬТРАЗВУКОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ (IN VIVO)

Pidvalna U. Ye.   The geometry of coronary arteries: intravascular ultrasound (in vivo).

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukrainian-Polish Heart Center "Lviv", Lviv, Ukraine

ABSTRACT. Background. The dynamic development of endovascular interventional cardiac procedures contributes to the study of the cardiovascular system in vivo. The intravital evaluation of the coronary bed of the heart can be conducted with the help of intravascular ultrasound, the advantage of which for morphologists is the ability to assess the anatomy and geometry of the coronary arteries from the luminal surface of the vessel. **Objective.** To measure the minimum diameter, mean diameter, maximum diameter, and areas of the right and left coronary ostia in women using intravascular ultrasound; to assess the interdependence with age and anthropometric indicators. **Methods.** The research materials included intravascular ultrasound images, mathematical and statistical calculations. **Results.** Coronary arteries' parameters were studied by the IVUS method in 12 women whose mean age was 61.67 ± 10.44 years. On average, the area of the coronary artery in women was 17.16 ± 2.80 mm², the average diameter 4.47 ± 0.36 mm, the minimum diameter 4.07 ± 0.45 mm, and the maximum diameter 4.87 ± 0.37 mm. The parameters of the right coronary artery were bigger than those of the left coronary artery, with the most significant difference in the area indicator – by 18.88% ($p=0.21$). The study of correlation relationships, conducted among all women, did not prove the existence of any significant associations between vascular parameters and age-anthropometric data ($p > 0.05$). Analysis of the combined association of several factors indicated the influence of height and body weight on the coronary arteries' parameters. The most revealing was the direct interdependence of the value of the minimum diameter of the coronary ostia with mass and height. **Conclusion.** The minimum diameter, mean diameter, maximum diameter, and areas of the right coronary artery ostium slightly exceeded those of the left coronary artery. Analysis of the combined relationship of several factors established the interdependencies that were not revealed in the study of correlational relationships.


Key words: coronary ostia, anatomy, intravascular ultrasound, angiography.

Citation:

Pidvalna UYe. [The geometry of coronary arteries: intravascular ultrasound (in vivo)]. *Morphologia*. 2022;16(3):91-5. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.91-95>

 Pidvalna U. Ye. 0000-0001-7360-8111

 uljaska.p@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Динамічний розвиток ендоваскулярних кардіологічних інтервенційних процедур сприяє дослідженню серцево-судинної системи in vivo [1]. Прижиттєву оцінку вінцевого русла серця можна оцінити з допомогою комп'ютерної томографії з контрастуванням, черезстравохідного ультразвукового дослідження, ангіографії-коронарографії та внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (intravascular ultrasound, IVUS). Для морфологів важливою перевагою останнього є можливість оцінити анатомію та геометрію вінцевих артерій з люменальної поверхні судини [2].

Поступове впровадження методик в Україні результує у досить лімітовані публікації, які несистемний характер. Більше цього, ми не зустрічали даних у фаховій україномовній літературі про аналіз розмірів вічок вінцевих артерій та кореляції з віковими, гендерними чи антропометричними показниками.

Враховуючи, що серцево-судинні захворювання досі є лідером з летальності в Україні та світі [3], логічним є необхідність максимального вивчення морфології та проведення морфометрії структур, які на це впливають. Власне тому, ми акцентуємо нашу увагу саме на вінцевих артеріях, які кровопостачають серце і уражаються при

виникненні іхемінчої хвороби серця [4].

Мета

За допомогою внутрішньосудинного ультразвукового дослідження виміряти мінімальний діаметр, середній діаметр, максимальний діаметр, площу вічок правої та лівої вінцевих артерій у жінок та оцінити взаємозалежність з віковими та антропометричними показниками.

Матеріали та методи

Матеріалами для дослідження слугували зображення внутрішньосудинного ультразвукового дослідження. Ангіографічне обстеження проведено на ангіографі Siemens Artis Zee Floor Eco (Мюнхен, Німеччина), внутрішньосудинне ультразвукове дослідження – на IVUS Philips Volcano (Брюсель, Бельгія). Трансрадіальний доступ під місцевою анестезією 2% розчином лідокаїну (Лекхім-Харків, Харків, Україна), контрастування - Ультравіст 470 (Байер, Німеччина). Використані провідники та катетери: Impulse Boston Scientific (Бостон, США), Launcher Medtronic (Дублін, Ірландія), VMU uniwersal II Abbott (Аббот Парк, Іллінойс, США), Volcano Eagle Eye Platinum Philips (Брюсель, Бельгія). Аналіз та вимірювання зображень проведено з використанням ліцензованого програмного забезпечення IVUS Philips Volcano (Брюсель, Бельгія).

У дослідження включені пацієнти жіночої статі, яким заплановане проведення IVUS вічок правої чи лівої вінцевих артерій. Перед проведенням IVUS усі пацієнти були проконсультовані Heart Team: лікарем-кардіологом, інтервенцій-

ним кардіологом, серцево-судинним хірургом, базуючись на рекомендаціях Американського коледжу кардіології [5]. У дослідження не включали пацієнтів після кардіохірургічних операцій та ендovasкулярних втручань, проведення яких могло вплинути на структуру вічок вінцевих артерій. З проаналізованих зображень 12 відповідали необхідним критеріям. Використані клінічні дані: вік, зріст, вага, індекс маси тіла (ІМТ) та площа поверхні тіла (ПШТ) (за формулою Мосстеллера) [6].

Дослідження проведено згідно Гельсінської декларації та затвердженні Комітетом Біоетики ЛНМУ імені Д.Галицького. Інформовані згоди одержані. Усі процедури проведено без ускладнень.

Статистичний аналіз проведено за допомогою програмного забезпечення R версії 4.0.5 (R Core Team, 2021). Для порівняння середніх величин використано t-критерій Стьюдента, для оцінки кореляції – лінійну кореляцію Пірсона (r). Достовірним вважали вівень $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Дослідження параметрів вінцевих артерій методом IVUS проводили у 12 жінок, середній вік $61,67 \pm 10,44$ років. У шести випадках оцінювали вічко правої вінцевої артерії, у шести – вічко лівої вінцевої артерії (рис. 1). У середньому, площа вічка вінцевої артерії у жінок становила $17,16 \pm 2,80$ мм², середній діаметр – $4,47 \pm 0,36$ мм, мінімальний діаметр $4,07 \pm 0,45$, максимальний – $4,87 \pm 0,37$ мм (табл. 1).

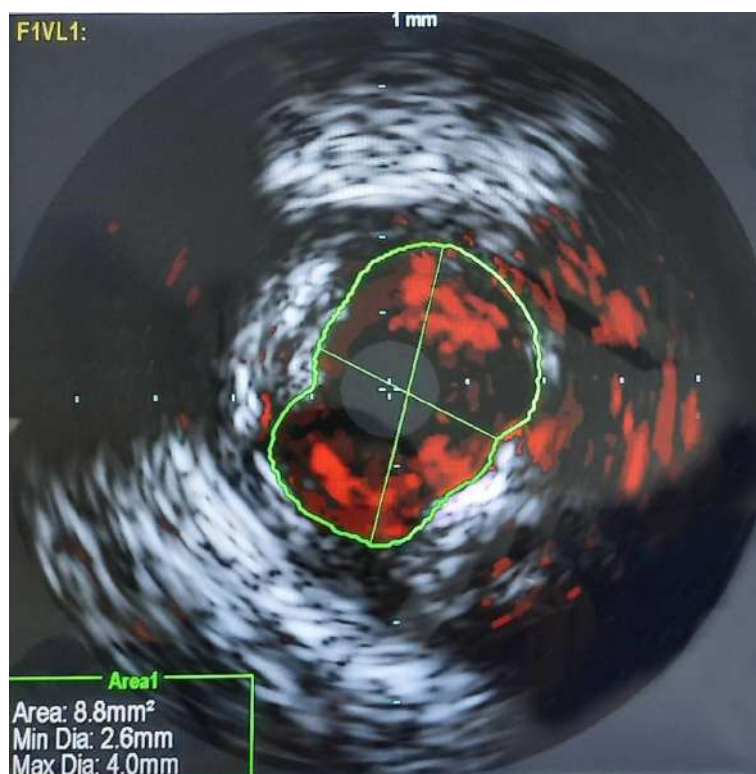


Рис. 1. Вимірювання мінімального діаметру, максимального діаметру та площі вічка правої вінцевої артерії. Внутрішньосудинне ультразвукове обстеження.

Показники вінцевих артерій у жінок, за допомогою IVUS

Показники	Обидві вінцеві артерії	Ліва вінцева артерія	Права вінцева артерія	p (t) (Ліва: Права)
	(n=12) M±SD	(n=6) M±SD	(n=6) M±SD	
Площа	17,16±2,80	15,68±3,26	18,64±1,54	0,21
мінімальний діаметр	4,07±0,45	3,90±0,62	4,23±0,15	0,40
максимальний діаметр	4,87±0,37	4,73±0,32	5,00±0,44	0,43
середній діаметр	4,47±0,36	4,32±0,43	4,62±0,28	0,35

Порівняння між собою показників лівої та правої вінцевих артерій у жінок не виявило достовірних відмінностей, що може бути пов'язано з малою кількістю пацієнтів. Проте, слід відмітити, що все ж всі параметри вінцевих артерій були більшими у правій вінцевій артерії, ніж у лівій вінцевій артерії, з найбільшою різницею показ-

ника площі – на 18,88% (p=0,21).

Дослідження кореляційних взаємозв'язків, яке проводили на загальній групі серед усіх жінок, не довело наявності значних зв'язків між параметрами судин та віково-антропометричними даними (p>0,05), що знову ж таки може бути пов'язано з малою кількістю пацієнток (табл. 2).

Таблиця 2

Дані парного кореляційного зв'язку (τ) між досліджуваними параметрами вічок вінцевих артерій у жінок (n=12)

Показники	Вік	Зріст	Маса	ІМТ	ППТ	Площа	Min d	Max d	Mean d
Вік	τ	-	0,00	0,20	0,07	-0,14	0,07	0,14	0,00
	ρ		1,00	0,57	0,57	0,70	0,85	0,70	1,00
Зріст	τ	0,00	-	0,28	0,00	-0,21	0,00	0,07	-0,07
	ρ	1,00		0,44	1,00	0,25	1,00	0,85	0,85
Маса	τ	0,20	0,28	-	0,73	0,87	-0,14	-0,07	-0,14
	ρ	0,57	0,44		0,039	0,015	0,70	0,85	0,70
ІМТ	τ	0,20	0,00	0,73	-	0,60	0,14	-0,36	-0,14
	ρ	0,57	1,00	0,039		0,09	0,70	0,33	0,70
ППТ	τ	0,07	0,41	0,87	0,60	-	0,00	-0,21	-0,28
	ρ	0,85	0,25	0,015	0,09		1,00	0,56	0,44
Площа	τ	-0,14	-0,21	-0,14	0,14	0,00	-	0,22	0,14
	ρ	0,70	0,56	0,70	0,70	1,00		0,55	0,70
	τ	0,07	0,00	-0,07	-0,36	-0,21	0,22	-	0,52
Min d	ρ	0,85	1,00	0,85	0,33	0,56	0,55		0,17
	τ	0,14	0,07	-0,14	-0,14	-0,28	0,14	0,52	-
Max d	ρ	0,70	0,85	0,70	0,70	0,44	0,70	0,17	
	τ	0,00	-0,07	0,00	-0,28	-0,14	0,29	0,96	0,57
Mean d	ρ	1,00	0,85	1,00	0,44	0,70	0,44	0,010	0,12
	τ								-

Це підтверджує той факт, що аналіз поєднаного зв'язку кількох чинників показав присутність впливу зросту і маси тіла на параметри вінцевих артерій. Найбільш показовою була пряма взаємозалежність величини мінімального діаметру вічок вінцевих артерій від маси та зросту (рис. 2). Відсутні достовірні зв'язки показників віку та зросту з іншими антропометричними показниками (p>0,05).

У проведеному дослідженні за допомогою внутрішньосудинного ультразвукового дослідження виміряно наступні геометричні параметри для вічок правої та лівої вінцевих артерій:

мінімальний діаметр, середній діаметр, максимальний діаметр та площу судин. За одержаними розмірами, ми оцінили взаємозалежність з віковими та антропометричними показниками. Важливо врахувати, що невелика кількість залучених осіб зумовлена тим, що IVUS є високоспецифічним методом. Це не є рутинне обстеження [7,8], хоча економічно-розвинені країни щораз ширше використовують IVUS у щоденній практиці [9]. IVUS проводиться після ретельного анамнестичного та клінічного аналізу, функціональних методів діагностики.

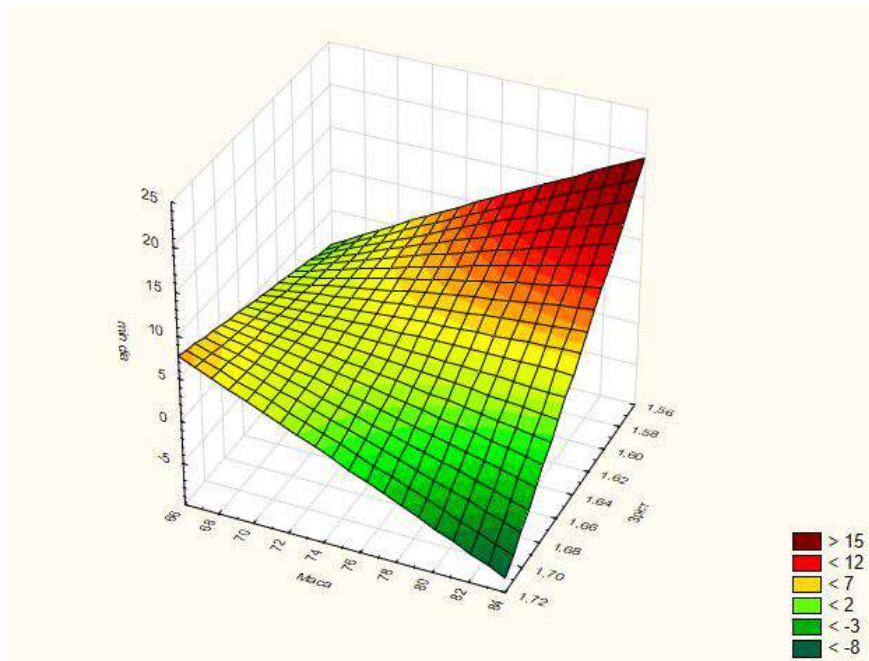


Рис. 2. Поєднаний кореляційний зв'язок між зростом, масою та величиною мінімального діаметру вінцевих судин у жінок, при проведення IVUS.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що параметри вічок правої вінцевої артерії незначно переважають лівої вінцевої артерії ($p=0,21$). Цей факт є дуже важливим, адже за даними інших діагностичних модальностей, зокрема комп'ютерної томографії з контрастуванням, діаметр лівої вінцевої артерії переважає діаметр правої вінцевої артерії [10,11]. В аналізі цього результату, як і неведомої наявності значних зв'язків між параметрами судин та віково-антропометричними даними, варто врахувати невелику кількість пацієнтів, що є абсолютно логічним. Проте, при аналізі поєданого зв'язку кількох чинників, ми виявили присутність впливу зросту і маси тіла на геометричні параметри вічок вінцевих артерій. Зокрема при збільшенні зросту та ваги у досліджуваній групі зростає показник мінімального діаметру судини. Описаний аспект співзвучний з опублікованими раніше даними, що зріст та маса тіла впливає на перебіг розвитку серцево-судинних захворювань [12-13].

Висновки

Мінімальний діаметр, максимальний діаметр, середній діаметр, площа вічка вічок правої вінцевої артерії незначно переважають лівої вінцевої артерії. Аналіз поєданого зв'язку кількох чинників встановив взаємозв'язки, які не були виявлені при дослідженні кореляційних взає-

мозв'язків.

Перспективи подальших розробок

Одержані результати є частиною аналізу геометрії вічок вінцевих артерій. Динамічний розвиток інтревенційної кардіології в Україні дозволить збільшити кількість проведених внутрішньосудинних ультразвукових досліджень та, відповідно, морфометричних досліджень. Одержані дані можуть доповнити результати аналізів вічок вінцевих артерій, проведених за допомогою комп'ютерної томографії-коронарографії, черезстраховідного ЕХО. Результати можуть бути використані як в теоретичній медицині, так і в клінічній практиці, зокрема кардіологами, інтервенційними кардіологами та кардіохірургами.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Морфо-функціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операцій та ожирінні» (номер державної реєстрації 0120U002129).

Літературні джерела

References

1. Beshley D, Dudek D, Wojdyla R, Pidvalna U, Averchuk V, Kulyk L. Innovative cardiology and cardiac surgery in Lviv. Med Sci. 2020;62(2):143–

149.

2. Matsushita K, Hibi K, Okada K, Sakamaki K, Akiyama E, Kimura Y. Comparison between

instantaneous wave-free ratio versus morphometric assessments by intracoronary imaging. *Heart Vessels*. 2019;34(6):926–935.

3. World Health Organization. Cardiovascular diseases. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

4. Ramadan R, Boden WE, Kinlay S. Management of Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(7):8-51.

5. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(4):266-355.

6. Mosteller RD. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *N Engl J Med*. 1987;317(17):20-24.

7. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, Johnson TW, Holm NR, Onuma Y. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 2018;39(35):328–330.

8. Koskinas KC, Nakamura M, Räber L, Colleran R, Kadota K, Capodanno D. Current Use of Intracoronary Imaging in Interventional Practice — Results of a European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and Japanese

Association of Cardiovascular Interventions and Therapeutics (CVIT) Clinical Practice Sur. *Circ J*. 2018;82(5):1360–1368.

9. McKay CR, Shavelle DM. Intravascular Ultrasound in the Coronary Arteries. *Semin Vasc Surg*. 2006;19(3):132–138.

10. Nasr AY, El Tahlawi M. Anatomical and radiological angiographic study of the coronary ostia in the adult human hearts and their clinical significance. *Anat Cell Biol*. 2018;51(3):164–173.

11. Makaryus AN, Jauhar R, Torte LM, Pekmezaris R. Comparison of the Diameters of the Major Epicardial Coronary Arteries by Angiogram in Asian-Indians Versus European Americans <40 Years of Age Undergoing Percutaneous Coronary Artery Intervention. *Am J Cardiol*. 2017;120(6):924–926.

12. Yeboah J, Blaha MJ, Michos ED, Qureshi W, Miedema M, Flueckiger P. Adult Height, Prevalent Coronary Artery Calcium Score, and Incident Cardiovascular Disease Outcomes in a Multiethnic Cohort. *Am J Epidemiol*. 2017;186(8):935–943.

13. Nabati M, Moosazadeh M, Soroosh E, Shiraj H, Gholami M, Ghaemian A. Correlation between overweightness and the extent of coronary atherosclerosis among the South Caspian population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):257.

Підвальна У.С. Геометрія вічок вінцевих артерій: внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (in vivo).

РЕФЕРАТ. Актуальність. Динамічний розвиток ендovasкулярних кардіологічних інтервенційних процедур сприяє дослідженню серцево-судинної системи in vivo. Прижиттєву оцінку вінцевого русла серця можна оцінити з допомогою внутрішньосудинного ультразвукового дослідження, перевагою якого для морфологів є можливість оцінити анатомію та геометрію вінцевих артерій з люменальної поверхні судини. **Мета.** За допомогою внутрішньосудинного ультразвукового дослідження виміряти мінімальний, середній, максимальний діаметри, площу вічок правої та лівої вінцевих артерій у жінок та оцінити взаємозалежність з віковими та антропометричними показниками. **Методи.** Матеріалами для дослідження слугували зображення внутрішньосудинного ультразвукового дослідження, математичні та статистичні розрахунки. **Результати.** Дослідження параметрів вінцевих артерій методом внутрішньосудинного ультразвукового дослідження проводили у 12 жінок, середній вік $61,67 \pm 10,44$ років. У середньому, площа вічка вінцевої артерії у жінок становила $17,16 \pm 2,80$ мм², середній діаметр – $4,47 \pm 0,36$ мм, мінімальний діаметр $4,07 \pm 0,45$, максимальний – $4,87 \pm 0,37$ мм. Параметри вінцевих артерій були більшими у правій вінцевій артерії, ніж у лівій, з найбільшою різницею показника площі – на 18,88% ($p=0,21$). Дослідження кореляційних взаємозв'язків, яке проводили на загал серед усіх жінок, не довело наявності значних зв'язків між параметрами судин та віково-антропометричними даними ($p>0,05$). Аналіз поєданого зв'язку кількох чинників показав присутність впливу зросту і маси тіла на параметри вінцевих артерій. Найбільш показовою була пряма взаємозалежність величини мінімального діаметру вічок вінцевих артерій від маси та зросту. **Висновки.** Мінімальний, максимальний, середній діаметри, площа вічка вічок правої вінцевої артерії незначно переважають лівої вінцевої артерії. Аналіз поєданого зв'язку кількох чинників встановив взаємозв'язки, які не були виявлені при дослідженні кореляційних взаємозв'язків.

Ключові слова: вічка вінцевих артерій, анатомія, внутрішньосудинний ультразвук, ангиографія.

М.В. Пюрик

Івано-Франківський національний медичний університет,
Івано-Франківськ, Україна

Надійшла: 02.10.2022

Прийнята: 18.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.96-102>

УДК: 616.366+616.366-02+616.379-008.64

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЖОВЧНОГО МІХУРА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Pyuryk M.V.   Morphological changes of the gall bladder in patients with chronic calculous cholecystitis on the background of type 2 diabetes.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Cholelithiasis occurs in approximately 15% of the adult population. The number of patients at housing and communal services grows every year and increases by 1.5–2 times every decade. Today, chronic calculous cholecystitis (CCC) is one of the most common diseases of the abdominal cavity. **Objective:** to improve the results of treatment by studying the pathohistological features of the gallbladder wall in patients with chronic calculous cholecystitis with accompanying diabetes. **Methods.** An analysis of the treatment of patients in the Department of Minimally Invasive Surgery of the Ivano-Frankivsk Regional Hospital was carried out. In order to study the specified features, a morphological study of the gallbladders of 73 patients with chronic calculous cholecystitis (group I) and 69 patients with chronic calculous cholecystitis with accompanying diabetes mellitus type II (group II) was conducted. **Results.** It was established that total damage to the entire organ was found in patients with CCC with accompanying diabetes significantly more often (in 33.3% of patients) than in patients with CCC (in 13.7%). During the examination of the gallbladder in patients of the II group, manifestations of the inflammatory process, pronounced sclerosis, infiltration of the mucous membrane by xanthoma cells, a decrease in the secretory activity of the epithelium of the mucous membrane, and a tendency to decrease in the size of the gallbladder due to sclerosing were observed in patients of this group. An increase in the thickness of the gallbladder wall due to hyperplasia of the mucous membrane and hypertrophy of the muscular membrane was characteristic for patients of the 1st group. In the patients of the II group studied by us, multiple concretions occurred more often, compared to the data of the patients of the I group. **Conclusion.** 1. Chronic calculous cholecystitis without concomitant pathology was 1.8 times more common in women, and in the case of concomitant diabetes mellitus, no significant difference between indicators in men and women was found ($p>0.05$). 2. The average age of patients operated on for chronic calculous cholecystitis with accompanying diabetes was lower compared to the indicators of the first group of patients (54.7+15.4 years vs. 61.2+13.2 years). 3. In patients with CCC with concomitant diabetes mellitus, multiple calculi were detected in the lumen of the gastrointestinal tract 13.9% more often, and chronic hypoplastic cholecystitis was diagnosed 57.5% more often. 4. In the wall of the gastrointestinal tract of patients with diabetes mellitus and CCC, a pathohistological examination revealed the phenomena of sharply expressed sclerosing of the mucous and muscle membranes, lipid infiltration with the formation of xanthoma cells and a decrease in the secretory activity of the epithelium of the folds of the mucous membrane.


Key words: chronic calculous cholecystitis, gallbladder, diabetes mellitus.

Citation:

Pyuryk MV. [Morphological changes of the gall bladder in patients with chronic calculous cholecystitis on the background of type 2 diabetes]. *Morphologia*. 2022;16(3):96-102. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.96-102>

 Pyuryk M.V. 0000-0002-6065-831X

 clavic2002@yahoo.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) зустрічається у приблизно 15% дорослого населення. Щорічно кількість пацієнтів на ЖКХ зростає і кожне десятиріччя збільшується в 1,5–2 рази. На сьогодні хронічний калькульозний холецистит (ХКХ) є одним з найпоширеніших захворювань органів черевної порожнини. Сучасні наукові джерела висвітлюють результати досліджень в яких дока-

зана активна участь епітелію слизової оболонки жовчного міхура (ЖМ) в утворенні компонентів жовчі [1, 2, 3]. Дисфункція слизової оболонки ЖМ призводить до змін в складі жовчі та зниження функціональної активності макрофагів, що спричиняє в подальшому утворення ксантомних клітин в стромі слизової оболонки. Опубліковано ряд досліджень про патогістологічні особливості стінки жовчного міхура при хронічних

калькульозних холециститах (ХКХ) і холестерозі жовчного міхура [1, 4, 5]. Проте, зміни будови стінки жовчного міхура у хворих на цукровий діабет (ЦД) у літературі висвітлені не в повній мірі [3, 6, 7, 8].

Мета дослідження: покращити результати лікування шляхом вивчення патогістологічних особливостей стінки жовчного міхура у хворих на хронічний калькульозний холецистит із супутнім цукровим діабетом.

Матеріали та методи

Досліджено 142 жовчних міхурів видалених при плановій лапароскопічній холецистектомії у пацієнтів, яким при поступленні виставляли діагноз ХКХ. Пацієнти були розділені на 2 групи. І групу склали 73 хворих на ХКХ без ЦД, II групу – 69 хворих на ХКХ із супутнім ЦД II типу.

З урахуванням порушення глікемії (ВООЗ, 1999), рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA, 2016), а також згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2-го типу (наказ МОЗ України від 21.12.12 №1118) установлювали діагноз ЦД 2-го типу. Верифікація діагнозу ЦД 2-го типу базувалась на визначенні показників вуглеводного обміну: коротко- та довгострокового вуглеводних балансів – глікемічного профілю та глікозильованого гемоглобіну. Діагноз хронічний калькульозний холецистит підтверджували при оцінюванні клініко-анамнестичних та інструментальних даних з урахуванням критеріїв, поданих у клінічному «Протоколі надання медичної допомоги хворим на хронічний калькульозний холецистит» (наказ МОЗ України від 13.06.05 №271).

Всі пацієнти після надходження до стаціонару проходили повне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження згідно чинних стандартів надання медичної допомоги. Всім пацієнтам проведена лапароскопічна холецистектомія в плановому порядку на базі відділення малоінвазивної хірургії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні.

У всіх випадках виконували макроскопічне та патогістологічне дослідження операційного матеріалу (жовчних міхурів). Протокол макроскопічного дослідження передбачав опис зовнішнього вигляду органу, його розмірів і вмісту. ЖМ фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну (Ph-7,0). Час фіксації складав 24 години.

Патогістологічне дослідження проводили на кафедрі патоморфології Івано-Франківського національного медичного університету. Для патогістологічного дослідження фрагменти стінки жовчного міхура брали з дна, тіла та шийки. Досліджувані фрагменти вирізали довжиною до 1,0 см і товщиною до 0,3 см таким чином, щоб у гістологічному препараті візуалізувалась вся стінка міхура (від слизової до серозної оболонки).

Отримані зрізи з стінок ЖМ забарвлювали гематоксилином і еозином, за Массоном (виявлення колагенових волокон), альціановим синім за Стімменом (дослідження нессульфатованих глікозаміногліканів) і за допомогою PAS-реакції (ідентифікація сульфатованих глікозаміногліканів). Дані, отримані в ході аналізу звітних матеріалів, піддавалися обробці із використанням пакету статистичних програм SPSS 20.0 for Windows.

Результати та їх обговорення

В I групі хворих було 18 (24,7%) чоловіків та 55 (75,3%) жінок. Середній вік пацієнтів дорівнював $61,2 \pm 13,2$ роки. В II групі хворих було 31 (44,9%) чоловіків та 38 (55,1%) жінок. Середній вік пацієнтів дорівнював $54,7 \pm 15,4$ роки. Вивчаючи результати досліджень відмітили, що макроскопічно в I групі хворих серозна оболонка ЖМ була шорсткою, з фрагментами сполучнотканинних злук, внутрішня поверхня мала сітчастий вигляд за рахунок множинних потовщень слизової оболонки. Патологічний процес (гіпертрофія слизової оболонки) переважно локалізувався в ділянці тіла і дна ЖМ (48 пацієнтів – 65,8%). В ділянці дна ЖМ патологічні зміни виявлені у 15 хворих (20,5%). Тотальне ураження всього органу відмічено у 10 пацієнтів (13,7%). Середні розміри ЖМ становили $11,41 \pm 0,41 \times 4,83 \pm 0,32 \times 3,73 \pm 0,28$ см. Стінка ЖМ була рівномірно потовщена на всьому протязі і в середньому дорівнювала $4,81 \pm 0,42$ мм. При вивченні вмісту в порожнині ЖМ у 65,8% випадків виявлено множинні конкременти (розміром від 0,2 до 1,9 см в діаметрі), у 34,2% випадків – поодинокі (від 1,1 до 4 см в діаметрі).

При патогістологічному дослідженні ЖМ хворих I групи виявлено переважання хронічного нормо- (рис. 1) та гіперпластичного холециститу (рис. 2) (79,4%). При гіперпластичному холециститі складки слизової оболонки (СО) були різних розмірів і форми. При простому типі гіперплазії візуалізували помірне збільшення висоти складок за рахунок власної пластинки слизової оболонки. У 53,4% випадків спостерігали збільшення висоти складок слизової за рахунок збільшення власної пластинки слизової оболонки зі збільшенням у ній колагенових волокон і капілярів. Гіперплазовані складки СО носили вигляд мікрополіпів - поліпозний тип гіперпластичного холециститу. Аденоматозний тип гіперплазії СО зустрічався вкрай рідко (2,7%). В усіх випадках складки СО переважно були вкриті одношаровим призматичним епітелієм з секреторною активністю. В окремих ділянках СО епітелій був відсутній. У власній пластинці СО відмічався місцями помірно виражений склероз (рис. 1), лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація з помірно розширеними та повнокрівними судинами, наявність нессульфатованих глікозаміногліканів. Присутність чітко візуалізованих кислих глікозаміногліканів зумовлено явищами дезорганізації

сполучної тканини, внаслідок розвитку хронічного запального процесу. Часто зустрічались розширені синуси Рокітанського-Ашоффа. Ходи Лушки були кістозно поширені, галузисті. У 47,9 % випадків м'язовий шар був потовщений за

рахунок гіпертрофії міоцитів (рис. 1), серед волокон яких виділялись ділянки сполучної тканини. У ділянці шийки циркулярні пучки гладких міоцитів разом з м'язовим шаром міхурової протоки утворювали сфінктер.

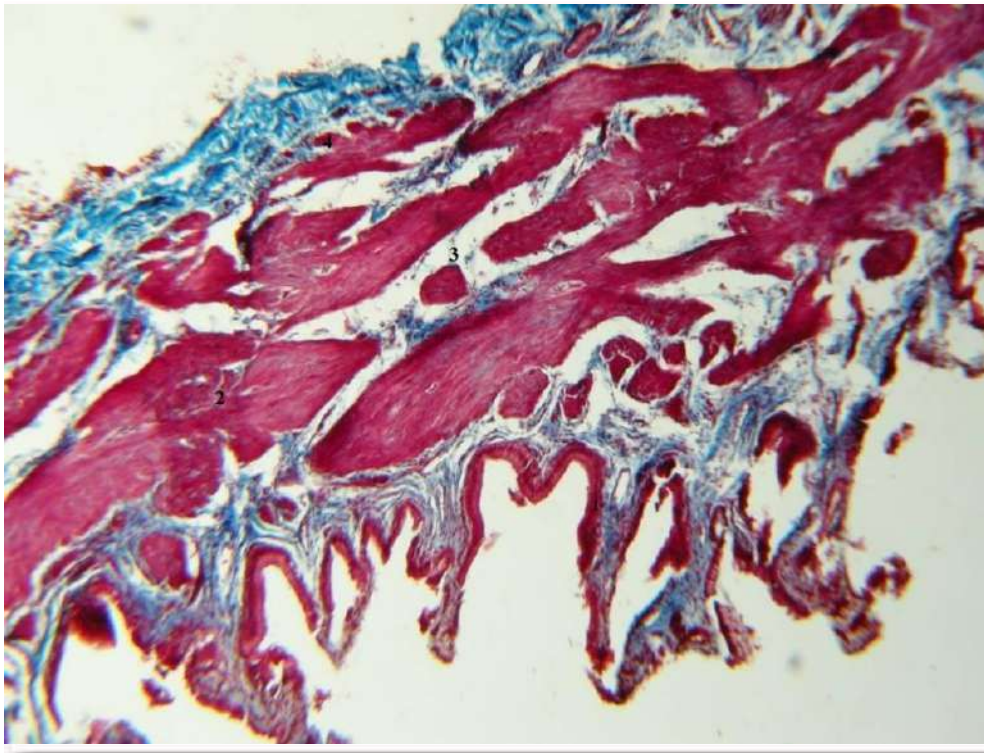


Рис. 1. Стінка жовчного міхура хворого на хронічний калькульозний холецистит (патогістологічно хронічний нормопластичний холецистит), 1 – слизова оболонка, вкрита одношаровим циліндричним епітелієм, 2 – потовщена м'язова оболонка за рахунок гіпертрофії гладких міоцитів, 3 – прошарки пухкої сполучної тканини у товщі м'язової оболонки, 4 – серозна оболонка. Забарвлення: трихромне за Массоном. $\times 100$. Чоловік, 41 рік. Медична карта стаціонарного хворого № 676909.

При макроскопічному дослідженні ЖМ хворих II групи серозна оболонка мала гладку блискучу поверхню без ознак деформації. Слизова оболонка була нерівною, візуалізувались ділянки стоншення. Патологічний процес також локалізувався переважно в ділянці тіла і дна ЖМ (35 хворих – 50,7%). В ділянці дна ЖМ патологічні зміни виявлені у 11 хворих (15,9%). Тотальне ураження всього органу спостерігалось у 23 хворих (33,3%). Середні розміри ЖМ в II групі становили $8,73 \pm 0,47 \times 3,76 \pm 0,35 \times 3,24 \pm 0,27$ см. Характерною особливістю була нерівномірна товщина стінки ЖМ, середнє значення якої дорівнювала $3,37 \pm 0,53$ мм. У 79,7% випадків в порожнині виявлено множинні (від 0,3 до 2,4 см в діаметрі) конкременти, а в 20,3 % випадків – поодинокі (від 1,2 до 3,8 см в діаметрі) конкременти.

За даними патогістологічного дослідження у хворих II групи переважав хронічний гіпопластичний холецистит (75,4%), при якому виявлялись широкі та низькі складки СО (рис. 3). Проте, у 8,7% хворих II групи СО не формувала складок, це вказує на розвиток хронічного апластичного холециститу. Хронічний гіперпластич-

ний холецистит було відмічено у 15,9% пацієнтів II групи. При гіперплазії СО переважав простий тип (88,4%). Складки СО вкриті епітелієм, секреторна активність якого незначно зменшується, що проявляється зменшенням накопичення глікозаміногліканів у епітелії. При ХКХ на фоні ЦД особливо чітко візуалізується зменшення кількості нессульфатованих глікозаміногліканів.

Під час дослідження власна пластинка СО представлена пухкою сполучною тканиною з наявністю фіброblastів, лімфоцитів, плазмоцитів, макрофагів із численними вогнищами склерозу. Можна відмітити, що власна пластинка представлена сполучною тканиною "перехідного" типу: від пухкої до щільної неоформленої.

Характерною рисою ХКХ у пацієнтів із ЦД є наявність у власній пластинці СО ксантомних клітин (66,7% випадків). У 22 хворих (72,5%) ксантомні клітини у вигляді вогнищ різних розмірів локалізувались у верхніх відділах строми складок слизової оболонки (рис. 4), а в 8 пацієнтів (27,5%) ксантомні клітини виявили біля основи складок, в глибоких відділах власної пластинки слизової оболонки.

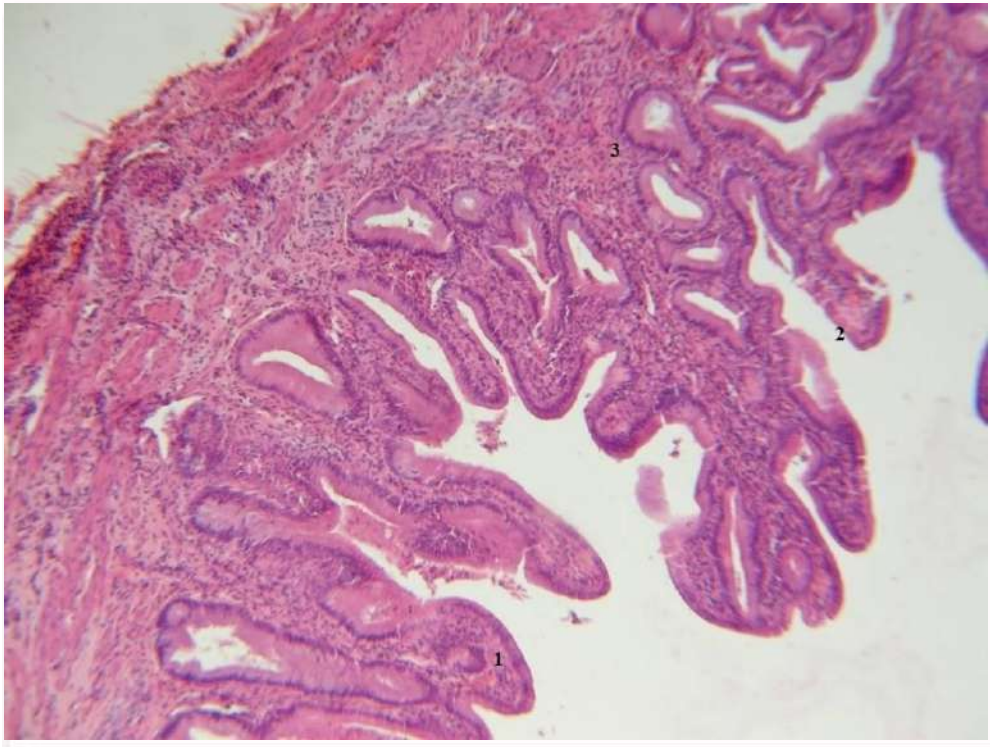


Рис. 2. Стінка жовчного міхура хворого на хронічний калькульозний холецистит (патогістологічно хронічний гіперпластичний холецистит поліпозного типу), 1 - збільшення висоти складки слизової оболонки за рахунок власної пластинки, 2 – гіперплазія слизової оболонки з формуванням псевдополіпів, 3 – лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація у власній пластинці слизової оболонки. Забарвлення: гематоксиліном і еозином. ×100. Жінка, 56 років. Медична карта стаціонарного хворого № 354009.

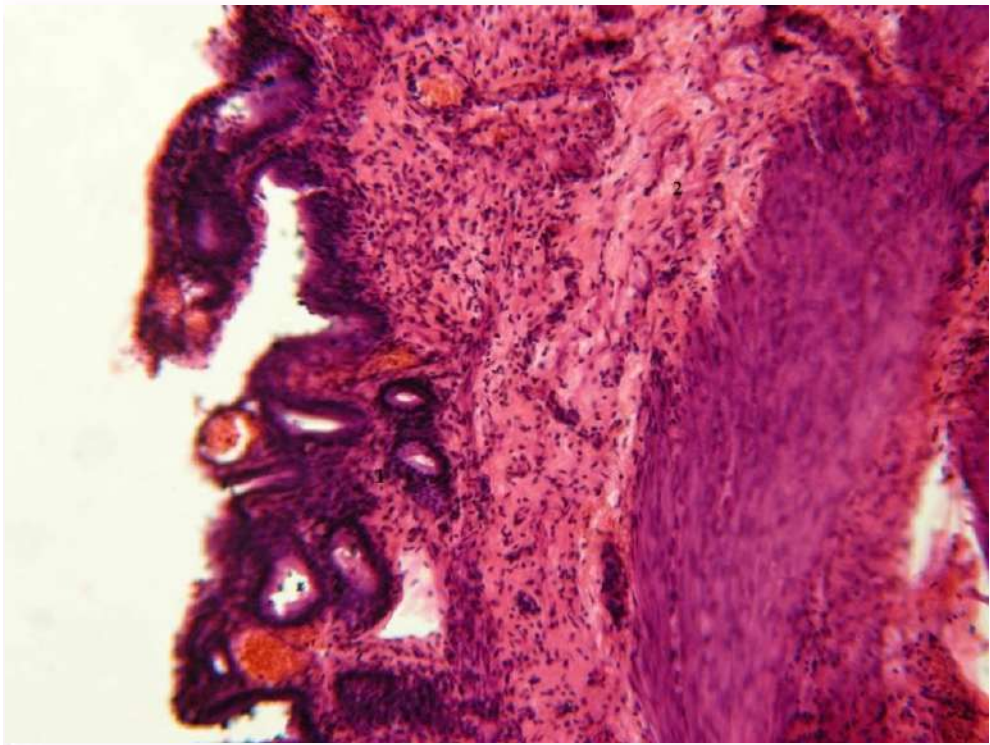


Рис. 3. Стінка жовчного міхура хворого на хронічний калькульозний холецистит із супутнім цукровим діабетом (патогістологічно хронічний гіпопластичний холецистит), 1 - широкі та низькі складки слизової оболонки, 2 – склероз у власній пластинці слизової оболонки. Забарвлення: гематоксиліном і еозином. ×200. Жінка, 58 років. Медична карта стаціонарного хворого № 2414708.

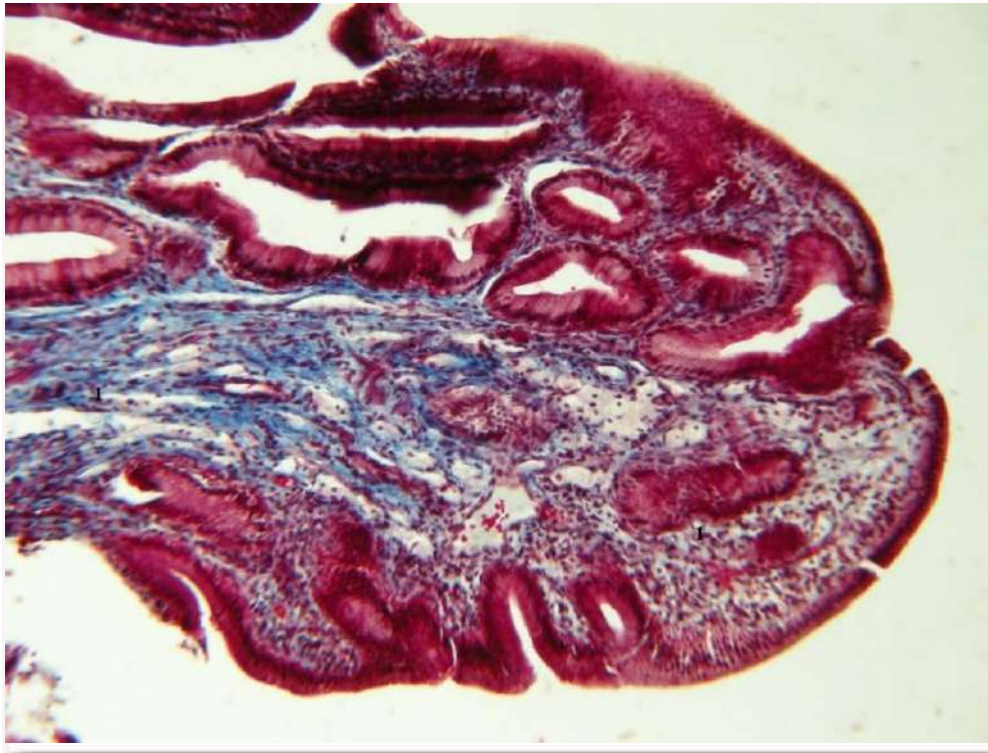


Рис. 4. Стінка жовчного міхура хворого на хронічний калькульозний холецистит із супутнім цукровим діабетом (патогістологічно хронічний гіперпластичний ксантоматозний холецистит поліпозного типу), 1 - ксантомні клітини у власній пластинці слизової оболонки верхівки та основи складки-поліпа. Забарвлення: трихромне за Массоном. $\times 200$. Жінка, 53 роки. Медична карта стаціонарного хворого № 2331008.

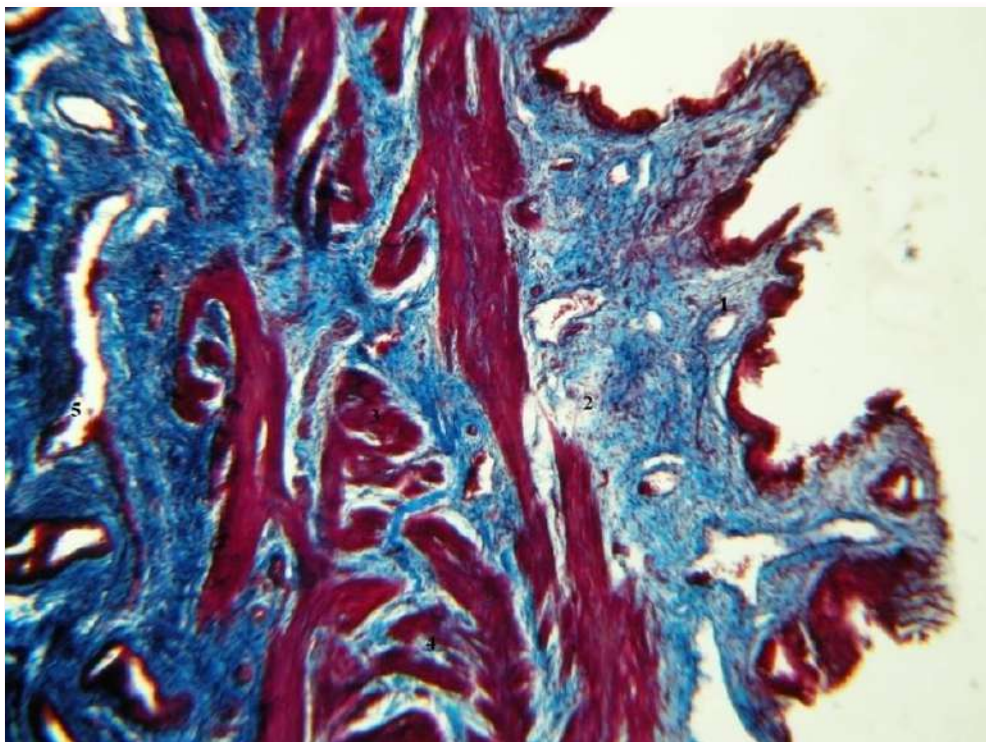


Рис. 5. Стінка жовчного міхура хворого на хронічний калькульозний холецистит із супутнім цукровим діабетом (патогістологічно хронічний гіпопластичний холецистит), 1 – широкі та низькі складки слизової оболонки, 2 – склероз власної пластинки слизової оболонки, 3 – розростання колагенових волокон у м'язовій оболонці, 4 – атрофія гладких міоцитів м'язової оболонки, 5 – склероз серозної оболонки. Забарвлення: трихромне за Массоном. $\times 200$. Жінка, 57 років. Медична карта стаціонарного хворого № 22935.

М'язова оболонка ЖМ складалась з міоцитів у вигляді сітки. Між гладкими міоцитами візуалізувалось розростання колагенових волокон із вторинною атрофією гладком'язових клітин (рис. 5). У м'язовій оболонці спостерігали невелику кількість лімфоцитів і макрофагів. У кількох випадках відмічена ксантомна інфільтрація й м'язової оболонки.

У пацієнтів II групи судини власної пластинки СО, м'язової та серозної оболонок містили PAS-позитивні речовини у базальній мембрані, що приводило до її потовщення та, ймовірно, порушення трофіки стінки ЖМ. Кінцеві результати розладів трофічних процесів проявляються вище описаними вираженими склеротичними процесами власної пластинки СО та м'язової оболонки.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження були виявлені ряд морфологічних особливостей стану стінки ЖМ хворих на ХКХ з супутнім ЦД. В обох групах найчастіше пошкодження було виражене в ділянці дна та тіла ЖМ, що очевидно пов'язано з особливостями кровопостачання жовчного міхура. У хворих на ХКХ із супутнім ЦД достовірно частіше (у 33,3% хворих), порівняно з хворими на ХКХ (у 13,7%), виявлялось тотальне ураження всього органу. За літературними даними у хворих на ХКХ з супутнім ЦД особливістю будови стінки міхура є ліпідна інфільтрація слизової оболонки [1, 3], інші автори вказують на переважання склеротичних процесів в ЖМ [5, 6, 8]. За даними нашого дослідження виявлено поєднання ліпідної інфільтрації СО з склеротичними процесами в ЖМ. Крім того, при патогістологічному дослідженні виявлено прояви запального процесу, зменшення секреторної активності епітелію СО, спостерігалась тенденція до зменшення розмірів ЖМ ($p < 0,05$) за рахунок склерозування. Частіше зустрічалися множинні конкременти, порівняно з такими ж

при ХКХ без ЦД. У хворих на ХКХ без супутнього ЦД характерним було збільшення товщини стінки ЖМ за рахунок гіперплазії слизової оболонки та гіпертрофії м'язового шару. Виявлені особливості слід враховувати при хірургічному веденні хворих.

Висновки

1. Хронічний калькульозний холецистит без супутньої патології в 1,8 разів частіше зустрічався у жінок, а у випадку супутнього цукрового діабету достовірної різниці між показниками у чоловіків та жінок не виявлено ($p > 0,05$).

2. Середній вік прооперованих хворих на хронічний калькульозний холецистит зі супутнім цукровим діабетом був нижчим у порівнянні з показниками I групи хворих ($54,7 \pm 15,4$ років проти $61,2 \pm 13,2$ років).

3. У хворих на ХКХ з супутнім ЦД на 13,9% частіше виявлялись множинні конкременти у просвіті ЖМ та на 57,5% частіше діагностовано хронічний гіпопластичний холецистит.

4. У стінці ЖМ хворих на ЦД та ХКХ при патогістологічному дослідженні виявлені явища різко вираженого склерозування слизової та м'язової оболонок, ліпідна інфільтрація з утворенням ксантомних клітин і зменшення секреторної активності епітелію складок слизової оболонки.

Перспективи подальших розробок

Отримані результати дослідження обґрунтовують необхідність розробки нового хірургічного алгоритму дій для хворих на ХКХ з супутнім ЦД, пошуку нових фармацевтичних середників, які б допомагали оптимізувати лікування та зменшити кількість ускладнень у даних хворих, що є підставою для подальших наукових досліджень в даному напрямку.

Інформація про конфлікт інтересів.

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела

References

1. Balabaj AA. [Structural organization of the gallbladder mucosa]. *Visn. probl. biol. i med.* 2006;2:174-177. Ukrainian.
2. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. [Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I]. *Eur. Heart J.* 2013;34:2436-2446. Ukrainian.
3. Satoh H, Koga A. Fine structure of cholesterosis in the human gallbladder and the mechanism of lipid accumulation. *Microsc. Res. Tech.* 1997;39(1):14-21.
4. Lutsyk AJ, Yvanova KS, Kabak YuB, Chajkovskij OD, authors. *Gistologiya lyudyny* [Human Histology]. Kyiv: Knyga plyus; 2003. 592

p. Ukrainian.

5. Kanikovskij OY, Bondarchuk OI, Karyj YV, Babijchuk YV, Pavlyk IV. [Surgical tactics in the treatment of complicated forms of gallstone disease in elderly and senile patients]. *Ukrainskij zhurnal xirurgiyi.* 2014;2(25):63-66. Ukrainian.

6. Shherbynina MB, Zakrevskaya EV, Korolenko AS, Lymar LY. [Cholesterosis and chronic cholecystitis: a comparative analysis of the state of the gallbladder wall]. *Morphologia.* 2007;3:94-100. Russian.

7. Morozov YA, Xomeryky SG, Jilchenko AA. [Ultrastructural changes in the mucous membrane of the gallbladder in case of cholesterol formation].

Пюрик М.В. Морфологічні зміни жовчного міхура у хворих на хронічний калькульозний холецистит на фоні цукрового діабету 2 типу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) зустрічається у приблизно 15% дорослого населення. Щорічно кількість пацієнтів на ЖКХ зростає і кожне десятиріччя збільшується в 1,5–2 рази. На сьогодні хронічний калькульозний холецистит (ХКХ) є одним з найпоширеніших захворювань органів черевної порожнини. **Мета:** покращити результати лікування шляхом вивчення патогістологічних особливостей стінки жовчного міхура у хворих на хронічний калькульозний холецистит із супутнім цукровим діабетом. **Методи.** Проведено аналіз лікування хворих у відділенні малоінвазивної хірургії Івано-Франківської обласної лікарні. З метою вивчення вказаних особливостей провели морфологічне дослідження жовчних міхурів 73 хворих на хронічний калькульозний холецистит (І група) та 69 хворих на хронічний калькульозний холецистит із супутнім цукровим діабетом II типу (II група). **Результати.** Встановлено, що у хворих на ХКХ із супутнім ЦД достовірно частіше (у 33,3% хворих), порівняно з хворими на ХКХ (у 13,7%), виявлялось тотальне ураження всього органу. При дослідженні ЖМ у хворих II групи виявлено прояви запального процесу, вираженого склерозу, інфільтрацію слизової оболонки ксантомними клітинами, зменшення секреторної активності епітелію слизової оболонки, а також спостерігалась тенденція до зменшення у пацієнтів цієї групи розмірів ЖМ за рахунок склерозування. Для хворих I групи характерним було збільшення товщини стінки ЖМ за рахунок гіперплазії слизової та гіпертрофії м'язової оболонок. У досліджуваних нами хворих II групи частіше зустрічалися множинні конкременти, порівняно з даними пацієнтів I групи. **Висновки.** 1. Хронічний калькульозний холецистит без супутньої патології в 1,8 разів частіше зустрічався у жінок, а у випадку супутнього цукрового діабету достовірної різниці між показниками у чоловіків та жінок не виявлено ($p > 0,05$). 2. Середній вік прооперованих хворих на хронічний калькульозний холецистит зі супутнім цукровим діабетом був нижчим у порівнянні з показниками I групи хворих (54,7+15,4 років проти 61,2+13,2 років). 3. У хворих на ХКХ з супутнім ЦД на 13,9% частіше виявлялись множинні конкременти у просвіті ЖМ та на 57,5% частіше діагностовано хронічний гіпопластичний холецистит. 4. У стінці ЖМ хворих на ЦД та ХКХ при патогістологічному дослідженні виявлені явища різко вираженого склерозування слизової та м'язової оболонок, ліпідна інфільтрація з утворенням ксантомних клітин і зменшення секреторної активності епітелію складок слизової оболонки.

Ключові слова: хронічний калькульозний холецистит, жовчний міхур, цукровий діабет.

Д.Ю. Савенков

Комунальне підприємство «Дніпровський обласний клінічний онкологічний диспансер» Дніпропетровської обласної ради», Дніпро, Україна


Надійшла: 27.09.2022

Прийнята: 09.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.103-109>

УДК 612.335:616.34-007.272

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗОНИ ФОРМУВАННЯ АНАСТОМОЗУ У ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ

Savenkov D.Yu.  ✉ Morphological characteristics of anastomosis formation zone in patients with colorectal cancer after neoadjuvant radiation therapy.

CE «Dnipro Regional Clinical Oncology Dispensary» of the Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Intraoperative fluorescence angiography with indocyanine green may be used in colorectal surgery as an objective assessment of intestinal wall perfusion during colorectal anastomosis. For these circumstances, in particular respect for the meritorious designation of the morphological substrate for microcirculation in the proximal and distal zones of resection and specific compensatory-regenerative mechanisms, it would be healthy to ensure the anastomosis during surgical intervention. **Objective.** Determination of morphological changes and the state of the microcirculatory bed of the rectal wall in the area of its resection and the formation of an anastomosis in patients with colorectal cancer after undergoing neoadjuvant radiation therapy. **Methods.** In quantitative morphological study, intraoperative samples of the rectum of patients with colorectal cancer, who underwent radiation therapy before the formation of a colorectal anastomosis, were studied. **Results and conclusion.** The leading systemic microcirculation changes in the intestinal wall that occur in patients with rectal cancer are: 1) hypertrophy of myocytes of the walls of arteries and arterioles of the mucous and tunica muscularis in response to moderate circulatory hypoxia; 2) expansion of the somatic capillaries of tunica muscularis by 63.9% with limitation of transendothelial gas exchange; 3) moderate interstitial edema with hypotrophy of the epithelium of the intestinal crypts and moderate atrophic-dystrophic changes in the myocytes of the muscle sheath. The specified changes limit the level of perfusion of the rectum, but allow the formation of a safe anastomosis under the conditions of maintaining sufficient compensatory and regenerative potential of the microcirculatory bed. Local irreversible microcirculatory injuries, the boundaries of which are determined using intraoperative fluorescence angiography and are observed in the area of neoadjuvant radiation therapy, include: 1) dystrophic changes in myocytes, sclerosing and swelling of the walls of arteries and arterioles of the mucous with the formation of perivascular infiltrates and active inflammation; 2) devastation of visceral capillaries and venules, progression of dystrophic and necrobiotic changes in the epithelium and myocytes of the mucous with the development of edema and hemorrhages; 3) destruction of the vessels of the intermuscular plexus and somatic hemocapillaries of tunica muscularis with the formation of significant hemorrhages and necrotic zones; 4) sharp perivascular and interstitial edema, polymorphic cell infiltration, deformation of the general histoarchitectonics of the mucous and tunica muscularis. These injuries make it impossible to restore adequate blood supply after surgery and lead to failure of the colorectal anastomosis formed in the zone of decompensated microcirculation.

Key words: colorectal cancer, radiation therapy, anastomosis, intraoperative fluorescence angiography, morphology.

Citation:

Savenkov DYu. [Morphological characteristics of anastomosis formation zone in patients with colorectal cancer after neoadjuvant radiation therapy]. *Morphologia*. 2022;16(3):103-9. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.103-109>

 Savenkov D.Yu. 0000-0001-6111-0156

✉ savenkovod@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Найважливішим фактором безпеки анастомозу в колоректальній хірургії завжди вважалося адекватне кровопостачання анастомозованих кінців кишки [1]. Для визначення зони адекват-

ного кровопостачання анастомозу M.D. Jafari та співавт. [2] запропонували використовувати інфрачервону лапароскопію з індоціаніном зеленим. У зазначеному дослідженні у 38 пацієнтів була виконана низька передня резекція прямої кишки

з формуванням колоректального анастомозу, при цьому 16 хворим (основна група) проведено інтраопераційну флуоресцентну ангіографію (ІФА), з яких у 19% пацієнтів обсяг резекції був збільшений (у зв'язку з неадекватною перфузією проксимальної ділянки кишки, за даними ІФА). Виявилося, що частота неспроможності у пацієнтів основної групи була втричі нижчою, ніж у контрольній – 6% проти 18% [2].

У дослідженні L. Vonі та співавт. [3] у 42 пацієнтів, оперованих в обсязі низької передньої резекції прямої кишки, контроль кровопостачання з використанням ІФА з індоціаніном зеленим дозволив домогтися повної відсутності неспроможності анастомозу та призвів до необхідності змін меж резекції у зв'язку з неадекватним кровопостачанням у 4,7% хворих основної групи. При цьому в контрольній групі це ускладнення виникло в 5% випадків [3].

До мультицентрового неопорівняльного проспективного дослідження PILLAR II [4] було залучено 139 пацієнтів, яким виконано резекцію лівої половини товстої кишки із формуванням колоректального анастомозу. Методика інтраопераційної флуоресцентної ангіографії проводилася двічі – перед та після формування анастомозу. Збільшення обсягу резекції кишки після ІФА було виконано у 11 (7,9%) пацієнтів, у яких неспроможність анастомозу надалі не розвинулася взагалі. Враховуючи таке детальне визначення кровопостачання анастомозованих ділянок за допомогою ІФА, в даному дослідженні вдалося досягти вкрай низьких показників неспроможності анастомозу – це ускладнення виникло всього у 2 пацієнтів (1,4%) [4].

Дані щодо застосування цього методу можна зустріти й у роботах інших авторів [5-7], проте прямого морфологічного дослідження стану мікроциркуляції кишки при використанні ІФА проведено не було, а дослідження з визначення кореляцій між ушкодженнями мікроциркуляторного русла і результатами анастомозування розпочалися відносно нещодавно [8, 9].

Отже, ІФА з індоціаніном зеленим може застосовуватись у колоректальній хірургії з метою об'єктивної оцінки перфузії кишкової стінки при формуванні колоректального анастомозу. За цих обставин на особливу увагу заслуговує визначення морфологічного субстрату ушкодження мікроциркуляції в проксимальній і дистальній зонах резекції та конкретних компенсаторно-регенераторних механізмів, які були б здатні забезпечити спроможність анастомозу при проведенні оперативних втручань.

Мета

Визначити морфологічні зміни і стан мікроциркуляторного русла стінки прямої кишки в зоні її резекції та формування анастомозу у хворих на колоректальний рак після перенесеної променевої неoad'ювантної терапії.

Матеріали та методи

У морфологічному дослідженні вивчали ділянки прямої кишки хворих на колоректальний рак, яким перед формуванням колоректального анастомозу проводили пролонговану дистанційну конформну променевою терапію на первинну пухлину та зони регіонарного метастазування СОД 50,4 Гр на фоні прийому капецитабіну. Зразки для дослідження отримували під час виконання лапароскопічної передньої резекції прямої кишки з формуванням апаратного анастомозу. Інтраопераційно проводили флуоресцентну ангіографію з індоціаніном зеленим (внутрішньовенно 5 мг індоціаніну зеленого в 1 мл фізіологічного розчину). Протягом 3-4 хвилин препарат розподілявся по кровотоку, після чого проводилася оцінка перфузії ділянок, що анастомозуються, за інтенсивністю флуоресценції в ближній інфрачервоній області спектру з використанням системи флуоресцентної візуалізації IC-Flow™ Imaging System (Diagnostic Green, Німеччина). Для аналізу використовували дві ділянки кишки – проксимальніше від межі адекватної флуоресценції (зона резекції) та дистальніше (зона демаркації). Для контролю використовували інтраопераційний матеріал прямої кишки, отриманий під час операцій у хворих без онкологічної патології.

Видалений інтраопераційний матеріал фіксували в 10%-ному розчині забуференого формаліну, після чого здійснювали його стандартну проводку: зневоднення та ущільнення в апараті TP 1020 (Leica, Німеччина), заливали в парафін на обладнанні TISSUE-TEK (SAKURA, Японія). Зрізи завтовшки 5 мкм виготовляли на мікромомі Accu-CutSPM (SAKURA, Японія). Після фарбування гематоксиліном та еозином проводили мікроскопічне дослідження при збільшеннях $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$ та $\times 400$.

Кількісний морфологічний аналіз гістологічних структур кишки в зонах резекції та демаркації здійснювали на цифрових зображеннях з використанням програмного пакету ImageJ 1,47v [10] з урахуванням загальних принципів стереометричного аналізу [11]. Визначали такі параметри: висота епітеліоцитів слизової оболонки, відносна кількість зруйнованих епітеліоцитів, зовнішній і внутрішній діаметри артеріол слизового, підслизового, міжм'язового сплетень, діаметри гемокапілярів вісцерального та соматичного типів, зовнішній діаметр венул слизової та м'язової оболонок, відносний об'єм мікросудин і чисельна щільність ядер ендотеліоцитів слизової та м'язової оболонок, площа поперечного перетину м'язової та відносна кількість зруйнованих м'язової оболонки.

Визначення достовірності відмінностей між вибірками проводили з урахуванням t-критерію Стьюдента. У тому випадку, якщо отримане в дослідженні емпіричне розподілення не відпові-

дало нормальному закону, оцінку відмінностей між вибірками оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв Вілкоксона, Манна-Уїтні із використанням ліцензійної програми «Statistica» (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA).

Результати та їх обговорення

У зоні резекції прямої кишки у складі слизової оболонки колоректальної зони загальна гістоархітектоніка та поверхня епітелію не відрізнялись від групи контролю. Епітеліальна пластинка

разом з базальною мембраною зберігали цілісність. За розмірами деякі стовпчасті епітеліоцити і келихоподібні клітини були невеликими, з помірними ознаками гіпотрофії, просвітленою цитоплазмою, проте середнє значення висоти ентецитів не відрізнялось у статистично вагомому ступені від контролю. Відносна кількість зруйнованих епітеліоцитів у складі кишкових крипт була незначною та у більшості спостережень не перевищувала контрольні значення (табл. 1).

Таблиця 1

Морфометрична характеристика слизової оболонки прямої кишки (M ± m)

Параметр	Контроль	Зона резекції	Зона демаркації
Висота епітеліоцитів (мкм)	17,6 ± 2,7	14,9 ± 2,3	15,6 ± 2,0
Відносна кількість зруйнованих епітеліоцитів (%)	5,12 ± 0,78	7,39 ± 1,05 **	25,83 ± 3,46 * **
Зовнішній діаметр артеріол (мкм)	27,3 ± 2,4	26,3 ± 2,5	24,8 ± 3,1
Внутрішній діаметр артеріол (мкм)	24,8 ± 1,9	18,2 ± 1,5 *	19,1 ± 1,8 *
Діаметр вісцеральних гемокапілярів (мкм)	12,3 ± 0,8	13,4 ± 1,1 **	9,2 ± 1,4 * **
Зовнішній діаметр венул (мкм)	27,3 ± 3,4	25,9 ± 2,7 **	17,2 ± 2,3 * **
Відносний об'єм мікросудин (%)	6,34 ± 0,52	5,27 ± 0,68 **	3,71 ± 0,38 * **
Чисельна щільність ядер ендотеліоцитів (мм ⁻² × 10 ³)	8,35 ± 1,03	7,32 ± 0,67 **	4,07 ± 0,65 * **

Примітка: * - статистично значуща відмінність від контрольних значень; ** - статистично значуща відмінність між зонами резекції та демаркації.

Товщина власної пластинки слизової оболонки в зоні резекції була рівномірною та мала типову будову. Осередків дистрофічних або некробіотичних змін не виявлялося. Поблизу дна кишкових крипт спостерігалися поодинокі дрібні інфільтрати, що містили сегментоядерні лейкоцити, гістіоцити та лімфоцити на тлі помірного інтерстиційного набряку, що вказувало на наявність хронічного запалення у даній зоні. Клітини м'язової пластинки утворювали тонкі суцільні пласти з характерною орієнтацією відносно кишкової стінки. Загальна структура та розташування волоконних структур власної пластинки та підслизового прошарку не відрізнялись від нормальної будови. Лімфоїдні вузлики мали типовий склад та звичайну кількість, що свідчило про збереження характерних захисних реакцій з боку імунних структур.

Мікросудини приносячої, обмінної та дренажної ланок гемомікроциркуляторного русла мали суттєві відмінності від звичайної морфологічної картини слизової оболонки. У зоні резекції зовнішній діаметр артеріол слизового і підслизового сплетень не відрізнявся статистично вагомою мірою від контрольних значень, але внутрішній діаметр на 26,6 % (p < 0,05) поступався контролю. Значне потовщення стінки дрібних артерій і артеріол у даній локалізації відбувалося за рахунок гіпертрофії гладких м'язів середньої оболонки мікросудин. Серед цих м'язів не вияв-

лялися ушкоджені клітини або дистрофічні зміни у їх складі. Також були відсутні ознаки склерозування або внутрішньостінкового набряку. Просвіт артерій був рівномірним на протяжності та повнокровним.

Діаметр вісцеральних гемокапілярів, що щільно оплітали кишкові крипт з боку базальної епітеліальної мембрани, не відрізнявся від контрольного значення. Їх стінка була суцільною, ендотеліальні клітини мали типову фенестровану будову, без ознак набряку і патологічних змін. У їх просвітах спостерігалося звичайне кровонаповнення без явищ стазу, тромбоутворення, складування еритроцитів або діapedезних крововиливів. Веноулярні судини за діаметром, формою просвіту та кровонаповненням не відрізнялися від групи контролю, що поряд із відсутністю стазу свідчило про адекватний перебіг процесів всмоктування води та електролітів. При морфометричному вивченні чисельної щільності ядер ендотеліоцитів і відносного об'єму мікросудин у складі слизової оболонки та підслизового прошарку не було виявлено статистично значущих відмінностей даних параметрів мікроциркуляторного русла у порівнянні з контрольною групою.

Навколо мікросудин пухка сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки та сполучнотканинного прошарку містила характерні клітинні елементи. Важливо зазначити, що кіль-

кість фібробластів у даній зоні була суттєво більшою, ніж в контрольних препаратах, що також опосередковано вказувало на тривалу помірну циркуляторну гіпоксію, але надмірного колагенотворення у даних ділянках не відзначалося.

При кількісному морфологічному аналізі м'язової оболонки виявлялися суттєві патологічні зміни клітинних та інтерстиціальних компонен-

тів у її складі. Зокрема, спостерігалось значне зменшення розмірів гладких міоцитів у порівнянні з контролем (на 28,5 %; $p < 0,05$) за рахунок атрофічних та дистрофічних змін цитоплазми, зменшення ядерної активності клітин. Відносна кількість зруйнованих міоцитів зростала у 3,48 рази (табл. 2).

Таблиця 2

Морфометрична характеристика м'язової оболонки прямої кишки ($M \pm m$)

Параметр	Контроль	Зона резекції	Зона демаркації
Площа поперечного перетину міоцита (мкм)	9,38 ± 1,02	6,71 ± 0,83 * **	3,60 ± 0,58 * **
Відносна кількість зруйнованих міоцитів (%)	2,07 ± 0,47	7,21 ± 0,89 * **	40,8 ± 5,62 * **
Зовнішній діаметр артеріол (мкм)	25,8 ± 2,1	24,6 ± 2,7 **	36,7 ± 3,9 * **
Внутрішній діаметр артеріол (мкм)	20,6 ± 1,5	15,0 ± 1,7 * **	27,5 ± 3,3 * **
Діаметр соматичних гемокапілярів (мкм)	7,2 ± 0,4	11,8 ± 1,4 * **	16,1 ± 1,9 * **
Зовнішній діаметр венул (мкм)	23,9 ± 2,8	32,7 ± 2,9 * **	7,9 ± 2,1 * **
Відносний об'єм мікросудин (%)	3,28 ± 0,42	3,06 ± 0,47 **	1,77 ± 0,25 * **
Чисельна щільність ядер ендотеліоцитів ($\text{мм}^2 \times 10^3$)	4,35 ± 0,74	4,04 ± 0,52 **	2,10 ± 0,44 * **

Примітка: * - статистично значуща відмінність від контрольних значень; ** - статистично значуща відмінність між зонами резекції та демаркації.

У просвіті дрібних артерій та артеріол міжм'язового сплетення спостерігалось виразне повнокров'я, звуження внутрішнього діаметра на 27,2 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем. Стовщення стінки приносячих судин відбувалося, з одного боку, за рахунок гіпертрофії міоцитів середньої оболонки артерій, з іншого боку – як наслідок внутрішньостінкового набряку. У деяких артеріолах спостерігалися помірні явища склерозування.

Діаметр соматичних гемокапілярів м'язової оболонки кишки на 63,9 % ($p < 0,05$) перевищував контрольне значення і сягав в середньому $11,8 \pm 1,4$ мкм. Це призводило до того, що значна кількість еритроцитів у просвіті гемокапіляра не формувала щільного контактування з люмінальною поверхнею ендотелію, внаслідок чого помітно обмежувалась ефективність трансендотеліального газообміну. Отже, поява атрофічних та дистрофічних змін цитоплазми міоцитів поряд із зростанням їх деструктивних форм є безпосереднім наслідком циркуляторної гіпоксії м'язової оболонки.

Діаметр венул м'язової оболонки кишки у зоні резекції на 36,8 % ($p < 0,05$) перебільшував контрольний показник. Товщина венулярної стінки була збільшеною за рахунок помірного плазматичного просочування та набряку, проте цілісність стінки мікросудин зберігалася. На тлі помірного інтерстиціального набряку не виявлялося статистично вагомого зниження чисельної щільності ядер ендотеліоцитів і відносного об'єму мікросудин у складі м'язової оболонки у порів-

нянні з контрольними величинами (табл. 2), що свідчило про компенсований характер мікроциркуляторних змін м'язової оболонки у зоні резекції та збереження регенераторного потенціалу для формування колоректального анастомозу.

У зоні демаркації, що визначалася за допомогою інтраопераційної флуоресцентної ангіографії, рельєф внутрішньої поверхні та інші візуальні ознаки стану стінки прямої кишки істотно не відрізнялись від проксимальної зони резекції, проте блокування перфузії індоціаніну зеленого вказувало на критичні ушкодження мікроциркуляції. При проведенні морфологічного аналізу з'ясувалося, що при зовнішній макроскопічній цілісності слизової оболонки кишки в дистальній зоні резекції структура кишкової стінки зазнавала критичних патоморфологічних перебудов. Зокрема, епітеліоцити кишкових крипт піддавалися деструкції та незворотнім дистрофічним змінам, що призводило до 5-разового збільшення зруйнованих клітин (табл. 1). Розміри вцілілих епітеліоцитів з ознаками дистрофії значно не змінювались у порівнянні з проксимальною зоною резекції. Такі клітини розташовувались переважно на поверхні епітеліального вистелення прямої кишки або у верхніх ділянках кишкових крипт та маскували структурні ушкодження слизової оболонки.

У власній пластинці слизової у зоні демаркації стоншені ділянки межували з осередками потовщення за рахунок гетероморфних дистрофічних і некробіотичних змін. На тлі виразного набряку виявлялися численні інфільтрати, що

містили сегментоядерні лейкоцити, макрофаги, лімфоцити, що свідчило про активний запальний процес у даній зоні. Більшість міоцитів м'язової пластинки мали ознаки атрофії або деструкції, втрачали контакти з сусідніми клітинами й утворювали фрагментовані та дезорієнтовані ділянки м'язової тканини. Стоншені колагенові волокна утворювали набряклі прошарки навколо лімфоїдних вузликів.

У зоні демаркації зовнішній діаметр артеріол слизового і підслизового сплетень не відрізнявся статистично від контрольних значень; внутрішній діаметр на 23,0 % ($p < 0,05$) поступався контролю. Подібні зміни спостерігалися і в проксимальній зоні резекції, але вони відбувалися за рахунок гіпертрофії гладких міоцитів середньої оболонки артеріол, в той час як у дистальній зоні демаркації спостерігалися ушкоджені клітини, дистрофічні зміни у їх складі, осередки склерозування та внутрішньостінкового набряку. Просвіт артерій був помірно заповнений форменими елементами крові. Деякі артеріоли мали розриви стінки, що обумовлювало утворення ділянок крововиливів у інтерстиції власної пластинки між сусідніми криптами або навколо їх дна.

Діаметр вісцеральних гемокапілярів між криптами поблизу фрагментованої базальної мембрани був на 25,2 % ($p < 0,05$) меншим за величину контролю та на 31,3 % ($p < 0,05$) поступався значенню в зоні резекції. Це відбувалося за рахунок значного інтерстиційного набряку та стискання мікросудин. Стінка багатьох фенестрованих капілярів мала дефекти або набряклі ендотелії. У тих капілярах, що мали суцільну стінку, спостерігалось часткове спустошення просвітів або утворення дрібних тромбів. У деяких ділянках відзначалися діapedезні крововиливи.

Венули слизової оболонки мали деформований просвіт, були спустошеними або виявляли ознаки стазу. Внаслідок стискання набряклим периваскулярним інтерстицієм зовнішній діаметр венул статистично значуще поступався показникам контролю та зони резекції (на 37,0 % і 33,6 % відповідно). Величина відносного об'єму мікросудин у складі слизової оболонки на 41,5 % ($p < 0,05$) була меншою у порівнянні з контролем і на 29,6 % ($p < 0,05$) відносно параметра у зоні резекції. Чисельна щільність ядер ендотеліоцитів у складі слизової оболонки та підслизового прошарку зони демаркації зменшувалась більш ніж удвічі порівняно з контрольним значенням і на 44,4 % ($p < 0,05$) у порівнянні з проксимальною зоною резекції (табл. 1).

У м'язовій оболонці прямої кишки в зоні демаркації відбувалися різкі деструктивні зміни у складі м'язового та мікроциркуляторного компонентів. За рахунок атрофічних та дистрофічних змін цитоплазми міоцитів, на тлі зменшення їх ядерної активності, спостерігалось значне

зменшення розмірів скоротливих клітин у порівнянні з контролем (на 61,6 %; $p < 0,05$). Порівняно з показником проксимальної зони резекції також відзначалося суттєве зменшення параметра на 46,3 % ($p < 0,05$). На тлі утворення значних за об'ємом некротичних ділянок і значного інтерстиційного набряку відносна кількість зруйнованих міоцитів у складі шарів м'язової оболонки зростала майже 20-разово у порівнянні з групою контролю; незворотно змінені міоцити склали близько 2/5 від усієї популяції скоротливих клітин (табл. 2).

Мікроциркуляторні ушкодження м'язової оболонки в зоні демаркації виявлялися у деструкції стінки судин міжм'язового сплетення з утворенням значних осередків крововиливів навколо артерій і артеріол, значною поліморфноклітинною інфільтрацією, деформацією загальної гістоархітектоніки. Спостерігалось руйнування цілісності базальних мембран мікросудин приносної ланки мікроциркуляторного русла. Морфометричне вивчення тих судин, що зберігали цілісний ендотелій, показало значне збільшення зовнішнього (на 42,2 %; $p < 0,05$) та внутрішнього діаметрів (на 33,5 %; $p < 0,05$) артеріол відносно відповідних контрольних значень. На відміну від тих змін, що спостерігалися в зоні резекції, зростання просвіту артеріол у зоні демаркації відбувалось за рахунок декомпенсації склеротично змінених стінок приносних судин, внаслідок чого вони втрачали можливість створювати умови для адекватного кровопостачання гемокапілярної сітки м'язової оболонки. Розширений просвіт таких артеріол містив невелику кількість формених елементів крові. Спостерігалися явища тромбозу, стазу, крайового накопичення лейкоцитів.

Більшість гемокапілярів соматичного типу були спустошеними і розширеними. Їх діаметр більш ніж удвічі перевищував контрольну величину (табл. 2). Що унеможливило здійснення повноцінного трансендотеліального газообміну. Спостерігалася масивна втрата міжендотеліальних контактів і фрагментація базальних мембран гемокапілярів. Тотальний перикапілярний набряк у багатьох ділянках поєднувався з набряком інтерстицію, осередками крововиливів, перивазальною лімфоцитарно-гістіоцитарною інфільтрацією.

Неспроможність соматичних гемокапілярів забезпечити циркуляцію крові призводила до спустошення дренажної ланки мікроциркуляторного русла. За умов зростання інтерстиційного набряку та відсутності достатнього кровонаповнення венули зберігали цілісність стінки, проте їх діаметр 3-разово поступався контрольному значенню. Більшість венул мали деформований просвіт в оточенні ендотелію у стані атрофії.

Загалом, сукупна чисельна щільність ядер ендотеліоцитів у стінках артеріол, гемокапілярів і венул м'язової оболонки в зоні демаркації вдві-

чі поступалася контрольній величині та була на 48,0 % ($p < 0,05$) нижчою, ніж у проксимальній зоні резекції. Пропорційні та схожі за напрямком зміни спостерігалися при морфометричному визначенні відносного об'єму мікросудин у складі м'язової оболонки. Отже, зміни означених параметрів, які слугують інтегральною характеристикою ефективності мікроциркуляції, вказують на декомпенсованість і незворотність ушкоджень мікросудин. На наш погляд, наведені результати певною мірою пояснюють структурні причини блокування перфузії в зоні демаркації, що визначається за допомогою флуоресцентної ангіографії, та свідчать про необхідність враховувати стан мікроциркуляторного русла при формуванні колоректального анастомозу після перенесеної неоад'ювантної терапії.

Висновки

1. Провідними системними змінами мікроциркуляції у кишкової стінці, що відбуваються у хворих на рак прямої кишки, є: 1) гіпертрофія міоцитів стінки артерій і артеріол слизової і м'язової оболонок у відповідь на помірну циркуляторну гіпоксію; 2) розширення соматичних капілярів м'язової оболонки на 63,9 % з обмеженням трансендотеліального газообміну; 3) помірний інтерстиційний набряк з гіпотрофією епітелію кишкових крипт і помірними атрофічно-дистрофічними змінами міоцитів м'язової оболонки. Означені зміни обмежують рівень перфузії прямої кишки, проте дозволяють провести формування безпечного анастомозу за умов збереження достатнього компенсаторно-регенераторного потенціалу мікроциркуляторного русла.

2. До локальних незворотних мікроциркуляторних ушкоджень, межі яких визначаються за допомогою інтраопераційної флуоресцентної ангіографії та спостерігаються у зоні променевої неоад'ювантної терапії, належать: 1) дистрофічні

зміни міоцитів, склерозування та набряк стінки артерій і артеріол слизової оболонки з утворенням периваскулярних інфільтратів і активного запалення; 2) спустошення вісцеральних капілярів і венул, прогресування дистрофічних і некробіотичних змін епітелію і міоцитів слизової оболонки з розвитком набряку та крововиливів; 3) деструкція судин міжм'язового сплетення та соматичних гемокапілярів м'язової оболонки з утворенням значних крововиливів і некротичних зон; 4) різкий периваскулярний і інтерстиційний набряк, поліморфноклітинна інфільтрація, деформація загальної гістоархітектоніки слизової і м'язової оболонок. Ці ушкодження унеможливають відновлення адекватного кровозабезпечення після оперативного втручання та призводять до неспроможності колоректального анастомозу, сформованого в зоні декомпенсованої мікроциркуляції.

Перспективи подальших досліджень

Визначення ультраструктурних основ ушкодження мікроциркуляторного русла в зоні формування анастомозу у хворих на колоректальний рак.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Розробка уніфікованих протоколів організації надання допомоги, діагностики та лікування захворювань органів черевної порожнини і позаочеревинного простору, що потребують хірургічного лікування та визначення ефективності сучасних методів інтраопераційної візуалізації кровообігу в тканинах оперованого органу» (номер державної реєстрації 0117U004786).

Літературні джерела References

1. Solovyov IA, Litvinov OA, Navmatulya AYu, Zhitikhin EV. [Risk factors for the development of colorectal anastomosis failure and methods of prevention]. Pirogov Bulletin of the NMHC. 2019;1(14):125-133. Russian.

2. Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ, Mills SD, Carmichael JC, Stamos MJ, Pigazzi A. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. Surg Endosc. 2013;27(8):3003-8.

3. Boni L, Fingerhut A, Marzorati A, Rausei S, Dionigi G, Cassinotti E. Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic low anterior resection: results of a case-matched study. Surg Endosc. 2017;31(4):1836-1840.

4. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, Lee SW, Senagore AJ, Phelan MJ, Stamos MJ. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. J Am Coll Surg. 2015;220(1):82-92.e1.

5. De Nardi P, Elmore U, Maggi G, Maggiore R, Boni L, Cassinotti E, Fumagalli U, Gardani M, De Pascale S, Parise P, Vignali A, Rosati R. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multi-center randomized controlled trial. Surg Endosc. 2020;34(1):53-60.

6. Shen Y, Yang T, Yang J, Meng W, Wang Z.

Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography to prevent anastomotic leak after low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2020;90(11):2193-2200.

7. Pang HY, Chen XL, Song XH, Galiullin D, Zhao LY, Liu K, Zhang WH, Yang K, Chen XZ, Hu JK. Indocyanine green fluorescence angiography prevents anastomotic leakage in rectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(2):261-271.

8. Vainer YuS, Atamanov KV, Veryatin YaA. Features of the angioarchitectonics of the small in-

testine in various ways of crossing its wall. *Siberian Medical Review.* 2017;3:56-60.

9. Edino ST, Mohammed AZ, Anumah M. Intraoperative colonic lavage in emergency surgical treatment of left-sided large bowel lesions. *Trop. Doct.* 2005;35(1):37-38.

10. Collins TJ. ImageJ for microscopy. *BioTechniques.* 2007;43:25-30.

11. Méndez-Vilas A, Rigoglio NN, Mendes Silva MV. Current microscopy contributions to advances in science and technology. *Badajoz:Formatex,* 2012. 1523 p.

Савенков Д.Ю. Морфологічна характеристика зони формування анастомозу у хворих на колоректальний рак після перенесеної променевої неoad'ювантної терапії.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Інтраопераційна флуоресцентна ангіографія з індоціаніном зеленим може застосовуватись у колоректальній хірургії з метою об'єктивної оцінки перфузії кишкової стінки при формуванні колоректального анастомозу. За цих обставин на особливу увагу заслуговує визначення морфологічного субстрату ушкодження мікроциркуляції в проксимальній і дистальній зонах резекції та конкретних компенсаторно-регенераторних механізмів, які були б здатні забезпечити спроможність анастомозу при проведенні оперативних втручань. **Мета** – визначення морфологічних змін і стану мікроциркуляторного русла стінки прямої кишки в зоні її резекції та формування анастомозу у хворих на колоректальний рак після перенесеної променевої неoad'ювантної терапії. **Методи.** У кількісному морфологічному дослідженні вивчали інтраопераційні зразки прямої кишки хворих на колоректальний рак, яким перед формуванням колоректального анастомозу проводили променеву терапію. **Результати та висновки.** Провідними системними змінами мікроциркуляції у кишкової стінці, що відбуваються у хворих на рак прямої кишки, є: 1) гіпертрофія міоцитів стінки артерій і артеріол слизової і м'язової оболонок у відповідь на помірну циркуляторну гіпоксію; 2) розширення соматичних капілярів м'язової оболонки на 63,9 % з обмеженням трансендотеліального газообміну; 3) помірний інтерстиційний набряк з гіпотрофією епітелію кишкових крипт і помірними атрофічно-дистрофічними змінами міоцитів м'язової оболонки. Означені зміни обмежують рівень перфузії прямої кишки, проте дозволяють провести формування безпечного анастомозу за умов збереження достатнього компенсаторно-регенераторного потенціалу мікроциркуляторного русла. До локальних незворотних мікроциркуляторних ушкоджень, межі яких визначаються за допомогою інтраопераційної флуоресцентної ангіографії та спостерігаються у зоні променевої неoad'ювантної терапії, належать: 1) дистрофічні зміни міоцитів, склерозування та набряк стінки артерій і артеріол слизової оболонки з утворенням периваскулярних інфільтратів і активного запалення; 2) спустошення вісцеральних капілярів і венул, прогресування дистрофічних і некробіотичних змін епітелію і міоцитів слизової оболонки з розвитком набряку та крововиливів; 3) деструкція судин міжм'язового сплетення та соматичних гемокапілярів м'язової оболонки з утворенням значних крововиливів і некротичних зон; 4) різкий периваскулярний і інтерстиційний набряк, поліморфноклітинна інфільтрація, деформація загальної гістоархітектоніки слизової і м'язової оболонок. Ці ушкодження унеможливають відновлення адекватного кровозабезпечення після оперативного втручання та призводять до неспроможності колоректального анастомозу, сформованого в зоні декомпенсованої мікроциркуляції.

Ключові слова: колоректальний рак, променева терапія, анастомоз, інтраопераційна флуоресцентна ангіографія, морфологія.

І.К. Хархаліс¹
І.С. Шпонька²
О.В. Пославська²

¹ Ужгородський національний університет, Ужгород

² Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Надійшла: 24.09.2022

Прийнята: 14.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.110-117>

УДК: 616-006.04-076-097.3-079.4

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ КИШКОВОГО МУЦИНУ MUC-2 ТА МАРКЕРУ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ KI-67 В КОЛОРЕКТАЛЬНИХ КАРЦИНОМАХ

Kharkhalis I.K., Shponka I.S., Poslavska O.V. Study of the expression of intestinal mucin MUC-2 and the marker of proliferative activity Ki-67 in colorectal carcinomas.

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Introduction. Colorectal carcinomas (CRCs), as defined by WHO, are malignant epithelial tumors originating in the large intestine, showing glandular or mucinous features of differentiation. The development of CRC demonstrates a complex pathogenesis due to a violation of the intestinal mucosal barrier. Goblet cells are thought to secrete mucin, which forms a mucosal barrier and maintains intestinal integrity. Mucin type 2 (MUC-2) is mainly expressed in the small and large intestine, and disturbances in its production are associated with various inflammatory diseases and carcinomas. Chronic inflammation leads to cell damage that transforms the inflamed epithelium into low-grade dysplasia, high-grade dysplasia, and further into CRC. Also, the literature emphasizes the importance of studying MUC-2 in individual histological types of CRC, which have a different course and prognosis for patient survival. **The aim** of the study was to evaluate the prognostic significance of the expression of intestinal mucin MUC-2 depending on the clinical and morphological characteristics and proliferative activity of colorectal carcinomas. **Methods.** The work examined the clinical and anatomical material of CRC of 37 patients (15 women and 22 men), which was obtained during operations (right hemicolectomy, resection of the sigmoid colon, Hartmann's operation, resection of the transverse colon, resection of the ileum); all of them were treated in the 2nd surgical department of the Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital in the period from 2019 to 2021. The age of the patients ranged from 27 to 82 years; the average age was 61.43±14.90 years. Primary monoclonal antibodies to Ki-67 (sp6, 1:250), MUC2 (sp1, RTU) and UltraVision Quanto imaging system, LabVision) were used for immunohistochemical examination. **Results.** The average intensity of MUC-2 staining showed a significant difference in individual histological types of CRC (the darkest staining was found in mucinous and ring-shaped cell carcinomas, the lightest in micropapillary adenocarcinoma, p<0.05); and also, in subgroups with different proliferative potential according to Ki-67 (a decrease in the intensity of MUC-2 expression was accompanied by an increase in the proliferation index, p<0.05). The distribution of MUC-2 expression variants – typical (membrane diffuse or membrane focal) or aberrant (cytoplasmic, cytoplasmic-nuclear dot like) showed a significant difference in the age group (with increasing age, the relative number of aberrant MUC-2 expression increased, p<0.05); and also, in the group with G2, the relative number of aberrant MUC-2 expression was significantly higher compared to G3 (p<0.05). The absolute absence of an aberrant MUC-2 expression variant was noted in the group of CRC with metastases, compared to the group without metastases, where they were found in 50.00% (10 out of 20); in the group of CRC with a low proliferation index, compared to the groups of moderate and high proliferation, where they were found in 46.15% (6 out of 13) and 28.57% (4 out of 14), respectively; in certain histological types of CRC, namely, mucinous, ring-shaped cell and adenocarcinoma of the adenoma-like type. The largest number of aberrant variants of MUC-2 expression was observed in such histological types of CRC as medullary carcinoma 66.67% (2 of 3), micropapillary carcinoma 33.33% (1 of 3) and adenocarcinoma NOS 31.58% (6 of 19).

Key words: colorectal cancer, digital morphometry, MUC-2, Ki-67.


Citation:

Kharkhalis IK, Shponka IS, Poslavska OV. [Study of the expression of intestinal mucin MUC-2 and the marker of proliferative activity Ki-67 in colorectal carcinomas]. *Morphologia*. 2022;16(3):110-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.110-117>

 **Kharkhalis I.K. 0000-0001-9487-4785**

 **Shponka I.S. 0000-0002-7561-6489**

 **Poslavska O.V. 0000-0002-3133-8413**

✉ ihorkharkhalis@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Колоректальні карциноми (КРК), за визначенням ВООЗ, це злоякісні епітеліальні пухлини, що походять із товстого кишечника, демонструючи залозисті або муцинозні ознаки диференціації [1]. До факторів ризику КРК належать дієта із збільшенням споживання продуктів тваринного походження, малорухливий спосіб життя, що призводять до метаболічного синдрому, зловживання алкоголем, куріння, надмірне споживання червоного і/або обробленого м'яса, кукурудзяного сиропу з високим вмістом фруктози, стрес, антибіотики, синтетичні харчові барвники, глутамат натрію, діоксид титану, тоді як добавки кальцію та достатнє споживання цільного зерна, клітковини й молочних продуктів знижують цей ризик [2-5]. Колоректальний рак (C18-C20), за оцінками International Agency for Research on Cancer, на 2020 рік мав понад 1,88 мільйона нових випадків (colon (C18), rectum (C19-C20)) і 915 880 смертей, що посіло для чоловіків 3 місце за показником захворюваності і 2 місце за показником смертності, а для жінок 3 місце за обома показниками серед усіх онкологічних захворювань [1]. Така ж сама тенденція спостерігається і для України [6].

Для практичних цілей КРК поділяються на три групи за локалізацією: карциноми правого або проксимального відділу товстої кишки (включаючи рак сліпої кишки, висхідної кишки та поперечної ободової кишки), лівобічні КРК (розташовані в будь-якому місці від селезінкового вигину до сигмоподібної кишки) і карциноми прямої кишки. Більшість КРК є лівосторонніми або ректальними. Спостерігається відносне зниження частоти лівосторонніх КРК, ймовірно, через збільшення застосування ендоскопії, аналіз фекалій на приховану кров також виявився більш чутливим до лівосторонніх КРК [7-10].

Розвиток КРК демонструє складний патогенез через порушення кишкового слизового бар'єру. Вважається, що келихоподібні клітини виділяють муцин, який утворює бар'єр слизової оболонки та підтримує цілісність кишечника. У тонкій і товстій кишці основним експресується муцин 2 типу (MUC-2), і порушення його продукції пов'язують з різними запальними захворюваннями і карциномами. А саме, слиз товстої кишки має два шари: внутрішній шар слизу, що прикріплений до поверхні епітелію, є компактным і позбавленим бактерій, на відміну від нього зовнішній шар слизу вільний і рідкий завдяки дії ендогенних протеаз, що дозволяє потрапляти туди кишковим бактеріям. Таким чином, внутрішній слизовий шар непроникний для бактерій і забезпечує захисний бар'єр для епітелію товстої кишки. Зниження експресії муцину 2 усуває цей захисний слизовий бар'єр, створюючи умови, в яких бактерії активують запальну реакцію при

контакті з епітелієм. Хронічне запалення призводить до пошкодження клітин, які перетворюють запалений епітелій у дисплазію низького ступеня, дисплазію високого ступеня і далі у КРК. Також, в літературі підкреслюють важливість дослідження MUC-2 в окремих гістологічних типах КРК, які мають різний перебіг і прогноз для виживання пацієнтів [11-12].

Метою дослідження було оцінити прогностичну значущість експресії кишкового муцину MUC-2 в залежності від клініко-морфологічних характеристик та проліферативної активності колоректальних карцином.

Матеріали та методи

В роботі досліджено клініко-анатомічний матеріал КРК 37 пацієнтів (15 жінок і 22 чоловіків), що був отриманий під час операцій (правобічна геміколектомія, резекція сигмоподібної кишки, операція Гартмана, резекція ободової кишки, резекція клубової кишки); всі вони проходили лікування в 2 хірургічному відділенні Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова м. Дніпра в період з 2019 по 2021 рр. Вік пацієнтів коливався в діапазоні 27 – 82 років, середній вік склав $61,43 \pm 14,90$ років.

За гістологічною будовою всі спостереження були представлені колоректальною карциномою (КРК) помірного (31 випадок) та низького (6 випадків) ступеня диференціювання. Гістопатологічні підтипи включали: аденокарциному (АК) NOS 19 випадків, зубчасту АК 7 випадків, мікропапілярну АК 3 випадки, медулярну АК 3 випадки, муцинозна АК 2 випадки, перстнеподібноклітинна АК 2 випадки та 1 АК типу like-adenoma.

Із них з локалізацією у висхідній частині ободової кишки 5 випадків, у печінковому куті 9 випадків, у поперечно-ободовій кишці 6 випадків, у селезінковому куті 1 випадок, у ректосигмоїдному сполученні 5 випадків, у сигмоподібній кишці 10 випадків та у прямій кишці 1 випадок. Таким чином всі спостереження КРК розділились на правобічні КРК (20 випадків) і лівобічні КРК – 17 спостережень. Також весь матеріал був розподілений на дві групи в залежності від наявності метастазів: без метастазів 30 КРК, та з метастазами – 7 спостережень (6 – у лімфатичних вузлах черевної порожнини і 1 – в печінці).

Морфологічний метод дослідження. Зразки пухлин КРК фіксованих у формаліні і залиті парафіном були взяті з архіву КЗ «Дніпровського обласного патологоанатомічного бюро». Парафінові зрізи 4-5мкм були отримані на мікромомі Microm HM-340 і забарвлених за стандартною методикою гематоксиліном й еозином (Г-Е). Два патологоанатома незалежно один від одного перевіряли скельця на точність діагнозу та наявність артефактів. Мікроскопія проводилась за

допомогою світлового мікроскопу ZEISS "Primo Star" (об'єктиви $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$)

Імуногістохімічний метод дослідження. Парафінові зрізи наносили на адгезивні предметні скельця SuperFrost Plus. Після депарафінації, регідратації, температурного демаскування антигенів та пригнічення активності ендогенної пероксидази, проводили інкубацію зрізів з первинними антитілами у вологих камерах при температурі 23 – 25°C на протязі 30 хвилин. Використовувалися первинні моноклональні антитіла до Ki-67 (sp6, 1:250), MUC2 (sp1, RTU) та система візуалізації UltraVision Quanto, LabVision) у вологих камерах біля 30 хвилин при кімнатній температурі. Для ідентифікації реакції наносився розчин хромогену 3-діамінобензидин тетрахлориду (ДАБ) (Quanto, LabVision) під контролем мікроскопу протягом від 20 секунд до 3 хвилин, з проявом у вигляді коричневого забарвлення, далі додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра протягом 1-3 хвилини. Наступна дегідратація і включення у бальзам здійснювалися згідно розповсюдженим методикам.

Для цифрової морфометрії використовувалась камера мікроскопу Zeiss Primo Star - AxioCam ERC 5s з ліцензованим програмним забезпеченням ZEN 2 blue edition. Сфотографовані поля зору були збережені в форматі .jpg і оброблені в платформи Fіjі з визначенням інтенсивності забарвлення MUC-2 завдяки вбудованій гіс-

тограмі, та розрахунком відсотків Ki-67-позитивних інтрануклерних реакцій плагіном ImmunoRatio [13-15].

За рекомендаціями Melling N. із співавт. (2016) для статистичного аналізу результати фарбування маркером Ki-67 були розподілені на три групи (слабка, помірна, висока) за відсотком Ki-67-позитивних пухлинних клітин: низький Ki-67: 0%-10%; помірний Ki-67: з 10% до 25%; висока Ki-67: 25% і більше [8].

Статистичний аналіз даних проводили в програмному середовищі R version 3.4.1 (2017-06-30) -- "Single Candle" Copyright (C) 2017; The R Foundation for Statistical Computing Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit), що поширюється безкоштовно за ліцензією GNU General Public License.

У випадку відмінності розподілу від нормального, для перевірки відмінності середніх значень використовувався непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Для вибірок з нормальним розподілом, для порівняння середніх значень використовували t-критерій Стюдента. Встановлення достовірності міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом проводилось за допомогою точного тесту Фішера. Для всіх критеріїв відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$. Дані в таблицях представлені як $M \pm SD$ (середнє значення \pm стандартне відхилення).

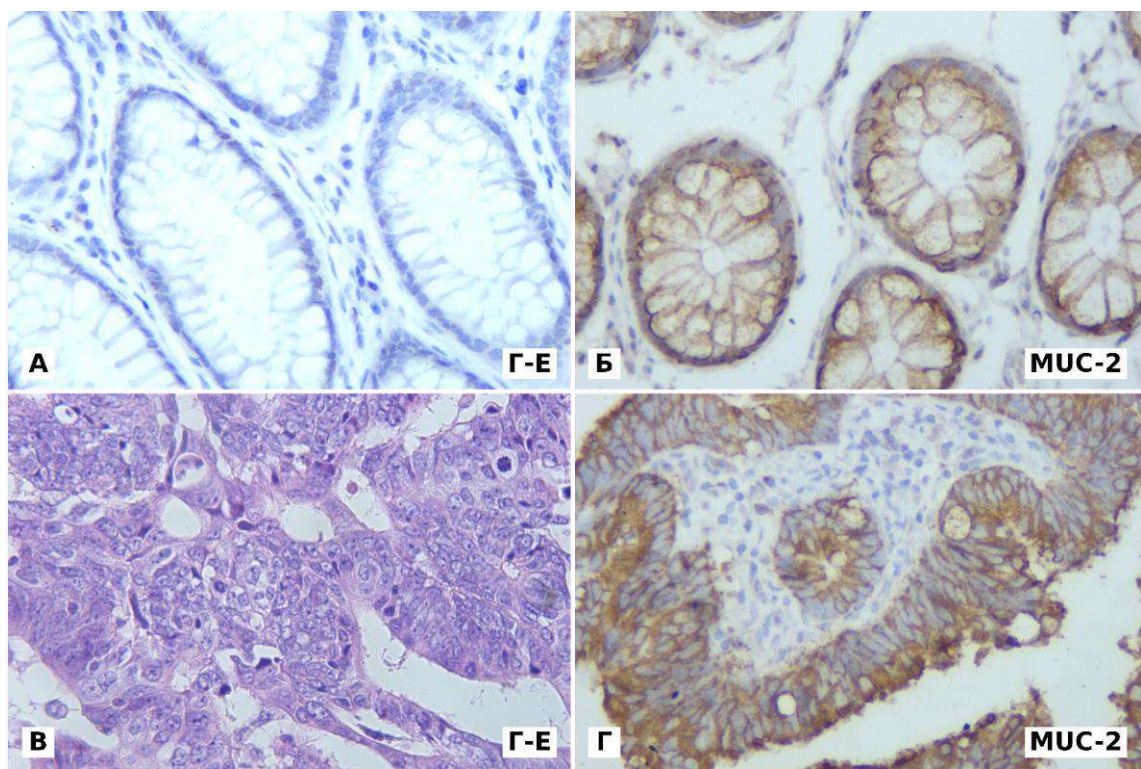


Рис. 1. А-Б. Внутрішній контроль (слизова товстої кишки без пухлинного росту). А. Г-Е ($\times 400$). Б. Мембранна дифузна експресія MUC-2, ІГХ з гематоксиліном Майєра ($\times 400$). В-Г. Аденокарцинома NOS печінкового кута. В. Г-Е ($\times 400$). Г. Мембранна дифузна експресія MUC-2, ІГХ з гематоксиліном Майєра ($\times 400$).

Результати та їх обговорення

Дослідження особливостей експресії маркеру MUC-2 виявило типовий варіант експресії: (1) мембранний дифузний, подібний до нормальної експресії в тканині внутрішнього контролю (рис.

1) та (2) мембранний фокальний (рис. 2 А, Б) з частковою втратою; а також більш рідкий – аберантний варіант експресії – (3) цитоплазматичний з dot-like нуклеарним компонентом (рис. 2 В, Г).

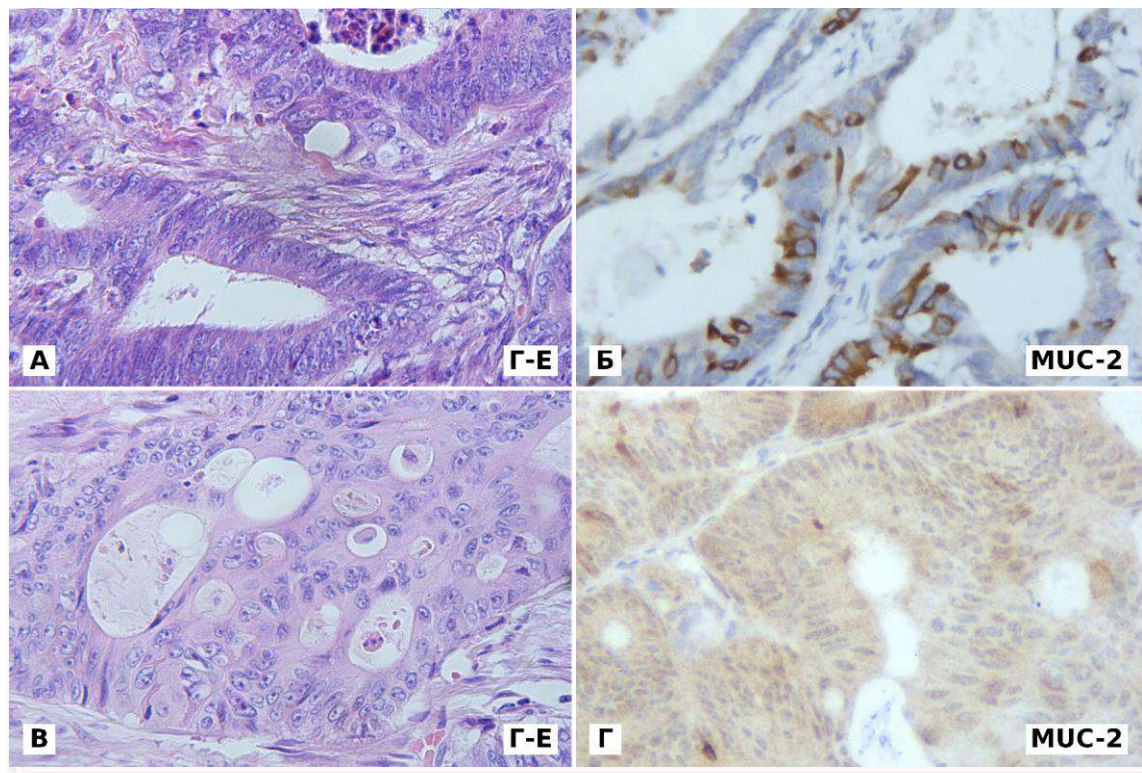


Рис. 2. А-Б. Зубчаста аденокарцинома поперечно-ободової кишки. А. Г-Е ($\times 400$). Б. Мембранна фокальна експресія MUC-2, ІГХ з гематоксиліном Майєра ($\times 400$). В-Г. Аденокарцинома NOS сигмоподібної кишки. В. Г-Е ($\times 400$). Г. Цитоплазматична dot-like експресія MUC-2, ІГХ з гематоксиліном Майєра ($\times 400$).

Мембранний дифузний тип експресії маркеру MUC-2, як у внутрішньому контролі, вважали збереженням експресії, інші варіанти розцінювали як втрату. Треба також відзначити, що гістологічні типи КРК, що характеризувались наявністю позаклітинного муцину, такі як перстеноподібноклітинні карциноми та муцинозні карциноми, демонстрували експресію MUC-2 дуже високої інтенсивності, здебільшого мембранну дифузну, але інколи із цитоплазматичним компонентом (рис. 3).

Окрім локалізації експресії MUC-2, важливою характеристикою ми вважали інтенсивність забарвлення, що була оцінена напівкількісним методом в балах яскравості. Для відокремлення саме коричневого забарвлення DAB від синього гематоксиліну Майєра забарвлені ІГХ методом з маркером MUC-2 в платформи Fijі ми спочатку використовували процедуру Colour Deconvolution, а вже потім інтенсивність DAB-забарвлення оцінювали завдяки вбудованій гістограмі (рис. 4).

Рівень проліферації в КРК за маркером Ki-67 був розрахований плагіном *ImmunoRatio* в

платформа Fijі. Розподіл варіантів та значень середньої інтенсивності експресії MUC-2 за клініко-морфологічними характеристиками КРК та Ki-67 були занесені в таблицю 1.

Висновки

1. Середня інтенсивність забарвлення MUC-2 показала достовірну різницю в окремих гістологічних типах КРК (найтемніше забарвлення виявилось в муцинозній та перстеноподібноклітинній карциномах, найсвітліше – в мікропапілярній аденокарциномі, $p < 0,05$); а також в підгрупах з різним проліферативним потенціалом за Ki-67 (падіння рівня інтенсивності експресії MUC-2 супроводжувалось збільшенням індексу проліферації, $p < 0,05$).

2. Розподіл варіантів експресії MUC-2 – типова (мембранна дифузна або мембранна фокальна) або аберантна (цитоплазматична, цитоплазматично-ядерна dot like) показала достовірну різницю в групі за віком (із збільшенням віку, відносна кількість аберантних експресії MUC-2 збільшувалась, $p < 0,05$); а також в групі з G2 відносна кількість аберантних експресії MUC-2 була достовірно більшою, порівняно з G3 ($p < 0,05$).

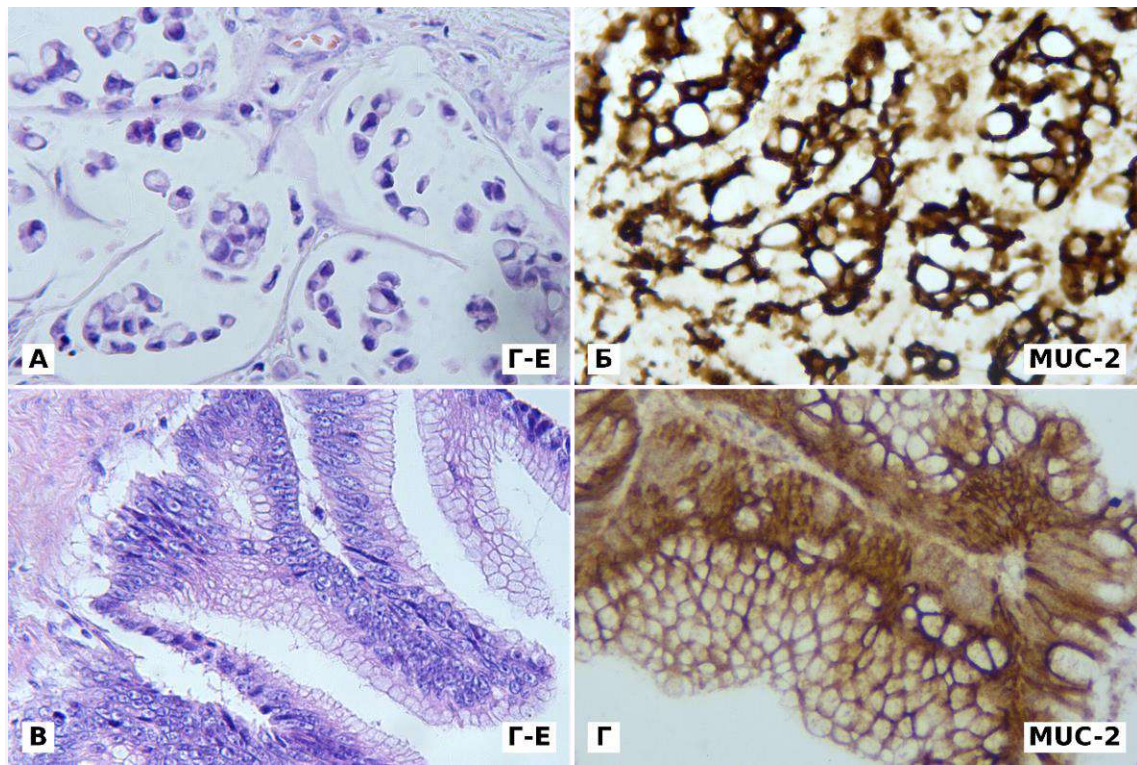


Рис. 3. А-Б. Перстено-подібноклітинна карцинома прямої кишки. А. Г-Е (×400). Б. Мембранна дифузна експресія MUC-2 високої інтенсивності, ІГХ з гематоксином Майєра (×400). В-Г. Муцинозна аденокарцинома ректосигми. В. Г-Е (×400). Г. Мембранна дифузна експресія MUC-2 високої інтенсивності з цитоплазматичним компонентом, ІГХ з гематоксином Майєра (×400).

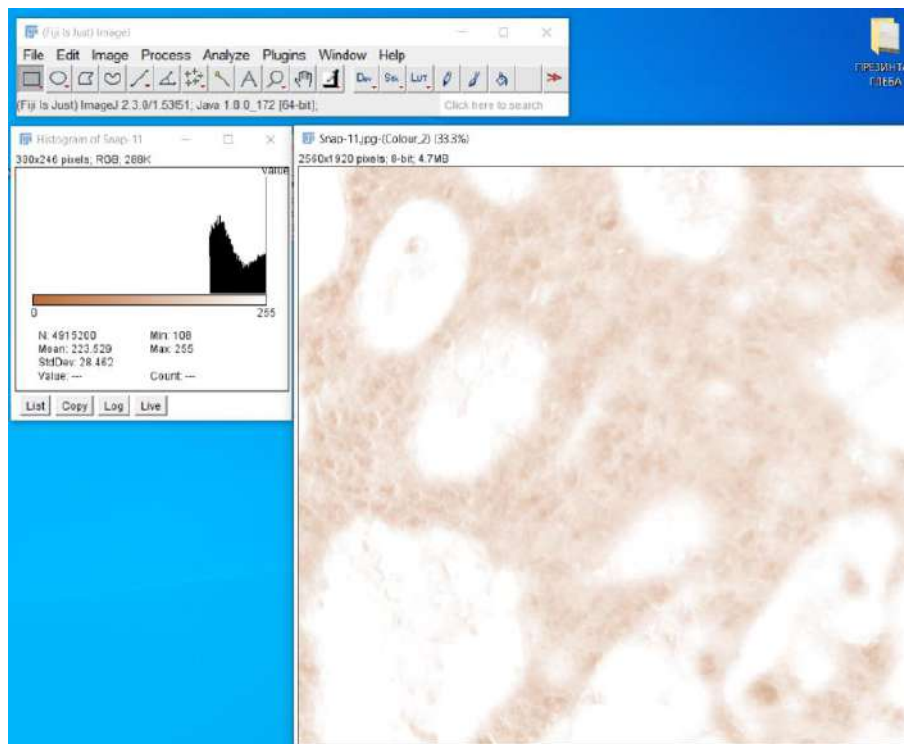


Рис. 4. Аналіз інтенсивності експресії маркера MUC-2 напівкількісним методом в балах яскравості: платформа Fiji має процедуру Colour Deconvolution для відокремлення структур забарвлених хромоном DAB: *Image>Color>Colour Deconvoluton>Vectors> H&DAB*; потім інтенсивність експресії оцінили за допомогою вбудованої гістограми *Analyze>Histogram*.

Розподіл варіантів та інтенсивності експресії MUC-2 за клініко-морфологічними характеристиками коло-ректальних карцином

Клініко-морфологічна характеристика КРК	n (%) n=37	Варіант експресії MUC-2		Середня інтенсивність забарвлення (M±SD)
		Типова (m-дифузна, m-фокальна)	Аберантна (c, c-n dot like)	
Чоловіки	22 (59,46)	16	6	215,21±20,62
Жінки	15 (40,54)	11	4	194,87±29,66
	p	p>0,05		p>0,05
Вік <49	8 (21,62)	6	2	214,87±24,13
50-75	23 (62,16)	17	6	205,51±27,06
>75	6 (16,22)	4	2	200,44±28,42
	p	p<0,05		p>0,05
Правобічні	20 (54,05)	14	6	210,77±26,13
Лівобічні	17 (45,95)	13	4	202,49±26,62
	p	p>0,05		p>0,05
АК NOS	19 (51,35)	13	6	214,38 ±23,90
Зубчаста АК	7 (18,91)	6	1	207,27 ±10,77
Мікропапілярна АК	3 (8,10)	2	1	218,25 ±32,98
Медулярна АК	3 (8,10)	1	2	213,85 ±23,53
Муцинозна АК Перст-неподіб. АК	2 (5,40)	2	0	155,86 ±5,58
АК like-аденома	2 (5,40)	2	0	163,73±5,77
	p	p*		p<0,05
G2	31 (83,78)	23	8	197,06±29,90
G3	6 (16,22)	4	2	208,88±25,67
	p	p<0,05		p>0,05
Без метастазів	30 (81,08)	20	10	208,15±27,96
З метастазами	7 (18,92)	7	0	201,89±18,50
	p	p*		p>0,05
Ki-67 <10 %	6 (16,22)	5	0	180,33±29,82
10-25 %	13 (35,13)	7	6	215,58±25,17
>25 %	18 (48,65)	14	4	204,61±20,31
	p	p*		p<0,05

Примітка. АК NOS – аденокарцинома неспецифікована, M±SD – середнє±стандартне відхилення, m-мембранна, c-цитоплазматична, n-нуклеарна (ядерна), p* - статистичний аналіз був неможливий через відсутність значень в деяких підгрупах.

3. Абсолютна відсутність аберантного варіанту експресії MUC-2 відмічалась в групі КРК з метастазами, порівняно з групою без метастазів, де їх виявилось 50,00% (10 з 20); в групі КРК з низьким індексом проліферації, порівняно з групами помірної та високої проліферації, де їх виявилось 46,15% (6 з 13) та 28,57% (4 з 14) відповідно; в окремих гістологічних типах КРК, а саме - муцинозній, перстнеподібно-клітинній та аденокарциномі типу like-аденома.

4. Найбільша кількість аберантних варіантів експресії MUC-2 відмічалась в таких гістоло-

гічних типах КРК, як медулярна карцинома 66,67% (2 з 3), мікропапілярна карцинома 33,33% (1 з 3) та аденокарцинома NOS 31,58% (6 з 19).

Перспективи подальших досліджень

Планується дослідити особливості експресії онкопротеїну p53 в залежності від клініко-морфологічних характеристик та проліферативної активності колоректальних карцином.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Scientific Reports. 2020;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.

2. Heather NM, Ward A, Jenab M, et al. Heterogeneity of Colorectal Cancer Risk Factors by Anatomical Subsite in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(7):1323-1331.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.030>.
3. Hofseth LJ, Hebert JR, Chanda A, et al. Early-onset colorectal cancer: initial clues and current views. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* volume. 2020;17:352-364. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0253-4>.
4. Graff RE, Möller S, Passarelli MN, et al. Familial Risk and Heritability of Colorectal Cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(8):1256-1264. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.12.041>.
5. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control*. 2013;24:1207-1222. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0201-5>.
6. Fedorenko ZP, Hulak LO, Mykhailovych YuY, et al. [Cancer in Ukraine, 2019-2020. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service]. *Bulletin of the National Chancery Register of Ukraine*. 2021;22. Ukrainian. http://www.ncru.inf.ua/publications/BUL_L_22/.
7. Zhang Q, Wu J, Bai X, Liang T. Evaluation of Intra-Tumoral Vasculature in Hepatocellular Carcinomas. *Front. Med*. 2020;7:584250. doi: 10.3389/fmed.2020.584250.
8. Melling N, Kowitz CM, Simon R, et al. High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2016;69:209-214. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202985>.
9. Poslavska OV, Shponka IC, Hrytsenko PO. [Characteristics of the colorectal phenotype of carcinomas of unknown primary localization]. *Journal of the Ukrainian Medical Stomatological Academy "Actual problems of pediatric medicine"*. 2018;18(3):111-115. Ukrainian.
10. Ma YL, Peng JY, Zhang P, et al. Immunohistochemical analysis revealed CD34 and Ki67 protein expression as significant prognostic factors in colorectal cancer. *Med Oncol*. 2010; 27:304-309. <https://doi.org/10.1007/s12032-009-9210-3>.
11. Gundamaraju R, Chong WC. Consequence of distinctive expression of MUC2 in colorectal cancers: How much is actually bad? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2021;1876(1):188579. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188579>.
12. Chao L, Didi Z, Libin Y, et al. Prognostic Value of MUC2 Expression in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018;2018:12. <https://doi.org/10.1155/2018/6986870>.
13. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nature Methods*. 2012;9(7):676-682. doi:10.1038/nmeth.2019.
14. Poslavska OV. [The methodology of using software for the analysis of digital photomicrographs based on the course of pathomorphology in order to improve the professional level of students and scientists]. *Morphology*. 2015;9(3):122-126. Ukrainian.
15. Poslavska OV. [Determining the linear dimensions and areas of individual morphological objects on photomicrographs using the ImageJ program. *Morphology*]. 2016;10(3):377-381. Ukrainian.

Хархаліс І.К., Шпонька І.С., Пославська О.В. Дослідження експресії кишкового муцину MUC-2 та маркеру проліферативної активності Ki-67 в колоректальних карциномах.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Колоректальні карциноми (КРК), за визначенням ВООЗ, це злоякісні епітеліальні пухлини, що походять із товстого кишечника, демонструючи залозисті або муцинозні ознаки диференціації. Розвиток КРК демонструє складний патогенез через порушення кишкового слизового бар'єру. Вважається, що келихоподібні клітини виділяють муцин, який утворює бар'єр слизової оболонки та підтримує цілісність кишечника. У тонкій і товстій кишці основним експресується муцин 2 типу (MUC-2), і порушення його продукції пов'язують з різними запальними захворюваннями і карциномами. Хронічне запалення призводить до пошкодження клітин, які перетворюють запалений епітелій у дисплазію низького ступеня, дисплазію високого ступеня і далі у КРК. Також, в літературі підкреслюють важливість дослідження MUC-2 в окремих гістологічних типах КРК, які мають різний перебіг і прогноз для виживання пацієнтів. **Метою** дослідження було оцінити прогностичну значущість експресії кишкового муцину MUC-2 в залежності від клініко-морфологічних характеристик та проліферативної активності колоректальних карцином. **Методи.** В роботі досліджено клініко-анатомічний матеріал КРК 37 пацієнтів (15 жінок і 22 чоловіків), що був отриманий під час операцій (правобічна геміколектомія, резекція сигмоподібної кишки, операція Гартмана, резекція поперечно-ободової кишки, резекція клубової кишки); всі вони проходили лікування в 2 хірургічному відділенні Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова м. Дніпра в період з 2019 по 2021 рр. Вік пацієнтів коливався в діапазоні 27 – 82 років, середній вік склав 61,43±14,90 років. Для імуногістохімічного дослідження використовувалися первинні

моноклональні антитіла до Ki-67 (sp6, 1:250), MUC2 (sp1, RTU) та система візуалізації UltraVision Quanto, LabVision). Сфотографовані поля зору були оброблені в платформи Fiji з визначенням інтенсивності забарвлення MUC-2 завдяки процедурі Colour Deconvolution та розрахунком відсотків Ki-67-позитивних інтрануклеарних реакцій плагіном ImmunoRatio. **Результати.** Середня інтенсивність забарвлення MUC-2 показала достовірну різницю в окремих гістологічних типах КРК (найтемніше забарвлення виявилось в муцинозній та перстнеподібно-клітинній карциномах, найсвітліше – в мікропапілярній аденокарциномі, $p < 0,05$); а також в підгрупах з різним проліферативним потенціалом за Ki-67 (падіння рівня інтенсивності експресії MUC-2 супроводжувалось збільшенням індексу проліферації, $p < 0,05$). Розподіл варіантів експресії MUC-2 – типова (мембранна дифузна або мембранна фокальна) або аберантна (цитоплазматична, цитоплазматично-ядерна dot like) показала достовірну різницю в групі за віком (із збільшенням віку, відносна кількість аберантних експресії MUC-2 збільшувалась, $p < 0,05$); а також в групі з G2 відносна кількість аберантних експресії MUC-2 була достовірно більшою, порівняно з G3 ($p < 0,05$). Абсолютна відсутність аберантного варіанту експресії MUC-2 відмічалась в групі КРК з метастазами, порівняно з групою без метастазів, де їх виявилось 50,00% (10 з 20); в групі КРК з низьким індексом проліферації, порівняно з групами помірної та високої проліферації, де їх виявилось 46,15% (6 з 13) та 28,57% (4 з 14) відповідно; в окремих гістологічних типах КРК, а саме - муцинозній, перстнеподібно-клітинній та аденокарциномі типу like-аденома. Найбільша кількість аберантних варіантів експресії MUC-2 відмічалась в таких гістологічних типах КРК, як медулярна карцинома 66,67% (2 з 3), мікропапілярна карцинома 33,33% (1 з 3) та аденокарцинома NOS 31,58% (6 з 19).

Ключові слова: колоректальна карцинома, цифрова морфометрія, MUC-2, Ki-67.

Д.А. Хасхачих
В.О. Потапов
О.В. Пославська

Дніпровський державний
медичний університет,
Дніпро, Україна




Надійшла: 18.09.2022

Прийнята: 15.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.118-126>

УДК 616007.61:618.14:615.357:577.171.6:612.63.03

МОЛЕКУЛЯРНІ КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНИХ ФОРМ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ БЕЗ АТИПІЇ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Khaskhachykh D.A. , Potapov V.O. , Poslavskaya O.V.  Molecular criteria for the diagnosis of hormone-resistant forms of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Introduction. Endometrial hyperplasia is a fairly widespread disease of the female reproductive sphere and occupies one of the leading places among the proliferative processes of the endometrium. In most cases, this pathology occurs in women of reproductive age and has a benign course. One of the main factors that unite all these factors is the excessive influence of estrogens, with the lost protection of progesterone on the endometrium. **Aim.** To investigate the molecular factors that can influence on the decrease in the sensitivity of endometrial tissue to the action of progesterone for the differential diagnosis of hormone-resistant forms of endometrial hyperplasia. **Methods.** The study was conducted in the department of obstetrics and gynecology on the basis of the perinatal center of the Dnipro Clinical Hospital in 2017-2019 in 25 women of reproductive age (25-46 years) with abnormal uterine bleeding in scrapings, in which endometrial hyperplasia without atypia was confirmed by morphological method. Samples of endometrial hyperplasia without atypia, fixed in formalin and embedded in paraffin, were taken from the archives of the " Dnipro Clinical Hospital 9". Microscopy was carried out using a ZEISS "Primo Star" light microscope with a Zeiss Primo Star - Axiocam ERC 5s camera and the use of licensed ZEN 2 blue edition software. Primary monoclonal antibodies against ER (sp1, RTU), PgR (YR85, 1:200), E-cadherin (EP700Y, RTU), b-catenin (E247, RTU) and the UltraVision Quanto imaging system (LabVision) were used for immunohistochemical examination. **Results.** A change in the PR-A:PR-B ratio that affects the sensitivity of endometrial hyperplasia to conventional hormone therapy in women of reproductive age was investigated. Micronized progesterone was used for treatment at a dose of 200 mg per day for 3 months. A control study of an endometrial biopsy after 3 months of therapy showed that 74% had a histological normalization of the ratio of the stromal and epithelial components, and 18.7% were diagnosed with simple atypical hyperplasia of the endometrium. 7.3% of women were diagnosed with complex atypical hyperplasia of the endometrium. Before treatment, there was low expression of PR-A in endometrial glands ($P = 0.013$) and stroma ($P < 0.001$) and high expression of PR-B in endometrial glands ($P = 0.001$) in endometrial biopsy. Thus, the study showed that in women with resistance to progesterone therapy in 86.4% of cases, E-cadherin expression was absent, and in 13.6% it was reduced. In progestin-positive women, E-cadherin expression was weak in 49.2% of cases, moderate in 34.4%, and negative in 16.4%, indicating a relationship between PgR and E-cadherin expression. Also, in women with endometrial hyperplasia without atypia with no effect from the use of progestins, the membrane-cytoplasmic expression of b-catenin reached 80% of cases, which can be interpreted as a fairly sensitive marker of the progression of non-atypical endometrial hyperplasia into an atypical form. **Conclusion.** The study showed that the use of progestins for the treatment of endometrial hyperplasia without atypia in women may be ineffective in cases where there is a low expression of progesterone receptors in the glandular epithelium, therefore their use is not appropriate and other therapy should be chosen depending on age and reproductive function. Given the small percentage of transformation of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age into atypical forms and endometrial cancer (~1%), it is best to focus the efforts of scientists and doctors on preventing relapses of the disease, which lead to the development of abnormal uterine bleeding, reduced fertility, and worsen the prognosis of disease progression.


Key words: endometrial hyperplasia, hormone resistance, immunohistochemistry.


Citation:

Khaskhachykh DA, Potapov VO, Poslavskaya OV. [Molecular criteria for the diagnosis of hormone-resistant forms of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age]. Morphologia. 2022;16(3):118-26. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.118-126>

 Khaskhachykh D.A. 0000-0001-5097-6667

 Potapov V.O. 0000-0001-7498-7416

 Poslavskaya O.V. 0000-0002-3133-8413

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) - це стан надмірної проліферації епітеліальних клітин і потовщення ендометрія, що зазвичай виникає в результаті хронічного впливу естрогенів без протидії, пов'язаної з дефіцитом прогестерону [1,2]. ГЕ доволі розповсюджене захворювання жіночої репродуктивної сфери й займає одне з провідних місць серед проліферативних процесів ендометрія [3]. В більшій частині випадків ця патологія зустрічається у жінок репродуктивного віку і має доброякісний характер плину. Проведений аналіз випадків прогресії ГЕ без атипії в рак ендометрія спостерігається менш ніж в 1 % випадків (відносний ризик 1,01–1,03 %) [4-6].

Фактори ризику, пов'язані з розвитком ГЕ є різноманітними. Доволі часто спостерігається комбінація факторів, які проявляють себе як безпосередня причина і стають промоторами розвитку патологічного процесу [7,8]. До них відносяться:

1. Вік;
2. Відсутність пологів;
3. Ожиріння;
4. Генетичні поломки;
5. Цукровий діабет;
6. Ановуляторні цикли – синдром полікістозних яєчників, перименопауза;
7. Пухлини яєчників – гранульозоклітинні пухлини;
8. Замісна гормональна терапія – терапія лише естрогенами може призвести до гіперплазії ендометрія навіть у мінімальній дозі та протипоказана жінкам з маткою, наприклад, безрецептурні/трав'яні препарати можуть містити велику кількість естрогену [9];
9. Імуносупресія (реципієнти ниркового трансплантату) та інфекція також можуть бути залучені до розвитку гіперплазії ендометрія [10,11];
10. Спадковий не поліпозний колоректальний рак або синдром Лінча – у жінок із цим захворюванням значно підвищений ризик гіперплазії ендометрія [12,13].

Врахування цих факторів є необхідним для формування стратегії лікування жінок з ГЕ без атипії, особливо враховуючи бажання жінок до збереження фертильності. Одним з основних чинників, які об'єднують всі ці фактори, це надмірний вплив естрогенів, при втраченій протекції прогестерону на ендометрій.

При нормальному плинні менструального циклу естрогени призводять до фізіологічної проліферації (регенерації) ендометрія після фази його десквамації. Гістологічно в цю фазу спостерігається згущення залоз, а співвідношення залоз та стромі становить менше ніж 50 %. Після овуляції у лютеїновій фазі в ендометрії виявляються секреторні зміни під дією прогестерону. У секреторній фазі нормальні ендометріальні залоз-

зи можуть виявляти такі особливості, як мінімальна згущеність та невелике збільшення співвідношення залоз до стромі. Попри ці особливості, залози ендометрія організовані, а клітини залоз не виявляють мітозів. Існує думка, що прогестерон зупиняє поділ стромальних клітин і призводить до їх диференціювання.

При ГЕ без атипії співвідношення залоз та стромі збільшується більш ніж на 50 %. Також може спостерігатися кістозна дилатація з рідкісними випинаннями та мітозами. Гістологічно у залозах може спостерігатися легка згущеність, проте клітинної атипії немає.

При ГЕ з атипією співвідношення залоз та стромі збільшується ще більше. Спостерігається дезорганізація залоз з розширенням просвіту, мітозами та ядерною атипією. Відмінність між злоскісною та доброякісною проліферацією клітин залоз досить тонка. У цьому стані маркери атипової гіперплазії, такі як крибриформний та лабіринтний малюнок з розташованими «спинка до спинки» залозами, часто допомагають патоморфологам поставити діагноз ГЕ з атипією [14].

Прогестерон є одним з ключових стероїдних гормонів у комплексній регуляції жіночих репродуктивних функцій, що значною мірою контролюються в багатьох органах, таких як матка, яєчники, молочна залоза та головний мозок [15]. Високі рівні прогестерону виробляються жовтим тілом та плацентою, що необхідно для підтримки успішної вагітності. Крім вагітності, більшість жіночих репродуктивних процесів також контролюються прогестероном, включаючи дозрівання ооцитів, овуляцію, менструацію, полегшення імплантації та децидуалізації, зростання матки, придушення скорочення міометрія, розвиток молочної залози, регуляцію вироблення молока та сексуальну поведінку [16]. Дія прогестерону опосередкована рецепторами прогестерону (PGR). PGR складається в основному з двох ядерних ізоформ (PRA та PRB), які мають різні патерни експресії та функціональні профілі [17]. Один ген із незалежно регульованими промоторами відповідає за кодування PRA та PRB, виробляючи аналогічні білки з PRB, що мають додаткові 164 амінокислоти на N-кінці [18]. Характеристика мутацій PRA чи PRB у самок мишей свідчить про те, що PRA переважно регулює функції PGR матки, тоді як PRB важливий у розвиток молочних залоз [19,20]. У той час як прогестерон та його активація підпорядкованих механізмів опосередковані PGR, дії прогестерону тісно інтегровані з естрогеном та його сигналами у відповідь [14,21-23].

Ендометрій, слизова оболонка матки, є однією з найдинамічніших тканин у дорослих. Ендометрій піддається постійному циклу ремоделювання, включаючи відторгнення, проліферацію шарів, що регенерують, і диференціюван-

ня під час менструації. Ці процеси в основному знаходяться під контролем стероїдних гормонів яєчників, естрогену та прогестерону. В ендометрії людини естроген стимулює відновлення тканин та проліферацію епітелію під час проліферативної фази, а естроген та прогестерон сприяють потовщенню ендометрія після овуляції. Підвищені концентрації прогестерону зрештою пригнічують дію естрогенів, викликаючи децидуалізацію під час секреторної фази [24,25]. Протягом репродуктивного періоду у жінок, які охоплюють кілька десятиліть, шари ендометрія багаторазово відновлюються, проліферують, а потім відторгаються. Всі ці послідовні зміни відбуваються з однією ціллю - підтримки активної репродуктивної функції. Однак втрата гормонального балансу, порушення гормонозалежних сигнальних механізмів та/або аберантне запалення викликають нечутливість до гормонів, залежність/домінування естрогену та резистентність до прогестерону. Зниження клітинної чутливості до прогестерону та/або нездатність активувати PGR призводить до порушення імплантації та розвитку гінекологічних захворювань [26-29]. Ґрунтуючись на жорстко регульованих функціях естрогену та прогестерону в ендометрії, контроль рівнів естрогену та прогестерону за допомогою гормональної терапії був основною стратегією управління фізіологією ендометрія та менструацією. Ендометрій доволі чутливий до сигналів навколишнього середовища (включаючи вплив, що викликає порушення ендокринної системи), запальних сигналів та інших невідомих факторів, які змінюють та порушують регуляцію гормональних клітинних функцій ендометрія. Це призводить до змін експресії підпорядкованих генів та епігенетичних міток, які ще більше ускладнюють регуляцію тканини ендометрія, створюючи не чутливі до гормонів середовище [30-33]. Пошук цих чинників є важливою задачею дослідників.

Останні роки дослідження показали, що не менш активну роль в реалізації ефектів естрадіолу і прогестерону відіграють паракринні фактори – специфічні білки, які є факторами стимуляції і приборкання росту ендометрія, а також міжклітинної взаємодії. Дуже цікавими для дослідження є такі білки, як E-кадгерін і b-катенін. Вони забезпечують здатність клітин до міжклітинної взаємодії (адгезії), і їх зміни можуть вказувати на ризик сепарації клітин – роз'єднання та випадіння з групи собі подібних, що притаманно злоякісним пухлинам. Дослідження впливу таких факторів може дати додаткові дані для розуміння патогенезу розвитку зниження чутливості ендометріальної тканини до дії прогестерону, шляхів лікування і профілактики її онкологічного перетворення [37].

Мета

Дослідити молекулярні фактори, які можуть

мати вплив на зниження чутливості ендометріальної тканини до дії прогестерону для диференціальної діагностики гормонорезистентних форм гіперплазії ендометрія.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося в гінекологічному відділенні на базі перинатального центру міської клінічної лікарні м. Дніпро в 2017-2019 рр. Дослідження погоджено на засіданні комісії з біоетики Дніпровського державного медичного університету №1 від 16.01.17 р. Всі жінки, що брали участь в спостереженні отримали необхідну інформацію о цілях і можливих наслідках дослідження та дали письмову поінформовану згоду.

Проспективне дослідження було проведено у 25 пацієток репродуктивного віку (25-46 років) з аномальними матковими кровотечами (АМК) в зішкрібах, в яких морфологічним методом була виявлена ГЕ без атипії. Матеріал для морфологічного та імуногістохімічного дослідження отримували шляхом вишкрібання порожнини матки. Всі жінки отримувала терапію шляхом призначення мікронізованого прогестерону в сублінгвальній формі в дозі 50 мг двічі на добу в безперервному режимі упродовж 6 місяців.

Ефективність терапії оцінювали за морфологічним критерієм через 6 місяців, шляхом проведення офісної гістоскопії з біопсією ендометрія. Задовільним результатом лікування вважався, якщо спостерігалось відновлення фізіологічної трофіки ендометрія, відсутність рецидивів та прогресування гіперпластичного процесу. Критеріями для включення в імуногістохімічне і морфометричне дослідження були: наявність в зішкрібі з порожнини матки під час гістологічного дослідження ендометрію з явищами простої або комплексної гіперплазії без атипії при достатній кількості матеріалу в зішкрібі.

Морфологічний метод дослідження. Зразки ГЕ фіксованих у формаліні і залиті парафіном були взяті з архіву КЗ «Дніпровська клінічна лікарня №9». Парафінові зрізи 4-5мм були отримані на мікромомі Microm HM-340 і забарвлених за стандартною методикою гематоксиліном й еозином. Мікроскопія проводилась за допомогою світлового мікроскопу ZEISS "Primo Star" (об'єктиви $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$). Для отримання мікрофотографій використовувалась камера мікроскопу Zeiss Primo Star - AxioCam ERC 5s з ліцензованим програмним забезпеченням ZEN 2 blue edition.

Імуногістохімічний метод дослідження. Парафінові зрізи наносили на адгезивні предметні скельця SuperFrost Plus. Після депарафінізації, регідратації, температурного демаскування антигенів та пригнічення активності ендогенної пероксидази, проводили інкубацію зрізів з первин-

ними антитілами у вологих камерах. Для дослідження використовувались первинні моноклональні антитіла до ER (sp1, RTU), PgR (YR85, 1:200), E-cadherin (EP700Y, RTU), b-catenin (E247, RTU) та система візуалізації UltraVision Quanto (LabVision). Для ідентифікації реакції наносився розчин хромогену 3-діамінобензидин тетрахлориду (DAB) (LabVision) під контролем мікроскопа протягом від 20 секунд до 3 хвилин, з проявом у вигляді коричневого забарвлення, далі додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра протягом 1-3 хвилини. Наступна дегідратація і включення у бальзам здійснювалися згідно розповсюдженим методикам [36].

За рекомендаціями Antunes A. із співавтор. (2014) експресію ER та PR оцінювали в стромі та залозистому епітелії тканин ендометрія за допомогою напівкількісного методу ядерної реакції через аналіз відсотка забарвлених клітин, інтенсивності ядерного фарбування та остаточної оцінки. Підрахунок проводився у 100 клітинах різних полів зору під об'єктивом $\times 40$. Відсоток забарвлених клітин оцінювали візуально та класифікували наступним чином: ступінь 0, відсутність фарбування; ступінь 1, $<1\%$ фарбування; ступінь 2, $1-10\%$ фарбування; ступінь 3, $11-33\%$ забарвлення; 4 ступінь, $34-66\%$ забарвлення; і ступінь 5, $>66\%$ фарбування. Що стосується інтенсивності фарбування ядер, класифікували таким чином: ступінь 0, негативний; 1 ступінь, слабка реакція; 2 ступінь, реакція середнього ступеня; і 3 ступінь, інтенсивна реакція. Сума позитивності та інтенсивності призвела до кінцевої оцінки, яка коливалася від 0 до 8 [37].

За рекомендаціями Ahmed R. H. із співавтор. (2014) рівень експресії E-кадгерину та b-катеніну вимірювали за допомогою шкали, яка поєднує інтенсивність імунореакцій із відсотком позитивних клітин. Клітини, присутні в чотирьох полях високої потужності збільшення $\times 400$, підраховували та оцінювали в кожному випадку. Інтенсивність імунореакцій вказували як негативну, слабо позитивну, помірно позитивну або сильно позитивну. Ці чотири категорії були зважені як 0, 1, 3 і 10 відповідно. Кінцевий гістобал розраховували шляхом множення інтенсивності імунореакції на відсоток позитивних клітин. Остаточний бал коливався від 0, коли всі оцінені клітини були негативними, до 1000, коли всі оцінені клітини були сильно позитивними [38].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Office 365 A1 for faculty №1003BFFD8C8E8B0D. Використаний параметричний аналіз. Обчислювали значення середнього арифметичного (M) і середню помилку середнього арифметичного (m). Вірогідність розходжень оцінювали за допомогою t коефіцієнта Стьюдента. Для порівняння якісних ознак засто-

совувався критерій χ^2 (ксі-квадрат). Розходження вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$ (95 % рівень значущості).

Результати та їх обговорення

Прикладом того, як впливає зміна співвідношення PR-A:PR-B впливає на чутливість GE до традиційної гормональної терапії стало дослідження у жінок репродуктивного віку з GE без атипії. Для лікування використовували мікронізоавний прогестерон в дозі 200 мг на добу на протязі 3 міс. Контрольне дослідження біоптату ендометрія через 3 місяця терапії показало, що у 74% відбулася нормалізація співвідношення стромального і епітеліального компоненту, у 18,7% була діагностована проста неатипова гіперплазія ендометрія (ПНГЕ). У 7,3% жінок була діагностована комплексна неатипова гіперплазія ендометрія (КНГЕ). До призначення лікування спостерігалася низька експресія PR-A в залозах ендометрія ($P = 0,013$) і стромі ($P < 0,001$) та висока експресія PR-B в залозах ендометрія ($P = 0,001$) при біопсії ендометрія (рис. 1 а-с). Жінки зі співвідношенням PR-A:PR-B ≤ 1 до лікування мають більш високий ризик рецидиву (71%) у порівнянні з жінками зі співвідношенням PR-A:PR-B > 1 (19%; $P < 0,001$).

За результатами дослідження жінок з відсутністю ефекту від проведеної терапії, на відміну від жінок з ефективно проведеною терапією, спостерігалася зниження експресії рецепторів до прогестерону на 65%, що має статистично значущий зв'язок з рецидивом гіперплазії ендометрія (рис. 2 а-с).

Також доволі перспективним є дослідження маркерів міжклітинної взаємодії E-кадгерину і β -катеніну у жінок з GE без атипії (рис. 1 d-e, рис. 2 d-e). Так, проведене дослідження показало, що у жінок з резистентністю до терапії з застосуванням прогестерону в 86,4% випадків експресія E-кадгерину була відсутня, а в 13,6% знижена (рис. 2 d). У жінок, у яких був позитивний результат від застосування прогестинів експресія E-кадгерину була слабкою у 49,2 % випадків, у 34,4 % помірною і 16,4 % негативною, що вказує на зв'язок між PgR та експресією E-кадгерину (рис. 1 d). Також у жінок з GE без атипії з відсутністю ефекту від застосування прогестинів мембрано-цитоплазматична експресія b-катеніну досягала 80 % випадків, що можна інтерпретувати як доволі чутливий маркер прогресування неатипової GE в атипову форму (рис. 2 e).

Висновки

1. Застосування прогестинів для лікування гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку може бути неефективним у випадках, коли є низька експресія рецепторів прогестерону в залозистому епітелії, тому їх застосування не є доцільним і слід вибрати іншу терапію залежно від віку та репродуктивної функції.

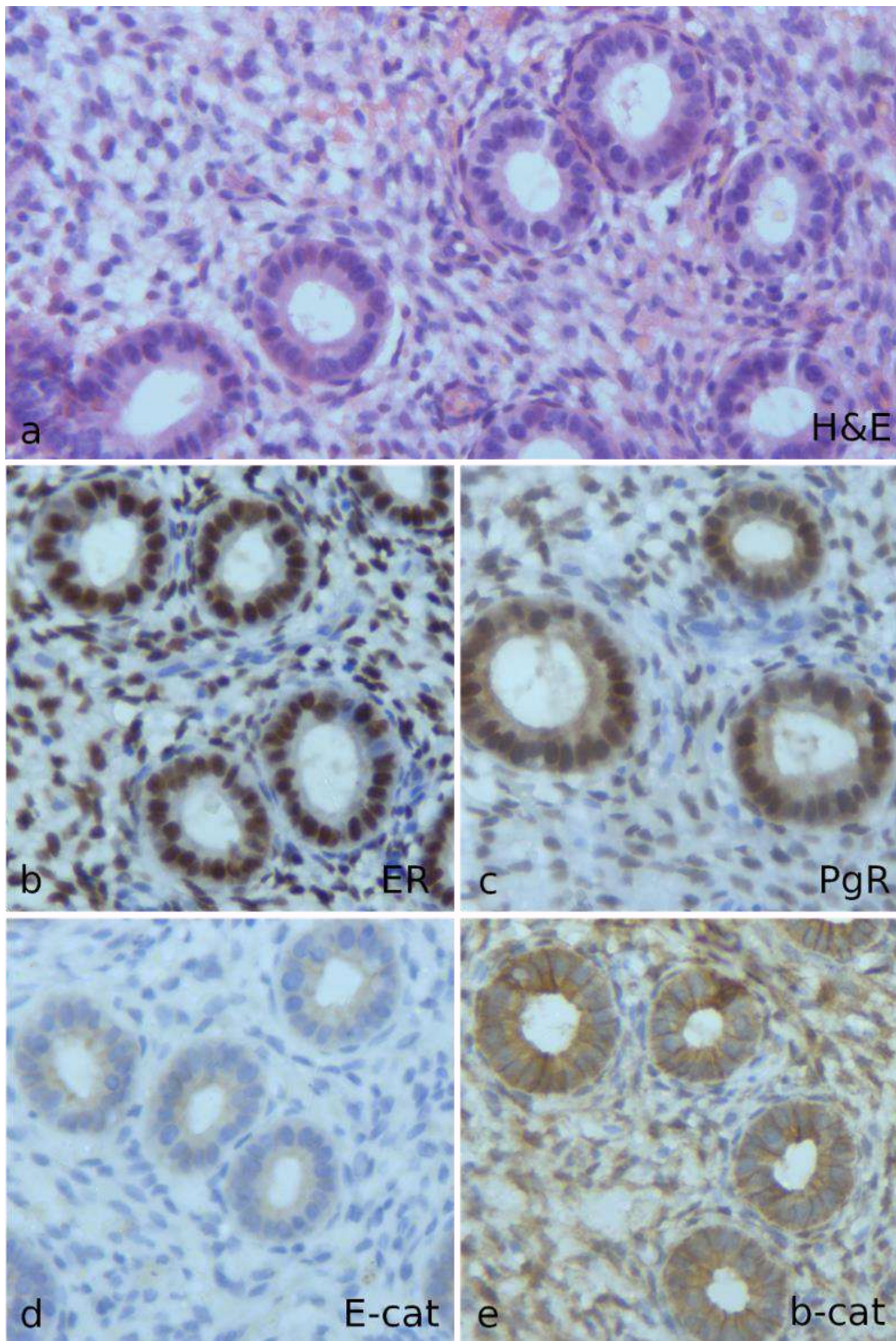


Рис. 1. Гіперплазія ендометрія без атипії. а. Забарвлення гематоксиліном і еозином ($\times 400$). б. Інтрануклеарна експресія рецепторів до естрогену (ER): в залозах $>66\%$ забарвлених ядер (ступінь 5) і дуже висока інтенсивність забарвлення (ступінь 3) сумарно 8; в стромі $34\text{--}66\%$ забарвлених клітин (ступінь 4) є ядра з помірною та високою інтенсивністю забарвлення (ступінь 3) сумарно 7. с. Інтрануклеарна експресія рецепторів до прогестерону (PgR): в залозах $>66\%$ забарвлених ядер (ступінь 5) і дуже висока інтенсивність забарвлення (ступінь 3) сумарно 8; в стромі $34\text{--}66\%$ забарвлених клітин (ступінь 4) і ядер з помірною інтенсивністю забарвлення більшість (ступінь 2) сумарно 6. д. Слабка позитивна мембранна експресія E-кадгерину (E-cad) в залозах, практично негативна стромальна експресія. е. Інтенсивна мембранна експресія b-катеніну (b-cat) в залозах і стромі ендометрія. б – е. ІГХ з гематоксиліном Майєра ($\times 400$).

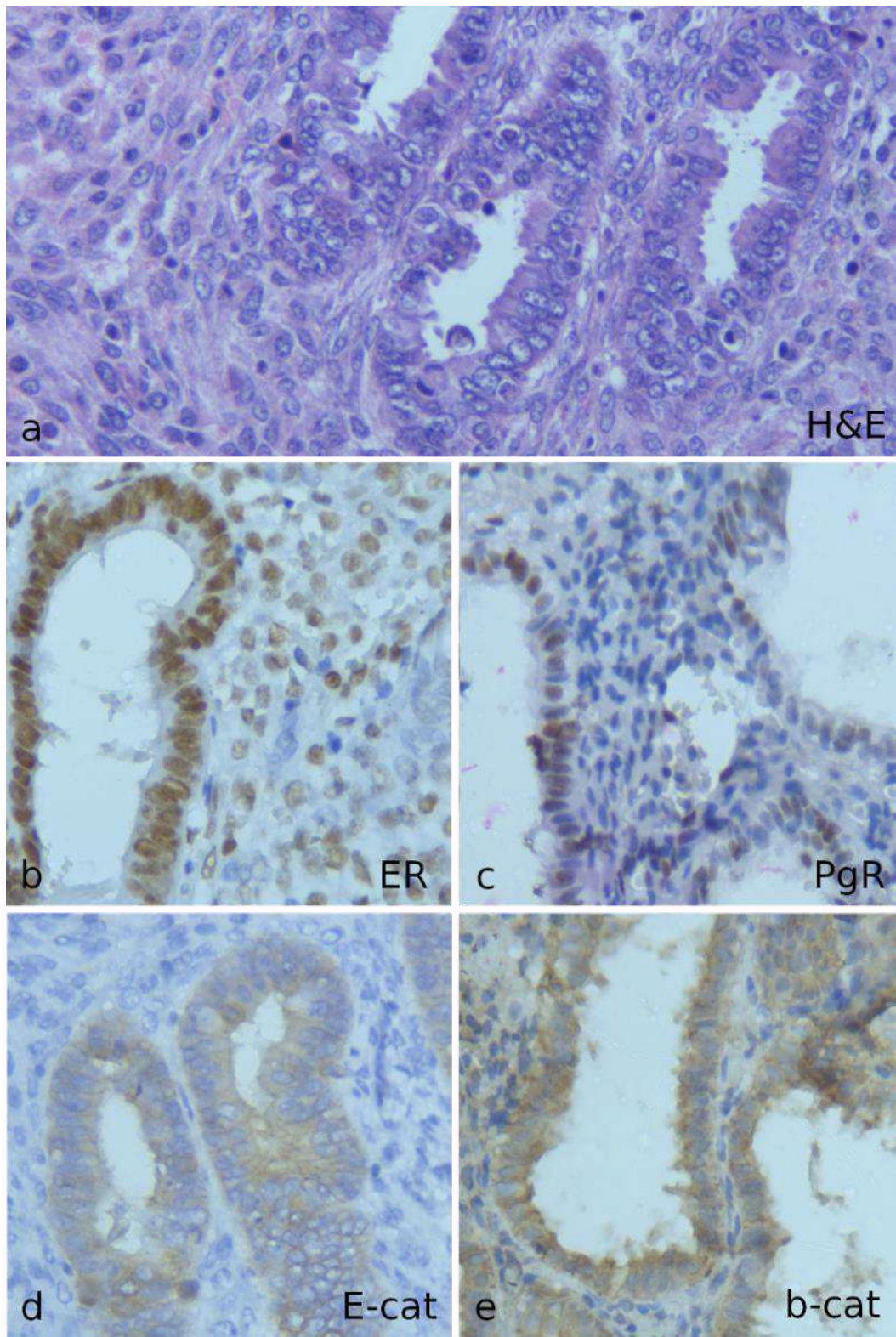


Рис. 2. Гіперплазія ендометрія без атипії з гормоногезистентністю. а. Забарвлення гематоксиліном і еозином ($\times 400$). б. Інтрануклеарна експресія рецепторів до естрогену (ER): в залозах $>66\%$ забарвлених ядер (ступінь 5) і дуже висока інтенсивність забарвлення (ступінь 3) сумарно 8; в стромі 34–66 % забарвлених клітин (ступінь 4) і ядер з помірною інтенсивністю забарвлення більшість (ступінь 2) сумарно 6. с. Інтрануклеарна експресія рецепторів до прогестерону (PgR): в залозах 11–33 % забарвлених ядер (ступінь 3) і ядер з помірною інтенсивністю забарвлення більшість (ступінь 2) сумарно 5; в стромі 1–10 % забарвлених клітин (ступінь 2), ядра з слабкою і помірною інтенсивністю забарвлення (ступінь 1-2) сумарно 3-4 (значне падіння експресії). д. Слабка позитивна мембранна експресія Е-кадгерину (E-cad) в залозах, негативна стромальна експресія. е. Інтенсивна мембрано-цитоплазматична експресія b-катеніну (b-cat) в залозах і стромі. б – е. ІГХ з гематоксиліном Майєра ($\times 400$).

2. Визначення експресії Е-кадгерину та в-катеніну в ендометрії жінок з гіперплазією ендометрія дає змогу прогнозувати негативний результат терапії з застосуванням прогестинів, бути маркером прогресування ГЕ.

3. Враховуючи невеликий відсоток трансформації гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку в атипові форми й рак ендометрія (~1%) зосередити зусилля вчених і лікарів на запобіганні рецидивів захворювання, що призводять до розвитку аномальних маткових кровотеч, зниженню фертильності й погіршують

прогноз прогресування захворювання.

Перспектива подальших досліджень

Подальше дослідження молекулярних механізмів резистентності гіперплазії ендометрію у жінок до терапії гестагенами допоможе розробити диференціальний підхід до її діагностики і терапії.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Kim JJ, Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer. *Semin. Reprod. Med.* 2010;28:81-90. DOI: 10.1055/s-0029-1242998.
2. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: A review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2004;59:368-378. DOI: 10.1097/00006254-200405000-00025.
3. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. *StatPearls.* 2021;1:5-10.
4. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai RJ. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2016;27(1):88-98. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
5. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017;23(2):232-254. DOI: 10.1093/humupd/dmw042.
6. Yang YF, Liao YY, Peng NF, Li LQ, Xie SR, Wang RB. Prediction of coexistent carcinomas risks by subjective EIN diagnosis and comparison with WHO classification in endometrial hyperplasias. *Pathol Res Pract.* 2012;208(12):708-712. DOI: 10.1016/j.prp.2012.08.009.
7. Parkash V, Fadare O, Tornos C, McCluggage WG. Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2015;126(4):897.
8. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol.* 2000;13(3):295-308.
9. Van der Meer AC, Hanna LS. Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the Management of Endometrial Hyperplasia. *Clin Obstet.* 2017;7(1):54-57.
10. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;15(8):4-21.
11. Kaminski P, Bobrowska K, Pietrzak B, Bablok L, Wielgos M. Gynecological issues after organ transplantation. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(6):852-856.
12. Bobrowska K, Kamiński P, Cyganek A, Pietrzak B, Jabiry-Zieniewicz Z, Durlak M, Paczek L. High rate of endometrial hyperplasia in renal transplanted women. *Transplant Proc.* 2006;38(1):177-179.
13. Niskakoski A, Pasanen A, Porkka N, Eldfors S, Lassus H, Renkonen-Sinisalo L, Kaur S, Mecklin JP, Bützow R, Peltomäki P. Converging endometrial and ovarian tumorigenesis in Lynch syndrome: Shared origin of synchronous carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2018;150(1):92-98.
14. Mills AM, Sloan EA, Thomas M, Modesitt SC, Stoler MH, Atkins KA, Moskaluk CA. Clinicopathologic Comparison of Lynch Syndrome-associated and "Lynch-like" Endometrial Carcinomas Identified on Universal Screening Using Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):155-165.
15. Graham J.D., Clarke C.L. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr. Rev.* 1997;18:502-519.
16. Lydon JP, DeMayo FJ, Funk CR, Mani SK, Hughes AR, Montgomery CA, Jr Shyamala G, Conneely OM, O'Malley BW. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. *Genes Dev.* 1995;9:2266-2278. DOI: 10.1101/gad.9.18.2266.
17. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum. Reprod. Update.* 2015;21:155-173. DOI: 10.1093/humupd/dmu056.
18. Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer H, Chambon P. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J.* 1990;9:1603-1614. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb08280.x.
19. Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ, Lydon JP, Conneely OM. Subgroup of reproduc-

- tive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science*. 2000;289:1751-1754. DOI: 10.1126/science.289.5485.1751.
20. Mulac-Jericevic B, Lydon JP, DeMayo FJ, Conneely OM. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003;100:9744-9749. DOI: 10.1073/pnas.1732707100.
21. DeMayo FJ, Zhao B, Takamoto N, Tsai SY. Mechanisms of action of estrogen and progesterone. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002;955:48-59. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02765.x.
22. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr. Rev.* 2013;34:130-162. DOI: 10.1210/er.2012-1043.
23. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:3822. DOI: 10.3390/ijms20153822.
24. Gellersen B, Brosens IA, Brosens JJ. Decidualization of the human endometrium: Mechanisms, functions, and clinical perspectives. *Semin. Reprod. Med.* 2007;25:445-453. DOI: 10.1055/s-2007-991042.
25. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr. Rev.* 2014;35:851-905. DOI: 10.1210/er.2014-1045.
26. Al-Sabbagh M, Lam EW, Brosens JJ. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol. Cell Endocrinol.* 2012;358:208-215. DOI: 10.1016/j.mce.2011.10.035.
27. McKinnon B, Mueller M, Montgomery G. Progesterone Resistance in Endometriosis: An Acquired Property? *Trends Endocrinol. Metab.* 2018;29:535-548. DOI: 10.1016/j.tem.2018.05.006.
28. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: Origins, consequences and interventions. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017;96:623-632. DOI: 10.1111/aogs.13156.
29. Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J. Biomed. Sci.* 2014;21:2. DOI: 10.1186/1423-0127-21-2.
30. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, Lessey BA, Giudice LC. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*. 2007;148:3814-3826. DOI: 10.1210/en.2006-1692.
31. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, Osteen K, Lessey BA, Giudice LC. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology*. 2003;144:2870-2881. DOI: 10.1210/en.2003-0043.
32. Houshdaran S, Nezhat CR, Vo KC, Zelenko Z, Irwin JC, Giudice LC. Aberrant Endometrial DNA Methylome and Associated Gene Expression in Women with Endometriosis. *Biol. Reprod.* 2016;95:93. DOI: 10.1095/biolreprod.116.140434.
33. Houshdaran S, Oke AB, Fung JC, Vo KC, Nezhat C, Giudice LC. Steroid hormones regulate genome-wide epigenetic programming and gene transcription in human endometrial cells with marked aberrancies in endometriosis. *PLoS Genet.* 2020;16:10-60. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008601.
34. Khaskhachikh DA, Potapov VO, Kukina GO, Gaponova OV, Penner KV, Reznichenko VV, Nechaev VV. [The value of progesterone receptor expression (pr-a and pr-b) as predictors of endometrial hyperplasia recurrence after progestin therapy. Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine]. 2020;2(46):71-75. Ukrainian.
35. Khaskhachykh D, Potapov V. Molecular mechanisms of the endometrial hyperplasia of the endometrial therapy on the basis of the study of receptor expression, cell markers of proliferation, differentiation and apoptosis of the endometrial cells in the hormone's dependent signal path O. *Grail of Science*. 2022;12-13:620-623. DOI: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.29.04.2022.109>
36. Harriet ER, Gutter KS, McGee J. Immunocytochemistry: electron microscopy. *Molecular clinical diagnostics*. 1999;1:558.
37. Antunes A, Vassallo J, Pinheiro A, Leao R, Pinto Neto AM, Costa-Paiva L. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients. *Oncol Lett.* 2014;7(6):1944-1950. DOI: 10.3892/ol.2014.2004
38. Ahmed RH, Ahme E, Muhammad MS. E-cadherin and CD10 expression in atypical hyperplastic and malignant endometrial lesions. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2014;26(4):211-217. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2014.08.002>.
39. Gromova OL, Potapov VO, Khaskhachikh DA, Kukina GO, Gaponova OV, Penner KV. [Receptor status of the endometrium in hyperplastic processes in premenopausal women. Neonatology, surgery and perinatal medicine]. 2021;1(39):33-38. Ukrainian. DOI: 10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.5

Хасхачих Д.А., Потапов В.О., Пославська О.В. Молекулярні критерії діагностики гормонорезистентних форм гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Гіперплазія ендометрія доволі розповсюджене захворювання жіночої репродуктивної сфери і займає одне з провідних місць серед проліферативних процесів ендометрія. В більшій частині випадків ця патологія зустрічається у жінок репродуктивного віку і має доброякісний характер плинності. Одним з основних чинників, які об'єднують всі ці фактори, це надмірний вплив естрогенів, при втраченій протекції прогестерону на ендометрій. **Мета.** Дослідити молекулярні фактори, які можуть мати вплив на зниження чутливості ендометріальної тканини до дії прогестерону для диференціальної діагностики гормонорезистентних форм гіперплазії ендометрія. **Методи.** Дослідження проводилося в гінекологічному відділенні на базі перинатального центру міської клінічної лікарні м. Дніпро в 2017-2019 рр. у 25 пацієнток репродуктивного віку (25-46 років) з аномальними матковими кровотечами в зішкрібах, в яких морфологічним методом була підтверджена гіперплазія ендометрія без атипії. Всі жінки отримували терапію шляхом призначення мікронізованого прогестерону в сублінгвальної формі в дозі 50 мг двічі на добу в безперервному режимі упродовж 6 місяців. Ефективність терапії оцінювали за морфологічним критерієм через 6 місяців, задовільним результатом лікування вважався, якщо спостерігалось відновлення фізіологічної трофіки ендометрія, відсутність рецидивів та прогресування гіперпластичного процесу. Зразки гіперплазії ендометрія без атипії фіксовані у формаліні і залиті парафіном були взяті з архіву КЗ «Дніпровська клінічна лікарня №9». Мікроскопія проводилась за допомогою світлового мікроскопу ZEISS "Primo Star" з камерою Zeiss Primo Star - AxioCam ERC 5s та використанням ліцензованого програмного забезпечення ZEN 2 blue edition. Для імуногістохімічного дослідження використовувались первинні моноклональні антитіла до ER (sp1, RTU), PgR (YR85, 1:200), E-cadherin (EP700Y, RTU), b-catenin (E247, RTU) та система візуалізації UltraVision Quanto (LabVision). **Результати.** Була досліджена зміна співвідношення PR-A:PR-B, яка впливає на чутливість гіперплазії ендометрія до традиційної гормональної терапії у жінок репродуктивного віку. Для лікування використовували мікронізований прогестерон в дозі 200 мг на добу на протязі 3 міс. Контрольне дослідження біоптату ендометрія через 3 місяця терапії показало, що у 74% відбулася гістологічна нормалізація стромального і епітеліального компоненту, у 18,7% була діагностована проста неатипова гіперплазія ендометрія. У 7,3% жінок була діагностована комплексна неатипова гіперплазія ендометрія. До призначення лікування спостерігалася низька експресія PR-A в залозах ендометрія ($P = 0,013$) і стромі ($P < 0,001$) та висока експресія PR-B в залозах ендометрія ($P = 0,001$) при біопсії ендометрія. Жінки зі співвідношенням PR-A:PR-B ≤ 1 до лікування мають більш високий ризик рецидиву (71%) у порівнянні з жінками зі співвідношенням PR-A:PR-B > 1 (19%; $P < 0,001$). За результатами дослідження жінок з відсутністю ефекту від проведеної терапії, на відміну від жінок з ефективною проведеною терапією, спостерігалось зниження експресії рецепторів до прогестерону на 65%, що має статистично значущий зв'язок з рецидивом гіперплазії ендометрія. Так, проведене дослідження показало, що у жінок з резистентністю до терапії з застосуванням прогестерону в 86,4% випадків експресія E-кадгерину була відсутня, а в 13,6% знижена. У жінок, у яких був позитивний результат від застосування прогестинів експресія E-кадгерину була слабкою у 49,2 % випадків, у 34,4 % помірною і 16,4 % негативною, що вказує на зв'язок між PgR та експресією E-кадгерину. Також у жінок з гіперплазією ендометрія без атипії з відсутністю ефекту від застосування прогестинів мембрано-цитоплазматична експресія b-катеніну досягала 80 % випадків, що можна інтерпретувати як доволі чутливий маркер прогресування неатипової гіперплазії ендометрія в атипову форму. **Висновки.** Проведене дослідження показало, що застосування прогестинів для лікування гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку може бути неефективним у випадках, коли є низька експресія рецепторів прогестерону в залозистому епітелії, тому їх застосування не є доцільним і слід вибрати іншу терапію залежно від віку та репродуктивної функції. Визначення експресії E-кадгерину та b-катеніну в ендометрії жінок з гіперплазією ендометрія дає змогу прогнозувати негативний результат терапії з застосуванням прогестинів, бути маркером прогресування гіперплазії ендометрія. Враховуючи невеликий відсоток трансформації гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку в атипові форми й рак ендометрія (~1%) найкраще зосередити зусилля вчених і лікарів на запобіганні рецидивів захворювання, що призводять до розвитку аномальних маткових кровотеч, зниженню фертильності й погіршують прогноз прогресування захворювання.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, гормонорезистентність, імуногістохімія.

І.В. Челпанова

Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького, Львів,
Україна

Надійшла: 22.09.2022

Прийнята: 16.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.127-132>

УДК 611.716.4-001.3-018.4-08

ДИНАМІКА СТРУКТУРНИХ ЗМІН У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ ЩЕЛЕПИ ПІСЛЯ НАНЕСЕННЯ КІСТКОРУЙНУЮЧОЇ ТРАВМИ

Chelpanova I.V.  Dynamics of structural changes in the bone tissue of the jaw after a bone-destructive trauma. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.


ABSTRACT. Background. Injuries of the jaws with a violation of the integrity of the bone tissue of various genesis are among the most frequent reasons for patients to visit the maxillofacial surgery clinic. Removal of teeth, including atypical, is also causes a violation of the integrity of the bone tissue of the alveolar part of the jaws, the restoration of which is a necessary condition for high-quality prosthetics and ensuring the functional capacity of the chewing apparatus. However, the changes that occur in the destroyed bone tissue and the patterns of their dynamics during the period of restoration of the integrity of the damaged bone area at the microstructural level remain insufficiently studied. The **purpose** of the work is to find out the features of the structural reconstruction of the bone tissue of the alveolar part of the rabbit lower jaw body within 15 days after the infliction of a bone-destructive injury. **Methods.** Research was done on 20 adult 6–7-month-old rabbits, having 2.5–3 kg weight, which were segregated into experimental (15 animals) and control (5 animals) groups. The animals of the experimental group were subjected to combined anesthesia bilaterally in the alveolar part of the lower jaw with a bone-destructive injury by breaking the integrity of the bone tissue with the help of a dental drill. Animals were taken out of the experiment after 1, 8 and 15 days. The structure of bone tissue was studied on histological slides stained by traditional method with hematoxylin and eosin. **Results.** It was established that within 15 days after inflicting traumatic bone injury, the bone tissue of the alveolar part of the lower jaw has pronounced changes, which are visualized at the microstructural level. One day after inflicting the trauma around the defect, architectonic violations and destruction of the osteon layer with homogenization of the bone plates were detected. In distant zones – disorganization and homogenization of osteon bone plates, the appearance of a large number of resorption lacunae. Eight days after the injury, the homogenization of the adjacent bone matrix and the appearance of resorption cavities were observed along the perimeter of the defect cavity. On the 15th day of the experiment, signs of deep disorganization of lamellar bone, remnants of resorption lacunae, and resorption cavities filled with tissue detritus and fibrin were observed in the area of the defect. **Conclusion.** The conducted studies indicate an acute reaction of the bone tissue of the jaw in response to an iatrogenic factor, which is a bone-destructive injury. At the beginning, this reaction manifested itself in the form of accumulation of disorganized bone structures, and later the mechanisms of lysis of irreversibly lost structures were activated, with the cleaning of the territory of future regeneration.


Key words: bone tissue, bone-destructive trauma, lower jaw, resorption, regeneration.

Citation:

Chelpanova I.V. [Dynamics of structural changes in the bone tissue of the jaw after a bone-destructive trauma]. Morphologia. 2022;16(3):127-32. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.127-132>

 Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X

 ilona.med75@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Травми щелеп з порушенням цілісності кісткової тканини різного генезу належать до найчастіших причин звертання пацієнтів в клініку щелепно-лицевої хірургії [1-5]. Видалення зубів, зокрема – атипове, також є причиною порушення цілісності кісткової тканини коміркових ділянок щелеп, відновлення якої є необхідною умовою для якісного протезування та забезпечення функціональної спроможності жувального апа-

рату [2, 6-8]. Результати як клінічних, так і експериментальних досліджень свідчать, що впродовж тривалого часу після видалення зуба чи нанесення кісткоруйнуючої травми якість кісткової тканини коміркових ділянок щелеп в ділянці втручання суттєво відрізняється від інтактної, що підтверджують результати широко застосовуваних в клінічній практиці рентгенологічних, радіовізіографічних, томографічних обстежень, проведення яких дозволяє встановити

показники щільності кістки та простежити їх динаміку в посттравматичному періоді [6-10]. За даними експериментальних досліджень виявлено виражені зміни і в мінеральному складі кісткової тканини травмованої ділянки, про що свідчать результати атомно-абсорбційного та атомно-емісійного спектрального аналізу [6, 11-14]. Проте недостатньо вивченими сьогодні залишаються зміни, які виникають у зруйнованій кістковій тканині та закономірності їх динаміки впродовж періоду відновлення цілісності пошкодженої ділянки кістки на мікроструктурному рівні.

Метою нашої роботи стало з'ясування особливостей структурної перебудови кісткової тканини коміркової частини тіла нижньої щелепи кролика впродовж 15 діб після нанесення кісткоруйнуючої травми.

Матеріали та методи

Дослідження виконане на 20 статевозрілих кроликах у віці 6-7 місяців, вагою 2,5-3 кг. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з вільним доступом до води, при сталій температурі й вологості. Всіх тварин було розділено на експериментальну (15 тварин) та контрольну (5 тварин) групи.

Тваринам експериментальної групи під комбінованим знечуленням білатерально в ділянці коміркової частини нижньої щелепи наносили кісткоруйнуючу травму шляхом порушення цілісності кісткової тканини за допомогою стоматологічного бора.

Тварин виводили з експерименту через 1, 8 та 15 діб, після чого проводили дезартікуляцію нижньої щелепи. Структуру кісткової тканини вивчали на гістологічних препаратах.

Для отримання таких препаратів попередньо проводили демінералізацію отриманого матеріалу [15]. Перед фіксацією очищали кістковий матеріал від м'яких тканин та промивали у теплом (37°C) фізіологічному розчині. Фіксацію матеріалу здійснювали у свіжоприготовленому 10% розчині формаліну упродовж 1 доби. Після фіксації матеріал кістки промивали у проточній воді. Декальцинацію здійснювали у 1-% розчині азотної кислоти. Час повної декальцинації кістки тривав від 5 до 7 діб. Критерієм повної декальцинації було вільне проходження препарувальної голки крізь кістку.

У подальшому матеріал зневоднювали у спиртах висхідної концентрації, ущільнювали у парафіні та заливали у блоки. Зрізи товщиною 5-7 мкм виготовляли у фронтальній, сагітальній та косих площинах. Отримані зрізи забарвлювали гематоксилином та созином традиційним методом та візуалізували при допомозі мікроскопа UlabXSP -137TLED (Китай) та фотографували камерою XCAM-1080 P (Китай).

Комітетом з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила

Галицького (протокол №3 від 11 березня 2020 р.) встановлено, що дослідження проводилися згідно положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Результати та їх обговорення

Через одну добу після нанесення травми в ділянках кістки щелепи кролика, що безпосередньо прилегли до дефекту, спостерігали порушення архітектоніки та руйнування остеонного шару поверхні зубних комірок з гомогенізацією кісткових пластинок. У віддалених зонах остеонний шар залишався збереженим (рис. 1, 2).

В ділянках, віддалених від дефекту спостерігали дезорганізацію кісткових пластинок остеона і їх гомогенізацію, розширення каналу Гаверса. Для цього терміну експерименту характерною була поява великої кількості резорбційних лакун (лакун Гаушипа) внаслідок остеолітичної активації остеокластів на території остеона (рис.3, 4).

На восьму добу експерименту по периметру порожнини дефекту спостерігали гомогенізацію матриксу прилеглої кістки та появу резорбційних порожнин (рис. 5).

Через 15 діб після нанесення кісткоруйнуючої травми в ділянці дефекту спостерігали ознаки глибокої дезорганізації пластинчастої кістки, залишки резорбційних лакун та заповнені тканинним детритом і фібрином резорбційні порожнини (рис. 6).

Таким чином, проведені дослідження свідчать про гостру реакцію кісткової тканини щелепи у відповідь на ятрогенний чинник, яким є кісткоруйнуюча травма. На початках така реакція проявлялася у вигляді нагромадження дезорганізованих структур кістки, а в подальшому включалися механізми лізису безповоротно втрачених структур, з очищенням території майбутньої регенерації.

В сучасній науковій медичній літературі міститься багато даних щодо змін в кістковій тканині після нанесення кісткоруйнуючої травми та в динаміці загоєння дефекту, отриманих шляхом використання променевих та мінералогічних методів дослідження [6,16-21]. Виявлені нами зміни та закономірності перебігу процесів посттравматичної регенерації кісткової тканини коміркової частини нижньої щелепи на гістологічному рівні суттєво доповнюють існуючі дані та можуть стати теоретичним підґрунтям для розпрацювання профілактичних заходів з метою зниження кількості ускладнень після кісткоруйнуючих травм коміркових ділянок щелеп в стоматологічній практиці.

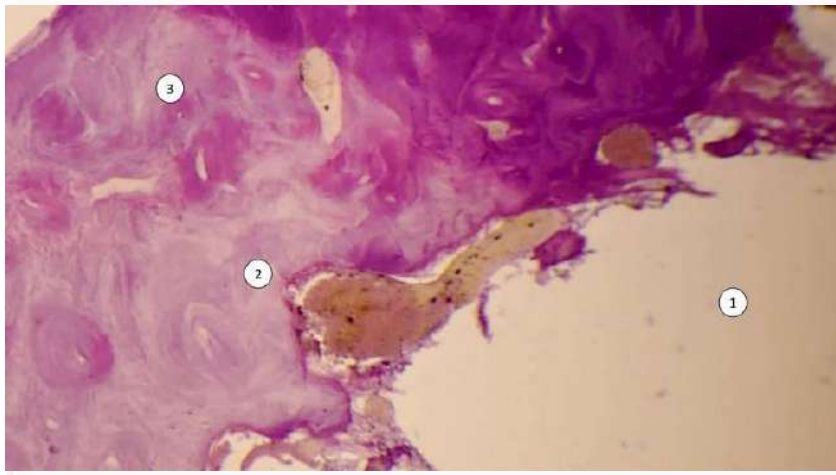


Рис. 1. Дефект кістки щелепи кроля через одну добу після його нанесення. Порожнина дефекту (1); зруйнований остеогенний шар (2); відносно збережені остеони (3). Гематоксилін та еозин. $\times 100$.

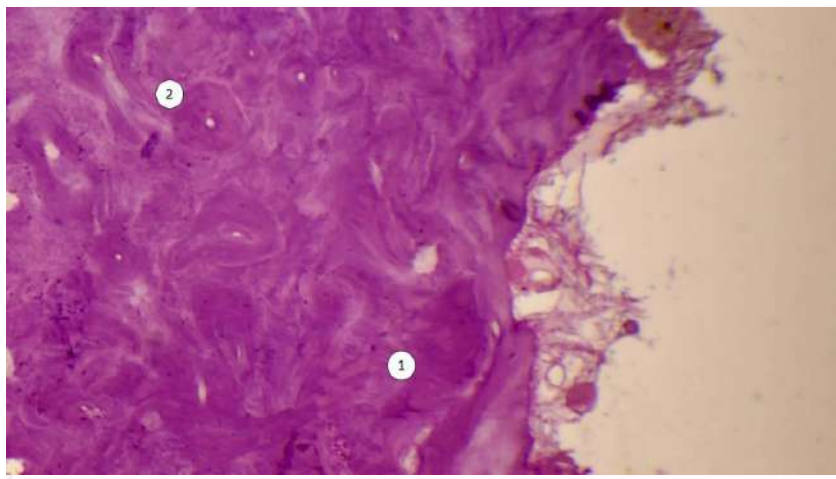


Рис. 2. Ділянка кістки щелепи кроля, безпосередньо прилегла до дефекту через добу після його нанесення. Порушення архітекτονіки остеонного шару. Гомогенізація кісткових пластинок (1); у віддалених зонах остеонний шар збережений (2). Гематоксилін та еозин. $\times 100$.

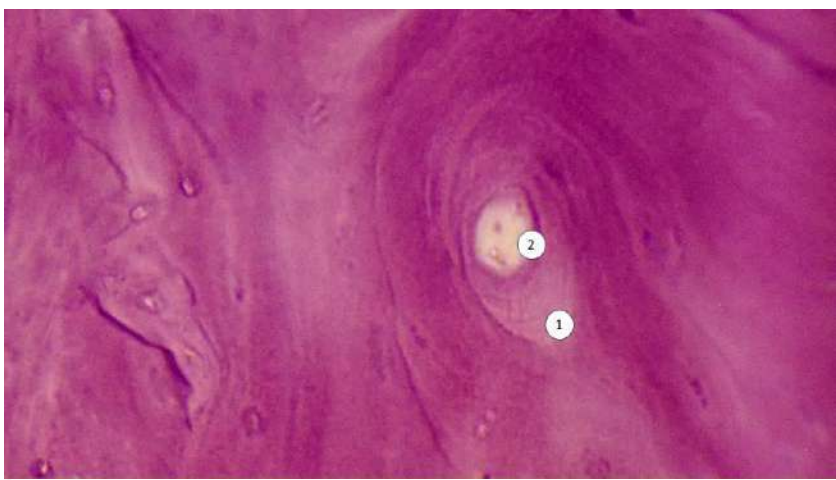


Рис. 3. Кістка щелепи кроля у віддаленій ділянці від дефекту через добу після його нанесення. Дезорганізація кісткових пластинок остеона і їхня гомогенізація. Розширення каналу Гаверса (2). Гематоксилін та еозин. $\times 400$.

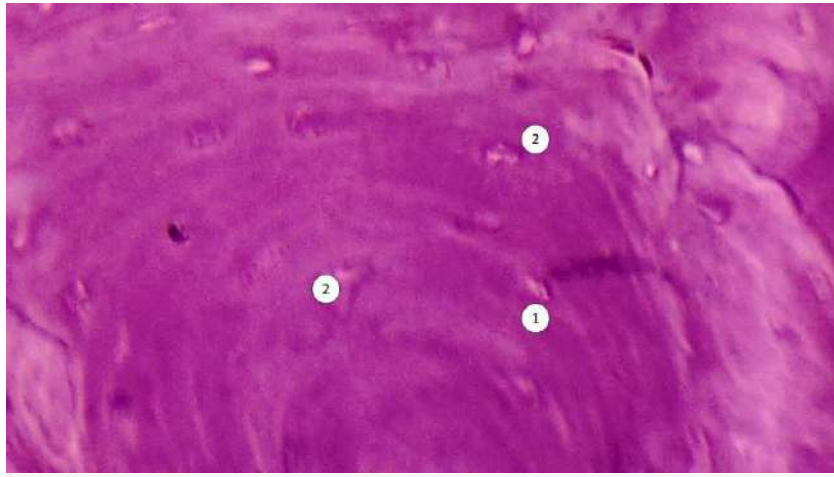


Рис. 4. Віддалена від дефекту ділянка кістки щелепи кроля через добу після його нанесення. Поява великої кількості резорбційних лакун (лакун Гаушипа) внаслідок активації остеокластів (2) на території остеона (1). Гематоксилін-еозин. $\times 400$.

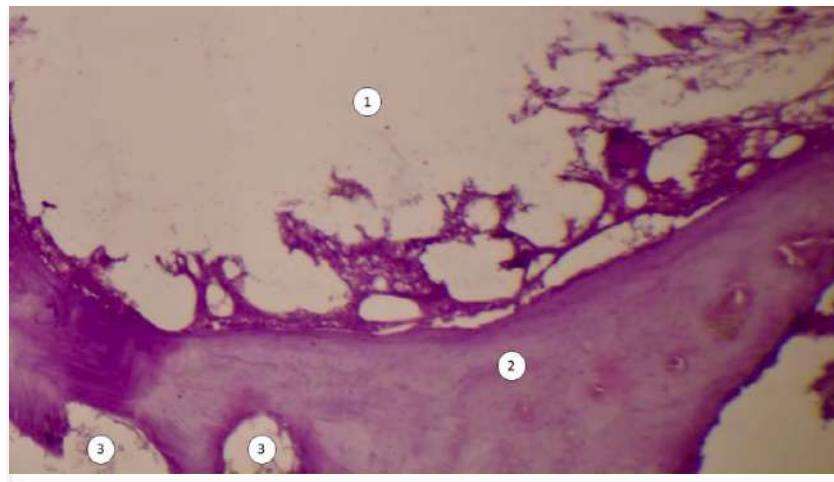


Рис.5. Дефект кістки щелепи кроля на 8 добу після його нанесення. Порожнина дефекту (1); Гомогенізація матриксу прилеглої кістки (2), поява резорбційних порожнин (3). Гематоксилін-еозин. $\times 100$.

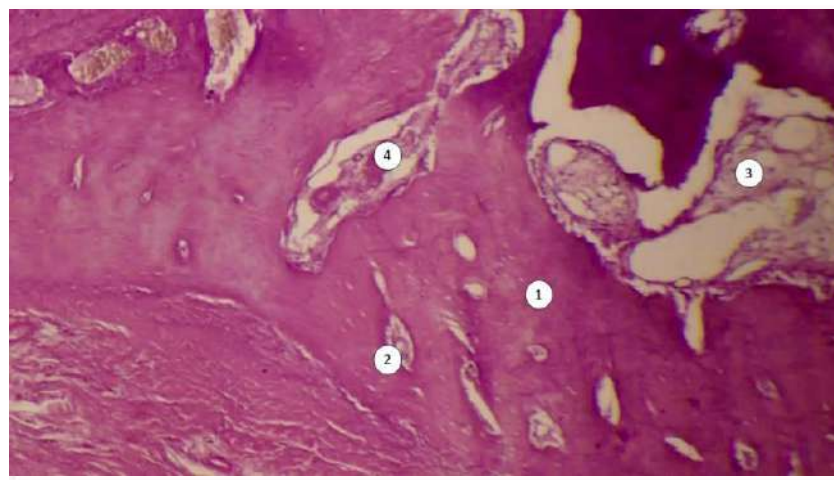


Рис.6. Ділянка дефекту кістки щелепи кроля на 15 добу після його нанесення. Глибока дезорганізація пластинчастої кістки (1), залишки резорбційних лакун (2), резорбційні порожнини заповнені тканинним детритом (3) та фібрином (4). Гематоксилін-еозин. $\times 100$.

Висновки

1. Впродовж 15 діб після нанесення кісткоруйнучої травми кісткова тканина коміркової частини нижньої щелепи має виражені зміни, які візуалізуються на мікроструктурному рівні.

2. Через одну добу після нанесення травми по периметру дефекту, виявлено порушення архітекτονіки та руйнування остеонного шару з гомогенізацією кісткових пластинок. У віддалених зонах – дезорганізація та гомогенізація кісткових пластинок остеона, поява великої кількості резорбційних лакун.

3. Через вісім діб після травми по периметру порожнини дефекту спостерігали гомогенізацію матриксу прилеглої кістки та появу резорбційних порожнин.

4. На 15-ту добу експерименту в ділянці дефекту спостерігали ознаки глибокої дезорганізації пластинчастої кістки, залишки резорбцій-

них лакун та заповнені тканинним детритом і фібрином резорбційні порожнини.

Перспективи подальших досліджень

Проведення подальших досліджень для з'ясування особливостей динаміки регенерації кісткової тканини після нанесення кісткоруйнучої травми дозволить оптимізувати перебіг даного процесу та здійснювати його корекцію впродовж ранніх посттравматичних термінів.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Морфофункціональні та імуногістохімічні особливості тканин і органів в нормі та при патологічних станах».

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела

References

1. Avetikov DS, Lokes KP, Stavitskiy SO, Yatsenko IV, Rozkolupa OO. [Fractures of the lower jaw: analysis of frequency of occurrence, localization and complications]. Bulletin of problems in biology and medicine. 2014;3(3):62–64. Ukrainian.

2. Rybachuk AV, Mamonov RO, Malanchuk VO. [Epidemiology of traumatic fractures of the lower jaw in the period from 2005 to 2014 y. according to the materials of the clinic of the department]. Kharkiv Surgical School. 2016;1:117–122. Ukrainian.

3. KimTG, ChungKJ, LeeJH, KimYH, LeeJH. Clinical Outcomes Between Atrophic and Nonatrophic Mandibular Fracture in Elderly Patients. J Craniofac Surg. 2018;29(8):815–818.

4. Mingzhe L, Xiaofeng X, Bing X. Current therapy of atrophic edentulous mandibular fractures among elderly people. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue ZaZhi. 2017;35(4):433–436.

5. Dahy K, Takahashi K, Saito K, Kiso H, Rezk I, Oga T. Gender differences in morphological and functional outcomes after mandibular set back surgery. J Craniomaxillofac. Surg. 2018;46(6):887–892.

6. Soguyko RR. [Peculiarities of the dynamics of the density and mineral composition of the bone tissue of the lower jaw after a bone-crushing injury and the use of lincomycin]. Morphology. 2019;2(154):320-325. Ukrainian.

7. Dakhno LO. [Analysis of linear dimensions and indicators of bone tissue density of the cellular process of the upper jaw of women in the age aspect]. Clinical anatomy and operative surgery. 2016;15(3):62-68. Ukrainian.

8. Dakhno LA. [Planning of dental implantation based on data from cone beam computed tomogra-

phy (CBCT) and using interactive software Anatoimage Invivo 5 and Sim Plant Concept Dentistry]. 2015;1(11):20-23. Russian.

9. Chaikovska SYu, Masna ZZ, Masna-Chala OZ, Pavliv KhI. [Analysis of the density of hard tissues of the maxillofacial apparatus and its age dynamics during the formation of a milk bite]. Actual issues of medical science and practice. 2015;82((2)2):442–449. Ukrainian.

10. Dakhno LO, Masna ZZ. Age dynamics analysis of the osseous tissue layers in the maxillary alveolar process and their ratio in adult individuals. Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald. 2017;1:31–37.

11. Krynytskyi RP. [Analysis of the mineral composition of the bone tissue of the cellular part of the lower jaw and its age dynamics in men and women]. Clinical anatomy and operative surgery. 2015;14(3):40–43. Ukrainian.

12. Avetikov DS, Lokes KP, Ishchenko VV. [Changes in the mineral component of the mandibular bone in the dynamics of reparative osteogenesis under conditions of chronic nitrate intoxication]. Bulletin of problems in biology and medicine. 2014;2(1):37–39. Ukrainian.

13. Chaikovskaya SYu. [Analysis of the age-related dynamics of the mineral composition of the bone tissue of the cellular part of the lower jaw in preschool children]. Clinical anatomy and operative surgery. 2016;15(3):53–57. Ukrainian.

14. Tatara MR, Łuszczewska-Sierakowska I, Krupski W. Serum Concentration of Macro-, Micro-, and Trace Elements in Silver Fox (*Vulpes vulpes*) and Their Interrelationships with Morphometric, Densitometric, and Mechanical Properties of the Mandible. Biol Trace Elem Res. 2018;185(1):98–

105.

15. Vasko LV, Kiptenko LI, Budko HY. [Morphofunctional studies of bones after damage against the background of negative factors]. Achievements of clinical and experimental medicine. 2008;1:104–105. Ukrainian.

16. Korenkov OV. [Long bone regeneration after β -tricalcium phosphate implantation into its defect]. Orthopedics, traumatology and prosthetics. 2015;1:21–24. Ukrainian.

17. Korenkov OV. [The influence of natural hydroxylapatite and β -tricalcium phosphate on the dynamics of changes in mechanical properties in an experimental defect of compact bone tissue]. Orthopedics, traumatology and prosthetics. 2017;1:14–20. Ukrainian.

18. Korenkov OV. [Computed tomographic and densitometric analysis of the influence of calcium-phosphate bioceramics on the regeneration of an experimental defect of compact bone tissue]. Theory and practice of modern morphology. 2016;1:81–83. Ukrainian.

19. Korenkov AV. [Regeneration of the long bone after implantation into its defect of osteoplastic material]. Cerabone. Osteologicky Bulletin. 2016;21(1):24–27. Ukrainian.

20. Korenkov AV. Computed tomography densitometry of femoral defect healing after implantation of calcium phosphate bioceramics in rats. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. 2016;19(2):87–95.

Челпанова І.В. Динаміка структурних змін у кістковій тканині щелепи після нанесення кісткоруйнучої травми.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Травми щелеп з порушенням цілісності кісткової тканини різного генезу належать до найчастіших причин звертання пацієнтів в клініку щелепно-лицевої хірургії. Видалення зубів, зокрема – атипове, також є причиною порушення цілісності кісткової тканини коміркових ділянок щелеп, відновлення якої є необхідною умовою для якісного протезування та забезпечення функціональної спроможності жувального апарату. Сьогодні недостатньо вивченими залишаються зміни, які виникають у зруйнованій кістковій тканині та закономірності їх динаміки впродовж періоду відновлення цілісності пошкодженої ділянки кістки на мікроструктурному рівні. **Мета** роботи – з'ясування особливостей структурної перебудови кісткової тканини коміркової частини тіла нижньої щелепи кролика впродовж 15 діб після нанесення кісткоруйнучої травми. **Методи.** Дослідження виконане на 20 статевозрілих кроликах у віці 6-7 місяців, вагою 2,5-3 кг. Всіх тварин було розділено на експериментальну (15 тварин) та контрольну (5 тварин) групи. Тваринам експериментальної групи під комбінованим знечуленням білатерально в ділянці коміркової частини нижньої щелепи наносили кісткоруйнучу травму шляхом порушення цілісності кісткової тканини за допомогою стоматологічного бора. Тварин виводили з експерименту через 1, 8 та 15 діб. Структуру кісткової тканини вивчали на гістологічних препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином традиційним методом. **Результати.** Встановлено, що впродовж 15 діб після нанесення кісткоруйнучої травми кісткова тканина коміркової частини нижньої щелепи має виражені зміни, які візуалізуються на мікроструктурному рівні. Через одну добу після нанесення травми по периметру дефекту, виявлено порушення архітекτονіки та руйнування остеонного шару з гомогенізацією кісткових пластинок. У віддалених зонах – дезорганізація та гомогенізація кісткових пластинок остеона, поява великої кількості резорбційних лакун. Через вісім діб після травми по периметру порожнини дефекту спостерігали гомогенізацію матриксу прилеглої кістки та появу резорбційних порожнин. На 15-ту добу експерименту в ділянці дефекту спостерігали ознаки глибокої дезорганізації пластинчастої кістки, залишки резорбційних лакун та заповнені тканинним детритом і фібрином резорбційні порожнини. **Висновок.** Проведені дослідження свідчать про гостру реакцію кісткової тканини щелепи у відповідь на ятрогенний чинник, яким є кісткоруйнуча травма. На початках така реакція проявлялася у вигляді нагромадження дезорганізованих структур кістки а в подальшому включалися механізми лізису безповоротно втрачених структур, з очищенням території майбутньої регенерації.

Ключові слова: кісткова тканина, кісткоруйнуча травма, нижня щелепа, резорбція, регенерація.

I.V. Shevchenko ¹
O.O. Nefedova ¹
K.A. Kushnarova ¹
O.V. Kuznetsova ¹
V.G. Rutgaizer ¹
O.V. Boyko ²

¹ Dnipro State Medical University
² Dnipro Medical Institute of Traditional
and Non-Traditional Medicine, Dnipro,
Ukraine.






Надійшла: 22.09.2022

Прийнята: 07.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.133-138>

UDC 616.447-089.87

CARDIOTOXIC EFFECT OF LEAD ACETATE ON HEART MORPHO- GENESIS BASED ON THE RESULTS OF ELECTRON MICROSCOPY

Shevchenko I.V.  ✉, Nefedova O.O. , Kushnarova K.A. , Kuznetsova O.V. , Rutgaizer V.G. , Boyko O.V. Cardiotoxic effect of lead acetate on heart morphogenesis based on the results of electron microscopy. Dnipro State Medical University, Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine, Dnipro, Ukraine.


ABSTRACT. Background. In modern society, changes in the environment that arise under the influence of anthropogenic factors, an increase in the number of salts of heavy metals, which are teratogens and can provoke disorders in the development of organs, are the object of interest. One such compound is lead acetate. Lead acetate has a high polytropic toxicity. The heart and the vascular system are sensitive to the effects of lead compounds, during the prenatal and postnatal period. **Purpose.** To study the ultrastructural manifestations of the cardiotoxic effect of lead acetate on the morphogenesis of the heart. **Methods.** On the 1st and 7th day after birth, rat pups were dissected and hearts were taken for electron microscopic examination. The research was carried out using a transmission electron microscope. Electronograms were obtained by taking ultrathin sections on Agfa orthochromatic film. The diameter and bulk density of mitochondria, the length of sarcomeres of contractile myofibrils, and the bulk density of myofibrils were quantified. **Results.** The structure of the myocardium at the level of the right ventricle was investigated by the method of electron microscopy. A comparative analysis of the ultrastructure of cardiomyocytes and morphometric indicators, which may indicate dystrophic changes, was conducted. The decrease in the density of myofibrils in our own studies was detected already on the first day of the exposure of lead acetate. Changes in the density of myofibrils on day 7 were not detected, indicating a certain stability of these protein structures. At the same time, the length of sarcomeres was reduced. These changes should not be considered as a manifestation of the recovery process, since a significant number of myofibers have suffered damage. The general conclusion is an increase in the destructive changes in cardiomyocytes during the exposure of lead acetate. **Conclusion.** Cardiotoxic effects of lead acetate are manifested by swelling of cardiomyocytes and destructive changes in mitochondria and contractile myofibrils. The detected ultrastructural disorders are a consequence of the acute toxic effect of lead acetate.


Key words: lead acetate, heart, myocardium, matrix, myofibril, cardiomyocytes, sarcomere, kristi, cardiotoxic effect of lead acetate.

Citation:


Shevchenko IV, Nefedova OO, Kushnarova KA, Kuznetsova OV, Rutgaizer VG, Boyko OV. Cardiotoxic effect of lead acetate on heart morphogenesis based on the results of electron microscopy. Morphologia. 2022;16(3):133-8.


DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.133-138>

 Shevchenko I.V. 0000-0002-6478-5412

 Nefedova O.O. 0000-0002-1665-9032

 Kushnarova K.A. 0000-0002-6827-5313

 Kuznetsova O.V. 0000-0002-5157-3672

 Rutgaizer V.G. 0000-0001-7868-8253

✉ inna.sheva5365602@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Introduction

Pathological changes, anomalies and defects in the development of the organism, which arise as a result of various factors, including the negative impact of the environmental situation, occupy one of the central places in modern research. In modern society, changes in the environment caused by anthropogenic factors, an increase in the amount of heavy metal salts, which are teratogens and can provoke organ development disorders, are the object of interest. One such compound is lead acetate.

Lead acetate has high polytropic toxicity. The effect on physiology, organ morphogenesis, and metabolic parameters was studied in experimental studies and recorded in patients with acute intoxication [1]. The heart and vascular system are sensitive to the influence of lead compounds during the prenatal and postnatal period [2]. Many mechanisms have been proposed to explain lead-induced hypertension, including changes in calcium and sodium metabolism [3], disturbances in the functioning of the renin-angiotensin system [4], involvement of the sympathetic nervous system [5], effects on surface glycoconjugates of the heart [6] and increased sensitivity to other compounds [7]. At the biochemical level, toxicity is explained by a violation of redox balance, hyperproduction of free radicals, and damage to endogenous antioxidant systems [8]. The study of the impact on the development of this or that organ in the embryo after exposure to the mother's body by such teratogens as, for example, lead acetate is far from complete [9,10]. In this aspect, comparative embryology and its experimental research methods become important.

Purpose

To study the ultrastructural manifestations of the cardiotoxic effect of lead acetate on the morphogenesis of the heart.

Materials and methods

The research material was the heart of rats on the 1st and 7th day after birth. The control group consisted of pregnant females who received distilled water. The experimental group consisted of pregnant females who received a 2.5% aqueous solution of lead acetate at the rate of 50 mg/kg of rat body weight per day. The solutions were administered daily throughout the pregnancy.

On the 1st and 7th day after birth, rat pups were dissected and hearts were taken for electron microscopic examination. Heart ventricle samples were fixed at a temperature of +2°C in a 2.5% solution of glutaraldehyde in 0.1M phosphate buffer (pH 7.3) followed by postfixation for 1 hour in a 1% buffered solution of osmium tetroxide ("SPI", USA). After dehydration in alcohols of increasing concentration and in propylene oxide, the materials were embedded in Epon-812 ("SPI-PonTM 812 Epoxy Embedding Kit", USA), and ultrathin sections were made from the epoxy blocks on an YMTII-6M ultramicrotome ("SELMi", Ukraine) placed on support grids

(Mesh Regular Grid 200). Double contrast was performed using the Reynolds method for 30 minutes. The research was carried out using a transmission electron microscope ПЭМ-100-01 ("SELMi", Ukraine) at an acceleration voltage of 75-90 kV and primary magnifications from 8000 to 80000 according to the scheme described [11]. Electronograms were obtained by taking ultra-thin sections on Agfa orthochromatic film at magnifications of ×3000 and ×5000, followed by scanning with a high-resolution Canon CanoScan 9000F scanner to obtain digital images [Fig.1]. The diameter and bulk density of mitochondria, the length of sarcomeres of contractile myofibrils, and the bulk density of myofibrils were quantified. Morphometric analysis was performed using Carl Zeiss software (AxioVision SE64 Rel.4.9.1) and Origin 8.0. Before the statistical analysis, the hypothesis of normal distribution of data in groups was tested using the Shapiro-Wilk or Kolmogorov-Smirnov test. The intergroup difference was assessed by the Kruskal-Wallis test. The data are presented in the form of the arithmetic mean (M) and the error of the mean deviation (m) [Table. 1].

Results and discussion

The structure of the myocardium at the level of the right ventricle was investigated by the method of electron microscopy. A comparative analysis of the ultrastructure of cardiomyocytes and morphometric indicators, which may indicate dystrophic changes, was conducted. At the ultrastructural level, structurally intact cardiomyocytes containing contractile myofibrils, mitochondria and cisterns of the sarcoplasmic reticulum were recorded in the control groups. The cytoplasm is granular, without signs of hydropic edema. The nuclei occupied the central position of the cell and contained chromatin of various levels of organization, with the dominance of euchromatin, which is a manifestation of active protein-synthetic processes. Cardiomyocytes were in close contact with each other. No significant difference was found between the period of observation on the 1st and 7th day of the experiment.

Pronounced swelling of the cytoplasm of cardiomyocytes and reduction of organelles were found in the experimental groups. The main manifestations of the cardiotoxic effect of lead acetate were the destruction of myofibrils and mitochondria. Some dependence on the period of exposure to lead acetate was revealed. Thus, on the 1st day of observation, mitochondrial fragmentation and stretching of sarcomeres dominated, on the 7th day of the experiment, sharp swelling and destruction of mitochondria and a lesser degree of damage to myofibrils were detected [Fig. 1].

The cardiotoxic effect of lead acetate was quantified by the morphometric method. A sharp decrease in the volume density of contractile myofibrils in the cytoplasm of cardiomyocytes and an increase in the length of sarcomeres for 1 day of exposure were established. The volume density of mito-

chondria did not differ from the control values, but their diameter was smaller, which is the result of fragmentation of the studied organelles. On the 7th day, the increase in the diameter of mitochondria and volume density is a consequence of matrix

swelling and destruction of organelle crystals [Table. 1]. That is the results of morphometry confirmed the ultrastructural manifestations of the toxic effect of lead acetate on cardiomyocytes.

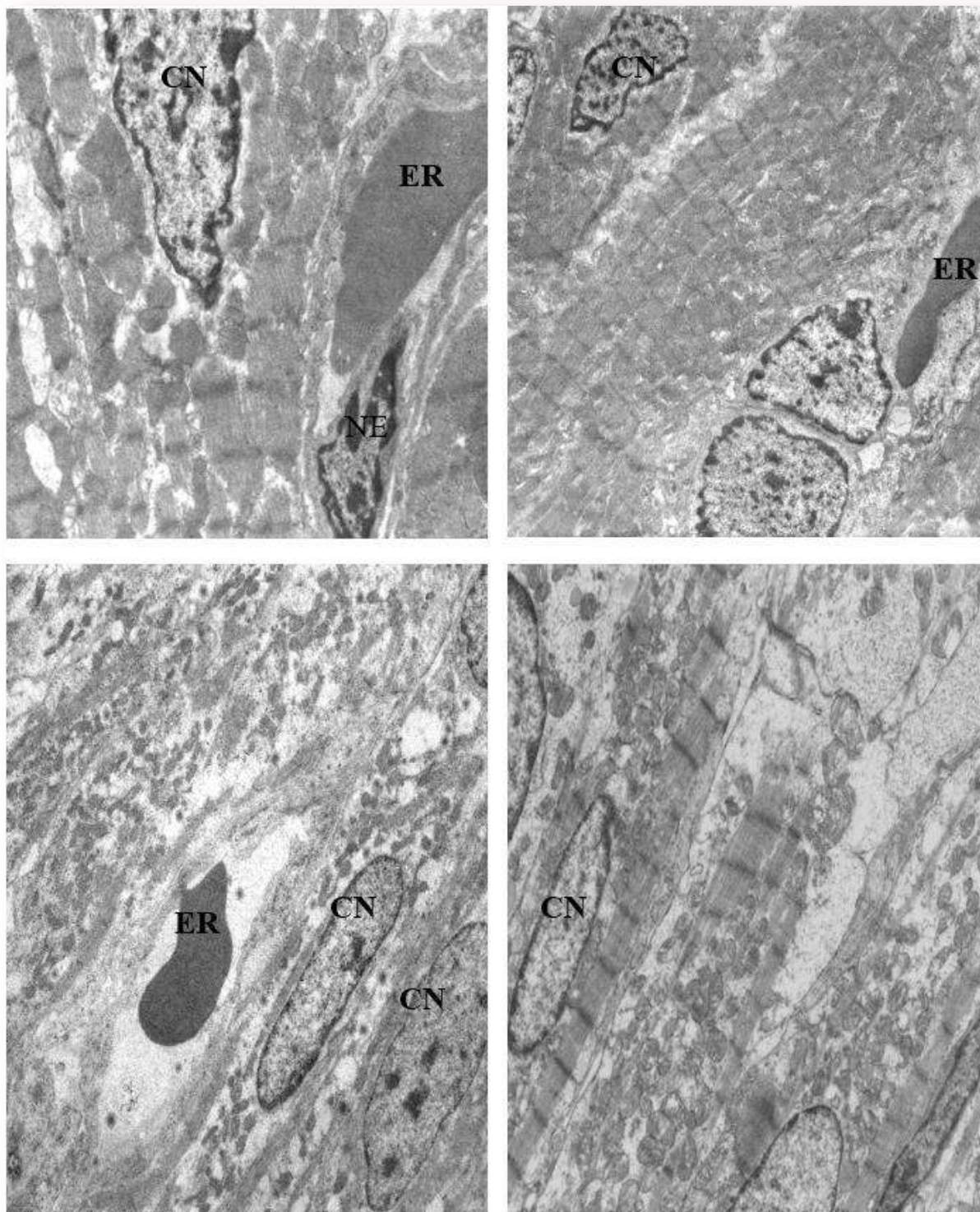


Fig. 1. Ultrastructure of the myocardium of animals of the control and experimental groups. Swelling and dystrophic changes of cardiomyocytes, reduction of organelles, destruction of contractile myofibrils, swelling of mitochondria. Note: 1 – control, 1 day ($\times 5000$); 2 – control, 7 days ($\times 3000$); 3 – experiment, 1 day ($\times 3000$); 4 – experiment, 7 days ($\times 5000$); CN – cardiomyocyte nucleus; NE - endotheliocyte nucleus; ER - erythrocyte. Electronograms.

Results of morphometric assessment of cardiomyocytes under lead acetate intoxication

Group	Sarcomere length, mkm	Mitochondrial diameter, mkm	Volume density of myofibrils, %	Volumetric density of mitochondria, %
Control, 1 day	1,65±0,04	0,69±0,05	36,08±3,58	5,04±1,29
Control, 7 day	1,51±0,10	0,62±0,04	32,87±5,12	5,91±1,06
Study, 1 day	1,85±0,04*	0,26±0,02*	11,55±4,41*	4,91±0,48
Study, 7 доба	1,47±0,03*#	0,66±0,03#	16,33±2,23*^	12,67±3,95*#^

Note: * - significantly compared to control for 1 day (P<0.05); ^ - significantly compared to the control on the 7th day (P<0.05); # - reliable up to 1 day of the experiment (P<0.05)

The cardiotoxicity of lead acetate on the morphogenesis of the heart was fragmentarily described in scientific publications [12]. Thus, a decrease in the thickness of the myocardium of the atria and ventricles of the heart, thinning of the interventricular septum and a negative effect on the morphogenesis of the aortic valve were found, but the structural basis of the delay in the morphogenesis of the myocardium remained unclear. Biochemical methods and in vitro studies can help to understand the causes of delay and disorders of heart development. An increase in the level of O₂ and the subsequent accumulation of H₂O₂ have been shown in the culture of human endothelial cells [13]. These results prove the endogenous development of oxidative stress and explain the mechanisms of endothelial dysfunction [14]. Dystrophic changes in the endothelium of blood capillaries of the myocardium have been confirmed in previous studies [15,16]. Our results do not contradict the studies of other authors and further expand the understanding of the structural basis of the cytotoxic action of lead acetate at the stage of morphogenesis of blood vessels of the heart.

Identifying primary signs of cardiotoxicity is a difficult task. Thus it is known from literary sources that the earliest ultrastructural manifestations of damage to cardiomyocytes are changes in mitochondria. At the same time, the morphology of organelles can have significant variability, and some of the forms are related to the mechanism of damage. Thus a decrease in the electron density of the matrix is first recorded, then the swelling of the matrix occurs. Swelling of the cristae ends with their destruction, which explains the cause of energy deficit in cardiomyopathy. Such changes were found in our own research on the 7th day of exposure to lead acetate. The destruction of mitochondria was most pronounced in cardiomyocytes with a sharp reduction of organelles. These changes have a causal relationship. Primary mitochondrial fragmentation appears to be a response to acute lead acetate intoxication, and subsequent mitochondrial impairment is caused by an energy deficit that progresses with duration of lead acetate exposure. Hyperproduction of free radicals causes lipid peroxidation of organelle membranes [17], which was recorded as destruction of

mitochondrial cristae. Membrane damage is not the only consequence of energy deficiency. Proteolysis, protein degradation is also a manifestation of destructive changes. In cardiomyocytes, these changes are most strikingly manifested in the destruction of myofibrils. Myofibrils in intact cardiomyocytes are complexly organized into sarcomeres. Changes in the length and density of contractile proteins in sarcomeres are a manifestation of their destruction. A decrease in the density of myofibrils in our own research was detected already on the 1st day of exposure to lead acetate, no changes in the density of myofibrils were detected on the 7th day, which indicates a certain stability of these protein structures [Fig. 1]. At the same time, a decrease in the length of sarcomeres was noted. These changes should not be considered as a manifestation of the recovery process, since a significant number of myofibrils were damaged

Conclusion

The general conclusion is an increase in destructive changes in cardiomyocytes upon exposure to lead acetate. Thus cardiotoxic effects of lead acetate are manifested by swelling of cardiomyocytes and destructive changes in mitochondria and contractile myofibrils. The detected ultrastructural disorders are a consequence of the acute toxic effect of lead acetate.

Prospects for further research

The next stage of work is planned to investigate the expression levels of immunohistochemical markers on the morphogenesis of the heart under the influence of lead acetate.

Information about conflicts of interest

Potential or obvious conflicts of interest, related to this manuscript, at the time of publication does not exist and is not expected.

Connection of publications with planned research works. The research was carried out according to the theme of the departmental scientific work of the department of human anatomy of the Dnipro State Medical University, "Morphogenesis of organs and systems of the human body and experimental animals in ontogenesis in the norm and under the influence of external factors" (state registration number 01170006976).

References

1. Yousif WH, Adbullah ST. Reproductive efficiency of rats whose mother treated with lead acetate during lactation: role of vitamin E. *Iraqi J. of Veterinary Sciences*. 2010;24(1):27-34.
2. Ghosh D, Firdaus SB, Mitra E, Dey M, Chattopadhyay A, Pattari SK. Aqueous leaf extract of *Murraya koenigii* protects against lead-induced cardio toxicity in male Wistar rats. *International Journal of Phytopharmacology*. 2013;4(2):119-132.
3. Fioresi M, Furieri LB, Simões MR, Ribeiro RF Junior, Meira EF, Fernandes AA. Acute exposure to lead increases myocardial contractility independent of hypertension development. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2013;46:178-185.
4. Carmignani M, Boscolo P, Poma A, Volpe AR. Kininergic system and arterial hypertension following chronic exposure to inorganic lead. *Immunopharmacology*. 1999;44:105-110.
5. Tsao DA, Yu HS, Cheng JT, Ho CK, Chang HR. The change of beta-adrenergic system in lead-induced hypertension. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000;164:127-133.
6. Dovgal HV, Dovgal MA, Zharikov MYu, Rudenko KM, Shevchenko IV, Savochkina MV. Early developmental dynamics of cell surface glycoconjugates in the rat left ventricle myocardium relate to the tissue stereological data. *European Applied Sciences*. 2017;1:17-19.
7. Heydari A, Norouzzadeh A, Khoshbaten A, Asgari A, Ghasemi A, Najafi S. Effects of short term sub chronic lead poisoning on nitric oxide metabolites and vascular responsiveness in rat. *Toxicol*. 2006;166(1):88-94.
8. Sharma S, Thakur A. Biochemical studies on the mice heart regarding lead acetate induced oxidative stress. *IJPSR*. 2017;8(3):1388-1392.
9. Dovhal' HV. [Morfologichni zminy v rozvytku pechinky shchuriv pry vplyvi atsetatu svyntsyu ta za umov korektsiyi v prenatal'nomu periodi]. *Ukrayins'kyi morfolohichnyy al'manakh*. 2014;12(1):42-34. Ukrainian.
10. Dovhal' HV. [Rozvytok selezinky shchuriv v pizn'omu prenatal'nomu periodi pid vplyvom atsetatu svyntsyu ta za umov korektsiyi]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2013;4(105):197-200. Ukrainian.
11. Kuo J, author. *Electron microscopy: methods and protocols*. New Jersey: Humana Press Inc; 2007. 608 p.
12. Shatornaya VF, Garets VI, Kononova II, Stepanov SV, Dikhno NI. [Kombiniruyushcheye vliyaniye tyazhelykh metallov na embriogenez krysy v eksperimente]. *Morphologia*. 2015;9(1):78-81. Russian.
13. Ni Z, Hou S, Barton CH, Vaziri ND. Lead exposure raises superoxide and hydrogen peroxide in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Kidney Int*. 2004;66:2329-2336.
14. Prvulović D, Popović M, Kojić D, Grubor-Lajšić G. Effects of dietary lead acetate and aluminosilicates on the antioxidative defense system of broilers' muscle tissues. *Iranian Journal of Veterinary Research*. 2014;15(3):223-226.
15. Dovhal' HV, Shevchenko IV. [Strukturno-funktsional'ni zminy sertsevo-sudynnoyi systemy za umov svyntsevoyi intoksykatsiyi]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2014;4(4):20-24. Ukrainian.
16. Shevchenko IV. [Kardiotoksychna diya atsetatu svyntsyu]. In: [Nanotekhnolohiyi u farmatsiyi ta medytsyni: mater. nauk.-prakt. internet-konf. z mizhnar. Uchastyu; 2018 Aprl 19-20; Kharkiv, Ukraine]. 2018. p. 99. Ukrainian.
17. Nabil M Ibrahim, Esam A Eweis, Hossam S El-Beltagi, Yasmin E Abdel-Mobdy. Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(1):41-46.

Шевченко І.В., Нефьодова О.О., Кушнарьова К.А., Кузнецова О.В., Рутгайзер В.Г., Бойко О.В. Кардіотоксична дія ацетату свинцю на морфогенез серця на основі електронної мікроскопії.

РЕФЕРАТ. Актуальність. В сучасному суспільстві об'єктом інтересу стають зміни в навколишньому середовищі, що виникають під впливом антропогенних факторів, збільшення кількості солей важких металів, які є тератогенами та можуть провокувати порушення розвитку органів. Ацетат свинцю має високу політропну токсичність. Серце та судинна система чутливі до впливу сполук свинцю, протягом пренатального та постнатального періоду. **Мета.** Дослідити ультраструктурні прояви кардіотоксичного впливу ацетату свинцю на морфогенез серця. **Методи.** Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMI», Україна). Електроннограми отримували, знімаючи ультра тонкі зрізи із подальшим скануванням за допомогою сканера з високою роздільною здатністю. Кількісно оцінювали діаметр і об'ємну щільність мітохондрій, довжину саркомерів скоротливих міофібрил і об'ємну щільність міофібрил. **Результати.** Методом електронної мікроскопії досліджено будову міокарду на рівні правого шлуночка. На ультраструктурному рівні у контрольних групах реєстрували структурно неушкоджені кардіоміоцити, які містять скоротливі міофібрили, мітохондрії та цистерни саркоплазматичної сітки. У дослідних групах встановлено виражений набряк цитоплазми кардіоміоцитів та редукцію органел. Головними проявами кардіотоксичної дії ацетату свинцю були деструкція міофібрил і

мітохондрій. На 1 добу спостереження домінували ознаки фрагментація мітохондрій та розтяг саркомерів, на 7 добу експерименту виявлено різкий набряк і деструкцію мітохондрій та менший ступінь пошкодження міофібрил. Зменшення щільності міофібрил у власних дослідженнях виявлено вже на 1 добу експозиції ацетату свинцю, змін щільності міофібрил на 7 добу не виявлено, що вказує на певну стійкість цих білкових структур. Найбільш ранніми ультраструктурними проявами пошкодження кардіоміоцитів є зміни мітохондрій. Проявом кардіотоксичної дії ацетату свинцю є набряк кардіоміоцитів та деструктивні зміни мітохондрій і скоротливих міофібрил. **Підсумок.** Загальним висновком є збільшення деструктивних змін кардіоміоцитів при експозиції ацетату свинцю. Проявом кардіотоксичної дії ацетату свинцю є набряк кардіоміоцитів та деструктивні зміни мітохондрій і скоротливих міофібрил. Виявлені ультраструктурні порушення є наслідком гострої токсичної дії ацетату свинцю.

Ключові слова: ацетат свинцю, серце, міокард, матрикс, міофібрили, кардіоміоцити, саркомери, кристи, кардіотоксична дія ацетату свинцю.

М.С. Гнатюк
Н.Я. Монастирська
Л.В. Татарчук
О.М. Процайло
О.Б. Ясіновський
С.О. Коноваленко

Тернопільський національний
медичний університет імені
І. Я. Горбачевського МОЗ Ук-
раїни, Тернопіль, Україна







Надійшла: 02.10.2022

Прийнята: 22.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.139-142>

УДК: 616.36-089.87-06:616-091]-092.9

МОРФОМЕТРИЧНІ АСПЕКТИ ВИ- ВЧЕННЯ СТРУКТУР ТОВСТОЇ КИШ- КИ ПРИ РЕЗЕКЦІЯХ РІЗНИХ ОБ'ЄМІВ ПЕЧІНКИ

Hnatjuk M.S.  ✉, Monastyrskaya N.Ya. , Tatarchuk L.V. , Protsailo O.M. , Yasinovskiy O.B. ,
Konovalenko S.O.  Morphometric aspects of studying of the structures of the large intestine in resections of different volumes of the liver.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Removal of significant volumes of the liver leads to portal hypertension and damage to the organs of the digestive system. **Objective.** Morphometrically study the peculiarities of the morphological reconstruction of the structures of the large intestine during resections of different volumes of the liver parenchyma. **Methods.** Large intestine of 80 white rats, divided into 3 groups, were morphometrically studied. Group 1 – 20 intact animals, 2 – 30 rats after resection of the left lateral lobe of the liver (31.5 % of the volume), 3 – 30 animals after removal of the right and left lateral lobes of the liver (58.1 % of the volume). Euthanasia was performed by bloodletting under anesthesia a month after the start of the experiment. The thickness of its membranes, the size of epitheliocytes, their nuclei, the relative volumes of epitheliocytes, microvessels, the ratio between them, and the relative volume of damaged epitheliocytes were determined on micropreparations of the intestine. Quantitative indicators were processed statistically. **Results.** The resection of 58.1 % of the liver parenchyma led to postresection portal hypertension, uneven, disproportionate changes in the morphometric parameters of the large intestine membranes, violations of the relationship between them, vascular disorders, dystrophy, necrobiosis of epitheliocytes, myocytes, stroma, endotheliocytes, infiltration, sclerosis. **Conclusion.** Resection of 58.1 % of the liver parenchyma leads to postresection portal hypertension and pronounced remodeling of the structures of the large intestine, which is characterized by venous congestion, uneven, disproportionate changes in the morphometric parameters of its membranes, changes in the relationship between them, a decrease in capillary-epitheliocyte release, a violation of structural cellular homeostasis, an increase in the relative volume of damaged epitheliocytes, damage to myocytes, stromal structures, endotheliocytes, the development of infiltration, sclerosing.

Key words: liver resection, large intestine, morphometry.

Citation:

Hnatjuk MS, Monastyrskaya NYa, Tatarchuk LV, Protsailo OM, Yasinovskiy OB, Konovalenko SO. [Morphometric aspects of studying of the structures of the large intestine in resections of different volumes of the liver]. Morphologia. 2022;16(3):139-42. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.139-142>

 Hnatjuk M.S. 0000-0002-4110-5568;  Monastyrskaya N.Ya. 0000-0003-2799-0895

 Tatarchuk L.V. 0000-0002-4678-4205;  Protsailo O.M. 0000-0003-1020-3584

 Jasinovsky O.B. 0000-0002-5121-3140;  Konovalenko S.O. 0000-0003-3335-6501

✉ hnatjuk@tdmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Сьогодні резекцію печінки нерідко виконують у хірургічних стаціонарах при доброякісних та злоякісних пухлинах, метастазах, травмах печінки, внутрішньопечінковому холангіолітизі, альвеолярному ехінококозі, трансплантації печінки [1, 2, 3]. Відомо, що видалення великих об'ємів паренхіми печінки може призводити до розвитку пострезекційної портальної гіпертензії, для якої характерним є розширення і повнокров'я ворітної печінкової вени, брижових вен, варикозне розширення вен стравохода і шлунка, геморойдальних вен, вен передньої черевної стінки, шлунково-кишкові кровотечі, спленомегалія, асцит [4, 5, 6]. Товста кишка відноситься до органів, венозний дренаж від якої здійснюється через ворітну печінкову вену, де гемодинамічні розлади при портальній гіпертензії ускладнюються різними морфологічними змінами у судинах та структурах названого органа. Необхідно вказати, що особливості морфологічних змін структур товстої кишки при резекції різних об'ємів паренхіми печінки досліджені недостатньо. Сьогодні кількісні морфологічні методи широко застосовуються морфологами при вивченні змін органів та систем при різних фізіологічних та патологічних станах [2]. Варто зазначити, що морфометрично особливості ремоделювання структур товстої кишки при резекції різних об'ємів паренхіми печінки досліджені недостатньо.

Мета

Морфометрично вивчити особливості морфологічної перебудови структур товстої кишки при резекціях різних об'ємів паренхіми печінки.

Матеріали та методи

Дослідження проведені на 80 лабораторних статевозрілих білих щурах-самцях, які були розділені на 3 групи. 1-а група нараховувала 20 інтактних тварин, 2-а – 30 щурів після резекції лівої бокової частки печінки (31,5 % об'єму печінки), 3-я – 30 тварин після видалення правої та лівої бокових часток печінки (58,1 % паренхіми печінки) [2, 7]. Оперативні втручання виконували в умовах тіопентал-натрієвого наркозу та з дотриманням правил асептики та антисептики. Евтаназія дослідних тварин здійснювалася кровопусканням в умовах тіопентал-натрієвого наркозу через 1 місяць від початку експерименту. Вирізані шматочки із товстої кишки фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну і після відповідного проведення через етилові спирти зростаючої концентрації заливали у парафінові блоки за загальноприйнятою методикою. Мікромомні зрізи товщиною 5-6 мкм після депарфінізації забарвлювали гематоксилін-еозином, за ван-Гізона, Маллорі, Вейгертом, Массоном, толуїдиновим синім [8]. На гістологічних препаратах морфометрично визначали товщини слизової (ТСО), м'язової (ТМО),

серозної (ТСерО) оболонки товстої кишки, підслизового прошарку (ТПП), підслизово-слизовий (ПСІ), м'язово-слизовий (МСІ) індекси, відносний об'єм епітеліоцитів (ВОЕ), мікросудин (ВОМк), капілярно-епітеліоцитарні відношення (КЕВ), висоту епітеліоцитів (ВЕ), діаметр їх ядер (ДЯЕ), ядерно-цитоплазматичні відношення (ЯЦВ) в цих клітинах, відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів (ВОПЕ) [2, 9]. Морфометрію структур товстої кишки здійснювали з використанням системи візуального аналізу гістологічних препаратів, зображення з яких на монітор комп'ютера виводили з мікроскопа MICROMed SEO SCAN та за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Морфометричні дослідження проводилися за допомогою програм Відео-Тест-5,0, КААРА Image Dase та Microsoft Excell на персональному комп'ютері.

Кількісні показники обробляли статистично. Обробка отриманих результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України в програмному пакеті STATISTIKA. Різницю між порівнювальними величинами визначали за критерієм Ст'юдента [9, 10]. Експерименти та евтаназія дослідних тварин проводилися з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються у дослідних та інших наукових цілях», а також Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006) [11].

Результати та їх обговорення

Виявлено, що резекція лівої бокової частки печінки не призводила до гемодинамічних змін у ворітній печінковій вені. При видаленні лівої та правої бокових часток печінки (58,1 % її паренхіми) виникала пострезекційна портальна гіпертензія, яка характеризувалася розширенням ворітної печінкової вени, повнокров'ям і розширенням брижових вен, видимого венозного русла тонкої та товстої кишок, спленомегалією, асцитом. Виявлене свідчило про наявність пострезекційної портальної гіпертензії [4, 5].

Аналіз наведених у таблиці 1 даних показав, що при видаленні лівої бокової частки печінки морфометричні параметри структур товстої не змінювалися, крім ВОПЕ, який статистично достовірно ($p < 0,001$) зріс у 1,65 рази в основному за рахунок апоптично змінених клітин [7]. При пострезекційній портальній гіпертензії виражено змінювалися морфометричні параметри структур товстої кишки. Так, ТСО з вираженою статистично достовірною різницею ($p < 0,001$), зменшилася на 14,5 %, ВОЕ – на 7,3 % ($p < 0,05$), ВОМк – на 15,4 % ($p < 0,001$), КЕВ – на 8,7 % ($p < 0,01$). Виявлене зменшення відносного об'єму мікросудин та

капілярно-епітеліальних відношень вказувало на порушення гемомікроциркуляції в досліджуван-

них структурах [2].

Таблиця 1

Морфометричні параметри товстої кишки експериментальних тварин (M±m)

Показник	Група спостережень		
	1-а	2-а	3-я
ТСО, мкм	206,6±3,9	205,8±3,9	176,5±1,2***
ТПП, мкм	26,50±0,48	26,60±0,45	29,70±0,36***
ТМО, мкм	81,20±1,50	81,30±1,50	114,7±1,2***
ТСерО, мкм	12,62±0,15	12,70±0,18	13,90±0,15**
ПСІ	0,128±0,001	0,129±0,002	0,168±0,001***
МСІ	0,393±0,003	0,395±0,003	0,650±0,003***
ВОЕ, %	0,096±0,002	0,097±0,003	0,089±0,002*
ВОМк, %	0,02200±0,00021	0,02200±0,00024	0,0186±0,0001***
КЕВ	0,230±0,005	0,227±0,006	0,210±0,002**
ВЕ, мкм	19,50±0,18	19,45±0,18	18,20±0,15**
ДЯЕ, мкм	5,20±0,09	5,18±0,09	4,95±0,07*
ЯЦВ	0,0710±0,0009	0,0709±0,0009	0,0740±0,001*
ВОПЕ, %	2,30±0,02	3,80±0,03	14,10±0,09***

Примітки: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 порівняно з 1-ю групою.

Встановлено, що ТПП у 3-й групі спостережень статистично достовірно (p<0,001) зросла на 12,1 %, ТМО – на 41,2 (p<0,001), ТСерО – на 10,1 % (p<0,01). Нерівномірні, диспропорційні зміни морфометричних параметрів слизової, м'язової оболонки, підслизового прошарку товстої кишки в умовах пострезекційної портальної гіпертензії призводили до порушень співвідношень між ними. Так, ПСІ у досліджуваних експериментальних умовах з вираженою статистично достовірною різницею (p<0,001) зріс на 31,2 %, МСІ – на 65,4 % (p<0,001). За даними деяких авторів виявлені зміни між просторовими характеристиками оболонки товстої кишки можуть призводити до дисфункції органа [2, 6].

В умовах пострезекційної портальної гіпертензії змінювалися також морфометричні параметри епітеліоцитів слизової оболонки товстої кишки. Так, ВЕ статистично достовірно (p<0,01) зменшилася на 6,7 %, ДЯЕ – на 4,8 % (p<0,05). Знайдене свідчило про атрофію вказаних клітин. Диспропорційні зміни кількісних морфологічних показників цитоплазми та ядер епітеліоцитів призводили до порушень відношень між ними, що адекватно відображали ядерно-цитоплазматичні відношення, які у досліджуваних експериментальних умовах збільшилися на 4,2 % (p<0,05). Деякі дослідники стверджують, що виявлені зміни ЯЦВ свідчать про порушення структурного клітинного гомеостазу [2, 9]. Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів слизової оболонки товстої кишки при пострезекційній портальній гіпертензії з вираженою статистично достовірною різницею (p<0,001) зріс у 6,1 рази порівняно з контролем. При гістологічному дослідженні мікропрепаратів товстої кишки у групі тварин з пострезекційною портальною гіпертен-

зією спостерігалися виражені судинні розлади, які характеризувалися розширенням та повнокров'ям переважно венозних судин, явищами перивазального набряку, стазами, тромбозами у венозних судинах мікрогемодинамічного русла, осередками діapedезних крововиливів. Відмічалися також дистрофічні, некробіотичні зміни епітеліоцитів, міоцитів, ендотеліоцитів, стромальних структур, вогнища клітинної інфільтрації та склерозу. Необхідно вказати, що встановлені патоморфологічні зміни структур товстої кишки у змодельованих експериментальних умовах відповідали досліджуваним морфометричним параметрам.

Висновки

Резекція лівої та правої бокових часток печінки призводить до пострезекційної портальної гіпертензії та вираженого ремоделювання структур товстої кишки, яке характеризується венозним повнокров'ям, нерівномірними, диспропорційними змінами морфометричних параметрів її оболонки, змінами відношень між ними, зниженням капілярно-епітеліоцитарних відношень, порушенням клітинного гомеостазу, зростанням відносного об'єму пошкоджених епітеліоцитів, пошкодженням міоцитів, стромальних структур, розвитком інфільтрації, склерозування.

Перспективи подальших досліджень

Всебічне адекватне вивчення закономірностей ремоделювання структур товстої кишки в умовах пострезекційної портальної гіпертензії дозволить суттєво розширити діагностику, корекцію та профілактику досліджуваної патології.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Vishnievskiy VA, Jefanov MH, Kazakov JV. [Segmental resections, long-term results in malignant liver tumors.]. Ukrainian Journal of Surgery. 2012;1(16):5-15. Ukrainian.
2. Hnatiuk MS, Tatarchuk LV, Yasinovskyy OB. [Morphometric evaluation of the features of remodeling of duodenal structures during resection of different volumes of the liver]. Scientific Journal of Uzhhorod University. Series "Medicine". 2016;1(49):3-5. Ukrainian.
3. Rialon KL, Murillo R, Fevurtly RO. Impact of screening for hepatic hemangioma in patients with multiple cutaneous infantile hemangiomas. *Pediatr. Dermatol.* 2015;32(6):162-167.
4. Dzyhal OF. [Formation of polysyndromic insufficiency in patients with cirrhosis of the liver with portal hypertension]. *Bulletin of Scientific Research.* 2017;2:88-92. Ukrainian. DOI: 10.11603/2415-8798.2017.2.7844
5. Mohylevets EV, Horelyk PV, Dubrovskyy OY. [Portal hypertension complicated by bleeding from varicose veins of the esophagus and the stomach: the current state of the problem of treatment and prevention]. *Ukrainian journal of surgery.* 2018;1(36):67-72. Ukrainian.
6. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatology International.* 2017;12(1):1-10. DOI: 10.1007/s12072-017-9827-9.
7. Tatarchuk LV, Shulgay AG, Hnatyuk MS. [Features of energy supply of the ileum during resection of different volumes of the liver]. *Medical and Clinical Chemistry.* 2018;20(4):11-16. Ukrainian. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i4.9782
8. Bahrii MM, Dibrova VA, Popadynets OH, Hryshchuk MI, authors. *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen [Methods of morphological research].* Vinnytsia: Nova knyha; 2016. 240 p. Ukrainian.
9. Avtandilov HH, author. *Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii. [Fundamentals of Quantitative Pathological Anatomy].* Moscow: Meditsyna; 2002. 240 p. Russian.
10. Grzhibovsky AI, Ivanov OV, Gorbatova MA. [Comparison of Quantitative Data of two Paired Samples Using Statistica and SPSS Software: Parametric and nonparametric Criteria]. *Science and Health.* 2016;3:5-25. Ukrainian.
11. Zaporozhyan VM, Aryaev ML, authors. *Bioetyka i biobezpeka [Bioethics and biosafety].* Kyiv: Zdorovia; 2013. 456 p. Ukrainian.

Гнатюк М.С., Монастирська Н.Я., Татарчук Л.В., Процайло О.М., Ясіновський О.Б., Коноваленко С.О. Морфометричні аспекти вивчення структур товстої кишки при резекціях різних об'ємів печінки.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Видалення значних об'ємів печінки призводить до портальної гіпертензії та пошкодження органів травної системи. **Мета.** Морфометрично вивчити особливості морфологічної перебудови структур товстої кишки при резекціях різних об'ємів паренхіми печінки. **Методи.** Морфометрично вивчена товста кишка 80 білих щурів, поділених на 3 групи. 1 група – 20 інтактних тварин, 2 – 30 щурів після резекції лівої бокової частки печінки (31,5 % об'єму), 3 – 30 тварин після видалення правої та лівої бокових часток печінки (58,1 % об'єму). Евтаназію виконували кровопусканням в умовах наркозу через місяць від початку дослідження. На мікропрепаратах товстої кишки визначали товщини її оболонок, розміри епітеліоцитів, їх ядер, відносні об'єми епітеліоцитів, мікросудин, відношення між ними, відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів. Кількісні показники обробляли статистично. **Результати.** Встановлено, що резекція 58,1 % паренхіми печінки призводила до пострезекційної портальної гіпертензії, нерівномірних, диспропорційних змін морфометричних параметрів оболонок товстої кишки, порушеннями відношень між ними, судинних розладів, дистрофії, некробіозу епітеліоцитів, міоцитів, стромати, ендотеліоцитів, інфільтрації, склерозування. **Висновки.** Резекція 58,1 % паренхіми печінки призводить до пострезекційної портальної гіпертензії та вираженого ремоделювання структур товстої кишки, яке характеризується венозним повнокров'ям, нерівномірними, диспропорційними змінами морфометричних параметрів її оболонок, змінами відношень між ними, зниженням капілярно-епітеліоцитарних відношень, порушенням структурного клітинного гомеостазу, зростанням відносного об'єму пошкоджених епітеліоцитів, пошкодженням міоцитів, стромальних структур, ендотеліоцитів, розвитком інфільтрації, склерозування.

Ключові слова: резекція печінки, товста кишка, морфометрія.

В.В. Жеребкін¹
Д.М. Шиян¹
І.В. Борзенкова²
П.В. Ткаченко²

¹ Приватний вищий навчальний заклад «Харківський міжнародний медичний університет», Харків

² Комунальне неприбуткове підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», Харків, Україна

Надійшла: 26.09.2022

Прийнята: 15.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.143-147>

УДК:616-091.8

МЕХАНІЗМИ МОРФОГЕНЕЗУ КРАЙОВОГО ОСТЕОФІТОЗУ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ

Zherebkin V.V.  , Shiyan D.M. , Borzenkova I.V. , Tkachenko P.V.  Mechanisms of morphogenesis of marginal osteophytosis in osteoarthritis.

Private Institution of Higher Education «Kharkiv International Medical University», Communal Non-Profit Enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Hospital», Kharkiv, Ukraine.



ABSTRACT. Background. Osteophytosis is considered a typical morphological, radiological and clinical sign of osteoarthritis of any localization and is usually considered as a reaction of the subchondral bone to mechanical overload due to the destruction of articular cartilage. However, large-scale epidemiological studies have established a link between osteoarthritis and a number of the most common cardiovascular diseases, and our own research suggests that the destruction of articular cartilage is the result of a violation of its trophism due to pathological changes in the synovial lapdog and subchondral bone. This information raises questions about the mechanism of formation (origin) of marginal osteophytes. In turn, the determination of the mechanism of development of marginal osteophytosis in osteoarthritis will contribute to the development of approaches to its prevention and treatment. **Objective.** Histological studies of the articular tissues of the assessed for medical reasons in the urgent order of the lower extremities of 9 people over the age of 50 years without a diagnosis of gonarthrosis and visible signs of marginal osteophytosis were carried out. **Methods.** Histological studies of articular tissues of 30 amputated lower extremities in persons with vascular diseases of the lower extremities were performed. **Results.** In all samples of the knee joint capsule in the area of its attachment to the subchondral bone, multiple foci of metaplastic osteogenesis were found against the background of severe sclerosis and hyalinosis of arterial vessels, and in the subchondral bone itself – pronounced neosteoclastic resorption. **Conclusion.** Detection of pathological changes in the capsule of the joint and subchondral bone against the background of the preserved structure of articular cartilage suggests that the formation of marginal osteophytosis begins in the joint capsule at the preclinical stages of osteoarthritis with the preserved structure of articular cartilage as a reaction to pathological changes in the subchondral bone and synovial membrane caused by sclerosis and hyalinosis of the vessels of the joint capsule. Further studies of the features of morphological changes in articular tissues in the samples of various contingents of persons are needed.

Key words: osteoarthritis, marginal osteophytosis, joint capsule, metaplastic osteogenesis, subchondral bone, neosteoclastic resorption.

Citation:

Zherebkin VV, Shiyan DM, Borzenkova IV, Tkachenko PV. [Mechanisms of morphogenesis of marginal osteophytosis in osteoarthritis]. Morphologia. 2022;16(3):143-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.143-147>

 Zherebkin V.V. 0000-0001-7025-9462;  Shiyan D.M. 0000-0002-3755-7051

 Borzenkova I.V. 0000-0003-3976-7084;  Tkachenko P.V. 0000-0002-7842-8117

✉ v.zherebkin@khimu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Остеоартроз (ОА) різних локалізацій, особливо, колінного та кульшового суглобів, хребта, є найбільш частим захворюванням скелетно-

м'язової системи, яке спричиняє хронічні больові синдроми та функціональні обмеження, в тому числі, у осіб працездатного віку, відповідно, зумовлює потребу в регулярному прийомі знебо-

лювальних та протизапальних засобів, що підвищує ризики шлунково-кишкових та серцево-судинних подій, печінкових та ниркових ускладнень, при цьому внаслідок неухильного прогресування створює показники до оперативного лікування на занедбаних стадіях [1].

Тривалий час ОА сприймався суто як механічний знос суглобового хряща внаслідок поєднання механічного перенавантаження з несприятливими факторами зовнішнього середовища, передусім, переохолодження. В даному контексті такі типові клінічні прояви, як запальні зміни в капсулі суглобу (реактивний синовіт) та формування кісткових розростань по краях суглобових поверхонь кісток, які утворюють уражені ОА суглоби, розглядались як реакція на руйнування суглобового хрящу. При цьому крайовий остеофітоз розглядався як певною мірою саногенетичний механізм, який покликаний зменшити больові прояви та уповільнити подальше руйнування суглобового хрящу шляхом обмеження рухливості уражених ОА суглобів та оптимізації перерозподілу навантаження на суглобові поверхні в умовах вже наявного зменшення товщини суглобового хрящу.

Відповідно до вищенаведених уявлень про патогенез ОА, впродовж десятиліть для його лікування пропонувались:

- лікарські засоби, що містять окремі компоненти суглобового хрящу, зокрема, хондроїтин та глюкозамін, які нібито мають відновлювати суглобовий хрящ, або, принаймні, уповільнювати його подальше руйнування;

- лікарські засоби, що містять гіалуронову кислоту, яка, нібито, має покращувати «змащування» оголених від хряща суглобових поверхонь.

На теперішній час хондроїтин та глюкозамін відносяться до фармакологічних засобів, які наполегливо не рекомендуються при коксартрозі та гонартрозі [2]. При цьому, великий обсяг морфологічних, експериментальних та клінічних досліджень виявили важливу роль в розвитку ОА патологічних змін в синовіальній оболонці та субхондральній кістці, що призвело до суттєвих змін у підходах до його лікування. Новітні підходи до лікування ОА, які наразі перебувають на етапі досліджень, включають застосування інгібіторів інтерлейкіну-1 для пригнічення запалення в синовіальній оболонці, інгібіторів матричних металопротеаз для нормалізації процесів ремоделювання суглобового хрящу шляхом пригнічення протеолітичної деградації його матриксу, а також застосування препаратів для лікування остеопорозу (бісфосфонатів) для лікування субхондрального остеопорозу [3].

Масштабні епідеміологічні дослідження визначили зв'язок між ОА та серцево-судинними захворюваннями, такими як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, порушення мозко-

вого кровообігу, судинні захворювання та цукровий діабет. Втім, механізми цього зв'язку, як і механізми формування певних патологічних змін при ОА, залишаються невизначеними [4].

Власні дослідження дозволяють зробити припущення, що морфологічні зміни суглобового хрящу, який немає власного кровопостачання, відбуваються в останню чергу внаслідок попереднього розвитку морфологічних змін синовіальної оболонки та субхондральної кістки [5]. З метою подальшої перевірки цього припущення доцільно визначити механізм формування крайового остеофітозу – що спричиняє цей процес та чи дійсно він відбувається шляхом розростань саме субхондральної кістки? Надання відповіді на ці питання сприятиме розробці підходів до попередження та лікування ОА.

Мета

Визначення суглобових тканин, в яких починається формація крайових остеофітів, та можливих причин цього процесу шляхом співставлення морфологічних змін суглобового хрящу, синовіальної оболонки та субхондральної кістки на доклінічних стадіях ОА.

Матеріали та методи

Вже досить давно відомо, що характерні для ОА морфологічні зміни суглобових тканин починають з'являтися задовго до клінічних проявів захворювання, а за наявності клінічних проявів вони відзначаються вже в усіх суглобових тканинах [6 - 8]. Для вивчення механізмів розвитку ОА має значення визначення саме характеру та послідовності ураження суглобових тканин, що можливе лише на доклінічних стадіях захворювання.

Для досягнення вказаної мети проведені гістологічні дослідження суглобових тканин ампутованих за медичними показниками в ургентному порядку нижніх кінцівок 9 осіб у віці понад 50 років без діагнозу гонартрозу та видимих ознак крайового остеофітозу.

Забір матеріалу проводився з ділянок синовіальної оболонки, прилеглих до суглобових поверхонь та з суглобових поверхонь надколінника та мищелків великогомілкової кістки.

Зразками для дослідження були:

- фрагменти суглобових поверхонь надколінника, медіального та латерального мищелків великогомілкової кістки розміром 10 x 10 x 5 мм. Зразки фіксувалися в 10 % нейтральному формаліні, декальцифіковані в 5 % розчині азотної кислоти, а потім піддані гістологічній проводці в етанолі, після чого готувалися послідовні парафінові секції товщиною 5 мкм.

- фрагменти синовіальної оболонки взяті по периметру суглобових поверхонь розміром 10 x 10 x 5 мм. Зразки фіксувалися в 10 % нейтральному формаліні, а потім піддані гістологічній проводці в етанолі, після чого готувалися послідовні парафінові секції товщиною 5 мкм.

Препарати фарбувались гематоксилін-еозином.

Гістологічне дослідження проводилося на стандартному світлопольному мікроскопі Carl Zeiss Primo Star при збільшенні $\times 100$ (окуляр $\times 10$, лінза $\times 10$), мікрофото зйомка проводилася за допомогою фотоапарату Canon PowerShot A640 з адаптером Soligor Adapter Tube for Canon

A610/A620 52 mm Tele.

Результати та їх обговорення

В усіх зразках капсули колінного суглобу в зоні її прикріплення до субхондральної кістки виявлені множинні осередки метапластичного остеогенезу на тлі вираженого склерозу та гіалінозу артеріальних судин (рис. 1).

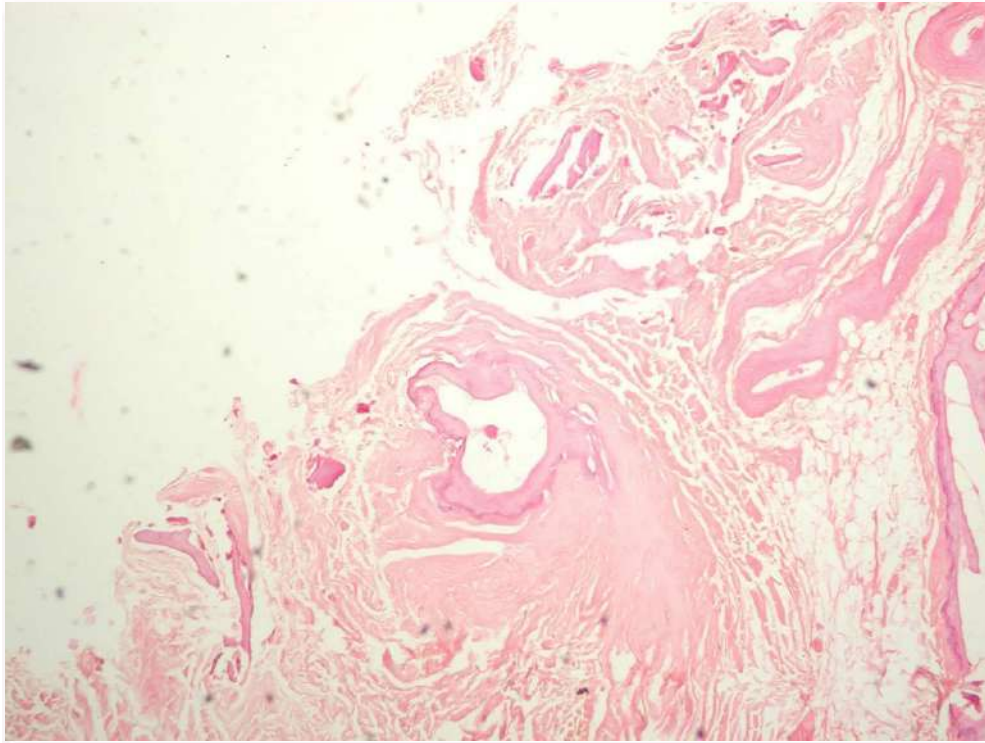


Рис. 1. Множинні осередки метапластичного остеогенезу на тлі вираженого склерозу та гіалінозу артеріальних судин. Гематоксилін-еозин. $\times 100$.

Метапластичний остеогенез в капсулі суглоба можна розглядати як компенсаторний механізм за умови наявності патологічних змін в субхондральній кістці.

І дійсно, в субхондральній кістці виявлені явища вираженої неостеокластичної резорбції. При цьому в суглобовому хрящі в цій зоні не виявлені будь-які патологічні зміни (рис. 2).

В свою чергу, розвиток вираженої неостеокластичної резорбції в субхондральній кістці скоріш за все є наслідком порушень трофіки в результаті склерозу та гіалінозу артеріальних судин капсули суглоба.

Зазначені патологічні зміни з боку субхондральної кістки та капсули суглоба та збереженість до певного моменту нормальної структури суглобового хрящу можна пояснити наступним чином: вікові зміни серцево-судинної системи призводять до локальних циркуляторних порушень, зокрема, в капсулі суглобів, які в свою чергу, викликають неостеобластичну резорбцію субхондральної кістки, реакцією на яку є метапластичний остеогенез в капсулі суглоба.

Таким чином, механізмом формування крайового остеофітозу є реакція капсули суглоба на руйнівні процеси в субхондральній кістці внаслідок трофічних порушень, а не реакція субхондральної кістки на руйнування суглобового хряща.

Підсумки

Результати дослідження дозволяють зробити наступні припущення.

1. Крайовий остеофітоз при ОА починається не в самій субхондральній кістці, а в зоні прикріплення до неї синовіальної оболонки.

2. Крайовий остеофітоз при ОА є компенсаторним механізмом, який реалізується в крайових ділянках синовіальної оболонки внаслідок неостеокластичної резорбції субхондральної кістки.

3. Порушення кровообігу в суглобових тканинах внаслідок склерозу та гіалінозу артеріальних судин призводить до виражених морфологічних змін спочатку синовіальної оболонки та субхондральної кістки.

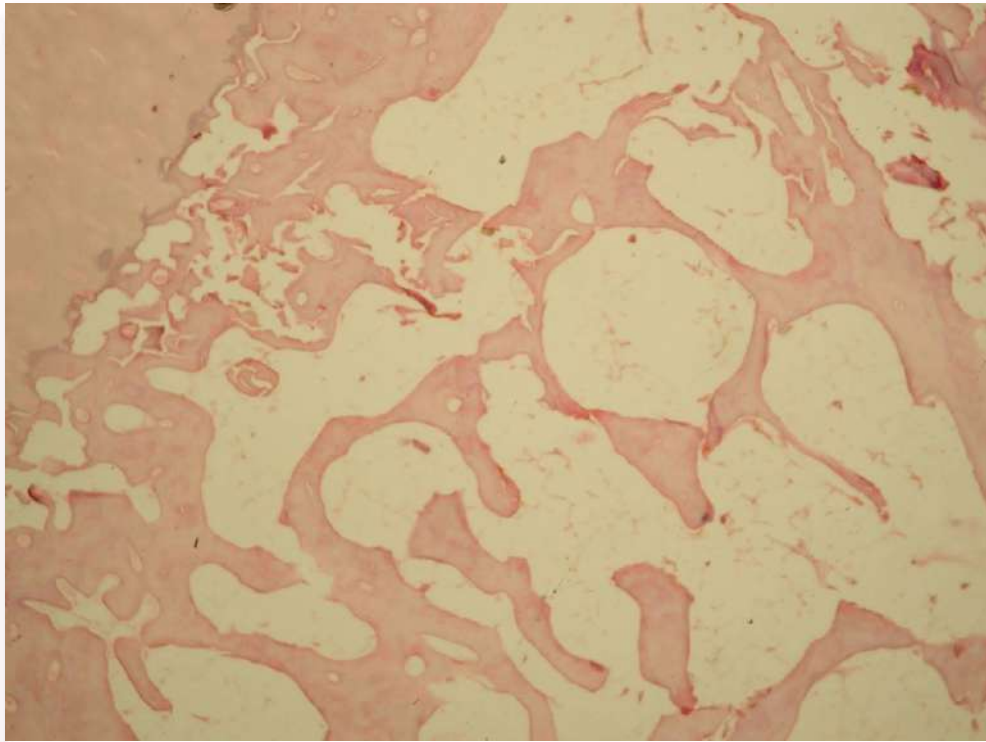


Рис. 2. В субхондральній кістці - явища вираженої неостеокластичної резорбції. В суглобовому хрящі (лівий верхній кут) патологічні зміни відсутні. Гематоксилін-еозин. ×100.

4. Відсутність до певного моменту на доклінічних стадіях ОА морфологічних змін суглобового хрящу, який немає власного кровопостачання, свідчить на користь того, що його руйнування є вторинним по відношенню до морфологічних змін синовіальної оболонки та субхондральної кістки.

5. Склероз та гіаліноз артеріальних судин синовіальної оболонки, який, ймовірно, запускає патогенетичні механізми розвитку ОА, є локальним проявом вікових змін серцево-судинної сис-

теми.

Перспективи подальших розробок

Результати даного описового дослідження роблять доцільними перевірку висловлених вище припущень шляхом проведення кількісних гістоморфометричних досліджень зразків суглобових тканин у різних контингентів осіб.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Marshall DA, Liu X, Barnabe C, Yee K, Faris PD, Barber C, Mosher D, Noseworthy T, Werle J, Lix L. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: a retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open*. 2019;9(11):54-57. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033334.

2. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaver C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, Daniel White D, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmagel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. American

College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis and Rheumatology*. 2020;72(2):220–233.

3. Cai X, Yuan S, Zeng Y, Wang C, Yu N, Ding C. New Trends in Pharmacological Treatments for Osteoarthritis. *Front. Pharmacol*. 2021;1:17. DOI: 10.3389/fphar.2021.645842.

4. Watt FE, Wise EM. Osteoarthritis and associated comorbidities: new answers and more questions. *Rheumatology*. 2021;60(9):3966–3968.

5. Zhrebkin VV, Shiyan DM, Borzenkova IV, Tkachenko PV. [Peculiarities of morphological changes of articular tissues in vascular diseases of the lower extremities]. *MORPHOLOGIA*.

2021;15(3):84 – 88. Ukrainian.

6. Pasquali Ronchetti I, Frizziero L, Guerra D. Aging of the human synovium: an in vivo and ex vivo morphological study. *Semin Arthritis Rheum.* 1992;21:400–414.

7. Collan Y. General principles of grading

lesions in diagnostic histopathology. *Pathol Res Pract.* 1989;185:544 – 547.

8. Frizziero L, Georgountzos A, Zizzi F, Focherini MC. Microarthroscopic study of the morphologic features of normal and pathological synovial membrane. *Arthroscopy.* 1992;8:504–509.

Жеребкін В.В., Шиян Д.М., Борзенкова І.В., Ткаченко П.В. Механізми морфогенезу крайового остеофітозу при остеоартрозі.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Остеофітоз вважається типовою морфологічною, рентгенологічною та клінічною ознакою остеоартрозу будь-яких локалізацій та зазвичай розглядається як реакція субхондральної кістки на механічне перенавантаження внаслідок руйнування суглобового хрящу. Втім, масштабні епідеміологічні дослідження встановили зв'язок між остеоартрозом та низкою найпоширеніших серцево-судинних захворювань, а власні дослідження дозволяють зробити припущення, що руйнування суглобового хрящу є результатом порушення його трофіки внаслідок патологічних змін синовіальної оболонки та субхондральної кістки. Ці відомості порушують питання про механізм формування (походження) крайових остеофітів. В свою чергу, визначення механізму розвитку крайового остеофітозу при остеоартрозі сприятиме розробці підходів до його попередження та лікування. **Мета.** Визначення суглобових тканин, в яких починається формація крайових остеофітів, та можливих причин цього процесу шляхом співставлення морфологічних змін суглобового хрящу, синовіальної оболонки та субхондральної кістки на доклінічних стадіях остеоартрозу. **Методи.** Проведені гістологічні дослідження суглобових тканин ампутованих за медичними показниками в ургентному порядку нижніх кінцівок 9 осіб у віці понад 50 років без діагнозу гонартрозу та видимих ознак крайового остеофітозу. **Результати.** В усіх зразках капсули колінного суглобу в зоні її прикріплення до субхондральної кістки виявлені множинні осередки метапластичного остеогенезу на тлі вираженого склерозу та гіалінозу артеріальних судин, а в самій субхондральній кістці – виражена неостеокластична резорбція. При цьому в суглобовому хрящі в цій зоні не виявлені будь-які патологічні зміни. **Підсумок.** Виявленні патологічні зміни капсули суглоба та субхондральної кістки на тлі збереженої структури суглобового хрящу дозволяють зробити припущення, що формування крайового остеофітозу починається в капсулі суглоба на доклінічних стадіях остеоартрозу при збереженій структурі суглобового хрящу як реакція на патологічні зміни субхондральної кістки та синовіальної оболонки викликана склерозом та гіалінозом судин капсули суглоба.

Ключові слова: остеоартроз, крайовий остеофітоз, капсула суглоба, метапластичний остеогенез, субхондральна кістка, неостеокластична резорбція.

Yu.V. Kozlova
N.S. Tryasak
G.A. Klopotskyi
K.S. Kozlova

Dnipro State Medical University,
Dnipro, Ukraine

Надійшла: 21.09.2022

Прийнята: 15.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.148-152>

UDC: 616-018-092.9-001.11-008.62

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER IN 1 DAY OF EXPERIMENTAL BLAST-INDUCED TRAUMATIC BRAIN INJURY

Kozlova Yu.V.  , **Tryasak N.S.** , **Klopotskyi G.A.** , **Kozlova K.S.**  **Morphological characteristics of the blood-brain barrier in 1 day of experimental blast-induced traumatic brain injury. Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.**


ABSTRACT. Background. Blast-induced traumatic brain injury is becoming widespread in connection with the use of explosives in military conflicts all over the world and today in Ukraine, which needs the elaboration of modern pathogenetically based treatment methods of the acute period and prevention of remote complications. Scientists have established that one of the significant primary injuries, which is the basis for the realization of secondary ones, in the case of a mild blast-induced traumatic brain injury, is a violation not only of neurons themselves, but also of the blood-brain barrier. **Aim.** Morphological determination of changes in the blood-brain barrier in 1st day of experimental blast-induced traumatic brain injury using a proprietary device for simulating blast injury. **Methods.** Brain sections of 12 albino male Wistar rats (body mass 220-270 g, age 6-7 months) were examined using light microscopy. Rats were randomly divided into 2 groups: I – Experimental group (n=6), the animals of which were anesthetized with Halothane, fixed with their heads to the muzzle end of a self-made and patented device at a distance of 5 cm and subjected to the action of a blast wave of 26-36 kPa; II - Sham (n=6). After 1 day, the rats of both groups were euthanized and brains were removed, which were then fixed and sections were prepared and stained with hematoxylin and eosin according to standard methods. **Results.** Established credible signs of blood-brain barrier disruption using our own device to reproduce a blast-induced traumatic brain injury, which are primary damages as a result of the action of the blast wave and are the basis for triggering secondary damage mechanisms and lead to neurodegeneration processes. **Conclusion.** The mild blast-induced traumatic brain injury after using a proprietary device was confirmed by morphological changes in the blood-brain barrier in the 1st day of the post-traumatic period in the form of ruptured and paretically dilated capillaries and desquamation of the vascular endothelium, the presence of erythrocyte aggregates. Increased permeability of blood vessels led to swelling of brain tissue and neurocytes.


Key words: blood-brain barrier, explosion, brain, trauma.


Citation:


Kozlova YuV, Tryasak NS, Klopotskyi GA, Kozlova KS. Morphological characteristics of the blood-brain barrier in 1 day of experimental blast-induced traumatic brain injury. *Morphologia*. 2022;16(3):148-52.


DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.148-152>

 **Kozlova Yu.V. 0000-0002-1364-1910**

 **Tryasak N.S. 0000-0002-0897-7102**

 **Klopotskyi G.A. 0000-0002-9657-4660**

 **Kozlova K.S. 0000-0002-8566-3318**

 **kozlova_yuv@ukr.net**

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Background

Blast-induced traumatic brain injury (bTBI) is becoming widespread in connection with the use of explosives in military conflicts all over the world and today in Ukraine [1, 2]. This leads to an increase in the interest of scientists and doctors in the mechanisms of bTBI development and the elaboration of modern pathogenetically based treatment methods of the acute period and prevention of remote complica-

tions [3].

Blast-induced traumatic brain injury is one type of traumatic brain injury (TBI). However, the main difference between bTBI and classical TBI is the specific damage caused by the blast wave, what is currently subject to definitive research, and for what we have developed and patented a device [4, 5]. It is known from previous studies that the brain under the influence of an explosive wave even a small force

undergoes significant microscopic damage as a result of displacement of the brain and impact on the walls of the skull, changes in intracranial pressure and the pressure of extracellular and intracellular fluids, the formation of bubbles due to cavitation, which also damage brain cells [6, 7]. After the primary damage, the cascades of secondary damage reactions are activated [8, 9]. Scientists have established that one of the significant primary injuries that underlies the realization of secondary ones in mild bTBI is a violation not only of neurons themselves, but also of the blood-brain barrier (BBB) [10].

In this regard, the **Aim** of the study was the morphological determination of changes in the blood-brain barrier in 1st day of experimental blast-induced traumatic brain injury using a proprietary device for simulating blast injury.

Materials and methods

The experiment was carried out on 12 albino male Wistar rats (body mass 220-270 g, age 6-7 months). The animals were kept in standard conditions and on the standard diet of the Dnipro state medical university (DSMU) vivarium [11], all researches were conducted in accordance with modern international requirements and norms of humane attitude of animals (European Convention, 18.03.1986 (Strasbourg); Declaration of Helsinki, 1975, revised and supplemented in 2000, Law of Ukraine №3447-IV, 21.02.2006), what is attested by an extract from the minutes of the commission on biomedical ethics meeting of DSMU № 3, 2.11.2021. Randomly selected rats were divided into two groups: group I – experimental, Exp (n=6), animals were subjected to inhalation anesthesia with halothane (Halothan Hoechst AG, Germany), fixed in a horizontal posi-

tion on the abdomen at a distance of 5 cm head to muzzle end and simulated an explosion-induced brain injury by generating a shock wave with an overpressure of 26-36 kPa on a self-made device [5], II group – sham, Sh (n=6).

The 1 day after bTBI simulation, rats of both groups were euthanized with halothane, after which they were decapitated and the brain was removed and then was fixed in a 10% solution of neutral formalin with exposure for 24 hours. After fixation, paraffin blocks were prepared, from which sections with a thickness of 3-5 μm were made on a Thermo HM 355S microtome (Thermo Scientific, Germany). Before staining, sections were deparaffinized in xylene, rehydrated in decreasing concentrations of isopropanol. Brain sections were stained with hematoxylin and eosin according to generally accepted standards of pathogistological procedures [12]. Microscopic examination was carried out using a trinocular light-optical microscope "Primo Star Carl Zeiss" with photo output and using a lens.

Results and discussion

For any experimental research, it is important to choose an adequate model, which, in addition to ensuring the reproduction of damage as close as possible to the actual pathology, also meets the modern requirements of bioethical treatment of experimental animals. Therefore, before carrying out the planned research, each model, including ours, needs morphological confirmation. Thus, we obtained verifiable morphological signs of brain damage as a result of the blast wave action, namely the presence of various diameters capillaries ruptures and desquamation of the vascular endothelium (Fig. 1-3), extravasal aggregation of unchanged erythrocytes. These phenomena were diffuse in different parts of the brain.

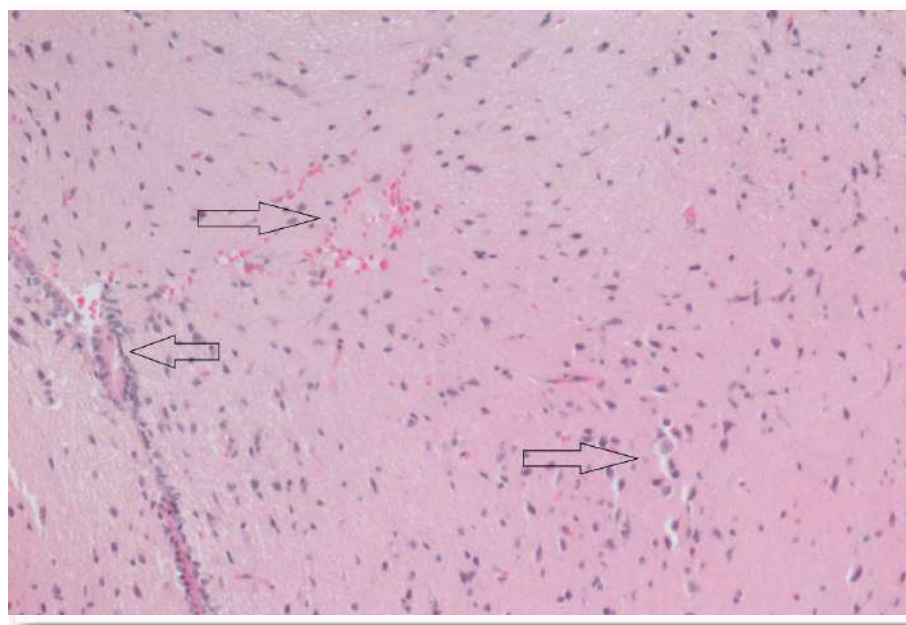


Fig. 1. Histological section of the brain of a rat of the experimental group (1st day of post-traumatic period). Staining with hematoxylin and eosin. $\times 200$.

Hemorrhagic diapedesis, paretic dilated vessels due to impaired autoregulation and loosening of brain tissue due to edema were also detected. In addition to ruptures of capillaries, there is a violation of contacts between vessels and glial cells, which are

also part of the blood-brain barrier complex.

Along with BBB disruption, heterogeneously colored neurons, as well as their swelling and pericellular edema attract attention (Fig. 3).

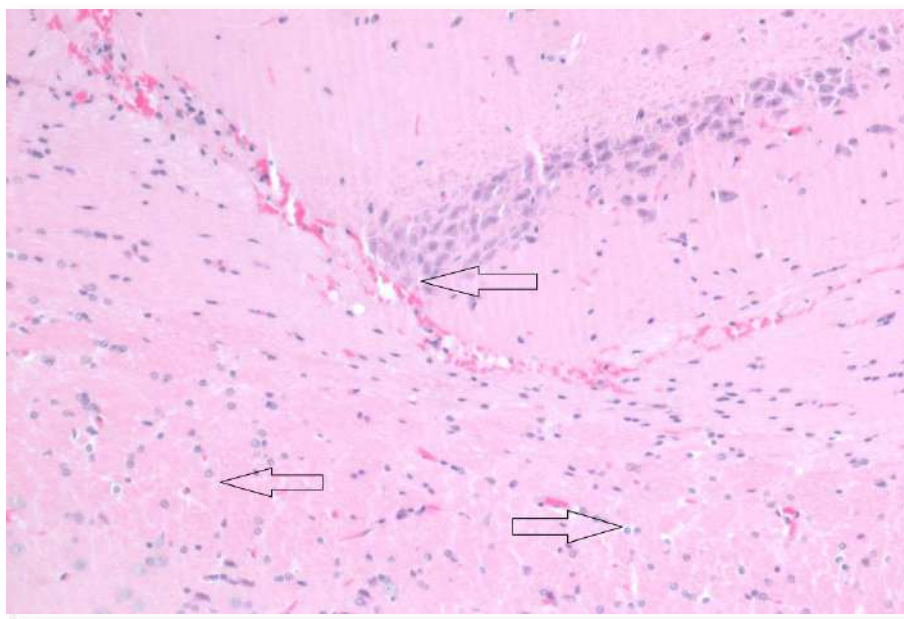


Fig. 2. Histological section of the brain of a rat of the experimental group (1st day of post-traumatic period). Staining with hematoxylin and eosin. $\times 200$.

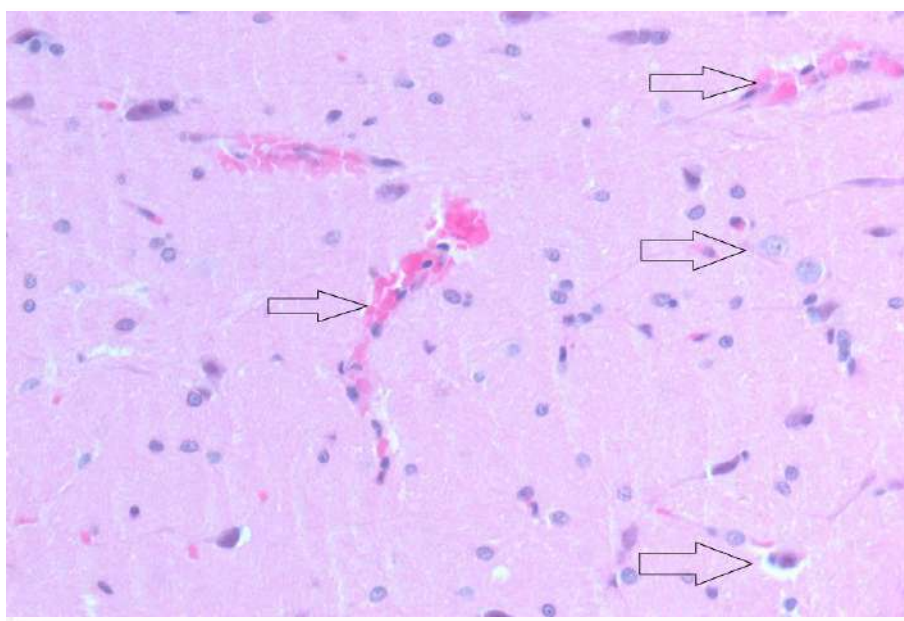


Fig. 3. Histological section of the brain of a rat of the experimental group (1st day of post-traumatic period). Staining with hematoxylin and eosin. $\times 400$.

At the same time, there were no massive hemorrhages as a result of damage to larger diameter vessels, and there were no foci of neuronal necrosis. This testifies to the correct operation of the own device and to the correctly selected pressure of the explosive wave, which leads to a mild blast injury.

The results obtained by us are coincide with the data of modern studies on the violation of the BBB during the pathogenic action of the blast wave [10, 13]. And knowledge about the functions of the BBB and the consequences of its violation help to reveal the pathogenesis of both early and long-term com-

plications of bTBI. After all, the BBB is a physiological internal histological barrier between nervous tissue and blood, represented by endothelial cells of vessels of the central nervous system, which together with pericytes, astrocytes, neurons and microglia form a neurovascular unit [14]. The BBB itself and the neurovascular unit provide a delay in the passage of neurotoxic substances, infections, maintain water balance, biochemical and bioelemental homeostasis, and are responsible for an adequate immune response [15].

Thus, BBB disruption in the acute post-traumatic period (1 day) due to increased permeability of the vascular wall leads to accumulation of fluid and swelling of brain tissues, as well as to the ingress of biologically active pro-inflammatory substances (cytokines) and causes neuroinflammation [16]. Violation of microcirculation due to paresis of the vascular wall in combination with increased utilization of glucose in mitochondria leads to hypoxia and oxidative stress [17]. The start of anaerobic processes of ATP formation leads to acidosis [18]. The release of erythrocytes contributes to the accumulation of Fe, which, in turn, increases oxidative stress [19].

This complex of disturbances further increases neuroinflammation, which is a secondary damage to brain tissues and triggers apoptosis, unregulated necrosis and necroptosis [20]. Also, as a result of primary damage by a blast wave, a primary immune response is implemented, which further activates the

cells of the adaptive immune system by releasing chemokines, inducing adhesion molecules on the BBB, and expressing molecules on microglia. And damage to the BBB itself is a trigger for autoimmune damage to neurons, which leads to gradual neurodegeneration in the long term [21].

Conclusion

The mild blast-induced traumatic brain injury using a proprietary device was confirmed by morphological changes in the blood-brain barrier in the 1st day of the post-traumatic period in the form of ruptured and paretically dilated capillaries and desquamation of the vascular endothelium, the presence of erythrocyte aggregates. Increased permeability of blood vessels led to swelling of brain tissue and neurocytes.

Prospects for further development are to establish the impairment of cognitive functions of the brain in rats with experimental blast-induced trauma, as well as to reveal the biochemical and bioelemental features of brain damage.

Information on conflict of interest

There are no potential or apparent conflicts of interest related to this manuscript at the time of publication and are not anticipated.

Formatting of funding sources

The study was carried out as part of the planned initiative research topic "Mechanisms of changes formation in the central nervous system after exposure to extreme factors" (state registration number 0120U105394).

References

1. Zhang JK, Botterbush KS, Bagdady K, Lei CH, Mercier P, Mattei TA. Blast-related traumatic brain injuries secondary to thermobaric explosives: implications for the War in Ukraine. *World Neurosurg.* 2022;22:1878-8750. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.08.073.
2. Rusiecki J, Levin LI, Wang L, Byrne C, Krishnamurthy J, Chen L, Galdzicki Z, French LM. Blast traumatic brain injury and serum inflammatory cytokines: a repeated measures case-control study among U.S. military service members. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):20. DOI: 10.1186/s12974-019-1624-z.
3. Yamamoto S, DeWitt DS, Prough DS. Impact & blast traumatic brain injury: implications for therapy. *Molecules.* 2018;23(2):245. DOI: 10.3390/molecules23020245.
4. Ratliff WA, Mervis RF, Citron BA, Schwartz B, Rubovitch V, Schreiber S, Pick CG. Mild blast-related TBI in a mouse model alters amygdalar neurostructure and circuitry. *Exp Neurol.* 2019;315:9-14. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.01.020.
5. Kozlova YuV, Abdul-Ogly LV, Kosharnyj AV, Kytova IV, Korzachenko MA, inventors; Kozlova YuV, assignee. Device for studying the effect of the shock wave of an explosion on the body. Ukrainian patent UA 146858. 2021 Mar. Int. CI. G09B 23/28, B01J 3/00. Ukrainian. Available from: <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=275099>
6. Sundar S, Ponnalagu A. Biomechanical analysis of head subjected to blast waves and the role of combat protective headgear under blast loading: a review. *J Biomech Eng.* 2021;143(10):100801. DOI: 10.1115/1.4051047. PMID: 33954580.
7. Marsh JL, Bentil SA. Cerebrospinal fluid cavitation as a mechanism of blast-induced traumatic brain injury: a review of current debates, methods, and findings. *Front Neurol.* 2021;12:626393. DOI: 10.3389/fneur.2021.626393.
8. Vogel EW, Panzer MB, Morales FN, Varghese N, Bass CR, Meaney DF, Morrison B. Direct observation of low strain, high rate deformation of cultured brain tissue during primary blast. *Ann Biomed Eng.* 2020;48(4):1196-1206. DOI: 10.1007/s10439-019-02437-4.
9. Fan K, Ma J, Xiao W, Chen J, Wu J, Ren J, Hou J, Hu Y, Gu J, Yu B. Mangiferin attenuates blast-induced traumatic brain injury via inhibiting NLRP3 inflammasome. *Chem Biol Interact.* 2017;271:15-23. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.04.021.

10. Kawoos U, Abutarboush R, Gu M, Chen Y, Statz JK, Goodrich SY, Ahlers ST. [Blast-induced temporal alterations in blood-brain barrier properties in a rodent model]. *Sci Rep.* 2021;11(1):5906.
11. Kozhemyakin YuM, Khromov OS, Boldyreva NE, Dobrelia V, Saifetdinova GA. [Scientific and practical recommendations for keeping and working with laboratory animals]. *Interservice.* 2017;1:150-182. Ukrainian.
12. Bagriy MM, Dibrova VA, Popadynets OG, Grischuk MI, authors; Bagriy MM, Dibrova VA, editors. *Metodu morfologichnogo doslidzennya [Methods of morphological research].* Vinnitsa: New book; 2016. 328 p. Ukrainian.
13. Kuriakose M, Rama Rao KV, Younger D, Chandra N. Temporal and spatial effects of blast overpressure on blood-brain barrier permeability in traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2018;8(1):8681. DOI: 10.1038/s41598-018-26813-7.
14. Benz F, Liebner S. Structure and function of the blood-brain barrier (BBB). *Handb Exp Pharmacol.* 2022;273:3-31. DOI: 10.1007/164_2020.
15. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17(1):69. DOI: 10.1186/s12987-020.
16. Murugan M, Ravula A, Gandhi A, Vegunta G, Mukkamalla S, Mujib W, Chandra N. Chemokine signaling mediated monocyte infiltration affects anxiety-like behavior following blast injury. *Brain Behav Immun.* 2020;88:340-352. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.029.
17. Kuriakose M, Younger D, Ravula AR, Alay E, Rama Rao KV, Chandra N. Synergistic role of oxidative stress and blood-brain barrier permeability as injury mechanisms in the acute pathophysiology of blast-induced neurotrauma. *Sci Rep.* 2019; 9(1):7717. DOI: 10.1038/s41598-019-44147-w.
18. Ritzel RM, He J, Li Y, Cao T, Khan N, Shim B, Sabirzhanov B, Aubrecht T, Stoica BA, Faden AI, Wu LJ, Wu J. Proton extrusion during oxidative burst in microglia exacerbates pathological acidosis following traumatic brain injury. *Glia.* 2021;69(3):746-764. DOI: 10.1002/glia.23926.
19. Rand D, Ravid O, Atrakchi D, Israelov H, Bresler Y, Shemesh C, Omesi L, Liraz-Zaltsman S, Gosselet F, Maskrey TS, Beerli MS, Wipf P, Cooper I. Endothelial Iron homeostasis regulates blood-brain barrier integrity via the HIF2 α -Ve-Cadherin pathway. *Pharmaceutics.* 2021;13(3):311. DOI: 10.3390/pharmaceutics13030311.
20. Xie BS, Wang YQ, Lin Y, Mao Q, Feng JF, Gao GY, Jiang JY. Inhibition of ferroptosis attenuates tissue damage and improves long-term outcomes after traumatic brain injury in mice. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(4):465-475. DOI: 10.1111/cns.13069.
21. Needham EJ, Helmy A, Zanier ER, Jones JL, Coles AJ, Menon DK. The immunological response to traumatic brain injury. *J Neuroimmunol.* 2019;332:112-125. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.04.005.

Козлова Ю.В., Трясак Н.С., Клопоцький Г.А., Козлова К.С. Морфологічна характеристика гематоенцефалічного бар'єру у 1 добу експериментальної вибухо-індукованої травми головного мозку.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Все більш поширеною стає вибухо-індукована травма головного мозку у зв'язку із застосуванням вибухівки у воєнних конфліктах в усьому світі і на сьогодні в Україні, що потребує розробки сучасних патогенетично обґрунтованих засобів лікування гострого періоду і профілактики віддалених ускладнень. Науковці встановили, що одним із вагомих первинних ушкоджень, що лежить в основі реалізації вторинних, при легкій вибухо-індукованій травмі головного мозку є порушення не тільки власне нейронів, а й гематоенцефалічного бар'єру. **Мета.** Морфологічне визначення змін гематоенцефалічного бар'єру в 1 добу експериментальної вибухо-індукованої травми головного мозку при використанні власного пристрою для моделювання вибухової травми. **Методи.** За допомогою світлової мікроскопії дослідили зрізи головного мозку 12 білих щурів-самців лінії Wistar (вагою 220-270 г, віком 6-7 місяців). Щури були рандомно розділені на 2 групи: I – експериментальна (n=6), тварин якої наркотизували Галотаном, фіксували головою до дульного кінця власно виготовленого і запатентованого пристрою на відстані 5 см та піддавали дії вибухової хвилі 26-36 кПа; II – контрольна (n=6). Через 1 добу шурам обох груп проводили евтаназію та вилучення головного мозку, який надалі фіксували та готували зрізи і зафарбовували гематоксилином та еозином за стандартними методиками. **Результати.** Встановили досвідчені ознаки порушення гематоенцефалічного бар'єру при застосуванні власного пристрою для відтворення вибухо-індукованої травми головного мозку, що є первинними пошкодженнями в результаті дії вибухової хвилі і лежать в основі запуску вторинних механізмів пошкодження, які запускають процеси нейродегенерації. **Висновки.** Вибухо-індукована травма головного мозку легкого ступеня при використанні власного пристрою підтверджено морфологічно наявними змінами гематоенцефалічного бар'єру в 1 добу посттравматичного періоду у вигляді розірваних і паретично дилатованих капілярів та десквамації ендотелію судин, наявних агрегатів еритроцитів. Підвищення проникності судин призвело до набряку тканини мозку і набухання нейронів.

Ключові слова: гематоенцефалічний бар'єр, вибух, головний мозок, травма.

О.А. Костюченко
Г.Г. Скибо
І.В. Лушнікова

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ,
Україна




Надійшла: 02.10.2022

Прийнята: 21.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.153-157>

УДК 612.822.5+576.54

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОНІВ ГІПОКАМПА ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ ГЛУТАМАТНОЇ ЕКСАЙТОТОКСИЧНОСТІ *IN VITRO* ТА ДІЇ α -КЕТОГЛУТАРАТУ

Kostiuchenko O.A. , Skibo G.G. , Lushnikova I.V.  Morphofunctional characteristics of hippocampal neurons in glutamate excitotoxicity *in vitro* model and after α -ketoglutarate administration. *Bogomoletz Institute of Physiology, Kyiv, Ukraine.*

ABSTRACT. Background. The study of cellular mechanisms associated with damage to brain cells as a result of glutamate excitotoxicity, as well as the identification of endogenous neuroprotective factors for the development of effective therapeutic strategies is still relevant. **Objective.** To study morphofunctional changes of neurons in the context of neuroprotection by α -ketoglutarate in glutamate excitotoxicity *in vitro* model, as well as to reveal the relationship between α -ketoglutarate/mTOR-mediated mechanisms. **Methods.** The research was conducted using hippocampal cell cultures. Cell viability and immunoreactivity of synaptogenesis and autophagy markers were evaluated. To analyze α -ketoglutarate/mTOR-mediated signaling pathways under conditions of glutamate excitotoxicity, glutamate, α -ketoglutarate and the mTOR inhibitor - rapamycin were used. **Results.** Glutamate administration had a deleterious effect on neuronal viability and synaptogenesis in culture, which was reduced by the addition of α -ketoglutarate and rapamycin. Increased LC3+ immunoreactivity induced by α -ketoglutarate and rapamycin indicates activation of autophagy, which can be attributed to the protective factors in this model. **Conclusion.** The unidirectional action of α -ketoglutarate and rapamycin implies the involvement and interaction of α -ketoglutarate- and mTOR-mediated signaling pathways in endogenous neuroprotection. Thus, the results indicate a significant potential of α -ketoglutarate in mTOR modulation for the purpose of neuroprotection in glutamate excitotoxicity conditions.

Key words: glutamate excitotoxicity, neuroprotection, α -ketoglutarate, mTOR.


Citation:

Kostiuchenko OA, Skibo GG, Lushnikova IV. [Morphofunctional characteristics of hippocampal neurons in glutamate excitotoxicity *in vitro* model and after α -ketoglutarate administration]. *Morphologia*. 2022;16(3):153-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.153-157>

 Kostiuchenko O.A. 0000-0002-5379-4233

 Skibo G.G. 0000-0003-2187-6178

 Lushnikova I.V. 0000-0001-6428-8646

✉ kostiuchenko.olha@biph.kiev.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Глутамат як головний збуджуючий нейромедіатор у мозку хребетних відіграє життєво важливу роль у фізіологічних і патологічних процесах нейронів. Вважається, що глутаматергічна передача сигналів через проникні для кальцію (Ca^{2+}) іонотропні рецептори глутамату, має вирішальне значення для процесів навчання та пам'яті [1]. Однак, надмірне вивільнення глутамату та його пролонгована дія – так звана глу-

таматна ексайтотоксичність, що часто спостерігається при ішемії та черепно-мозкових травмах, а також при різних нейродегенеративних станах, викликає порушення клітинного метаболізму, іонний дисбаланс, дисрегульований апоптоз та аутофагію, що призводить до ушкодження та загибелі клітин [2,3]. Ексайтотоксичність глутамату виникає, коли гомеостатичний баланс нейромедіатора порушується і його рівень у позаклітинному середовищі підви-

щується. Численні дослідження спрямовані на пошук засобів запобігання пошкодження нейронів, що є наслідком їх гіперактивації надміром глутамату [4,5]. Актуальним залишається вивчення внутрішньоклітинних молекулярних механізмів, пов'язаних з розвитком нейродегенерації в результаті глутаматної ексайтотоксичності, а також виявлення ендogenous факторів нейропротекції, що може бути основою для підвищення ефективності терапевтичних стратегій у протидії церебральним патологіям.

Одним із перспективних захисних агентів для протидії нейродегенерації є багатофункціональна молекула α -кетоглутарату (АКГ). Завдяки своїм плейотропним захисним функціям АКГ вже використовується в терапії, включаючи його використання для покращення функціонування мозку [6]. Було показано, що АКГ відіграє ключову роль у підтримці енергетичного балансу клітини, утилізації активних форм кисню (АФК), метаболізмі амінокислот і гомеостазі аміаку, а також у виживанні клітин під час гіпоксії [7]. Виявлено, що існують взаємозв'язки між сигнальними шляхами, опосередкованими mTOR і АКГ. У дослідженнях з нематодами *Caenorhabditis elegans* та плодовими мушками *Drosophila melanogaster* показано, що споживання АКГ сприяє подовженню тривалості життя та призводить до зниження співвідношення АТФ/АДФ, тим самим підвищуючи рівень аутофагії [8,9]. Відомо, що сигнальний шлях mTOR (mammalian target of rapamycin - мішень рапаміцину у ссавців) є ключовим регулятором багатьох аспектів клітинного метаболізму ссавців, а його дисбаланс пов'язаний з церебральними захворюваннями [10]. У контексті нейродегенеративних/нейропротективних механізмів роль mTOR-модульованої аутофагії стала предметом кількох останніх досліджень. Повідомляється, що в умовах ішемічного ушкодження мозку певна активація аутофагії має протективний ефект на виживання клітин і клітинний гомеостаз, тоді як надмірна активація викликає некроз і/або апоптоз нейронів [3,11]. З огляду на це, модуляцію mTOR-опосередкованої аутофагії варто розглядати у контексті нейропротекції. Відомо, що сигнальні шляхи mTOR і АКГ перекриваються, проте дані про їх взаємозв'язки у нервовій системі обмежені.

Метою роботи було дослідити морфологічні та функціональні зміни нейронів у контексті нейропротекції за участі АКГ при моделюванні глутаматної ексайтотоксичності *in vitro*, а також виявити опосередковані mTOR нейропротекторні механізми за цих умов.

Матеріали та методи

Процедури, пов'язані з тваринами, проводилися відповідно положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших науко-

вих цілей (Страсбург, 1985), Закону України No 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» і були схвалені Комітетом з етики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Дослідження були проведені з використанням культивованих клітин гіпокампа. Для отримання культур в стерильних умовах виділяли гіпокамп новонароджених щурят з подальшою трипсинізацією, механічною дисоціацією, центрифугуванням та посадкою у плашки з поживним середовищем. Культивування гіпокампальних клітин здійснювали у рідкому поживному середовищі Neurobasal A з додаванням 2 % B27-supplement, 0,3 % BSA, 20 ммоль/л Hepes та 0,5 ммоль/л Glutamax (всі складові від Invitrogen, SigmaAldrich, США) та 100 од/мл стептоміцину/пеніциліну при 37 °C в атмосфері 5% CO₂. Після 12-14 діб стан культивованих клітин гіпокампа стабілізувався і надалі вони використовувалися при проведенні експериментів.

Для моделювання глутаматної ексайтотоксичності гіпокампальні культури протягом 5 хвилин обробляли розчином глутамату (SigmaAldrich) з концентрацією 100 мкМ. Потім культуральне середовище змінювали для відновлення фізіологічних умов. Для дослідження α -кетоглутарат/mTOR-опосередкованих сигнальних шляхів у відповідні лунки з культурами додавали розчин α -кетоглутарату (SigmaAldrich, K1128) з кінцевою концентрацією 2 мМ та/або інгібітор mTOR - рапаміцин (Tocris, 53123-88-9) з кінцевою концентрацією 20 нМ та інкубували протягом 4 годин.

Життєздатність культивованих клітин оцінювали спектрофотометрично аналізуючи кількість цитозольного ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ) у культуральному середовищі (набір G1780, Promega, Німеччина). Цитозольний фермент лактатдегідрогеназа при пошкодженні клітинної мембрани вивільняється у середовище та обернено пропорційно вказує на ступінь ушкодження клітин.

Для морфологічної оцінки культури фіксували у 4% розчині формальдегіду і проводили подальший імуногістохімічний аналіз. Після відмивання розчином PBS культури обробляли 0,3% розчином H₂O₂ протягом 30 хвилин. Далі проводили блокування з розчином 0,5% козячої сироватки та 1% розчином бичачого сироваткового альбуміну в PBS протягом 1 години та наносили первинні антитіла для подальшої інкубації протягом ночі (mouse anti-LC3, 1:460, rabbit anti-PSD95, 1:200; SigmaAldrich). На наступний день наносили відповідні вторинні антитіла (SigmaAldrich) anti-mouse-HRP (1:200), anti-rabbit-HRP (1:200) на PBS. Як субстрат-хромоген використовували 3,3'-діамінобензидин тетрагідрохлорид (ДАБ). Негативний контроль проводили з інкубаціями без додавання первинних або

вторинних антитіл. Візуалізацію результатів імуногістохімічної реакції проводили за допомогою світлооптичного мікроскопа Zeiss Telaval 31 при збільшенні $\times 200$. Інтенсивністю імуногістохімічної реакції в тілах і відростках нейронів оцінювали за допомогою програми ImageJ (Національний інститут здоров'я, Бетесда, штат Меріленд, США).

Статистичні аналізи виконано за допомогою GraphPad Prism 8.01 (Сан-Дієго, Каліфорнія, США). Дані представлені як середнє значення (M) \pm стандартні похибки середнього (m) і аналізувалися за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу, після чого виконується

тест Тьюки для багаторазових порівнянь між групами. Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Вілка. Статистично значущими вважали відмінності між порівнюваними значеннями при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Морфологічна оцінка до експериментальних впливів засвідчила, що на 12 добу культури складалися виключно з клітин, що мали структурні ознаки, характерні для нейронів, які утворювали характерну мережу відростків та міжклітинні контакти (рис. 1А).

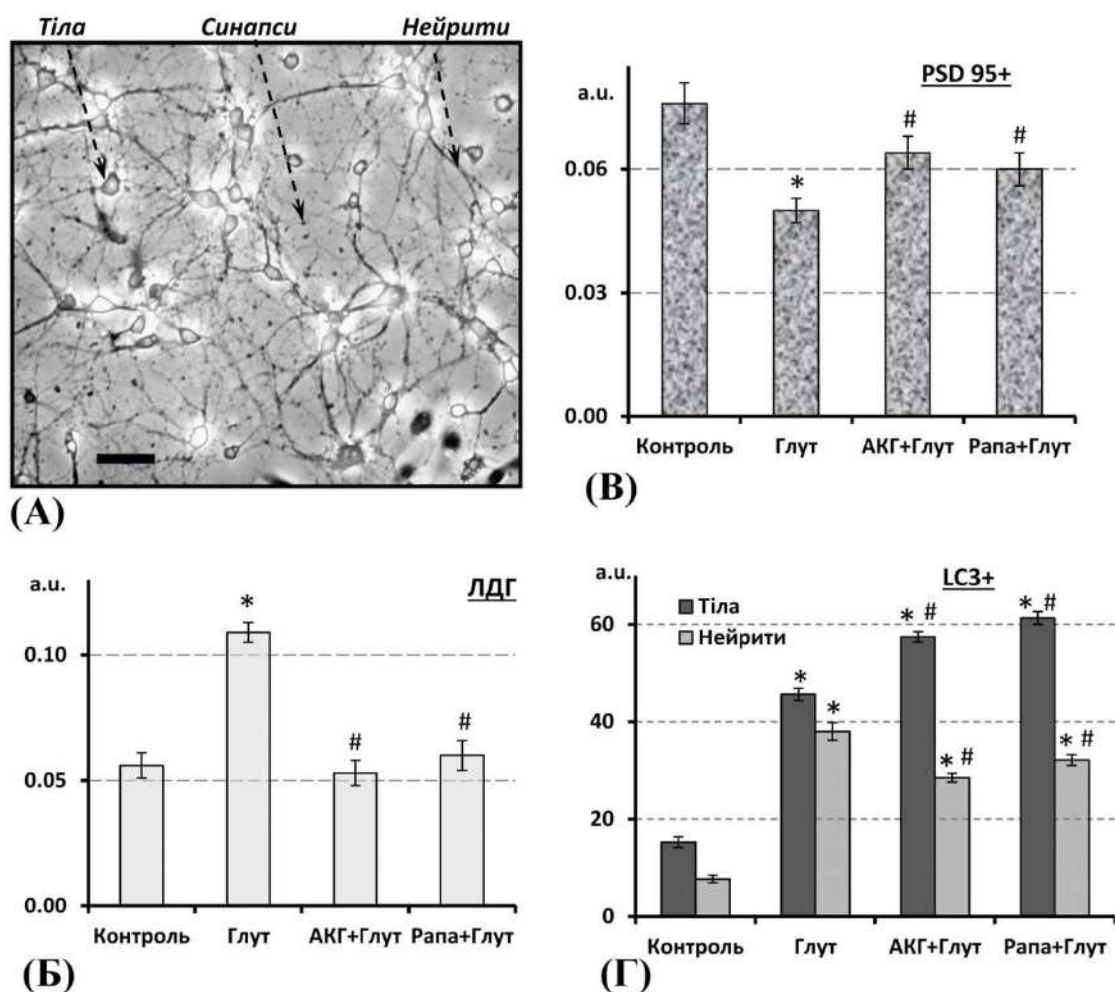


Рис. 1. Морфо-функціональна оцінка культивованих клітин гіпокампа.

(А) Фазово-контрастне зображення культур дисоційованих гіпокампальних клітин на 12 день культивування; масштабна лінія – 200 мкм; (Б) Рівень цитозольного ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ, $n=3$) в культуральному середовищі; (В) Морфометрична оцінка імунореактивності маркера постсинаптичної щільності PSD95 та (Г) маркера аутофагії LC3. $p < 0,05$, * - відносно Контролю; # - відносно Глут; (морфометрія, $n=20$).

За експериментальних умов дія глутамату справляла ушкоджуючий ефект на життєздатність нейронів у культурі, про що свідчив підвищений рівень лактатдегідрогенази у культуральному середовищі через 4 години після дії глутамату. Додавання АКГ і інгібітора mTOR

рапаміцину, при моделюванні глутаматної ексайтотоксичності сприяло підвищенню життєздатності клітин, таким чином нівелюючи ушкоджуючий ефект глутамату. Кількість цитозольного ферменту в даних групах була значно меншою у порівнянні з групою з додаванням

глутамату. За нормальних умов після додавання АКГ та рапаміцину статистично значущих ефектів, порівняно з контролем, щодо життєздатності культивованих клітин не було виявлено (рис. 1Б). За допомогою імуногістохімічного аналізу нами показано, що після впливу глутамату зменшується рівень експресії специфічного маркера постсинаптичної щільності PSD95 у зонах перетину нейритів у гіпокампальній культурі. Це опосередковано вказує на порушення процесів синаптогенезу при дії глутамату (рис. 1В). Тоді як вплив АКГ та рапаміцину в умовах моделювання глутаматної ексайтотоксичності запобігав ушкодуючій дії глутамату.

Проведена імуногістохімічна оцінка експресії специфічного маркера аутофагії LC3, вказує на активацію аутофагії в області тіл нейронів. Після дії АКГ чи рапаміцину рівень LC3 у нейрональній сомах був вищим у порівнянні з групою глутамату, в той же час у нейритах він дещо знижувався (рис. 1Г). Одже, дія АКГ щодо активації аутофагії проявлялася на рівні нейрональної соми та була аналогічною до дії рапаміцину.

Відомо, що між активністю mTOR і процесом аутофагії існує зворотній причинно-наслідковий зв'язок [10]. Однак роль mTOR у пошкодженні та загибелі нейронів у наслідок ексайтотоксичності глутамату остаточно не визначена. За наших експериментальних умов, супресія mTOR призводила до активації LC3-опосередкованої аутофагії, що у значній мірі запобігало пошкодженню гіпокампальних нейронів після дії глутамату. Аналізуючи ре-

зультати, що представлені у літературних джерелах на теперішній час, показовою є спільність певних елементів АКГ- і mTOR-опосередкованих сигнальних шляхів, передбачаючи взаємозв'язки між ними [8,9]. Односпрямованість ефектів АКГ і інгібітора mTOR рапаміцину у проведених нами експериментах, передбачає, що АКГ залучений до модуляції функцій mTOR за умов глутаматної ексайтотоксичності.

Підсумок

Таким чином, за умов нашого експерименту через 4 год після впливу глутамату спостерігалася активація процесу mTOR-опосередкованої аутофагії. Активація аутофагії у присутності АКГ та інгібітора mTOR співвідноситься з підвищенням життєздатності культивованих клітин гіпокампа та підвищеним рівнем маркера синапсів PSD95 за умов ексайтотоксичності глутамату. Отримані дані передбачають участь та взаємозв'язок АКГ- і mTOR-обумовлених сигнальних шляхів у процесі ендогенної нейропротекції. Отримані результати вказують на значний потенціал АКГ у модуляції mTOR з метою нейропротекції.

Перспективи подальших розробок

Передбачається підготовка обґрунтування та рекомендацій щодо використання АКГ як нейропротекторного засоба при нейродегенеративних захворюваннях.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Hussan MT, Sakai A, Matsui H. Glutamate pathways in the brains of turtles: A comparative perspective among reptiles, birds, and mammals. *Front Neuroanat.* 2022;16:937504. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.937504>.
2. Polster BM, Mark KA, Arze R, Hudson D. Calpain-independent intracellular protease activity is elevated in excitotoxic cortical neurons prior to delayed calcium deregulation and mitochondrial dysfunction. *Biomolecules.* 2022;12:1004. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12071004>.
3. Hwang J-Y, Gertner M, Pontarelli F, Court-Vazquez B, Bennett MVL, Ofengeim D. Global ischemia induces lysosomal-mediated degradation of mTOR and activation of autophagy in hippocampal neurons destined to die. *Cell Death Differ.* 2017;24:317–329. DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.140>.
4. Jia M, Njapo SAN, Rastogi V, Hedna VS. Taming glutamate excitotoxicity: strategic pathway modulation for neuroprotection. *CNS Drugs.*

- 2015;29:153–162. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0225-3>.
5. Belov Kirdajova D, Kriska J, Tureckova J, Anderova M. Ischemia-triggered glutamate excitotoxicity from the perspective of glial cells. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:51. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00051>.
6. Pierzynowski S. Compositions for improvement of brain function. U.S. Patent No: US9592211B2 2017. Available from: <https://patents.google.com/patent/US9592211B2/no>.
7. Wu N, Yang M, Gaur U, Xu H, Yao Y, Li D. Alpha-ketoglutarate: physiological functions and applications. *Biomol Ther.* 2016;24:1–8. DOI: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.078>.
8. Chin RM, Fu X, Pai MY, Vergnes L, Hwang H, Deng G. The metabolite α -ketoglutarate extends lifespan by inhibiting ATP synthase and TOR. *Nature.* 2014;510:397–401. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature13264>.
9. Su Y, Wang T, Wu N, Li D, Fan X, Xu Z.

Alpha-ketoglutarate extends *Drosophila* lifespan by inhibiting mTOR and activating AMPK. *Aging*. 2019;11:4183–4197. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.102045>.

10. Bockaert J, Marin P. mTOR in brain physiology and pathologies. *Physiol Rev*. 2015;95:1157–1187. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00038>.

2014.

11. Zhang X, Wei M, Fan J, Yan W, Zha X, Song H. Ischemia-induced upregulation of autophagy precludes dysfunctional lysosomal storage and associated synaptic impairments in neurons. *Autophagy*. 2021;17:1519–1

Костюченко О.А., Скибо Г.Г., Лушнікова І.В. Морфофункціональна характеристика нейронів гіпокампа за умов моделювання глутаматної ексайтотоксичності *in vitro* та дії α -кетоглутарату.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Дослідження клітинних механізмів, що пов'язані з пошкодженням мозкових клітин у результаті глутаматної ексайтотоксичності, а також виявлення ендogenous факторів нейропротекції для розробки ефективних терапевтичних стратегій досі залишається актуальним. **Мета.** Дослідити морфофункціональні зміни нейронів у контексті нейропротекції за участі α -кетоглутарату при моделюванні глутаматної ексайтотоксичності *in vitro*, а також виявити взаємозв'язок α -кетоглутарат/mTOR-опосередкованих механізмів. **Методи.** Дослідження проведені з використанням культивованих клітин гіпокампа. Було оцінено життєздатність клітин та імунореактивність маркерів синаптогенезу та аутофагії. Для аналізу α -кетоглутарат/mTOR-опосередкованих сигнальних шляхів за умов глутаматної ексайтотоксичності застосовано глутамат, α -кетоглутарат та інгібітор mTOR – рапаміцин. **Результати.** Дія глутамату мала ушкоджуючий вплив на життєздатність нейронів та процеси синаптогенезу у культурі, що зменшувався з додаванням α -кетоглутарату та рапаміцину. Підвищена імунореактивність LC3+, викликана дією α -кетоглутарату та рапаміцину вказує на активацію аутофагії, яку можна віднести до факторів захисту в цій моделі. **Підсумок.** Односпрямована дія α -кетоглутарату та рапаміцину передбачає участь та взаємозв'язок α -кетоглутарат- і mTOR-обумовлених сигнальних шляхів у процесі ендogenous нейропротекції. Отримані результати вказують на значний потенціал α -кетоглутарату в модуляції mTOR з метою нейропротекції при глутаматній ексайтотоксичності.

Ключові слова: глутаматна ексайтотоксичність, нейропротекція, α -кетоглутарат, mTOR.

Н.П. Махлинець
З.Р. Ожоган
Г.Б. Проць
В.І. Яцинович
М.В. Пюрик

Івано-Франківський національ-
ний медичний університет,
Івано-Франківськ, Україна


Надійшла: 03.10.2022

Прийнята: 22.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.158-161>

УДК: 616-089.882+616-089+616.314.17-008.1

ХІРУРГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ АРХІТЕКТОНІКИ ПРИСІНКА РОТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ

Mahlynets N.P. , Ozhogan Z.R. , Prots G.B. , Yatsunovych V.I. , Pyuryk M.V.  Surgical correction of disorders of the architecture of the mouth in patients with maxillomandibular anomalies. Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Treatment of combined pathology requires a comprehensive approach. **Objective.** Increasing the effectiveness of treatment of patients with pathological bite. **Methods.** 30 patients were examined and treated. Group I patients (15 people) underwent orthodontic treatment, surgical correction of the vestibule of the mouth, where the surgical wound was healed by secondary tension. For patients of the II group (15 people), the treatment is supplemented by the surgical correction of the stands proposed by us by performing frenuloplasty and vestibuloplasty, where the surgical wound is healed by primary tension. In the postoperative period, chlorhexidine denta and gengigel were prescribed according to the instructions. A clinical study was conducted, where the main point was to determine the height of attachment of connective tissue cords and frenulum of the lip and the presence of changes in the periodontal tissues, in particular gum recession. They studied the condition of the surgical wound and the processes of the formation of a postoperative scar, performed a cytological examination of the mucous membrane according to H.V.Banchenko. **Results.** Before treatment, all patients were diagnosed with a violation of the architecture of the mouth, which was manifested by high-attached cords in the area of canines, premolars, and the frenulum of the lip on the lower jaw (less than 5 mm); low-attached cords in the area of canines, premolars and labial bridle on the upper jaw (less than 5 mm). In patients where the surgical wound was healed by primary tension, a significant difference in cytological characteristics ($p \leq 0.05$) and the formation of a normotrophic scar, which did not cause a traumatic effect on the periodontal tissue, the position of a separate group of teeth, were observed. In the II group of patients, a significant difference in the phenomenon of "creeping attachment" was observed in comparison with the I group ($p \leq 0.05$). Before treatment, the patients were diagnosed with a violation of the architecture of the oral cavity. After treatment, a significant difference in cytological characteristics and the phenomenon of "creeping attachment" was observed in patients of the II group compared to I group ($p \leq 0.05$). **Conclusion.** Cytological characteristics of the mucous membrane of the lining of the mouth, clinical characteristics of the scar indicate the advantage of surgical interventions, where the wound heals by primary tension.

Key words: maxillomandibular anomalies, connective tissue strands, vestibule of the mouth.

Citation:

Mahlynets NP, Ozhogan ZR, Prots GB, Yatsunovych VI, Pyuryk MV. [Surgical correction of disorders of the architecture of the mouth in patients with maxillomandibular anomalies]. Morphologia. 2022;16(3):158-61. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.158-161>

 Mahlynets N.P. 0000-0002-1199-8086;  Ozhogan Z.R. 0000-0003-4220-2658

 Prots G.B. 0000-0002-5398-9894;  Yatsunovych V.I. 0000-0003-2702-1066

 Pyuryk M.V. 0000-0002-6065-831X

✉ mahlynets11@yahoo.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Зубощелепні аномалії та деформації є одними із поширених патологій серед усіх захворювань щелепно-лицевої ділянки [1, 4, 5, 6, 7, 8].

Порушення архітекtonіки присінка рота зумовлює цілу низку зубощелепних аномалій та ранні зміни у тканинах пародонта, які неприйнятні підліткам. Вчасна діагностика порушень архітек-

тоніки присінка рота допомагає попередити та не дозволити запустити етіо-патогенетичний ланцюг розвитку багатьох захворювань.

За даними цілої низки досліджень у багатьох пацієнтів є характерними високо прикріплені сполучнотканинні тяжі в ділянці ікол та премолярів, низьке прикріплення вуздечки верхньої губи та низьке прикріплення вуздечки нижньої губи. Пластика в ділянці присінка рота забезпечує усунення механічної травми, ішемізації тканин крайового пародонту, що зумовлюється сполучнотканинними тяжами та аномально прикріпленою вуздечкою губи, попереджує протрузію фронтальної групи зубів після завершення активного етапу ортодонтичного лікування [1, 5, 8].

Мета

Підвищення ефективності комплексного лікування пацієнтів із патологічним прикусом на фоні порушень архітекtonіки присінка рота шляхом пластики вуздечки губи та сполучнотканинних тяжів у ділянці присінка рота.

Матеріали та методи

Обстежено та проліковано 30 хворих із патологічним прикусом та аномаліями прикріплення вуздечок, наявними сполучнотканинними тяжами в ділянці присінка рота віком 15-17 років. Глибину присінка рота, висоту прикріплення вуздечок та тяжів визначали за розробленим нами способом [2]. Для діагностики рецесії ясен використовували класифікацію Міллера. Рекомендовано проводити пластику порушень архітекtonіки присінка рота з метою профілактики рецесії ясен та попередження рецидивів після проведеного ортодонтичного лікування. Усім хворим проводили санацію ротової порожнини, ортодонтичне лікування знімними та незнімними конструкціями, при необхідності усували шкідливі звички притаманні для пацієнтів (хронічна травма в ділянці верхньої щелепи шляхом спирання на рукою, закусання нижньої губи, смоктання язика чи ротове дихання та ін.). Методику пластики вуздечки губи визначали за якісними характеристиками самої вуздечки. Пластику вуздечки губи проводили різним методами, залежно від клінічних характеристик самої вуздечки (Y-подібна пластика, френулопластика за Лімбергом (Z-подібна пластика).

Хворим I групи (15 осіб) проводили санацію ротової порожнини, ортодонтичне лікування знімними та незнімними конструкціями для міо-корекції, хірургічну корекцію аномалії архітекtonіки присінка рота шляхом пластики, де операційна рана загоюється вторинним натягом. Хворим II групи (15 осіб) проводили хірургічну корекцію присінка рота з усуненням сполучнотканинних тяжів, шляхом розробленої нами пластики, в якій покращено ряд технологічних моментів, де важливим елементом втручання є поміщення та фіксація швами вільних мукозних тра-

нсплантатів, взятих із піднебіння, в ділянку горизонтальних розрізів біля премолярів [3]. Операційна рана в цій методиці загоюється первинним натягом.

У післяопераційному періоді всім хворим призначали хлоргексидин-дента та генгіль згідно з інструкцією. З метою порівняльної характеристики проводили клінічне обстеження пацієнтів після операції. Вивчали стан операційної рани та процеси утворення післяопераційного рубця, проводили цитологічне дослідження слизової оболонки за Г.В.Банченко. Проводили клінічне обстеження присінка рота до лікування, через 6 та 12 міс після лікування, виявляли рецесії ясен в ділянці сполучнотканинних тяжів та вуздечки губи до лікування, через 6 міс, 12 міс після початку активного лікування.

Результати та їх обговорення

У всіх пацієнтів обох груп до лікування ми діагностували порушення архітекtonіки присінка рота, що проявлялися високо прикріпленими тяжами в ділянці ікол, премолярів та вуздечки губи на нижній щелепі (менше 5мм); низько прикріпленими тяжами в ділянці ікол, премолярів та вуздечки губи на верхній щелепі (менше 5мм). Для хірургів-стоматологів важливим є феномен “наповзаючого прикріплення”, описаний О.І.Грудяновим, який полягає у тому, що в ділянці маргінальних ясен, після відновлення кровопостачання формується виражена капілярна сітка, що забезпечує збільшенням висоти маргінального валика до 1,5 мм. Після проведення хірургічної корекції через 5-7 днів у пацієнтів II групи діагностовано достовірну різницю феномену “наповзаючого прикріплення” у порівнянні з I групою ($p \leq 0,05$). Через 3 міс спостерігали його стабілізацію, що вказує на усунення травмуючого чинника зі сторони присінка рота та нормалізацію кровопостачання в цій ділянці.

Фізіологічний стан слизової оболонки присінка рота оцінювали до операції, на 14-у, 21-у добу після хірургічної корекції. Проводили цитологічне дослідження слизової оболонки присінка рота в ділянці ділянок, де проводилася пластика (ділянка різців, ікол та премолярів та твердого піднебіння), яке базується на вивченні індексу диференціації клітин за методикою Г.В.Банченко. Цитологічні характеристики слизової оболонки ясен, а саме індекс диференціації клітин (ІДК), який дозволяє дослідити відновлення кератинізованого шару та бар’єрних функцій слизової оболонки ротової порожнини. В осіб із зубощелепними аномаліями на фоні порушень архітекtonіки присінка рота не виявлено достовірної різниці в отриманих результатах ІДК у ділянці присінка рота ($p > 0,05$), однак результати достовірно відрізнялись від таких – у групі порівняння ($p < 0,05$) і вказували на підвищення кератинізації слизової оболонки присінка рота. Цей показник у ділянці твердого піднебіння у пацієн-

тів I та II групи недостовірно відрізнявся у групах хворих та від показників у групі порівняння

($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1
Показники індексу диференціації клітин у хворих із зубощелепними аномаліями на фоні порушень архітектоники присінка рота вікової групи 15-17 років

Ділянка ротової порожнини	Здорові, n=15	Хворі на ЗЩА, n=30	
		I група, n=15	II група, n=15
присінок рота	504,03±5,31	525,19±9,39*	529,23±5,18*
тверде піднебіння	514,41±4,53	515,35±3,95	516,02±4,43

Примітки: * – вірогідність відмінності від здорових осіб, $p < 0,05$.

ІДК у I групі хворих на 14-ту добу після пластики сполучнотканинних тяжів становив (451,43±5,18), на 21-шу добу – (479,53±6,34) ($p < 0,05$). Отримані результати достовірно відрізняються від стану слизової оболонки до проведеного лікування та у групі порівняння ($p < 0,05$).

У II групі хворих ІДК у ділянці твердого піднебіння до операції становив (516,02±4,43), на 14-у добу – (482,35±6,36) ($p < 0,05$), а на 21-у добу – (514,94±5,27), що вказує достовірну різницю результатів дослідження на 14-ту та 21-шу добу після операції ($p < 0,05$). Недостовірна різниця з аналогічним показником у групі порівняння свідчить про завершення процесів регенерації в ділянці забору трансплантата ($p > 0,05$).

ІДК у групі порівняння дорівнював (504,03±5,31), у хворих II групи до хірургічної корекції порушень архітектоники присінка рота становив – (529,23±5,18) ($p < 0,05$), у місці фіксації мукозного трансплантата на 14-у добу цей індекс дорівнював – (501,26±6,32), що достовірно відрізняється від показників до лікування ($p < 0,05$). На 21-у добу ІДК дорівнював (506,29±5,43), що вказує на недостовірну різницю між цим та аналогічним показником, отриманим на 14-у добу після операції, показником у групі порівняння ($p > 0,05$) та достовірну різницю між цитологічними характеристиками слизової оболонки присінка рота до лікування.

Таблиця 2
Порівняльний аналіз результатів цитологічного дослідження у хворих I та II груп (M±m)

Показники	Група хворих	Термін спостереження після лікування	
		14-а доба	21-доба
ІДК (присінок рота)	I, n=15	451,43±5,18	479,53±6,34
	II, n=15	501,26±6,32	506,29±5,43
ІДК (тверде піднебіння)	II, n=15	482,35±6,36	514,94±5,27
ІДК (присінок рота) I-II		$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примітки: * – вірогідність відмінності між періодами порівняно з попереднім, $p < 0,05$.

Таким чином, аналіз результатів цитологічного дослідження показав динаміку до нормалізації цитологічних показників слизової оболонки присінка рота у II групі хворих, оскільки вони наближались до результатів у групі порівняння та недостовірно відрізнялись від останніх, що вказує на повну регенерацію слизової оболонки присінка рота.

У 10 хворих I групи та у 14 хворих II групи спостерігали формування нормотрофічного рубця, який не зумовлював травмуючої дії на тканини пародонта, а в свою чергу не запускав механізму утворення рецесії ясен в ділянці окремої групи зубів. Нами було діагностовано достовірну різницю між обома групами хворих за клінічними характеристиками ($p \leq 0,05$). У тих пацієнтів, у кого не було діагностовано феномену “наповзаючого прикріплення” після пластики в ділянці присінка, спостерігали рецесію ясен через 12 міс після початку активного лікування. У 5 хворих I

групи та у 1 пацієнта II групи діагностовано рецесію ясен I класу за Міллером. У більшості хворих обох груп сформувалися нормотрофічні рубці, що пов'язуємо з використанням препаратів хлоргексидин-дента та генгіль у післяопераційному періоді.

Висновки

1. Хірургічна корекція порушень архітектоники присінка рота є важливим етапом комплексного лікування хворих на зубощелепні аномалії на фоні порушень архітектоники присінка рота, який забезпечує усунення хронічної травми на тканини пародонта, пришвидшує терапевтичний ефект всіх етапів ортодонтичного лікування, забезпечує попередження рецидивів (повторні діастеми, протрузія фронтальної групи зубів).

2. Використання оперативних втручань, де рана загоюється первинним натягом, забезпечує нормалізацію цитологічних характеристик слизової оболонки ПР (ІДК за Г.В.Банченко), забез-

печує появу феномену “наповзаючого прикріплення”, а в свою чергу - нормалізацію кровопостачання в ділянці наявних сполучнотканинних тяжів, вуздечки губи та попередження рецидивів та появу рецесії ясен.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публі-

кації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Клініко-експериментальна обґрунтування діагностики і ортопедичного лікування хворих із захворюваннями щелепно-лицевої ділянки» (номер державної реєстрації 0122U200053).

Літературні джерела References

1. Holovko NV, author. Profilaktyka zuboschelepnykh anomalii [Prevention of dento-jaw anomalies]. Vinnutsya: Nova knyga; 2005. 272 p. Ukrainian.
2. Gereliuk V, Makhlynets N, Dovganych O, Chubii I. inventors; State scientific institutiton “Scientific and practical center of preventive and clinical medicine”. The State Administration, assignee. The method of the vestibule of the mouth depth measurement. Ukrainian patent UA 99402. 2015 June 10. Inst.CI A61C19/04. Ukrainian.
3. Makhlynets N, Krasii M, Plaviuk L. Histopathological changes of oral mucosa on the base of the complex treatment of patients with generalized periodontitis. Perspectives of world science and education. 2020;1:47-56.
4. Altug-Atac AT, Erdem D. Prevalence and

- distribution of dental anomalies in orthodontic patients. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2007;131:510–514.
5. Bilge NH, Yesiltepe S, Agirman KT, Caglayan F, Bilge OM Investigation of prevalence of dental anomalies by using digital panoramic radiographs. *Folia Morphol.* 2018;77(2):323–328.
6. Cunha Busquest PD, Jesus Portelinha DD, Da Costa ML, CAncio de Paula VDA. How the myobrace appliance works: Advantages and disadvantages. J Dent Probl Solut. 2021;8(1):19-23. DOI: 10.17352/2394-8418.000098.
7. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. Angle Orthodontist. 1994;64:175-188.
8. Joelijanto R. Oral Habits That Cause Malocclusion Problems. IDJ. 2012;1(2):88-93.

Махлинець Н.П., Ожоган З.Р., Проць Г.Б., Яцинович В.І., Пюрик М.В. Хірургічна корекція порушень архітекtonіки присінка рота у пацієнтів із зубощелепними аномаліями.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Лікування поєднаної патології вимагає комплексного підходу. **Мета** дослідження. Підвищення ефективності комплексного лікування пацієнтів із патологічним прикусом. **Методи.** Обстежено та проліковано 30 хворих. Хворим І групи (15 осіб) проводили ортодонтичне лікування, хірургічну корекцію присінка рота, де операційна рана загоюється вторинним натягом. Хворим ІІ групи (15 осіб) лікування доповнене запропонованою нами хірургічною корекцією тяжів шляхом проведення френулопластики та вестибулопластики, де операційна рана загоюється первинним натягом. У післяопераційному періоді призначали хлоргексидин-дента та генгільгель згідно з інструкцією. Проводили клінічне дослідження, де основним моментом було визначення висоти прикріплення сполучнотканинних тяжів та вуздечки губи та наявності змін у тканинах пародонта, зокрема рецесій ясен. Вивчали стан операційної рани та процеси утворення післяопераційного рубця, проводили цитологічне дослідження слизової оболонки за Г.В.Банченко. **Результати.** У всіх пацієнтів до лікування діагностовано порушення архітекtonіки присінка рота, що проявлялися високо прикріпленими тяжами в ділянці ікол, премолярів та вуздечки губи на нижній щелепі (менше 5мм); низько прикріпленими тяжами в ділянці ікол, премолярів та вуздечки губи на верхній щелепі (менше 5мм). У хворих, де операційна рана загоювалась первинним натягом, спостерігали достовірну різницю у цитологічних характеристиках ($p \leq 0,05$) та формування нормотрофічного рубця, який не зумовлював травмуючої дії на тканини пародонта, положення окремої групи зубів. У ІІ групі хворих прослідковували достовірну різницю феномену “наповзаючого прикріплення” у порівнянні з І групою ($p \leq 0,05$). **Висновки.** Хірургічна корекція присінка рота є важливим етапом комплексного лікування хворих із зубощелепними аномаліями. Цитологічні характеристики слизової оболонки присінка рота і клінічні характеристики післяопераційного рубця вказують на перевагу оперативних втручань, де рана загоюється первинним натягом.

Ключові слова: зубощелепні аномалії, сполучнотканинні тяжі, присінок рота.

Г.С. Короленко
Л.А. Пісоцька
О.А. Алексєєнко
Т.В. Шинкаренко
О.А. Савченко

Дніпровський державний
медичний університет,
Дніпро, Україна

Надійшла: 24.09.2022

Прийнята: 15.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.162-165>

УДК: 378.147.111:577.23:159.923.35

СТУДЕНТСЬКИЙ НАУКОВИЙ ГУРТОК КАФЕДРИ – ДОСВІД І ПЕРСПЕКТИВА З УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПСИ- ХО-ЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ЗДОБУВАЧІВ

Korolenko H.S.  ✉, Pisotska L.A. , Alekseenko O.A. , Shynkarenko T.V. , Savchenko O.A.  Student scientific circle of the department - experience and perspective taking into account the peculiarities of the psycho-emotional state of the applicants.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.


ABSTRACT. Background. Optimization of the student interest group is attracting more and more attention due to significant changes in conditions: the widespread use of online forms, the technological revolution, and changes in the student population. The increasing prevalence of psychological crises in the absence of live communication requires the search for forms of compensation for the lack of personal socialization. The **objective** is to show the experience and ways to improve the organization of the Pathology student interest group of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the Dnipro State Medical University in terms of face-to-face and on-line forms of education. **Methods.** The experience of organization of student interest group of the Department of pathological anatomy and forensic medicine in 2019-22 is presented. Psycho-emotional state of students was investigated by the method of Kirlian photography, Fisher's exact test was applied for statistical analysis. **Results.** Monthly conference-type sessions were conducted in 2019-2021 in both face-to-face and online format using the original interdisciplinary approach. Evidence of a decrease in the number of signs of psycho-emotional disturbances in education applicants after the student interest group meetings ($p < 0.05$). **Conclusion.** The modernisation of the principles of the student interest group work made it possible to continue the work successfully in the online form. The positive influence of interdisciplinary meetings on the psychoemotional state of the students was confirmed.

Key words: student interest group, online learning, Kirlian photography, interdisciplinary meetings.

Citation:


Korolenko HS, Pisotska LA, Alekseenko OA, Shynkarenko TV, Savchenko OA. [Student scientific circle of the department - experience and perspective taking into account the peculiarities of the psycho-emotional state of the applicants]. Morphologia. 2022;16(3):162-5. Ukrainian.


DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.162-165>

 Korolenko H.S. 0000-0003-3234-2868

 Pisotska L.A. 0000-0003-3425-6509

 Alekseenko O.A. 0000-0003-0105-9592

 Shynkarenko T.V. 0000-0002-3428-7949

 Savchenko O.A. 0000-0001-5489-727X

✉ umk@dma.dp.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Для підвищення рівня практичної підготовки студентів – в інтеграції навчання з науковою та лікувальною діяльністю – не другорядне зна-

чення має організація роботи студентських наукових гуртків (СНГ) кафедр вищих закладів освіти. Питання організації та вдосконалення роботи СНГ на кафедрах завжди були актуаль-

ними для вищої медичної школи, про що свідчать ряд публікацій [Ошибка! Источник ссылки не найден., 2, 3].

Згідно з педагогічною, психоаналітичною літературою актуалізація когнітивного компоненту творчої особистості залежить від типу пізнання дійсності (конкретно-образного правопівкульного підсвідомого, абстрактно-теоретичного лівопівкульного свідомого, та інтегрального, творчого, котрий поєднує функціональні ресурси обох півкуль головного мозку). Ліва півкуля головного мозку переважним чином організовує вольове зусилля індивіда, а права півкуля - активна у стані творчості та вирішення проблем. Тому для створення інноваційних програм, що спрямовані на особистісний та професійний розвиток, педагогу необхідно знати творчий потенціал кожного студента, що пов'язаний з типом репрезентативної системи людини. Концепція функціональної асиметрії півкуль головного виявляє спрямованість за поведінкою в екстремальних ситуаціях оволодіння знаннями та навичками на всіх етапах здобуття освіти [3, 4].

В умовах розвитку он-лайн навчання студентів у країні, особливо при необхідності дотримання карантинних вимог при очній формі навчання, при підвищеному техногенному навантаженні, актуальним є своєчасний моніторинг функціонального стану здоров'я здобувачів. Таким чином, сучасні динамічні умови навчання потребують адаптації організаційних підходів згідно особливостей психо-емоційного стану здобувачів освіти, що оптимізує використання ресурсів і дає змогу ефективною реалізації їхнього творчого потенціалу.

Мета дослідження: показати досвід та шляхи удосконалення організації роботи СНГ кафедри патологічної анатомії і судової медицини Дніпровського державного медичного університету в умовах face-to-face та он-лайн форм навчання.

Матеріали та методи

Дослідження ґрунтується на результатах роботи СНГ кафедри патологічної анатомії і судової за період 2019-21 навчального року. Кількість активних членів студентського гуртка досягла 40 студентів. Із щомісячних засідань у 2020-21 навчальному році було проведено 4 - за типом мультидисциплінарних наукових конференцій: «Хромосомні, моногенні хвороби. Патоморфогенез, нозологічні форми» з кафедрою патологічної фізіології, кафедрою педіатрії №2, кафедрою педіатрії №3 та неонатології; «Клініко-анатомічні аспекти деяких хвороб порожнини рота і щелеп» з кафедрами стоматологічного профілю; «Клініко-морфологічні паралелі основних нозологічних форм захворювань сполучної тканини» з кафедрами внутрішньої медицини №2 і №3, «Сучасні проблеми онкології» з кафедрою

рою онкології і медичної радіології, кафедрою шкірних і венеричних хвороб, кафедрою внутрішньої медицини №3.

Для аналізу особливостей психо-емоційного стану здобувачів освіти практично здорові студенти 3 і 6 курсів були розподілені на три групи: група контролю під час face-to-face навчання – 22 особи, після місячного навчання в он-лайн режимі – 21 особа, після засідання студентського гуртка – 17 осіб.

Експрес-дослідження психо-емоційного стану здобувачів освіти проведено за допомогою газорозрядної кірліанфотографії. Дослідження проводилися на експериментальному приладі «Кірліограф» з використанням рентгенівської плівки з класичними умовами проявлення зображення. Аналіз та інтерпретація отриманих зображень корони світіння пальців були засновані на діагностичних критеріях доктора П. Мандела, згідно з яким є відповідність між типом світіння і формуванням патології та між секторами корони світіння навколо пальців рук і органів, та власних досліджень [5]. Для статистичного аналізу отриманих результатів користувалися критерієм Фішера. $p < 0,05$ було визнано статистично значущим.

Результати та їх обговорення

В навчальному році 2020-21 внаслідок тяжкої епідеміологічної ситуації в Україні, на жаль, в повному обсязі запланований план роботи не міг бути реалізований, тому велика частина зусиль гуртка була направлена на реферативний огляд наукових джерел з он-лайн виступом на міждисциплінарних монотематичних засіданнях з середньою кількістю слухачів на рівні 62. Особлива привабливість подібних заходів пов'язана з можливістю безпосередньо поспілкуватися з пацієнтами щодо анамнезу, клінічних проявів, лікування; причому у 2021 вдалося отримати перший досвід участі пацієнтів (кафедра внутрішньої медицини №2) у он-лайн конференціях з урахуванням деонтологічних норм.

Студенти-доповідачі на міжкафедральних засіданнях (у форматі конференцій) набувають навичок аналізу учбової та наукової літератури згідно сучасних уявлень доказової медицини, підготовки професійних мультимедійних презентацій із застосуванням сучасних цифрових технологій; під час доповідей демонструють вільне володіння матеріалом, відповідають на численні питання, дискутують щодо неоднозначних інтерпретацій явищ. Усі учасники конференцій мають можливість отримати актуальні відомості, критичні судження фахівців не тільки з патоморфології, а й суміжних базових і клінічних дисциплін, що є вкрай важливим для мотивування студентів молодших і старших курсів на глибоке пізнання природи людини та хвороби, на розширення медичного кругозору, на розвиток хисту до наукової роботи.

Кафедра має тісну співпрацю з Дніпропетровським обласним патологоанатомічним бюро та обласним бюро судово-медичної експертизи, які є навчально-науковими виробничими комплексами, що дозволяє при face-to-face формі безпосередньо у секційному залі або патогістологічній лабораторії не тільки проводити деякі практичні заняття, але і в позанавчальний час продемонструвати гуртковцям морфологічні зміни усіх базових патологічних процесів та важливих нозологічних форм захворювань. Також одинадцять найбільш здібних студентів мали можливість виконувати наукові дослідження з наступними доповідями на наукових студентських конференціях, презентацією результатів на Всеукраїнському конкурсі студентських наукових робіт та публікаціями.

Треба зауважити, що для кожного студента медичного вузу, а значить і для члена гуртка, важливі знання про зміст основних нормативно-правових актів, які стосуються медичної діяльності та діють у сфері охорони здоров'я громадян та демонструвати вміння проводити їх аналіз. У зв'язку з цим наукові керівники робіт студентів приділяють велику увагу юридичному підґрунтю діяльності лікаря, виявленню дефектів надання медичної допомоги при підозрі правопорушень зі сторони лікаря та позитивним при-

кладам у практиці. Керівник гуртка акцентує на необхідності дотримання академічної доброчесності, біоетичних норм, запобігання плагіату при виконанні наукової роботи. Науковий керівник сам слугує прикладом працьовитості, відповідальності до обов'язків, самовідданості.

Суттєвим показником ефективності роботи професорско-викладацького складу кафедри є бажання студентів-гуртковців після закінчення навчання у вищому закладі освіти працювати за цим напрямком. Так вихованці гуртка поповнюють ряди викладацько-професорського складу не тільки кафедри патологічної анатомії і судової медицини, а й інших кафедр медичного університету.

У більшості випадків у обстежених студентів корона світіння навколо пальців рук була представлена внутрішнім колом без дефектів, середнім - у вигляді щільно прилеглих один до одного стримерів і зовнішнім - люмінесцентним у вигляді тонких променів, що відповідало нормальному енергетичному стану організму. У другій групі (після місячного карантинного режиму) в короні випромінювання з'являються випадіння (ендокринний тип світіння за П. Манделом) (рис. 1), при астенизації – зменшення її товщини. Результати аналізу кірліанофотографічного обстеження студентів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика кірліанограм студентів (n, %)

Ознаки кірліанівського світіння	1 група (n=22)		2 група (n=21)		3 гр. (n=41)	
	чол.	%	чол.	%	чол.	%
Норма	14	63,6	13	61,9	38	92,7
Емоційна нерівновага	5	22,7	3	14,3	2	4,9
Секторальні дефекти органів	2	9,1	2	9,5	1	2,4
Астенизація	1	4,5	3	14,3	0	0

При дистанційному навчанні студентів виявлено тенденції до зменшення психоемоційної активності, збільшення асенізації ($p > 0,05$) та зменшення обох порушень після творчої активності на засіданні студентського гуртка, причому астенизація проявлялася статистично значущо менше ($p < 0,05$). Таким чином, наше дослідження показало, що проведення засідань виконує завдання не тільки підготовки фахівців, але й покращення психо-емоційного статусу учасників.

Висновки

1. Наведені засоби роботи з гуртковцями дозволяє підвищити мотивацію та активувати навчання у вищому медичному навчальному закладі, поліпшити знання, удосконалити формування клінічного мислення студентів для подальшого використання їх у практичній діяльності, а викладачам – об'єктивно виявити здатність студента до реальної професійної та наукової діяльності.
2. Для визначення ментального, творчого

потенціалу, резервних можливостей за типом мислення студентів у педагогічному процесі доцільно впровадити метод кірліанографії

3. Вивчення впливу самого он-лайн навчання на психоемоційний стан студентів заслуговує на увагу не тільки для з'ясування цих взаємозв'язків, але і в подальшому для самоосвіти самим студентом, а також підвищення ефективності прийомів і засобів педагогічного впливу та управління індивідуального процесу навчання.

4. Позитивну роль грає проведення міждисциплінарних засідань гуртків по типу моно тематичних конференцій, як при face-to-face, так і при он-лайн навчанні.

Перспективи подальших досліджень

Масштабне запровадження новітніх технологій дозволяє зменшити собівартість освітніх послуг, але з суттєвою шкодою для психічного стану

Літературні джерела References

1. Shponka IS, Korolenko HS, Pisotska LA, Alieksieienko OA, Hrytsenko PO. [Identification of individual-typological features of students to create innovative curricula aimed at developing professional competence]. Ukrmedknyha. 2018;1:308–310. Ukrainian.

2. Kocherha ZR, Nedostup IS, Pavlykivska BM, Han RZ, Lotovska TV, Kazymirchuk IV, Hloviak VH, Tkach BN. [Organization of work of pediatric student scientific circle is an integral part of a competent approach in the preparation of future highly qualified special lists]. Bukovyna Medical Bulletin. 2019;23(3 (91)):150-155. Ukrainian. DOI: 10.24061/2413-0737. XXIV.3.91.2019.77.

3. Lisecka IS. [The role of the student scientific

circle in the preparation of future highly qualified specialists]. Modern Pediatrics. 2020;2(106):104-107. Ukrainian.

4. Vozniuk OV, Mashtalir AM, Kubitskyi SO. [Formation of creative personality of the cadet: synergetic aspect]. New learning technologies. 2004;38:109-117. Ukrainian.

5. Mintser OP, Pisotska LA, Churylov VV, Hulevska HI, inventors; Pisotska LA, assignee. Device of gas-discharge photography "Kirliograf". Ukraine patent UA 148260. 2021 Jul 21. Ukrainian. Available from: <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=277250&chapter=biblio>

Короленко Г.С., Пісоцька Л.А., Алексєнко О.А., Шинкаренко Т.В., Савченко О.А. Студентський науковий гурток кафедри – досвід і перспектива з урахуванням особливостей психо-емоційного стану здобувачів.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Оптимізація роботи студентського наукового гуртка приковує все більше і більше уваги у зв'язку з суттєвими змінами умов: значне поширення он-лайн форм, технологічна революція, зміни контингенту студентів. Посилення поширеності психологічних криз при відсутності живого спілкування вимагає пошуку форм компенсації недостатньої соціалізації особистості. **Мета:** показати досвід та шляхи удосконалення організації роботи студентського наукового гуртка кафедри патологічної анатомії і судової медицини Дніпровського державного медичного університету в умовах face-to-face та он-лайн форм навчання. **Методи.** Представлено досвід організації студентського наукового гуртка кафедри патологічної анатомії і судової медицини у 2019-22 рр. Психо-емоційний стан студентів досліджувався методом кірліанографії, для статистичного аналізу застосовано точний тест Фішера. **Результати.** У 2019-2021 рр проводилися щомісячні засідання за типом конференцій, як в face-to-face, так і в он-лайн форматі за оригінальним міждисциплінарним підходом. Доведено зменшення кількості ознак психо-емоційних порушень у здобувачів освіти після засідань студентського наукового гуртка ($p < 0,05$). **Висновки.** Проведена модернізація принципів організації роботи студентського наукового гуртка дозволила продовжити успішно роботу в он-лайн формі. Підтверджено сприятливий вплив міждисциплінарних засідань на психо-емоційний стан слухачів.

Ключові слова: студентський науковий гурток, он-лайн навчання, кірліанографія, міждисциплінарні засідання.

В.В. Мельник¹, В.В. Кривецький²
Д.В. Проняєв², М.П. Кавун²
Н.Р. Ємельяненко², Т.В. Процак²

¹ Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна
² Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна





Надійшла: 03.10.2022

Прийнята: 21.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.166-171>

УДК 611.423:616.423-089.85

АНАТОМІЯ ЛІМФАТИЧНИХ СУДИН

Melnyk V.V., Kryvetskiy V.V. , Proniaiev D.V.  ✉, Kavun M.P. , Yemelyanenko N.R. , Protsak T.V. 
Anatomy of lymphatic vessels.
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Bucovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.



ABSTRACT. The lymphatic system is the least studied and mysterious among others, but one of the most important in terms of its meaning and function. The lymphatic system is a part of the cardiovascular system, which is not a closed system. It consists of lymphatic vessels and lymphoid organs. Lymphatic vessels are divided into: capillaries, vessels, trunks and ducts that flow into the venous channel at the level of the venous angle (formed between the jugular and subclavian veins). The organs of the lymphatic system include: lymph nodes and vessels, spleen, thymus (thymus gland), tonsils (Pirogov's ring), Peyer's plaques of the small intestine, lymphocytes. Lymphatic vessels are thin-walled vessels, similar in structure to blood vessels, through which lymph from different parts of the body flows into the venous system (into the large veins in the lower parts of the neck, namely in one of the venous angles - a paired formation, the place of confluence of the jugular veins, which projects onto the sternoclavicular joint). These include lymphatic capillaries, lymphatic vessels, and large collecting vessels - the right lymphatic duct and the thoracic duct (left lymphatic duct). The lymphatic vessels that carry lymph to the lymph node are called afferent lymphatic vessels, and those that carry it away from the lymph node are called efferent lymphatic vessels, from where the lymph may go to another lymph node, return to a vein, or may go to a larger lymphatic duct. Afferent lymphatic vessels enter all peripheral areas of the lymph node and, branching out, form a dense plexus in the substance of the capsule, open into the lymphatic sinuses of the cortical part. They carry the unfiltered lymph to the node, where they lose all of their membranes except the endothelial one. Afferent lymphatic vessels are found only in the lymph nodes, unlike efferent lymphatic vessels, which are also found in the thymus and spleen. The conducted literature research shows that scientists are very interested in the problem of the peculiarities of the structure of lymphatic vessels. A large number of publications also indicates a large number of unsolved questions regarding the anatomical and physiological features and sex-age patterns of the development of lymphatic vessels.

Key words: lymphatic capillaries, lymphatic vessels, lymphatic ducts, anatomy, human.


Citation:

Melnyk VV, Kryvetskiy VV, Proniaiev DV, Kavun MP, Yemelyanenko NR, Protsak TV. [Anatomy of lymphatic vessels]. Morphologia. 2022;16(3):166-71. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.166-171>

 Kryvetskiy V.V. 0000-0002-9902-1113;  Proniaiev D.V. 0000-0001-8096-4640

 Kavun M.P. 0000-0002-0948-2179;  Yemelyanenko N.R. 0000-0002-7610-3474

 Protsak T.V. 0000-0002-8228-0143

✉ proniaiev@bsmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

В організмі людини існує безліч важливих органів і «систем органів». Серцево-судинна, нервова, гуморальна, дихальна, травна, кістково-суглобова, м'язова та інші системи органів, які формують цілісний організм людини. Серцево-судинну систему умовно можна розділити на:

серце, яке виконує насосну функцію; артеріальну систему – завдяки якій кров, насичена киснем та поживними речовинами розноситься до органів та тканин; венозну систему – що включає судини, кров, в яких бідна на поживні речовини і кисень і відтікає від органів до легень; лімфатичну систему – що відповідає за рух міжтканинної

рідини та забезпечення імунної відповіді. Всі ці системи підтримують сталість внутрішнього середовища організму, забезпечують умови для нормального функціонування. Лімфатична система є найменш вивченою та загадковою серед інших, але однією з найважливіших за своїм значенням та виконуваною функцією. Лімфатична система – це частина серцево-судинної системи, що є не замкнутою системою. Вона складається з лімфатичних судин та лімфоїдних органів. Лімфатичні судини поділяються на: капіляри, судини, стовбури та протоки які впадають у венозне русло на рівні венозного кута (що утворюється між яремною та підключичною венами). До органів лімфатичної системи належать: лімфатичні вузли та судини, селезінка тиму (вилочкова залоза), мигдалики (кілецьє Пирогова), пєєрові бляшки тонкого кишечника, лімфоцити [1, 2].

У теперішній час проводяться численні дослідження, спрямовані на покращення результатів лікування та якості життя за допомогою методів лімфатичної терапії у різних галузях медицини. Ендолимфатична та лімфотропна терапія використовуються при лікуванні онкологічних хворих, хворих з тяжкими запальними захворюваннями, у випадках, коли є безпосередня загроза життю людини, а також при хронічних захворюваннях, при яких традиційні методи введення лікарських препаратів є неефективними або малоефективними. Все це пов'язано з тим, що в основі лікувального ефекту лімфатичних методів введення лікарських препаратів лежать три механізми: створення максимально тривалих терапевтичних концентрацій лікарських препаратів у біологічних рідинах, лімфатичних вузлах та в осередку запалення; нормалізація системи мікроциркуляції на рівні циркуляції біологічних рідин у мікросудинах та інтерстиції; імуномодулюючий ефект, що виявляється в нормалізації гемо- і імунопоетичної функції лімфатичних вузлів [3-5].

Мета дослідження – з'ясувати сучасний стан вивчення проблеми дослідження анатомічних особливостей лімфатичних судин. Проаналізувати, якомога більше джерел сучасної вітчизняної та закордонної наукової літератури.

Матеріали та методи

Для літературного дослідження проаналізовано 20 джерел вітчизняної та зарубіжної наукової літератури із електронних баз "PubMed" та "Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського". Користувались методами інформаційно-аналітичного аналізу та порівняльного контент-аналізу. Ключовими словами при пошуку були: лімфатична система, лімфатичні капіляри, лімфатичні судини, лімфатичні протоки..

Результати та їх обговорення

Гіпократ у 5 столітті до нашої ери був одним із перших, хто згадав про лімфатичну систему. У своїй роботі «Про суглоби» він одним ре-

ченням коротко згадав про лімфатичні вузли. Руф Ефеський, римський лікар, виявив пахові, пахові та мезентеріальні лімфатичні вузли, а також тиму у 1-2 столітті нашої ери. Перша згадка про лімфатичні судини була у 3 столітті до нашої ери Герофілом, грецьким анатомом, який жив в Олександрії, який зробив неправильний висновок, що «всмоктувальні вени лімфатичних шляхів», під якими він мав на увазі лімфатичні судини кишечника (лімфатичні капіляри ворсинок кишки заповнені лімфою багатою на жирові включення, що надає їй білого кольору, тому вони отримали назву – «молочний міхур»), дренуються у ворітні вени печінки, а отже й у печінку. Висновки Руфа і Герофіла були далі поширені грецьким лікарем Галеном, який описав «молочні» та мезентеріальні лімфатичні вузли, які він спостерігав під час розтину мавп і свиней у 2 столітті нашої ери [6].

У середині 16 століття Габрієле Фалопіо (досліджувач маткових труб) описав лімфатичні судини та вузли кишечника й назвав їх «молочними залозами кишечника». Приблизно у 1563 році Бартоломео Юстакі, професор анатомії, описав грудну протоку у коней як «vena alba thoracis». Наступний прорив стався, коли в 1622 році лікар Гаспаре Аселлі виявив лімфатичні судини кишечника у собак і назвав їх «молочними та білими венами – venae albae et lacteae», які зараз відомі як просто лімфатичні судини кишечника. «Молочні» судини були названі четвертим типом судин (інші три були артерією, веною і нервом, які тоді вважались типом судин), і спростували твердження Галена про те, що хілул переноситься венами. Але він все ще вважав, що молочні судини переносять хілул (молочного кольору лімфа багата на жири) до печінки (як вчив Гален). Він також ідентифікував грудну протоку, але не помітив її зв'язку з «молочними залозами». Цей зв'язок був встановлений Жаном Пеке в 1651 році, який виявив білу рідину, змішану з кров'ю в серці собаки. Він підозрював, що ця рідина є хілулом, оскільки її потік збільшувався під час тиску в животі. Він простежив цю рідину до грудної протоки, за якою потім простежив до заповненого хілулом мішечка, який він назвав «chylī receptaculum» – мішкоподібне розширення нижньої частини грудної протоки; подальші дослідження привели його до висновку, що вміст «молочної залози» потрапляє у венозну систему через грудну протоку. Таким чином, було переконливо доведено, що «молочні судини» не закінчуються в печінці, тим самим спростувавши другу ідею Галена: що хілул потрапляє до печінки. Йоганн Веслінгіус намалював найраніші ескізи «молочних судин» у людей у 1647 році [2].

Ідея про те, що кров циркулює по тілу, а не виробляється заново печінкою і серцем, була вперше прийнята в результаті робіт Вільяма

Гарві — роботи, яку він опублікував у 1628 році. У 1652 році швед Олаус Рудбек (1630-1702), виявив певні прозорі судини в печінці, які містили прозору рідину (а не білу), і таким чином назвав їх печінково-водянистими судинами. Він також дізнався, що вони спорожняються в грудну протоку і що в них є клапани. Він оголосив про свої висновки в суді королеви Швеції Христини, але не публікував свої висновки протягом року, а тим часом подібні висновки опублікував Томас Бартолін, який додатково опублікував, що такі судини присутні скрізь в тілі, не тільки в печінці. Він також назвав їх «лімфатичними судинами». Це призвело до запеклої суперечки між одним із учнів Бартоліна, Мартіном Богданом, та Рудбеком, якого він звинуватив у плагиаті. Ідеї Галена переважали в медицині до 17 століття. Вважалося, що кров виробляється печінкою із їжі і споживалася всіма органами тіла. Навіть у 17 столітті його ідеї захищали деякі лікарі. Олександр Монро з Медичної школи Единбурзького університету був першим, хто детально описав функцію лімфатичної системи [6].

Лімфатичні судини – є тонкостінними судинами, що за структурою схожі на кровоносні судини, по яким лімфа від різних частин тіла відтікає у венозну систему (у великі вени в нижніх відділах шиї, а саме в один з венозних кутів – парне утворення, місце злиття яремних вен, що проєктується на грудино-ключичний суглоб). До них належать лімфатичні капіляри, власне лімфатичні судини та великі збиральні судини – права лімфатична протока і грудна протока (ліва лімфатична протока) [7-9].

Лімфатичні капіляри в основному відповідають за всмоктування інтерстиційної рідини з тканин. З них починається лімфатична циркуляція. Поверхневі лімфатичні капіляри мають сліпе закінчення (закриті з одного кінця), проте вони мають високопроникну стінку, утворену ендотеліальними клітинами з пористими з'єднаннями між ними, які дозволяють рідині проходити через них, за умов високого інтерстиційного тиску. Ці пористі з'єднання складаються з білкових ниток, таких як молекула адгезії ендотеліальних клітин тромбоцитів-1 (PECAM-1). Сформована тут система клапанів запобігає витоку абсорбованої лімфи назад у кровоносне русло. Ця клапанна система містить колагенові волокна, прикріплені до лімфатичних ендотеліальних клітин, які реагують на підвищений тиск інтерстиційної рідини, відокремлюючи ці клітини та дозволяючи лімфі надходити в капіляр. Лімфатичні капіляри мають багато взаємозв'язків (анастомозів) між собою і утворюють розгалужену мережу. Прямуючи від сліпого кінця капіляри зливаються і поступово збільшуються у розмірах перетворюючись у лімфатичні судини. Ритмічне скорочення стінок цих судин також може сприяти втягуванню ріди-

ни в найдрібніші лімфатичні капіляри [10].

Лімфатичні судини переносять поглинуту капілярами лімфу далі у великі збиральні протоки, де вона в кінцевому підсумку повертається в кровотік. Стінка лімфатичної судини складається з трьох шарів: зовнішнього – адвентиційного, представленого сполучнотканинною оболонкою, середнього – м'язового шару, що складається з клітин гладкої м'язової тканини, і внутрішнього – ендотеліального, сформованого ендотеліоцитами. Базальна мембрана, на якій містяться клітини плоского епітелію – ендотеліоцити, є пористою через яку може просочуватись певна кількість лімфи. Спрямованість току лімфи визначається скороченням м'язового шару стінки лімфатичної судини, скороченням навколишніх органів (артерій, м'язів), періодичною зміною тиску під час фаз вдиху та видиху і системою півмісяцевих клапанів, яка перешкоджає зворотному току лімфи по просвіту судини. Відстань між клапанами може становити від 2 до 15 мм і залежить від діаметра судини. Лімфатичні судини складаються з функціональних одиниць, відомих як лімфангіони, які є сегментами, розділеними півмісяцевими клапанами. Ці сегменти прискорюють або уповільнюють тік лімфи за рахунок скорочення гладеньких м'язів стінки лімфатичної судини. Півмісяцеві клапани спрямовані назустріч току лімфи і відкриваються, коли тиск у наступному лімфангіоні перевищує тиск у першому лімфангіоні. Тиск у першому лімфангіоні може підвищуватись через скорочення гладеньких м'язів (у лімфатичній судині) або через тиск на стінки ззовні. Крім того, тиск у наступному лімфангіоні може зменшитися через негативний тиск у результаті вдиху. Як тільки лімфа втікає в наступний лімфангіон, вона не може повернутися до попереднього лімфангіону, оскільки півмісяцеві клапани щільно закриваються [11-13].

За умов, коли тиск у лімфатичній системі досить великий, клапани можуть відмовити, і справді може виникнути зворотний потік лімфи, що призведе до набряку дренажної області. Це може статися при блокуванні лімфотоків через патологію в дренажній лімфовузлі або в певній ділянці судини [12].

Лімфатичні судини, які несуть лімфу до лімфатичного вузла, називаються аферентними лімфатичними судинами, а ті, які несуть її від лімфатичного вузла, називаються еферентними лімфатичними судинами, звідки лімфа може прямувати до іншого лімфатичного вузла, повертатися у вену або може прямувати до більшої лімфатичної протоки. Аферентні лімфатичні судини входять у всі периферичні ділянки лімфатичного вузла і, розгалужуючись утворюють щільне сплетення в речовині капсули, відкриваються в лімфатичні синуси кіркової частини. Вони переносять нефільтровану лімфу до вузла,

де вони втрачають усі свої оболонки, за винятком ендотеліальної. Аферентні лімфатичні судини знаходяться тільки в лімфатичних вузлах, на відміну від еферентних лімфатичних судин, які також знаходяться в тимусі та селезінці [10].

Еферентна лімфатична судина починається від лімфатичних синусів медулярної частини лімфатичних вузлів і в ділянці воріт виходить з лімфатичного вузла, відводячи відфільтровану лімфу з нього. Еферентні лімфатичні судини також відводять лімфу з тимуса та селезінки, в той час як аферентні лімфатичні судини у цих органах відсутні [14].

Лімфатичні судини часто супроводжуються кровоносними судинами. За локалізацією розрізняють глибокі лімфатичні судини, що відходять з під поверхневої фасції м'язів та внутрішніх органів, та поверхневі лімфатичні судини, що знаходяться на поверхневій фасції певного органу, часто супроводжуються підшкірними венами у разі їх розміщення у підшкірній жировій клітковині. Перед суглобами лімфатичні судини роздвоюються і знову з'єднуються після суглоба. Поєднуючись один з одним, лімфатичні судини утворюють мережі [15].

Лімфатичні протоки – великі лімфатичні судини, які відводять лімфу в одну з підключичних вен. В організмі є дві лімфатичні протоки – права лімфатична протока і грудна протока.

Грудна протока (*ductus thoracicus*) – найбільша лімфатична судина. В літературі також трапляються назви: ліва лімфатична протока, травна протока та канал Ван Хорна. Формується в черевній порожнині на рівні ThXII-LII хребців при злитті правого та лівого поперекового стовбура і простягається до ділянки шиї. Іноді трапляється подвоєння нижньої половини грудної протоки (поряд з основним стовбуром йде додаткова грудна протока), іноді – місцеві розщеплення грудної протоки. Вона впадає в велике коло кровообігу в місці з'єднання лівої підключичної та внутрішньої яремної вен біля початку плечоголовної вени, також можливі варіанти впадіння в ліву підключичну вену, в ліву внутрішню яремну вену або в місці їхнього злиття [10].

Грудна протока несе хілус – рідину, що містить не чисту лімфу а також і емульговані жири. Коли протока розривається, стікання рідини в плевральну порожнину називається хілотораксом. Грудна протока є колектором або цистерною, яка збирає лімфу з відповідних лімфатичних судин, майже $\frac{3}{4}$ всього тіла (з нижніх кінцівок, органів і стінок тазової порожнини, органів і стінок черевної порожнини, органів і стінок лівої половини грудної порожнини, лівої половини голови, лівої половини шиї, лівої верхньої кінцівки) за винятком правої половини голови і шиї, правої руки, правої половини грудної клітини і порожнини і нижньої частки лівої ле-

гені. Має довжину 30-41см.

Грудна протока поділяється на чотири частини: Черевну, грудну, шийну та дугу. Черевна частина (*pars abdominalis*), що починається у 75% людей розширенням або збирачем лімфи – молочною цистерною (*systema chily*) – цистерною Пеке. Ця цистерна знаходиться між аортою і правою медіальною ніжкою діафрагми, яка при скороченні сприяє виштовхування лімфи в грудну частину протоки. Транспорт лімфи в грудній протоці в основному спричинений дією дихання, скорочення гладеньких м'язів протоки та внутрішніх клапанів, які перешкоджають зворотній течії лімфи. У місці з'єднання протоки з лівою підключичною веною є також два клапани, які перешкоджають надходженню венозної крові в протоку. У дорослих по грудній протоці транспортується до 4 л лімфи на добу [9-11].

В інших випадках грудна протока починається сіткоподібним сплетенням лімфатичних стовбурів, що її утворюють. Черевна частина протоки розташована позаду і праворуч від аорти. Вона зростається з правою ніжкою діафрагми, рухи якої сприяють протіканню лімфи. Через аортальний розтвір діафрагми грудна протока проникає в нижнє заднє середостіння.

Грудна частина (*pars thoracica*) – що розташована попереду від хребта між аортою і непарною веною, позаду стравоходу. У верхньому відділі порожнини грудної клітки, на рівні хребця ThV протока відхиляється ліворуч і виходить через верхній розтвір грудної клітки в ділянку шиї. Вона перетинає середню лінію вліво. У грудну частину протоки впадають вносячі лімфатичні судини міжребрових лімфатичних вузлів і вузлів заднього відділу середостіння [5-9].

Шийна частина (*pars cervicalis*) на рівні CVII-CV шийних хребців відхиляється ліворуч, утворюючи випуклу догори дугу грудної протоки (*arcus ductus thoracici*). У шийну частину грудної протоки впадають ліві яремний, підключичний і бронхо-середостінний стовбури. Нерідко ці стовбури відкриваються у вени самостійно. У гирлі грудної протоки є парний клапан, що запобігає проникненню венозної крові у протоку. Вздовж грудної протоки розташовано 7-9 клапанів, що перешкоджають зворотній течії лімфи, а добре розвинена середня м'язова оболонка у стінці грудної протоки сприяють односпрямованості руху лімфи [18].

Дуга грудної протоки (*arcus ductus thoracici*) огинає лівий купол плеври, прямує вниз і впадає в лівий венозний кут, в інших випадках відкривається у кінцеві відділи вен, що утворюють цей кут. Витоками грудної протоки є великі лімфатичні стовбури: поперекові (*truncus lumbalis dexter/sinister*), які збирають лімфу від нижньої кінцівки, органів черевної порожнини, стінок живота; кишкові (*trunci intestinales*), збирають лімфу з тонкої кишки; бронхо-середостінний

(truncus broncho mediastinalis), збирає лімфу що стікає з лівої половини грудної кліки та органів грудної порожнини; лівий підключичний (truncus subclavius sinister), збирає лімфу з лівої верхньої кінцівки; лівий яремний (truncus jugularis sinister), лімфа надходить з лівої частини голови і шиї [19].

Права лімфатична протока (ductus lymphaticus dexter) – коротка 1-1,5 см довжиною і до 2 мм у діаметрі, лімфатична судина, яка залягає в правій надключичній ямці за правим венозним кутом, в який і впадає – місце злиття правої внутрішньої яремної вени (v. jugularis interna dextra) та правої підключичної вени (v. subclavia dextra). В ділянці впадання протоки знаходиться напівмісяцевий клапан та м'язовий сфінктер. Права лімфатична протока є важливою лімфатичною судиною, яка дрениє правий верхній квадрант тіла: збирає лімфу від правої верхньої кінцівки, правої половини голови та шиї та правої половини грудної клітини. Вона утворена трьома лімфатичними стовбурами. Правий підключичний стовбур (truncus subclavius dexter), який несе лімфу від верхньої кінцівки, утворений злиттям лімфатичних судин, що виносять лімфу з пахових лімфатичних вузлів. Він проходить поряд з підключичною веною, має клапани і сфінктер. Може безпосередньо впадати у венозний кут і вени, що його утворюють [16].

Правий яремний стовбур (truncus jugularis dexter) – від правої половини голови та шиї. Утворюється шийними лімфатичними судинами, які виходять з латеральних і глибоких шийних лімфовузлів. Стовбур супроводжує внутрішню яремну вену до венозного кута, де впадає в сам кут або у вени, що його утворюють, або бере участь у формуванні лімфатичної протоки.

Правий бронхосередостінний стовбур (truncus bronchomediastinalis dexter), збирає лімфу від правої половини серця, правої легені, правої половини стравоходу і нижньої частини трахеї, а також від стінок правої половини грудної порожнини. Утворений злиттям лімфатичних судин, що виносять лімфу від середостінних, трахеобронхіальних і бронхолегеневих лімфа-

тичних вузлів. Він має клапани, впадає у праву лімфатичну протоку, або у правий яремний венозний кут, або у вени, що його утворюють – внутрішню яремну, підключичну, плечоголовну [15].

Лімфатичні стовбури, що утворюють праву лімфатичну протоку, можуть з'єднуватися між собою до утворення зазначеної правої лімфатичної протоки (ductus lymphaticus dexter), або можуть відкриватися у вени самотійно. Права лімфатична протока проходить уздовж медіальної межі переднього драбинчастого м'язу біля кореня шиї. Інколи трапляється права лімфатична протока, яка безпосередньо впадає в місце з'єднання внутрішньої яремної та підключичної вен [8-11]. Усі інші відділи тіла людини дрениються грудною протокою. Вона утворює різні комбінації з правою підключичною веною та правою внутрішньою яремною веною [20].

Підсумок

Проведене літературне дослідження свідчить про значну зацікавленість науковців проблемою особливостей будови лімфатичних судин. Велика кількість публікацій свідчить також про велику кількість не вирішених питань щодо анатомо-фізіологічних особливостей та статевікових закономірностей розвитку лімфатичних судин.

Перспективи подальших розробок

Отже, для викристалізування повної картини будови лімфатичних судин необхідно провести комплексний багатofакторний статистичний аналіз їх морфометричних параметрів з визначенням їх кореляційних взаємовідношень на кожному з етапів їх розвитку.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Робота виконана в рамках комплексної науково-дослідної теми "Особливості морфогенезу та топографії систем і органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу людини" (номер державної реєстрації 0115U002769).

Літературні джерела References

1. Thomas JL, Jacob L, Boisserand L. Lymphatic system in central nervous system. *Med Sci*. 2019;35(1):55-61. DOI: 10.1051/medsci/2018309.
2. Natale G, Bocci G, Ribatti D. Scholars and scientists in the history of the lymphatic system. *Journal of Anatomy*. 2017;231(3):417-429. DOI:10.1111/joa.12644.
3. Peyrot SM, Martin BL, Harland RM. Lymph heart musculature is under distinct developmental control from lymphatic endothelium. *Developmental*

- Biology*. 2010;339(2):429-438. DOI: 10.1016/j.ydbio.2010.01.002.
4. Jeltsch M, Tammela T, Alitalo K, Wilting J. Genesis and pathogenesis of lymphatic vessels. *Cell and Tissue Research*. 2003;314(1):69-84. DOI:10.1007/s00441-003-0777-2.
5. Eriksson G. Olaus Rudbeck as scientist and professor of medicine. *Svensk Medicinhistorisk Tidskrift*. 2004;8(1):39-44.
6. Natale G, Bocci G, Ribatti D. Scholars and

- scientists in the history of the lymphatic system. *J Anat.* 2017;231(3):417-429. DOI: 10.1111/joa.12644.
7. Swirski FK, Nahrendorf M, Eitzrodt M, Wildgruber M, Cortez-Retamozo V, Panizzi P. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science.* 2003;325(5940):612-616. DOI:10.1126/science.1175202.
8. Pepper MS, Skobe M. Lymphatic endothelium: morphological, molecular and functional properties. *The Journal of Cell Biology.* 2003;163(2):209-213. DOI:10.1083/jcb.200308082.
9. Weitman E, Cuzzone D, Mehrara BJ. Tissue engineering and regeneration of lymphatic structures. *Future Oncology.* 2017;9(9):1365-1374. DOI:10.2217/fon.13.110.
10. Randolph GJ, Ivanov S, Zinselmeyer BH, Scallan JP. The Lymphatic System: Integral Roles in Immunity. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:31-52. DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055354.
11. Polomska AK, Proulx ST. Imaging technology of the lymphatic system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:294-311. DOI: 10.1016/j.addr.2020.08.013.
12. Kondo R, Iwakiri Y. The lymphatic system in alcohol-associated liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(4):633-638. DOI: 10.3350/cmh.2020.0179.
13. Yousef M, Silva D, Bou Chacra N, Davies N, Löbenberg R. The Lymphatic System: A Sometimes-Forgotten Compartment in Pharmaceutical Sciences. *J Pharm Pharm Sci.* 2021;24:533-547. DOI: 10.18433/jpps32222.
14. Alderfer L, Hall E, Hanjaya-Putra D. Harnessing biomaterials for lymphatic system modulation. *Acta Biomater.* 2021;133:34-45. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.06.006.
15. Breslin JW, Yang Y, Scallan JP, Sweat RS, Adderley SP, Murfee WL. Lymphatic Vessel Network Structure and Physiology. *Compr Physiol.* 2018;9(1):207-299. DOI: 10.1002/cphy.c180015.
16. Natale G, Stouthandel MEJ, Van Hoof T, Bocci G. The Lymphatic System in Breast Cancer: Anatomical and Molecular Approaches. *Medicina.* 2021;57(11):1272. DOI: 10.3390/medicina57111272.
17. Jiang X, Nicolls MR, Tian W, Rockson SG. Lymphatic Dysfunction, Leukotrienes, and Lymphedema. *Annu Rev Physiol.* 2018;80:49-70. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034008.
18. Ruddle NH, Akirav EM. Secondary lymphoid organs: responding to genetic and environmental cues in ontogeny and the immune response. *Journal of Immunology.* 2010;183(4):2205-2212. DOI:10.4049/jimmunol.0804324.
19. Leong SP, Pissas A, Scarato M, Gallon F, Pissas MH, Amore M, Wu M, Faries MB, Lund AW. The lymphatic system and sentinel lymph nodes: conduit for cancer metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2022;39(1):139-157. DOI: 10.1007/s10585-021-10123-w.
20. Scallan JP, Zawieja SD, Castorena-Gonzalez JA, Davis MJ. Lymphatic pumping: mechanics, mechanisms and malfunction. *J Physiol.* 2016;594(20):5749-5768. DOI: 10.1113/JP272088.

Мельник В.В., Кривецкий В.В., Проняев Д.В., Кавун М.П., Єсмльяненко Н.Р., Процак Т.В. Анатомія лімфатичних судин.

РЕФЕРАТ. Лімфатична система є найменш вивченою та загадковою серед інших, але однією з найважливіших за своїм значенням та виконуваною функцією. Лімфатична система – це частина серцево-судинної системи, що є не замкнутою системою. Вона складається з лімфатичних судин та лімфоїдних органів. Лімфатичні судини поділяються на: капіляри, судини, стовбури та протоки які впадають у венозне русло на рівні венозного кута (що утворюється між яремною та підключичною венами). До органів лімфатичної системи належать: лімфатичні вузли та судини, селезінка тимус (вилочкова залоза), мигдалики (кільце Пирогова), пееерові бляшки тонкого кишечника, лімфоцити. Лімфатичні судини – є тонкостінними судинами, що за структурою схожі на кровоносні судини, по яким лімфа від різних частин тіла відтікає у венозну систему (у великі вени в нижніх відділах ший, а саме в один з венозних кутів – парне утворення, місце злиття яремних вен, що проектується на грудино-ключичний суглоб). До них належать лімфатичні капіляри, власне лімфатичні судини та великі збиральні судини – права лімфатична протока і грудна протока (ліва лімфатична протока). Аферентні лімфатичні судини входять у всі периферичні ділянки лімфатичного вузла і, розгалужуючись утворюють щільне сплетення в речовині капсули, відкриваються в лімфатичні синуси кіркової частини. Вони переносять нефільтровану лімфу до вузла, де вони втрачають усі свої оболонки, за винятком ендотеліальної. Аферентні лімфатичні судини знаходяться тільки в лімфатичних вузлах, на відміну від еферентних лімфатичних судин, які також знаходяться в тимусі та селезінці. Проведене літературне дослідження свідчить про значну зацікавленість науковців проблемою особливостей будови лімфатичних судин. Велика кількість публікацій свідчить також про велику кількість не вирішених питань щодо анатомо-фізіологічних особливостей та статеві-вікових закономірностей розвитку лімфатичних судин.

Ключові слова: лімфатичні капіляри, лімфатичні судини, лімфатичні протоки, анатомія, людина.

А.О. Світлицький
А.В. Чернявський
Т.М. Матвейшина
М.С. Щербаков

Запорізький державний медич-
ний університет, Запоріжжя,
Україна

Надійшла: 02.10.2022

Прийнята: 23.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.172-178>

УДК 611.84-028.53

ЕПОНІМИ В КЛІНІЧНІЙ АНАТОМІЇ ОРГАНУ ЗОРУ ЛЮДИНИ

Svitlitsky A.O.  , Chernyavskiy A.V. , Matvieishyna T.M. , Shcherbakov M.S.  Eponyms in the clinical anatomy of the human organ of vision.

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

ABSTRACT. The purpose of this article was the analysis of modern international and Ukrainian sources with an attempt to systematize the names-eponyms of the structures of the visual analyzer, in particular the eyeball and its accessory visual structures. More than 70 sources of reference were processed, the main ones of which are mentioned in the article. To prevent errors, all terms have been aligned with the latest edition of the modern International Anatomical Terminology. It should be noted that the proposed article is a continuation of the work of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy on the study of the formation of anatomical and medical terminology, which was started by a prominent Ukrainian scientist MD, PHD, DSc M.A. Voloshyn The eye is one of the most complex structures of the human body. Although the first attempts to describe this organ were made in the times of ancient Greece, more or less correct ideas about its structure emerged only in the 18th century. With the advent of new methods, this knowledge only deepened. The number of described structures and corresponding names-eponyms of these structures has increased significantly. According to the latest edition of Anatomical Terminology, adopted by the International Federation of Anatomical Associations in 2020, along with the Latin nomenclature, numerous synonyms used in clinical anatomy are given, including eponymous names. There are also certain eponymous names in the anatomy of the organ of vision, which are found in international and Ukrainian publications of the clinical anatomy of the eye and are used in practical ophthalmology, but which are absent in the International Anatomical Terminology. All the eponyms we collected with explanations were arranged in alphabetical groups. On the basis of processed information sources, a list of almost 50 terms, which are most common in the clinical anatomy of the eye, was formed. The list is divided into sections according to the structures of the organ of vision, in each of which the eponyms are listed alphabetically. It should be noted that, despite the fact that eponyms are excluded from the modern International Anatomical Terminology, they continue to be used in scientific literature and practice as a tribute to great scientists.

Key words: eponymous name, eyeball, accessory visual structures, International Anatomical Terminology, clinical anatomy of the eye.


Citation:

Svitlitsky AO, Chernyavskiy AV, Matvieishyna TM, Shcherbakov MS. [Eponyms in the clinical anatomy of the human organ of vision]. Morphologia. 2022;16(3):172-8. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.172-178>

 Svitlitsky A.O. 0000-0001-9603-4501;  Chernyavskiy A.V. 0000-0002-3902-8081

 Matvieishyna T.M. 0000-0002-9078-9580;  Shcherbakov M.S. 0000-0001-7810-4457

 asvetlitsky79@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Метою написання даної статті був аналіз сучасних вітчизняних та іноземних джерел зі спробою систематизувати назви-епоніми структур зорового аналізатору, зокрема очного яблука та його додаткових структур. Всього було оброблено більш 70 джерел, посилання на основні з яких наведено у статті. Для запобігання помилок всі терміни були узгоджені з останньою редакцією

сучасної Міжнародної анатомічної номенклатури. Треба зазначити, що запропонована стаття є продовженням роботи кафедри анатомії людини оперативної хірургії та топографічної анатомії з вивчення становлення анатомічної та медичної термінології, яка була розпочата видатним вітчизняним вченим професором, д.мед.н. Волоши-ним М.А. [1].

Око є одною з найскладніших структур тіла людини. І хоча перші спроби описати цей орган були ще за часів стародавньої Греції, більш-менш вірні уявлення з його будови виникли лише у 18 сторіччі. Орган зору досліджувався такими вченими як Андреас Везалій, Габріель Фаллопій, Ієронім Фабріціус, Фредерік Рюйш та Франсуа Пті. Але, справжнім «батьком» анатомії ока вважається Йоганн Цинн, який у праці «Descriptio Anatomica Oculi Humani», опублікованій в 1755 році, зробив один з найперших та найточніших описів цього органу [2]. З того часу, з появою нових методів, ці знання тільки поглиблювались. Значно збільшилась кількість

описаних структур і відповідно назв-епонімів цих структур.

Згідно останньої редакції Анатомічної термінології, прийнятої Міжнародною федерацією анатомічних асоціацій у 2020 році, поряд з латинською номенклатурою наведено чисельні синоніми, що використовуються в клінічній анатомії, зокрема там присутні і епонімичні назви [3]. Епоніми, пов'язані з анатомією органу зору людини, що зустрічаються у вітчизняних підручниках анатомії [4-7] та присутні в різних редакціях Міжнародної анатомічної номенклатури наведені в алфавітному порядку в табл. 1.

Таблиця 1

Епонімичні терміни та їх еквіваленти в анатомічних номенклатурах

№	Епонімична назва	BNA	PNA	S-PNA
1	Боумена мембрана	lamina elastica anterior [Bowmani]	lamina limitans anterior	lamina limitans anterior corneae
2	Брюкке м'яз	fibrae meridionales [Brueckii]	fibrae meridionales	fibrae meridionales musculi ciliaris
3	Галлера судинне кільце	circulus vasculosus n. optici [Halleri]	circulus vasculosus n. optici	circulus vasculosus nervi optici
4	Гаснера заслінка	plica lacrimalis [Hasneri]	plica lacrimalis	plica lacrimalis
5	Горнера м'яз	pars lacrimalis [Horneri] (m. orbicularis oculi)	pars lacrimalis	pars lacrimalis m. orbicularis oculi
6	Граціоле променистість	radiatio occipitalthalamica [Gratiolet]	radiatio optica	radiatio optica
7	Десцеме мембрана	lamina elastica posterior [Descemeti]	lamina limitans posterior	lamina limitans posterior corneae
8	Краузе залози	glandulae mucosae [Krausei] (tunicae conjunctivae)	glandulae conjunctivales	glandulae conjunctivales
9	Мейбома залози	glandulae tarsales [Meibomi]	glandulae tarsales	glandulae tarsales
10	Молля залози	glandulae ciliares [Molli]	glandulae ciliares	glandulae ciliares
11	Мюллера м'яз	fibrae circulares [Muelleri]	fibrae circulares	fibrae circulares musculi ciliaris
12	Тенона капсула	fascia bulbi [Tenoni]	vagina bulbi	vagina bulbi
13	Тенона простір	spatium interfasciale [Tenoni]	spatium intervaginale	lamina episcleralis
14	Фонтани простори	spatia anguli iridis [Fontanae]	spatia anguli iridocornealis	spatia anguli iridocornealis
15	Цинна зв'язка	zonula ciliaris [Zinni]	zonula ciliaris	zonula ciliaris
16	Шлемма канал	sinus venosus sclerae [canalis Schlemmi]	sinus venosus sclerae	sinus venosus sclerae

Також існують певні епонімичні терміни в анатомії органу зору, які зустрічаються у вітчизняних та іноземних виданнях з клінічної анатомії ока та використовуються в практичній офтальмології, але які відсутні в Міжнародній анатомічній номенклатурі [8-13].

Всі зібрані нами епоніми з поясненнями було впорядковано по групах за алфавітом. Також представлена стисла інформація про вчених, відповідний латинський термін та номенклатура, в якій він зустрічається.

Оболонки очного яблука та внутрішні його структури

Волокниста оболонка очного яблука

- **Боумена мембрана** - передня межова пластинка рогівки; розташовується між стромою і базальною мембраною епітеліального шару (№ 1, табл. 1).

Вільям Боумен (*William Bowman*, 1816 - 1892) – англійський лікар, гістолог та анатом. Вперше описав субепітеліальний колагеновий шар рогівки в 1847 році в Лондонській Медичній

Газеті [14].

- **Десцеме мембрана** - задня межа пластинка рогівки; проміжний шар між строю та ендотелієм (№ 7, табл. 1).

Жан Десцеме (*Jean Descemet*, 1732 - 1810) – французький лікар, анатом та ботанік.

- **Лебера сплетення** – невелике венозне сплетення, розташоване між венозною пазухою склери та просторами райдужково-рогівкового кута.

Теодор Лебер (*Theodor Carl Gustav von Leber*, 1840 – 1917) – німецький офтальмолог. Вперше описав природжений амавроз та спадкову атрофію зорового нерва [15].

- **Фонтани простори** – простори райдужково-рогівкового кута; проміжки між перекладками трабекулярної сітки, через які водяниста волога з передньої камери ока відтікає у венозний синус склери (№ 14, табл. 1).

Феліче Фонтана (*Gasparo Ferdinando Felice Fontana*, 1730 – 1805) – італійський фізик, хімік, ботанік та анатом.

- **Хюка зв'язка** – трабекулярна сітка, утворена колагеновими волокнами, що розташовується в райдужково-рогівковому куті (*retinaculum trabeculare* - S-PNA).

Александр Хюк (*Alexander Friedrich von Hueck*, 1802 – 1842) – естонсько-німецький анатом.

- **Швальбе кільце** – біла смужка на внутрішній поверхні рогівки, що відповідає закінченню мембрани Десцеме.

Густав Швальбе (*Gustav Albert Schwalbe*, 1844 – 1916) – німецький анатом та антрополог.

- **Шлемма канал** - кільцеподібна венозна пазуха склери, розташована у товщі трабекулярної сітки. Один з основних шляхів відтоку водянистої вологи ока (№ 16, табл. 1) [16].

Фрідріх Шлемм (*Friedrich Schlemm*, 1795 – 1858) – німецький анатом. У 1830 році відкрив канал, через який водяниста волога потрапляє в кровотік.

Судинна оболонка очного яблука

- **Бруха мембрана** - внутрішній шар судинної оболонки ока, є пограничною мембраною між судинною оболонкою та пігментною частиною сітківки очного яблука (*complexus basalis choroideae* – S-PNA).

Карл Брух (*Karl Wilhelm Ludwig Bruch*, 1819 – 1884) – німецький анатом.

- **Брюкке м'яз** - волокна гладких міоцитів зовнішньої частини війкового м'яза, розташовані в меридіональному напрямку (№ 2, табл. 1).

Ернст Брюкке (*Ernst Wilhelm Ritter von Brücke*, 1819 – 1892) – німецький лікар та фізіолог.

- **Галлера пластинка** – зовнішній шар судинної оболонки, де розташовуються 4 – 6 великих вортикозних вен (*lamina vasculosa choroideae* - S-PNA).

Альбрехт фон Галлер (*Albrecht von Haller*, 1708 – 1777) - швейцарський анатом, фізіолог, ботанік та поет.

- **Іванова м'яз** – частина м'язових волокон війкового м'яза, розташована в радіальному напрямку (*fibrae radiales musculi ciliaris* – S-PNA).

Іванов Олександр Володимирович (1836 - 1880) — російський і український офтальмолог. Засновник та перший завідувач кафедри очних хвороб Київського університету.

- **Мюллера м'яз** – медіальний пучок м'язових волокон війкового м'яза, розташований в циркулярному напрямку (№ 11, табл. 1).

Генріх Мюллер (*Heinrich Müller*, 1820 - 1864) - німецький анатом. Вперше описав нейроглію сітківки та пігмент родопсин в 1851 році [17].

- **Пті канал** – простори між волокнами війкового пояса, заповнені водянистою вологою.

Франсуа Пті (*François Pourfour du Petit*, 1664 – 1741) - французький анатом, офтальмолог, невролог (*spatia zonularia* - S-PNA) [18].

- **Рюйша мембрана** - внутрішній шар судинної оболонки, що складається з дрібних капілярів (*lamina choroidocapillaris* - S-PNA).

Фредерік Рюйш (*Frederik Ruysch*, 1638 - 1731) - голландський лікар, анатомі та ботанік.

- **Саттлера пластинка** – середній шар судинної оболонки, розташований між мембраною Рюйша та пластинкою Галлера, який містить судини середнього діаметру.

Губерт Саттлер (*Hubert Sattler*, 1844 – 1928) – австрійсько-німецький офтальмолог.

- **Фухса крипти** – заглиблення на передній поверхні райдужки між радіально розташованими складками (*crypta iridis* - S-PNA).

Ернст Фухс (*Ernst Fuchs*, 1851 – 1930) – австрійський офтальмолог. Автор монументального підручника з офтальмології, який перевидався більше 50 років [19].

Внутрішня оболонка очного яблука

- **Зьоммерінга точка** – овальної форми жовта пляма латеральніше диска зорового нерва, місце скупчення колбочок та найбільшої гостроти зору.

Самуель Зьоммерінг (*Samuel Thomas von Soemmering*, 1755 – 1830) – німецький анатом, фізіолог, антрополог та палеонтолог. У 1791 році першим описав жовту пляму сітківки [20].

- **Маріотта пляма** - фізіологічна сліпа пляма, місце знаходження диску зорового нерва на сітківці, в якому відсутні фоторецептори.

Едм Маріотт (*Edme Mariotte*, 1620 - 1684) - французький фізик і ботанік. У 1668 році опублікував книгу, в якій описав положення сліпої плями сітківки та експеримент по її знаходженню [21].

- **Мюллера клітини** – радіально розташовані в сітківці гліоцити, відростки яких підтримують нейрони та забезпечують гематорети-

нальний бар'єр.

Генріх Мюллер (1820 – 1864), див. вище.

Кришталік та камери очного яблука

- **Вігера зв'язка** – кільцева гіалоїдно-капсулярна зв'язка, що з'єднує склисте тіло та кришталік, розташована в передній частині гіалоїдної мембрани та розмежовує її зонулярну і ретролентальну частини.

Жермейн Вігер (*Germain Wieger*) – офтальмолог.

- **Мартеджіані кільце** – місце прикріплення склистого тіла до диска зорового нерва.

Франческо Мартеджіані (*Francesco Martegiani*, 1780 - 1860) – італійський анатом.

- **Бергера простір** – ретролентарний простір, обмежований задньою капсулою кришталіка та склистим тілом.

Еміль Бергер (*Emil Berger*, 1855-1926) – австрійський офтальмолог [22].

- **Клоке канал** – канал, що проходить в товщі склистого тіла, залишок від розташованої там в ембріональному періоді артерії склистого тіла (*canalis hyaloideus* - S-PNA).

Жюль Жермен Клоке (*Jules Germain Cloquet*, 1790 – 1883) – французький хірург.

- **Ретциуса строма** – тонкі волокна, що утворюють склисте тіло та надають йому желеподібної консистенції (*stroma vitreum* - S-PNA).

Андерс Ретциус (*Anders-Adolph Retzius*, 1796 - 1860) - шведський анатом і натураліст.

- **Цинна зв'язка** – війковий пояс, натягнутий між кришталіком та війковим м'язом; при скороченні останнього забезпечує акомодацию (№ 15, табл. 1).

Йоганн Цинн (*Johann Gottfried Zinn*, 1727 - 1759) - німецький лікар та ботанік. Цікаво, що загальне сухожилкове кільце було відкрито майже на 40 років раніше Антоніо Вальсальвою [23].

Додаткові структури ока

Зовнішні м'язи ока

- **Горнера м'яз** - слезова частина колового м'яза ока, приймає участь у відтоку слезової рідини (№ 5, табл. 1).

Вільям Горнер (*William Edmonds Horner*, 1793 - 1853) – американський анатом та патолог. У 1824 році в «Американському журналі медичних наук» опублікував статтю про вперше відкритий ним м'яз.

- **Ріолана м'яз** - волокна повікової частини колового м'яза ока, розташовані паралельно краю повіки, що охоплюють цибулини вій і протоки залоз хрящів.

Жан Ріолан (молодший) (*Jean Riolan (the Younger)*, 1577 – 1657) – французький анатом та лікар.

- **Цинна кільце** – сухожилкове кільце, що оточує зоровий нерв біля місця виходу його з однойменного каналу; місце початку більшості зовнішніх м'язів очного яблука (*anulus tendineus*

communis – S-PNA).

Йоганн Цинн (1727 - 1759), див. вище.

Повіки та вій

- **Мейбома залози** - видозмінені сальні залози, розташовані всередині хрящів повік, протоки яких відкриваються по задньому канту повік (№ 9, табл. 1).

Генріх Мейбом (*Johann Heinrich Meibom*, 1638 – 1700) – німецький лікар. У 1666 році опублікував працю, в якій зробив опис відкритих ним залоз повік.

- **Молля залози** – видозмінені потові залози, розташовані між віями (№ 10, табл. 1).

Якоб Молль (*Jacob Anton Moll*, 1832 - 1914) – голландський офтальмолог та анатом.

- **Мюллера м'яз** – м'яз верхнього хряща повіки; пучок гладких міоцитів, що починається від нижньої частини м'яза-підіймача верхньої повіки та прикріплюється до верхнього краю хряща верхньої повіки, приймає участь в її підйманні.

Генріх Мюллер (1820 – 1864), див. вище.

- **Цейса залози** - сальні залози, вивідні протоки яких відкриваються у волосяні цибулини вій (*glandulae sebaceae palpebrae* – S-PNA).

Едуард Цейс (*Eduard Zeis*, 1807 – 1868) – німецький хірург та офтальмолог.

Слезовий апарат

- **Вольфрінга залози** - 3-4 додаткові слезові залози, розташовані в кон'юнктиві між її тарзальною та орбітальною частинами (*glandulae lacrimales accessoriae* – S-PNA).

Еміль фон Вольфрінг (*Emilj von Wolfring*, 1832 - 1906) – польський офтальмолог. У 1872 році описав додаткові слезові залози, розташовані по верхньому краю хряща верхньої повіки [24].

- **Гаснера заслінка** – слезова складка, розташована в слизовій оболонці носової порожнини біля отвору носо-слезової протоки; перешкоджає проникненню повітря в носо-слезову протоку (№ 4, табл. 1).

Йозеф Гаснер (*Joseph Hasner von Artha*, 1819 – 1892) – чеський офтальмолог.

- **Генле крипти** – заглиблення на межі тарзальної в орбітальної частин кон'юнктиви, де знаходяться муцинові залози.

Фрідріх Генле (*Friedrich Gustav Jakob Henle*, 1809 – 1885) – німецький патологоанатом та фізіолог.

- **Краузе залози** - ряд дрібних додаткових слезових залоз, розташованих у верхньому та нижньому склепіннях кон'юнктиви (№ 8, табл. 1).

Карл Фрідріх Краузе (*Karl Friedrich Theodor Krause*, 1797 - 1868) – німецький анатом.

- **Майера синус** – склепіння слезового мішка; верхній розширений кінець слезового мішка, що закінчується сліпо (*fornix sacci lacrimalis* - S-PNA).

Рудольф Майер (*Rudolf Robert Maier*, 1824 –

1888) – німецький лікар та патолог.

Кровоносні судини очного яблука

- **Галлера кільце** - судинне кільце зорового нерва, утворене задніми короткими війковими артеріями навколо місця виходу з очного яблука зорового нерва (№ 3, табл. 1).

Альбрехт фон Галлер (1708 – 1777), див. вище.

- **Стенсена вени** – завиткові вени, в кількості 4-6 пронизують склеру та впадають в очні вени, головний шлях відтоку венозної крові від очного яблука (*venae vorticosae* – S-PNA).

Нільс Стенсен (*Niels Stensen*, 1638 - 1686) - данський анатом і геолог [25].

Фасції та зв'язки очного яблука та орбіти

- **Локвуда зв'язка** – зв'язка, що підвішує око; потовщення нижньої частини фасції ока, яка як гамак підвішена під очним яблуком, розширена в центрі і звужена на кінцях, які прикріплюються до виличної та слъзової кісток відповідно (*ligamentum suspensorium bulbi* - S-PNA).

Чарльз Локвуд (*Charles Barrett Lockwood*, 1856 – 1914) – британський хірург і анатом. У 1885 році в «Журналі анатомії та фізіології» вперше описав підвішуючу зв'язку очного яблука [26].

- **Тенона капсула** - піхва очного яблука; сполучнотканинна мембрана, яка вкриває очне яблуко від зорового нерву до склепінь кон'юнктиви та відокремлює його від жирового тіла орбіти (№ 12, табл. 1).

Жак Тенон (*Jacques-René Tenon*, 1724 – 1816) – французький хірург. У 1805 році зробив перший опис сполучнотканинної капсули очного яблука.

- **Тенона простір** – щілеподібний простір між склерою та піхвою очного яблука (№ 13, табл. 1).

Жак Тенон (1724 – 1816), див. вище.

- **Уїтналла зв'язка** - верхня поперечна зв'язка, що оточує м'яз-підйимач верхньої повіки біля місця її прикріплення до шкіри верхньої повіки.

Самуель Уїтналл (*Samuel Ernest Whitnall*, 1876 – 1950) – англійський лікар та анатом. У 1911 році в «Журналі анатомії» опублікував статтю, в якій описав відкриту ним верхню поперечну зв'язку [27].

Провідні шляхи та центри зорового аналізатора

- **Герінга теорія** – опонентна теорія кольорового зору, згідно якої існує три пари реакцій на протилежні кольори - чорне і біле, жовте і синє та червоне і зелене – що дає змогу сприймати кольори, що не входять до складу райдуги.

Карл Герінг (*Karl Ewald Konstantin Hering*, 1834 – 1918) – німецький фізіолог. У 1892 році висунув опонентну теорію кольорового бачення, що суперечила пануючій на той час трикомпо-

нентній теорії Юнга-Гельмгольца [28].

- **Граціоле променистість** – пучок аксонів клітин латеральних колінчастих тіл, розташований в задній ніжці внутрішньої капсули, що закінчується в корі потиличної частки півкулі по краях від острогової борозни (№ 6, табл. 1).

Луї Граціоле (*Louis Pierre Gratiolet*, 1815 – 1865) – французький анатом, фізіолог та зоолог. Першим в 1856 році зробив опис зорової променистісті [29].

- **Мейера петля** – скронева частина зорової променистісті

Адольф Мейер (*Adolf Meyer*, 1866 – 1950) – американський психіатр. У 1907 році зробив перший детальний опис передніх волокон зорової променистісті, які йдуть до кори скроневої частки [30].

- **Уїлбранда коліно** – нижньоносові волокна зорового нерва, що проходять в передній частині зорового перехреста та потрапляють в протилежний зоровий нерв, на 4 мм проксимальніше формування зорового тракту.

Герман Уїлбранд (*Hermann Wilbrand*, 1851 – 1935) – німецький офтальмолог. Незважаючи на згадування у багатьох підручниках з офтальмології, сьогодні більшістю дослідників заперечується існування структури «коліно Уїлбранда» [31].

- **Юнга-Гельмгольца теорія** – трикомпонентна теорія кольорового зору, згідно якої в сітківці виділяють три види колбочок, здатних реагувати на світлові хвилі різної довжини.

Томас Юнг (*Thomas Young*, 1773 - 1829) - англійський фізик, лікар, ботанік, астроном та філолог.

Герман фон Гельмгольц (*Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz*, 1821 – 1894) - німецький фізик, фізіолог та психолог. Томас Юнг у 1802 році висловився про існування в сітківці трьох типів фоторецепторів, а Герман Гельмгольц у 1850 розвинув теорію далі: три типи колбочок реагують на різні кольори в залежності від довжини їх світлової хвилі.

Висновок

На підставі оброблених інформаційних джерел сформований список майже з 50 термінів, які найбільш поширені в клінічній анатомії ока. Список поділений на розділи відповідно структурам органу зору в кожному з яких епоніми наведені за алфавітом. Треба зазначити, що, не дивлячись на те, що епоніми виключені з сучасної Міжнародної анатомічної номенклатури, вони продовжують використовуватися в науковій літературі та практиці, як данина великим вченим.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела
References

1. Svitlytskyi AO, Cherniavskyi AV, Abrosimov YuYu. [Eponyms in the human heart anatomy]. *Morphologia*. 2021;15(3):213-219. DOI:10.26641/1997-9665.2021.3.213-219. Ukrainian.
2. De Laey JJ. The eye of Vesalius. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(3):293-300. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01679.x.
3. FIPAT. *Terminologia Anatomica*. 2nd ed. FIPAT.library.dal.ca. Federative International Programme for Anatomical Terminology; 2019.
4. Cherkasov VG, Bobrik II, Guminsky YY, Kovalchuk OI, authors. *Mizhnarodna anatomichna terminolohiia (latynski, ukrainski, rosiiski ta anhliiski vidpovidnyky) [International anatomical terminology (Latin, Ukrainian, Russian and English equivalents)]*. Vinnytsia: Nova Knyha; 2010. 392 p. Ukrainian.
5. Golovatsky AS, Cherkasov VG, Sapin MR, authors. *Anatomiia liudyny [Human anatomy]*. Vol. 1. 8th ed. Vinnytsia: Nova Knyha; 2019. 368 p. Ukrainian.
6. Koveshnikov VG, editor. *Anatomiia liudyny [Human anatomy]*. Vol. 3. Luhansk: Virtualna Realnist; 2005. 400 p. Ukrainian.
7. Portus RM. *Slovyk-dovidnyk z klinichnoi anatomii - rosiisko-ukrainsko-latyn [Dictionary-reference book on clinical anatomy - Russian-Ukrainian-Latin]*. Zaporozhzhia: Poligraf; 2005. 560 p. Ukrainian.
8. Hryn VH, Svintsytska NL, Deineha TF, Bilash VP, Dubrovina OV. [Eponymic terms in morphology of human head and neck structures]. *APMM*. 2021;21(1):114-122. Ukrainian. DOI: 10.31718/2077-1096.21.1.114.
9. Ansari W, Nadeem A. *Atlas of Ocular Anatomy*. Switzerland: Springer; 2016. 600 p.
10. Smolin G, Foster CS, Azar DT, Dohlman CH. *Smolin and Thoft's the Cornea Scientific Foundations and Clinical Practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 470 p.
11. Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. *Thieme atlas of anatomy*. Vol. 3. New York: Thieme; 2016. 387 p.
12. Yale S, Tekiner H, Yale ES. How to Classify, Teach, and Learn Ophthalmic Eponyms. *Cureus*. 2021;13(10):18-49. DOI: 10.7759/cureus.18849.
13. Chua CN. *Ophthalmic Hall of Fame: Faces Behind Ophthalmic Eponyms*. Singapore: Marudi Publishing; 2005. 278 p.
14. Wilson SE. Bowman's layer in the cornea-structure and function and regeneration. *Exp Eye Res*. 2020;195:10-33. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108033.
15. Sen M, Honavar SG. Theodor Karl Gustav von Leber: The Sultan of Selten. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(7):2218-2220. DOI: 10.4103/ijjo.IJO_1379_22.
16. Lewczuk K, Jabłońska J, Konopińska J, Mariak Z, Rękas M. Schlemm's canal: the outflow 'vessel'. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(4):881-890. DOI: 10.1111/aos.15027.
17. Werner JS, Gorczynska I, Spillmann L. Heinrich Müller (1820-1864) and the entoptic discovery of the site in the retina where vision is initiated. *J Hist Neurosci*. 2022;31(1):64-90. DOI: 10.1080/0964704X.2021.1959165.
18. Pearce JMS. Pourfour du Petit (1664-1741). *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(1-2):7-10. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.04.023.
19. Zozolou M, Tsoucalas G, Karamanou M, Laios K, Georgalas I, Douzenis A, Androustos G. The distinguished Austrian ophthalmologist Ernst Fuchs (1851-1930) and the "sarcom des uvealtractus". *J BUON*. 2018;23(5):1563-1568.
20. Pearce JMS. Samuel Thomas Soemmerring (1755-1830): The Naming of Cranial Nerves. *Eur Neurol*. 2017;77(5-6):303-306. DOI: 10.1159/000475812.
21. Grzybowski A, Aydin P, Edme Mariotte (1620-1684): Pioneer of Neurophysiology. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(4):443-451. DOI: 10.1016/j.survophthal.2007.04.002.
22. Tassignon MJ, Dhubhghaill SN, Van Os L, editors. *Innovative implantation technique: bag-in-the-lens cataract surgery*. Cham: Springer Nature; 2019. 380 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-03086-5>.
23. Zampieri F, Marrone D, Zanatta A. Should the annular tendon of the eye be named 'annulus of Zinn' or 'of Valsalva'? *Acta Ophthalmol*. 2015;93(1):97-99. DOI: 10.1111/aos.12400.
24. Feijó ED, Alencastro Landim G, de Melo Dias M, Alves de Souza BA, Murillo Limongi R, Matayoshi S. Giant Bilateral Cysts of the Accessory Lacrimal Glands of Wolfring in a Child. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020;36(1):4-6. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001494.
25. Tubbs RS, Mortazavi MM, Shoja MM, Loukas M, Cohen-Gadol AA. The bishop and anatomist Niels Stensen (1638-1686) and his contributions to our early understanding of the brain. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(1):1-6. DOI: 10.1007/s00381-010-1236-5.
26. Lockwood CB. C.B. Lockwood. The anatomy of the muscles, ligaments, and fasciae of the orbit, including an account of the capsule of Tenon, the check ligaments of the recti, and of the suspensory ligament of the eye. *Journal of Anatomy and Physiology* 1885;20:1-25. *Strabismus*. 2008;16(4):176-188. DOI: 10.1080/09273970802665518.
27. Pollock RA, Gossman MD. *Anatomical Revelations in 1921 Kindled Operative Repair of the*

Orbit, Eyelids, and Periorbit over the Ensuing 100 Years: The Diuturnity of Ernest Whitnall (1876-1950) of Oxford, Montreal, and Bristol. *Craniofacial Trauma Reconstr.* 2019;12(2):95-107. DOI: 10.1055/s-0039-1677696.

28. Baumann C. The Physiologist Ewald Hering (1834-1918): Curriculum vitae. *Strabismus.* 2015;23(3):135-140. DOI: 10.3109/09273972.2015.1080510.

29. Pearce JM. Louis Pierre Gratiolet (1815-

1865): the cerebral lobes and fissures. *Eur Neurol.* 2006;56(4):262-264. DOI: 10.1159/000096679.

30. Goga C, Türe U. The anatomy of Meyer's loop revisited: changing the anatomical paradigm of the temporal loop based on evidence from fiber microdissection. *J Neurosurg.* 2015;122(6):1253-1262. DOI: 10.3171/2014.12.JNS14281.

31. Horton JC. Wilbrand's Knee: To Be or Not to Be a Knee? *J Neuroophthalmol.* 2020;40(1):7-14. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000988.

Світлицький А.О., Чернявський А.В., Матвєйшина Т.М., Щербаков М.С. Епоніми в клінічній анатомії органу зору людини.

РЕФЕРАТ. Метою написання даної статі був аналіз сучасних вітчизняних та іноземних джерел зі спробою систематизувати назви-епоніми структур зорового аналізатору, зокрема очного яблука та його додаткових структур. Всього було оброблено більш 70 джерел, посилання на основні з яких наведено у статті. Для запобігання помилок всі терміни були узгоджені з останньою редакцією сучасної Міжнародної анатомічної термінології. Треба зазначити, що запропонована стаття є продовженням роботи кафедри анатомії людини оперативної хірургії та топографічної анатомії з вивчення становлення анатомічної та медичної термінології, яка була розпочата видатним вітчизняним вченим професором, д.мед.н. Волоши-ним М.А. Око є однією з найскладніших структур тіла людини. І хоча перші спроби описати цей орган були ще за часів стародавньої Греції, більш-менш вірні уявлення з його будови виникли лише у 18 сторіччі. З появою нових методів, ці знання тільки поглиблювались. Значно збільшилась кількість описаних структур і відповідно назв-епонімів цих структур. Згідно останньої редакції Анатомічної термінології, прийнятої Міжнародною федерацією анатомічних асоціацій у 2020 році, поряд з латинською номенклатурою наведено чисельні синоніми та епонімічні назви, що використовуються в клінічній анатомії. Також існують певні епонімічні терміни в анатомії органу зору, які зустрічаються у вітчизняних та іноземних виданнях з клінічної анатомії ока та використовуються в практичній офтальмології, але які відсутні в Міжнародній анатомічній номенклатурі. Всі зібрані нами епоніми з поясненнями було впорядковано по групах за алфавітом. На підставі оброблених інформаційних джерел сформований список майже з 50 термінів, які найбільш поширені в клінічній анатомії ока. Список поділений на розділи відповідно структурам органу зору в кожному з яких епоніми наведені за алфавітом. Треба зазначити, що, не дивлячись на те, що епоніми виключені з сучасної Міжнародної анатомічної номенклатури, вони продовжують використовуватися в науковій літературі та практиці, як данина великим вченим.

Ключові слова: епонімічна назва, очне яблуко, додаткові структури ока, Міжнародна анатомічна термінологія, клінічна анатомія ока.

Загальні вимоги

Дана інформація складена на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали», з якими автори можуть ознайомитися детальніше на сайті <http://www.ICMJE.org>.

Журнал «Morphologia» публікує оглядові і проблемні статті, лекції, оригінальні статті, короткі повідомлення, рецензії та відгуки на публікації, посібники і монографії, матеріали з методології наукових досліджень, анонси, новини, повідомлення, презентації, а також матеріали з хроніки та історії в галузі морфології.

Редакція розглядає матеріали публікацій з дотриманням [авторських прав](#) і [етичних норм наукової публікації](#).

Редакція приймає матеріали, які надаються українською або англійською мовами.

При поданні рукопису автори повинні урахувати та розкрити потенційні конфлікти інтересів або чітко заявити про їх відсутність (більш детальну інформацію можна знайти в розділі «D. Конфлікт інтересів» [«Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали»](#)).

За наявності в рукописі інформації, що ідентифікує особу учасників дослідження, слід надати їх письмовий дозвіл на публікацію.

У рукописах має бути чітко позначена відповідність принципам біоетики, що викладені в [Декларації Хельсінкі](#) та Законі України «[Про захист тварин від жорстокого поводження](#)» (№ 1759-VI від 15.12.2009) або в аналогічних документах національного рівня інших держав.

Технічні вимоги до рукопису

Обсяг оглядової, проблемної статті або лекції повинен становити від 12 до 36 сторінок машинопису, оригінальної статті від 8 до 24 сторінок, включаючи ілюстративний матеріал, інших матеріалів за узгодженням з редакцією.

Текст друкується через 1,5 інтервали, розмір шрифту 14, гарнітура Times New Roman. Відступ абзацу 10 мм. Береги з усіх боків по 20 мм.

Стаття повинна бути виконана у форматі RTF або «документ Microsoft Word».

Структура рукопису:

- УДК
- Назва статті (без аббревіатур)
- Автор(и): ініціали, прізвище
- ORCID ідентифікатори авторів
- E-mail відповідального автора
- Офіційна назва установи, місто (для кожного автора)
 - Дані про зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами, фондами, інституціями, грантами (за їх наявності)
- Реферат українською та англійською мовами.
- Текст статті

Реферат до статті (правила оформлення)

Реферати українською та англійською мовами потрібно надавати обсягом від 1800 до 2200 знаків та структурувати за такими рубриками: назва статті, прізвища та ініціали авторів, їх місце роботи, актуальність (Background), мета

(Objective), методи (Methods), результати (Results), підсумок або висновки (Conclusion), ключові слова (Key words).

У зв'язку з обробкою метаданих кожної статті журналу наукометричними базами звертаємо увагу авторів на особливу важливість ретельного оформлення назв установ і прізвищ авторів, так як від цього залежить успішність їх ідентифікації та розрахунку наукометричних показників.

У тексті оригінальної статті варто додержуватись послідовності обов'язкових складових:

- Вступ
- Мета
- Матеріали та методи
- Результати та їх обговорення
- Підсумок (або висновки)
- Перспективи подальших розробок
- Літературні джерела (див. Додаток)

У тексті статті всі фізичні величини та одиниці слід наводити за SI, терміни згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб за діючою Міжнародною класифікацією хвороб, лікарські препарати за Міжнародними непатентованими назвами (INN).

Всі скорочення при їх першому згадуванні повинні бути розшифровані. Використання скорочень у назві статті та рефераті не дозволяється.

Посилання на першоджерела в тексті статті треба здійснювати наведенням у квадратних дужках порядкового номера у списку літературних джерел. Можливе також посилання у вигляді: «...на думку І.І. Іванова та співавторів [8],

R.T. Smith з колегами [12]...». Посилання на кілька першоджерел у тексті статті розділяються таким чином: «...[2, 4, 6-8]».

Стаття може містити діаграми, графіки та таблиці, що побудовані внутрішніми засобами редактора MS Word. Для позначення приміток рекомендовано використовувати наступні елементи у відповідній послідовності: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Фотоілюстрації подаються в електронному варіанті окремими файлами у форматі JPEG або TIFF; роздільна здатність має складати не менше ніж 150 точок на дюйм. У тексті статті рисунки потрібно розташовувати після першого посилання на них, підписи до рисунків наводити мовою оригіналу статті й обов'язково англійською.

Рукопис повинен бути ретельно відредагований авторами. Всі статті підлягають процедурі рецензування.

Для первинної експертизи рукопис і відомості про авторів (установи, посади, наукові ступені та вчені звання авторів) потрібно надсилати за адресою: morphology@dsma.dp.ua.

У разі прийняття статті на цю ж адресу надсилається відсканована копія «Авторської згоди» з підписом відповідального автора.

Додаток

Літературні джерела (правила і приклади оформлення списку)

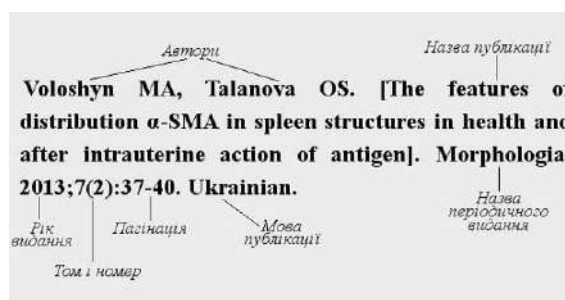
Всі літературні посилання, які наведені в роботі, обов'язково повинні бути представлені в списку першоджерел у порядку використання (посилань) у тексті. Скорочення назв журналів наводяться згідно зі стандартами Index Medicus (http://www.wsulibs.wsu.edu/general/journal_abbreviations.html). За достовірність даних, наведених у бібліографічному списку, відповідає автор.

Кожне використане бібліографічне джерело має бути позначене у тексті статті (у квадратних дужках). Посилання на неопубліковані роботи або матеріали на правах рукопису (дисертації, автореферати) не допускаються.

Кожне джерело у списку необхідно оформлювати у форматі міжнародного стандарту Vancouver reference style (NLM/PubMed). У разі наявності в мережі Інтернет електронної копії цитованого документа бажано в кінці бібліографічного посилання розміщувати URL адресу документа; за наявності слід також вказувати DOI або PMID статті. При оформленні посилань на періодичні видання, що мають кілька варіантів назви, слід віддавати перевагу англійській.

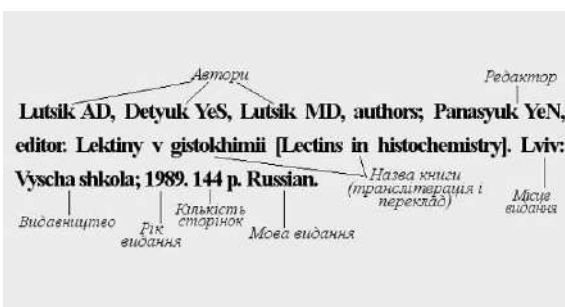
Коротка інструкція по оформленню типових літературних посилань відповідно до міжнародних вимог [Vancouver reference style \(NLM/PubMed\)](#).

Оформлення посилання на статтю, опубліковану в періодичному виданні:



Необхідно вказувати всіх авторів, відокремлювати їх один від одного комою і пробілом. Ініціали вказуються після прізвища, знаками пунктуації не розділяються. Повні імена авторів не наводяться. Після переліку авторів ставиться крапка і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою у квадратних дужках. Після назви статті ставиться крапка і пробіл. Для статті англійською мовою назва вказується без квадратних дужок. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерацією назви символами латинського алфавіту. Допускається наводити зареєстроване скорочення назви періодичного видання. Після назви видання ставиться крапка і пробіл. Інформація про видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, в круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки приводиться діапазон сторінок. Для статті, що опублікована не англійською мовою, в кінці сформованого посилання вказується мова оригіналу. Додаткова інформація про статтю номери DOI PubMed ID та ін.

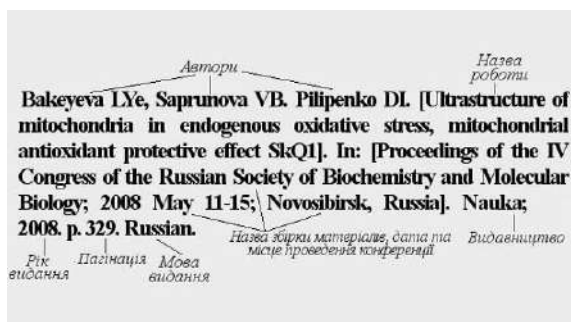
Оформлення посилання на книгу:



Необхідно вказувати всіх авторів, відокремлювати їх один від одного комою і пробілом. Ініціали вказуються після прізвища, знаками пунктуації не розділяються. Повні імена авторів не наводяться. Автори першого і другого порядків розділяються крапкою з комою і пробілом. Автори другого порядку редактори, перекладачі. Після переліку авторів ставиться крапка і пробіл. Назва книги: наводиться транслітерація назви

книги і/або переклад назви книги англійською мовою в квадратних дужках. Якщо книга видана англійською мовою, назва її в квадратні дужки не береться. Після назви книги ставиться крапка і пробіл. Номер видання (у форматі 1st, 2nd, 3rd, 4th тощо), додаткова інформація про видання: виправлене (rev.), доповнене (enl.), стереотипне (repr.) та інш. Зверніть увагу перше видання вказується тільки в тому випадку, якщо достовірно відомо про подальші перевидання і Ви цитуєте саме перше видання. Місце видання вказується місто, в круглих дужках за необхідності вказується країна. Після зазначення місця публікації ставиться двокрапка і пробіл. Видавництво наводиться транслітероване латиницею або його англійська назва. Після видавництва ставиться крапка з комою і пробіл. Рік видання, після вказівки його ставиться крапка і пробіл. Обсяг книги в сторінках (наприклад, 568 p.), після зазначення його ставиться крапка і пробіл. Для книги, що опублікована не англійською мовою, в кінці посилання вказується мова оригіналу.

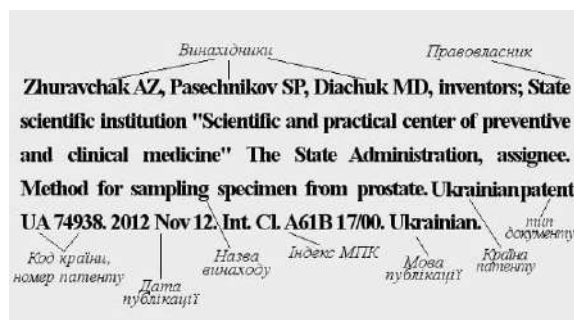
Оформлення посилання на матеріали конференції:



Необхідно вказувати всіх авторів, відокремлювати їх один від одного комою і пробілом. Ініціали вказуються після прізвища, знаками пунктуації не розділяються. Повні імена авторів не наводяться. Після переліку авторів ставиться крапка і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою у квадратних дужках. Після назви статті ставиться крапка і пробіл. Для матеріалів англійською мовою назва вказується без квадратних дужок. Сполучна фраза «In:». Назва збірника матеріалів конференції, а також назва конференції наводяться англійською мовою у квадратних дужках. Для матеріалів, що видавалися англійською мовою, дужки не ставляться.

Після назви ставиться крапка і пробіл. Слід зазначити максимально повні відомості про конференцію дати проведення, місце проведення та ін. Видавництво зазначається місто видання і назва видавництва транслітерацією латиницею або англійською назвою. Після зазначення видавництва ставиться крапка з комою і пробіл. Рік видання, після нього ставиться крапка і пробіл. Діапазон сторінок, після нього ставиться крапка і пробіл. Для матеріалів, що опубліковані не англійською мовою, в кінці сформованого посилання вказується мова оригіналу.

Оформлення посилання на патент:



Необхідно вказувати всіх авторів, відокремлювати їх один від одного комою і пробілом. Ініціали вказуються після прізвища, знаками пунктуації не розділяються. Повні імена авторів не наводяться. Після переліку авторів ставиться кома і зазначається *inventor* або *inventors*, ставиться крапка з комою і пробіл. Правовласник вказується ім'я (правила аналогічні таким для винахідників) або назва організації, потім після коми вказується *assignee*, потім ставиться крапка точка і пробіл. Наводиться назва винаходу, після нього ставиться крапка і пробіл. Вказується країна реєстрації, а також тип документу (патент), код країни і номер патенту. Всі елементи розділяються пробілами, наприкінці ставиться крапка і пробіл. Вказується дата публікації інформації про видачу патенту, потім крапка з пробілом. Індекс (індекси) Міжнародної патентної класифікації наводяться після *Int. Cl.*, Якщо їх більше одного розділяються крапкою з комою. Після зазначення всіх індексів ставиться крапка і пробіл. Для матеріалів, виданих не англійською мовою, в кінці сформованого посилання вказується мова оригіналу.

Адреса редакції: 49005, Україна, м. Дніпро, вул.Севастопольська, 19.
 Редакція журналу «Morphologia».
 Тел.: 0974584284.
 E-mail: morphology.iyt@gmail.com

AUTHOR GUIDELINES

General requirements

This information is based upon the "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals" which authors can find online www.ICMJE.org.

Journal «Morphologia» publishes reviews and topical articles, lectures, original papers, case reports, review and comments on publications, manuals and monographs, materials in research methodology, announcements, news, reports, presentations, and materials on the history and chronicles in morphology.

Editorial office examines materials of publications in compliance with [copyright](#) and [ethical norms](#). Editorial Board accepts the materials written in English and Ukrainian languages.

When submitting a manuscript, authors should

consider and disclose potential [conflicts of interest](#) or clearly state their absence (more information can be found in section «D. Conflicts of Interest» of the "[Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals](#)").

In the case when submitted manuscript contains personally identifiable information of study participants authors should provide their written permission to publish such materials.

In the manuscripts should be clearly indicated compliance with the principles of bioethics set in the [Declaration of Helsinki](#) and in the Law of Ukraine "[About protection of animals from violent behavior](#)" (№ 1759 -VI 15 Dec 2009) or equivalent documents of the national level of other countries.

Technical requirements for the manuscripts

Size of Review, critical articles or lectures should be from 12 up to 36 typewritten pages, original articles from 8 up to 24 pages, including illustrations, other publications on consideration with the editorial office.

The text is printed with 1.5 line spacing, font size 14, Times New Roman. Paragraph indent 10 mm, all margins 20 mm.

Article must be done in RTF or «document Microsoft Word».

The structure of the manuscript:

- UDC
- Title of the article (no abbreviations)
- Author (s): initials, surname
- ORCID identifier of every author
- e-mail of the responsible author
- The official name of the institution (affiliation), the city
- Data about communication of publication with the planned research project, foundation source, institutions, grants (if available)
- Summary in English language
- Text of the article

Abstract of the article

(Design rules)

Extended abstract (from 1800 up to 2200 symbols) in English should be submitted with next mandatory elements: title of the article, Family name and first names of all authors, their affiliations, the actuality of research (Background), purpose (Objective), methods (Methods), results (Results), conclusions (Conclusion), keywords (Key words).

Because of the processing of the metadata of each article by scientometric databases authors

should pay especial attention to the particular importance of careful designation of names of institutions and authors, as it affects the success of their identification and calculation by scientometric indicators.

In the text of the original article authors should follow the sequence of mandatory components:

- o Background
- o Purpose
- o Materials and Methods
- o Results and discussion
- o The conclusion (or conclusions)
- o Prospects for further investigations
- o References (see Appendix)

In the text of the article all the physical units should be given in system SI, terms according to the anatomical and histological nomenclature, names of diseases according to the current International Classification of Diseases, drugs at the International Nonproprietary Name (INN).

All abbreviations at their first mention must be decrypted. Use of abbreviations in the title and abstract is not allowed.

A citation of the original documents in the text of the manuscript should be implemented in square parentheses indicating the sequence number in the list of references. Acceptable also to cite as: according to I.I.Ivanova et al. [8], RT Smith and colleagues [12]. Citations of several primary sources in the text should be separated as follows: [2, 4, 6-8]".

Article may contain diagrams, graphs and tables constructed by internal means of MS Word. To denote footnotes, it is recommended to use the elements in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Photoillustrations are submitted electronically as

separate files in JPEG or TIFF with minimal resolution 150 dpi. The text of the article should include drawings after the first reference to them, figure captions need to be done in the original language and in English mandatory.

The manuscript should be carefully edited by the authors. All articles are subjected to peer [review procedure](#).

For primary expertise manuscript and information about the author (affiliation, position, scientific degrees and academic titles of authors) should be sent to e-mail at: morphology@dsma.dp.ua. In case of article acceptance a scanned copy of the "[Copyright Agreement](#)" with the signature of the responsible author is sent to editorial office.

Appendix

References (Rules and examples of the list)

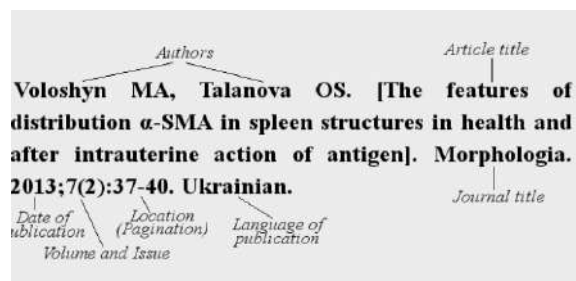
All references cited in the paper must be arranged in a list in order of their first mentioning in the text. Abbreviations of journal titles are provided in accordance with the standards of [Index Medicus](#). The author is responsible for the accuracy of the data provided in the bibliography.

Each used bibliographic source must be designated in the text (in square parentheses). References to unpublished work or materials as a manuscript (dissertations, reports) are not allowed.

Each source in the list should be composed an international standard format [Vancouver reference style \(NLM/PubMed\)](#). In case of presence of the electronic copy of the cited document in the Internet, it is desirable to place the URL of the document at the end of the reference, also indicate the DOI and PMID of the article if it is available. When citing periodicals, with more than one title, preference should be given to English one.

Quick start guide on the arrangement of standard references in accordance with international requirements of [Vancouver reference style](#).

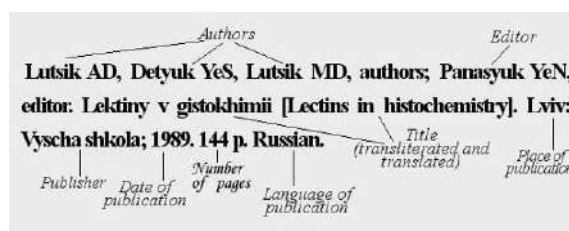
Reference to an article published in a periodical:



All authors should be indicated, separate them with a comma and a space. Initials are placed after the surnames, they are not separated by punctuation. Full names of the authors are not given. After the list

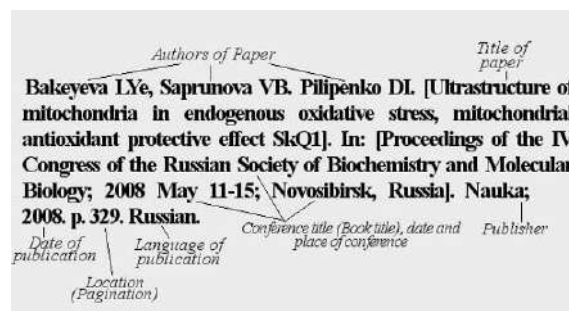
of authors put a dot and a space. Article title written in English is given in square parentheses. After the title of the article put a dot and a space. For publications originally written in English title is not placed in square parentheses. Indicate journal title in English or by transliteration with symbols of the latin alphabet. It is possible to use the registered abbreviation of the periodical title. The title of the journal is preceded by a point and a space. Publication Information: year of publication separated by a semicolon, and then the volume number, the number of issue, placed in parentheses and after them put the colon and pagination. Additional information about the article DOI, PubMed ID, and so on could be added at the end.

Reference to a book:



All authors should be indicated, separate them with a comma and a space. Initials are placed after the surnames, they are not separated by punctuation. Full names of the authors are not given. The authors of the first and second range are separated by semicolon. The authors of the second range editors, translators. After the list of authors put a dot and a space. Book title: original name in English or transliteration/translation with the symbols of latin alphabet in square parentheses. After book title there is a dot and a space. Number of issue (in format 1st, 2nd, 3rd, 4th), additional information about issue reviewed (rev.), enlarged (enl.), representational (repr.) etc. The first edition is mentioned only in case of assured existence of more than one editions of this book. Place of publication specify the city and if it is important country in parentheses. After specifying the place of publication there is a colon and a space. Publisher indicated in Latin transliteration or in its English name. After publisher there is a semicolon and a space. Year of publication, after pointing it put a dot and a space.

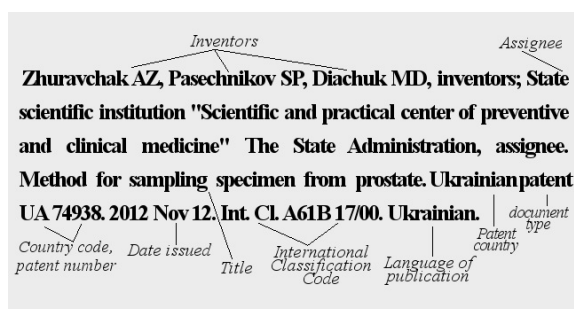
Reference to a conference materials:



All authors should be indicated, separate them with a comma and a space. Initials are placed after the surnames, they are not separated by punctuation. Full names of the authors are not given. After the list of authors put a dot and a space. Publication title written in English is given in square parentheses. For publications originally written in English title is not placed in square parentheses. After the title of the publication put a dot and a space. Connecting phrase «In:». Name of the conference written in English in square parentheses. For the conferences originally named in English the name is not placed in square parentheses. After the title, put a dot and a space. The most comprehensive data about the conference should be indicated dates, place and so on. Publisher the city of the publication and publisher name transliterated with Latin alphabet or English name. After specifying a publisher put a semicolon and a space. Year of publication with a dot and a space. For materials published not in English, at the end of the reference indicate the original language.

All authors should be indicated, separate them with a comma and a space. Initials are placed after the surnames, they are not separated by punctuation. Full names of the authors are not given. After list of authors (inventors) put the coma and word '*inventor*' or '*inventors*', then the semicolon and space. Assignee put the name of person (the same rules as for the inventor) or the name of organization, then put coma and the word '*assignee*', than dot and space. The title of the invention; put a dot and a space after it. Index(es) of the International Patent Classification given after Int. Cl., If more than one separated by a semicolon. After specifying all the indices put a dot and a space. For materials not published in English at the end of the reference indicates the original language.

Reference to a patent:



Address of the editorial office: 49005, Ukraine, Dnipro, Sevastopolska str., 19.
 Editorial office of the journal «Morphologia».
 Tel.: +380974584284.
 E-mail: morphology.ivt@gmail.com



Handwritten text in a cursive script, likely Latin, located below the anatomical drawing. The text is arranged in several lines and appears to be a descriptive or explanatory passage related to the brain's anatomy. The script is dense and difficult to decipher due to its cursive nature and the age of the document.