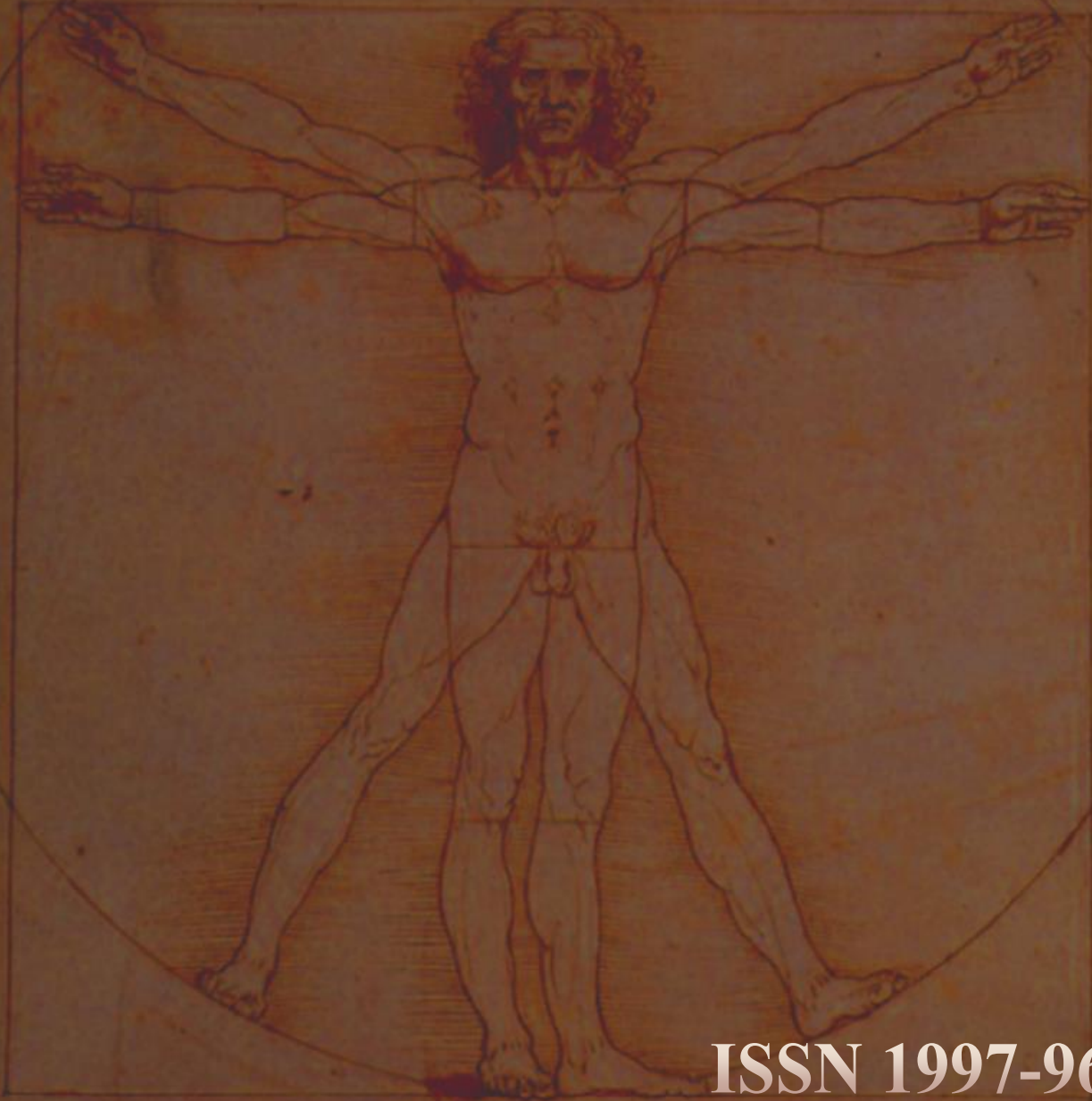


MORPHOLOGIA



ISSN 1997-9665

2023 • Том 17 • Номер 3

2023 • Volume 17 • Number 3

MORPHOLOGIA

2023 • Том 17 • 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., Погорєлов М.В., Сулаєва О.М., Туманський В.О., Шпонька В.І., Шпонька І.С.

Оглядіві, 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 № 5 від 26 жовтня 2023 року).

Підписано до друку 27.10.2023 р. Умовн. друк. арк. 17.

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

MORPHOLOGIA

2023 • Volume 17 • 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), Lugovskiy 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).

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 № 5 Oct 26, 2023).

Signed for publishing on Oct 27, 2023. Conventional printed pages 17.

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

Кобеза П.А., Черкас О.А., Марченко Д.Г., Хріпков І.С.

Морфологічні характеристики скоротливого апарату міокарда щурів під дією гіпоксії

Світлицький А.О., Чернявський А.В., Матвейшина Т.М., Щербakov М.С., Зінич О.Л.

Епоніми в нейроанатомії: центральна нервова система

Оригінальні дослідження

Василів М.-А.Л.

Лінійні та просторові розміри лобових пазух осіб зрілого віку за даними комп'ютерної томографії

Гаврилюк О.М., Гаврилюк І.М., Безпальок М.П.

Порто-синусоїдна судинна хвороба печінки при системному склерозі: опис випадку

Грицишин Л.М., Попович Ю.І.

Основні аспекти введення адеметіоніну на ранніх етапах експерименту при корекції стрептозотокін-індукованого цукрового діабету з характеристикою наявності та топографії ліпідних включень у печінці

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

Деякі аспекти співвідношення морфологічних змін судин суглобової капсули, субхондральної кістки та суглобового хряща при серцево-судинних захворюваннях з ураженням нижніх кінцівок

Китова І.В., Кошарний В.В., Абдул-Огли Л.В., Козловська Г.О., Демченко О.М.

Динаміка імуногістохімічних змін поперекового відділу спинного мозку за умов ударно-хвильового впливу

Коваль Д.Б., Левенець О.О., Чванкіна Р.І., Смачило І.В., Миколенко А.З.

Особливості морфофункціональної перебудови паренхіми сім'яників щурів на тлі оклюзії аорто-клубового сегменту (експериментальне дослідження)

Коваль Д.Б., Левенець О.О., Шандра Ю.-М.В., Миколенко А.З.

CONTENTS

Reviews and topical articles

Kobeza P.A., Cherkas O.A., Marchenko D.G., Khripkov I.S.

Morphological characteristics of the myocardial contractile apparatus in rats under the influence of hypoxia

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

Eponyms in neuroanatomy: central nervous system

Research, original papers

Vasylyv M.-A.L.

Linear and spatial dimensions of the frontal sinuses of mature persons according to computed tomography

Gavrilyuk O.M., Havrylyuk I.M., Bezpalok M.P.

Porto-sinusoidal vascular liver disease in systemic sclerosis: case study

Hrytsyshyn L.M., Popovych Yu.I.

The main aspects of ademetionine administration in the early stages of the experiment in the correction of streptozotocin-induced diabetes mellitus with the characteristics of the presence and topography of lipid inclusions in the liver

Zherebkin V.V., Shiyani D.N., Borzenkova I.V., Tkachenko P.V.

Some aspects of the correlation of morphological changes in the vessels of the articular capsule, subchondral bone and articular cartilage in cardiovascular diseases with damage to the lower extremities

Kitova I.V., Kosharny V.V., Abdul-Ogly L.V., Kozlovskaya G.O., Demchenko O.M.

Dynamics of immunohistochemical changes in the lumbar spinal cord under the conditions of impact-wave influence

Koval D.B., Levenets O.O., Chvankina R.I., Smachylo I.V., Mykolenko A.Z.

Peculiarities of morphological and functional restructuring of rat testicular parenchyma against the background of aortoiliac segment occlusion (experimental study)

Koval D.B., Levenets O.O., Shandra J.-M.V., Mykolenko A.Z.

Морфофункціональні зміни в яєчках щурів на тлі отруєння ацетилсаліциловою кислотою

Комар Т.В., Хмара Т.В., Ходан А.Г., Халатурник І.Б., Ковальчук П.Є.
Фетальна ультразвукова анатомія і морфометричні параметри малоомілкової кістки

Курасєва А.В., Савосько С.І.
Дексаметазон та гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор впливають на морфологію перигематомної ділянки у мозку щурів з локальним геморагічним інсультом

Кутасевич Я.Ф., Кондакова Г.К., Гойденко Н.І.
Імуногістохімічне дослідження Т-лімфоцитів в шкірі хворих на вульгарний псоріаз

Масна З.З., Челпанова І.В., Амбарова Н.О., Масна-Чала О.З., Чалий І.Т.
Динаміка перебігу різних видів посттравматичної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи за даними рентгенографії

Махлинець Н.П., Ожоган З.Р., Проць Г.Б., Яцинович В.І., Пюрик М.В.
Реабілітація пацієнтів із зубощелепними аномаліями після хірургічної корекції порушень архітекτονіки прискінка рота

Пальтов Є.В., Масна З.З., Челпанова І.В., Фік В.Б., Паньків М.В.
Вплив корекції на динаміку патоморфологічних змін у шарах сітківки при опіоїдній ретинопатії на ранніх термінах експериментального опіоїдного впливу

Пастухова В.А., Лук'янцева Г.В., Титаренко В.М.
Електронномікроскопічне дослідження надниркових залоз щурів в ранні терміни після термічного опіку

Поспішіль Ю.О., Варивода О.Ю., Челпанова І.В., Гаврилюк О.М., Панкевич Л.В.
Гістопатологічні та імуногістохімічні особливості гіперпластичних поліпів товстої кишки з безсимптомним перебігом

Родинський О. Г., Селезньова О.І.
Нейроспецифічні білки в оцінці стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому

Тюленєва О.А., Давиденко І.С., Тюленєва В.О.
Морфометрична та гістохімічна оцінка лейоміоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних

Morphological and functional changes in the testicles of rats with acetylsalicylic acid poisoning

Komar T.V., Khmara T.V., Khodan A.G., Halaturnyk I.B., Kovalchuk P.Ye.
Fetal ultrasound anatomy and morphometric parameters of the fibula

Kuraieva A.V., Savosko S.I.
Dexamethasone and granulocyte colony-stimulating factor affect the morphology of the perihematomal area in the brain of rats with local hemorrhagic stroke

Kutasevych Ya.F., Kondakova H.K., Goidenko N.I.
Immunohistochemical study of T-lymphocytes in the skin of patients with psoriasis vulgaris

Masna Z.Z., Chelpanova I.V., Ambarova N.O., Masna-Chala O.Z., Chalyi I.T.
Dynamics of different types of post-traumatic regeneration of the lower jaw bone tissue based on X-ray data

Makhlynets N.P., Ozhogan Z.R., Prots G.B., Yatsynovych V.I., Pyuryk M.V.
Rehabilitation of patients with acquired maxillo-mandibular anomalies after surgical correction of disorders of the vestibule of the mouth

Paltov Ye.V., Masna Z.Z., Chelpanova I.V., Fik V.B., Pankiv M.V.
The effect of correction on the dynamics of pathomorphological changes in the layers of the retina in opioid retinopathy in the early stages of experimental opioid exposure

Pastukhova V.A., Lukyantseva G.V., Tytarenko V.M.
Electron microscopic study of adrenal glands of rats in the early stages after thermal burn

Pospishil Yu.O., Varyvoda O.Yu., Chelpanova I.V., Gavrilyuk O.M., Pankevych L.V.
Histopathological and immunohistochemical features of asymptomatic hyperplastic colon polyps

Rodynsky O.G., Seleznyova O.I.
Neurospecific proteins in the assessment of the condition of the spinal cord tissue under the conditions of the metabolic syndrome

Tiulienieva O.A., Davydenko I.S., Tiulienieva V.O.
Morphometric and histochemical evaluation of leiomyocytes in the projection of utero-placental area in iron-deficiency anemia of pregnancy

Цигикало О.В., Дмитренко Р.Р.

Особливості 3D-реконструювання зачатків кісток черепа у пренатальному періоді онтогенезу людини

Юрик Я.І., Кузів О.Є., Юрик І.І.

Субмікроскопічні зміни секреторних кардіоміоцитів в ранньому посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення

Якимович Д.В.

Порівняння мінерального складу та щільності твердих тканин сформованих постійних зубів

Методологія наукових досліджень

Верба Є.І., Куш О.Г.

Методика забору плівкових препаратів осердя у щурів. Особливості анатомії та топографії осердя щурів

Звягіна Г.О., Потоцька О.І., Кірсанова О.В., Макєєва Л.В.

Оптимізація навчальної діяльності кафедр морфологічного профілю Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

Кузнецова О.В.

Оптимізація проведення лекційних занять з анатомії людини в період воєнного стану

Пайдаркіна А.П., Куш О.Г.

Дослідження морфологічних особливостей очеревини білих щурів й методика її забору

Процак Т.В., Проняєв Д.В., Забродська О.С.

Актуальність дистанційного навчання в умовах воєнного часу

Хріпков І.С., Голікова А.А., Д.О.Сутирін.

Шляхи та механізми регуляції клітинного циклу в кардіоміоцитах

До відома авторів

131

Tsyhykalo O.V., Dmytrenko R.R.

Peculiarities of 3D reconstruction of the rudiments of skull bones in the prenatal period of human ontogenesis

140

Yuryk Ya.I., Kuziv O.E., Yuryk I.I.

Submicroscopic changes of secretory cardiomyocytes in the early postcompression period of crush syndrome

147

Yakymovych D.V.

Comparison of mineral composition and density of hard tissues of formed permanent teeth

Scientific research methodology

151

Verba E.I., Kushch O.G.

Methodology of collecting membrane samples of pericardium from rats. Anatomical and topographical features of rat pericardium

155

Zviahina H.O., Pototska O.I., Kirsanova O.V., Makyeyeva L.V.

Optimization of educational activities of departments of morphological profile of Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University

160

Kuznetsova O.V.

Optimization of lectures on human anatomy during martial law

163

Paydarkina A.P., Kushch O.G.

Study of the morphological features of the peritoneum of white rats and the method of its extraction

168

Protsak T.V., Proniaev D.V., Zabrodska O.S.

Relevance of distance learning in wartime conditions

174

Khripkov I.S., Golikova A.A., Sutyryn D.O.

Pathways and mechanisms of cell cycle regulation in cardiomyocytes

184

Author guidelines

P.A. Kobeza
O.A. Cherkas
D.G. Marchenko
I.S. Khripkov

Dnipro State Medical
University
Dnipro, Ukraine

Надійшла: 24.08.2023

Прийнята: 15.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.7-16>

UDC: 612.133.1:591.1:615.33:616.12:616.124.53

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE MYOCARDIAL CONTRACTILE APPARATUS IN RATS UNDER THE INFLU- ENCE OF HYPOXIA (LITERATURE RE- VIEW AND RESEARCH PERSPECTIVES)

Kobeza P.A. , Cherkas O.A. , Marchenko D.G. , Khripkov I.S.  Morphological characteristics of the myocardial contractile apparatus in rats under the influence of hypoxia (literature review and research perspectives). Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Conducting model experiments on different age groups of laboratory rats under chronic hypoxic conditions is relevant and aids in studying structural changes in cardiac tissues from a scientific perspective. Understanding the mechanisms of heart adaptation to hypoxia. Research into cardiac adaptation to hypoxia helps uncover the mechanisms that enable the heart to function under low oxygen conditions. Studies on different age groups of rats can help determine how age affects adaptation and the ultrastructure of the heart during hypoxia. **The objective** of this study is to understand the impact of hypoxia on the hearts of rats at different stages of their lives, including neonates, young, and adult animals. This helps expand our knowledge of the adaptive mechanisms of the heart and may have significant implications for the normal anatomy of laboratory animals, their biological significance, and a comprehensive understanding of the ultrastructural remodeling of the components of the myocardial contractile apparatus. **Methods.** Systematic Literature Review, Meta-Analysis, Content Analysis, Assessment of Source Quality, Information Retrieval. **Results.** Chronic hypoxia affects the structure of the myocardial contractile apparatus in rats during different stages of development (from birth to 6 months) as follows: Newborn rats: Hypoxia can lead to myocardial hypertrophy and an increase in the number of capillaries to improve blood supply. 1 month after birth: Under hypoxia, there is myocardial hypertrophy, an increase in the amount of fibrous tissue, and possible vessel remodeling. 3 months after birth: Hypoxia can result in further enlargement of the myocardium, changes in structure and functional parameters, and the development of new vessels. 6 months after birth: At this stage, significant changes are possible, including hypertrophy, vessel remodeling, alterations in functional parameters, and structural peculiarities of the myocardium. **Conclusion.** Chronic hypoxia affects the morphology of the myocardium in rats at different stages of their development, leading to changes in size, structure, and cardiac functionality.

Key words: tissue hypoxia, cardiomyocyte, contractile apparatus, ultrastructure, myofibrils.

Citation:

Kobeza PA, Cherkas OA, Marchenko DG, Khripkov IS. Morphological characteristics of the myocardial contractile apparatus in rats under the influence of hypoxia (literature review and research perspectives). Morphologia. 2023;17(3):7-16.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.7-16>

 Kobeza P.A. 0000-0003-1113-4007;  Cherkas O.A. 0000-0001-5422-0189;
 Marchenko D.G. 0000-0001-7616-3613;  Khripkov I.S. 0000-0003-0378-8414
✉ kobeza.pavel@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Introduction

Hypoxia, characterized by insufficient oxygen supply to the body's tissues, is one of the key issues in modern normal anatomy, cell biology and histology. It can arise from various physiological and

pathological processes, and its consequences for tissues and organs can be severe [1]. One of the most vulnerable organs to hypoxia is the heart. The cardiac muscle, or myocardium, requires a constant supply of oxygen for its normal function as it is respon-

sible for the continuous mechanical work of the heart. Hypoxia can lead to a range of changes in the myocardium, including structural and functional adaptations that can affect its performance [2]. This scientific publication is dedicated to the study of the morphological characteristics of the contractile apparatus of the myocardium in rats subjected to hypoxia. Our work aims to uncover the changes that occur in the structure and organization of the myocardium under the influence of hypoxia at different stages of rat development, from neonates to adulthood.

Background

Conducting model experiments on different age groups of laboratory rats under chronic hypoxic conditions is relevant and aids in studying structural changes in cardiac tissues from a scientific perspective. Understanding the mechanisms of heart adaptation to hypoxia. Research into cardiac adaptation to hypoxia helps uncover the mechanisms that enable the heart to function under low oxygen conditions. Hypoxia can lead to various pathological changes in cardiac muscle. Investigating these changes can lead to an understanding of the causes and mechanisms of cardiovascular diseases associated with hypoxia. Age can influence the heart's response to hypoxia. Studies on different age groups of rats can help determine how age affects adaptation and the ultrastructure of the heart during hypoxia. The overall relevance lies in advancing our understanding of the heart's response to hypoxia.

Research of this kind is of great importance for our understanding of the adaptive mechanisms of the myocardium and its response to stressful conditions such as hypoxia. The obtained results will contribute to improving our understanding of the impact of hypoxia on the structure and function of the myocardium and the components of the heart's contractile apparatus at various levels of its organization, from tissue to ultrastructure.

Objective

The aim of this study is to understand the impact of hypoxia on the hearts of rats at different stages of their lives, including neonates, young, and adult animals. This helps expand our knowledge of the adaptive mechanisms of the heart and may have significant implications for the normal anatomy of laboratory animals, their biological significance, and a comprehensive understanding of the ultrastructural remodeling of the components of the myocardial contractile apparatus.

Research on the influence of hypoxia on the hearts of laboratory rats of different ages may encompass the following aspects [3]: Assessment of Morphological Changes: The study aims to determine specific morphological changes occurring in the structure of the hearts of rats of different ages under the influence of hypoxia [4]. This may include changes in the size and shape of the heart, myocardial structure, vessels, and cardiomyocytes. Func-

tional Changes: Evaluation of the impact of hypoxia on the functional characteristics of the heart, such as cardiac output, rhythm, and overall cardiac performance [5]. Analysis of Molecular Mechanisms: Investigation of the molecular mechanisms underlying the changes in the heart due to hypoxia [6]. This may involve studying gene expression, biochemical alterations, and other molecular processes. Age-Comparative Analysis: Comparing the effects of hypoxia on the hearts of rats at different ages to determine potential differences in responses between adult and young animals [7]. Development of Research Strategies: Developing potential research strategies for modeling experiments to determine aspects of ultrastructural remodeling of myocardial components related to hypoxia based on the study's findings. This research contributes to our understanding of how hypoxia affects the hearts of rats at various developmental stages, shedding light on both morphological and functional adaptations and providing insights into the molecular mechanisms involved.

Materials and methods

When writing an analytical scientific article based on the analysis of scientific papers, it is important to use appropriate research methods to ensure that the article is well-grounded and reliable. The following methods are crucial in conducting such research:

1. Systematic Literature Review: Conducting a structured search and analysis of relevant sources to gather all available information on a specific topic.
2. Meta-Analysis: Using statistical methods to combine and analyze data from multiple studies to obtain reliable conclusions.
3. Content Analysis: Studying the content of scientific articles to identify themes, patterns, and relationships among variables.
4. Assessment of Source Quality: Considering the relevance and quality of literature sources, including publications in peer-reviewed scientific journals.
5. Information Retrieval: Utilizing databases and websites to search for relevant literature, including PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar.

It is also essential to consider the publication date and examine the bibliography to find additional sources of information. These research methods help ensure the rigor and validity of the analytical scientific article based on the analysis of existing literature.

Results and discussion

The morphological characteristics of the myocardial contractile apparatus in rats under hypoxia can exhibit several changes and features, as hypoxia (oxygen deficiency) can significantly impact the functioning of the cardiac muscle [8]. Here are some possible alterations in the structure and function of the myocardial contractile apparatus during hypoxia:

1. Changes in Cellular Composition [9]: Under the influence of hypoxia, apoptosis (programmed cell death) of cardiomyocytes, the heart muscle cells, may occur, resulting in the loss of viable cells and a reduction in the number of active muscle fibers.

2. Changes in Cell Morphology [10]: Hypoxia can lead to alterations in the appearance and structure of cardiomyocytes, including an increase in cell size and an accumulation of vacuoles in their cytoplasm.

3. Altered Intercellular Connections: Hypoxia can affect intercellular junctions, such as desmosomes and their adhesive proteins [11]. This can lead to the disruption of connections between cells, potentially affecting signal transmission and contraction coordination.

4. Functional Changes in the Contractile Apparatus: Hypoxia can result in impaired contractility of the myocardium, reducing its ability for rhythmic contractions and lowering cardiac output [12].

5. Vascular Changes: Hypoxia may trigger angiogenesis, the formation of new blood vessels, as an attempt by the body to restore oxygen supply to the heart [13].

6. Inflammatory Processes: Hypoxia can activate inflammatory processes in cardiac tissues, which can influence the structure and function of the contractile apparatus [14].

In summary, hypoxia can induce various changes in the structure and function of the myocardial contractile apparatus, which may lead to disruptions in heart function and its ability to pump blood effectively [15]. These changes warrant further investigation in histology and morphology to understand the mechanisms occurring in the heart during hypoxia.

The Impact of Hypoxia on the Myocardial Contractile Apparatus should be considered comprehensively [16]. The myocardial contractile apparatus is a complex system of structures responsible for the rhythmicity and coordination of heart muscle (myocardium) contractions. This apparatus includes the following components:

1. Sinoatrial Node (SA Node or Sinus Node): The SA node is located in the upper part of the right atrium, near the open upper chamber of the heart. It generates electrical impulses that determine the rhythm of heart contractions and is considered the "primary pacemaker" of the heart [17].

2. Atrioventricular Node (AV Node): Situated in the lower part of the right atrium, the AV node delays the electrical impulse, transmitting it downward through the conduction pathway to ensure a brief pause between atrial and ventricular contractions. This pause allows for efficient blood transfer from the atria to the ventricles [18].

3. Bundle of His (AV Bundle): The AV bundle is located in the wall between the atria and ventricles. It consists of fibers that transmit electrical impulses from the AV node to the myocardium of

the ventricles [19].

4. Purkinje Fiber System: The Purkinje fiber system is a network of conducting fibers that divides into numerous branches, spreading along the walls of the ventricles [20]. These branches distribute electrical impulses to coordinate and facilitate contractions of the ventricular myocardium.

5. Myocardium: The myocardium is the cardiac muscle that contracts upon receiving electrical impulses from various parts of the contractile apparatus [21]. The myocardium performs the primary function of the heart, which is pumping blood.

6. Intercellular Junctions: The contractile apparatus also includes intercellular junctions, such as desmosomes, which provide strong connections between cardiomyocytes (myocardial cells) and facilitate the transmission of contractile signals from one cell to another [22].

Together, these components allow for the perception and transmission of electrical signals that coordinate the rhythm and force of heart contractions [23], efficiently pumping blood throughout the body. Structural components of cardiomyocytes that participate in the process of contraction are highly susceptible to the influence of hypoxia, resulting in their active remodeling at the ultrastructural level of cell organization [24]. Cardiomyocytes are the cells of the heart muscle that participate in the process of heart contraction. The structural components of cardiomyocytes that play a key role in contraction include the following:

1. Myofibrils: Myofibrils are long fibers composed of myosin and actin proteins. They form the primary structural component of cardiomyocytes and are responsible for the cell's ability to contract. In response to electrical signals, myofibrils undergo displacement relative to each other, leading to muscle cell contraction [25].

2. Sarcomeres: Sarcomeres are the fundamental functional units of myofibrils. They consist of striated bands of myosin and actin filaments that slide relative to each other during muscle contraction. Sarcomeres determine the length of the myofibril and are responsible for its contraction [26].

3. Sarcoplasmic Reticulum (SR): The SR is a network of membrane layers within the intracellular reticulum that surrounds sarcomeres. It stores calcium, which is necessary for the functioning of the contractile apparatus [27]. Under the influence of electrical signals, calcium is released from the SR, triggering myofibril contraction.

4. T-Tubules (Transverse Tubules): T-tubules are membranes that penetrate deep into cardiomyocytes and facilitate the even distribution of electrical signals throughout the cell [28]. They play a crucial role in coordinating the contraction of myofibrils and the sarcoplasmic reticulum.

5. Mitochondria: Mitochondria generate the energy required for heart muscle contraction. Since the heart is a constantly working organ, it requires a

significant amount of energy to sustain continuous contraction, and mitochondria serve this function [29].

6. Desmosomes and Adherens Junctions: These structures provide strong adhesion between cardiomyocytes and allow the transmission of contraction signals from one cell to another [30]. They ensure the coordination of many cells' work during heart contraction.

These structural components collectively enable cardiomyocytes to perform their primary function—generating rhythmic and coordinated contractions that facilitate blood flow throughout the body [31]. The morphology of cardiomyocyte myofibrils in laboratory rats under the influence of chronic acute hypoxia can undergo changes during the first 6 months of life. Here's how these changes may appear:

Newborn rats (1 week old): Under the influence of hypoxia, myofibrils may be less developed and less organized [32]. However, these changes at this stage may be moderate, as the heart is just beginning to develop. Young rats (1 month old): Hypoxia can lead to further destruction and disorganization of cardiomyocyte myofibrils. Changes in the length and thickness of myofibrils may be possible. Young rats (3 months old): Due to prolonged hypoxia, myofibrils may become elongated but still disorganized. This may be an attempt at myocardial adaptation to insufficient oxygen supply [33]. Adult rats (6 months old): At this stage, the morphology of cardiomyocyte myofibrils may reflect adaptation to hypoxia, with increased length and improved organization of myofibrils.

In general, chronic acute hypoxia can affect the morphology of cardiomyocyte myofibrils, leading to their disorganization and changes in length and thickness. Myocardial adaptation may result in certain changes in myofibrils aimed at supporting heart function under inadequate oxygen load. For a more precise examination of these changes, it is recommended to conduct microscopic analysis of heart tissues during hypoxia experiments and compare them with normal conditions [34].

Chronic hypoxia affects the structures of the myocardial contractile apparatus in the left and right ventricles of rats during the first 6 months of life as follows: Newborn rats (1 week old): Hypoxia can lead to myocardial hypertrophy in both ventricles. Changes in myocardial structure, including increased fibrous tissues and possible vascular remodeling to improve blood supply [35]. Young rats (1 month old): Under the influence of hypoxia, myocardial hypertrophy in both ventricles is observed. Changes in myocardial structure, including increased fibrous tissues and potential vessel remodeling. Young rats (3 months old): Hypoxia may lead to further myocardial hypertrophy in both ventricles. Changes in myocardial structure, development of new vessels, and alterations in functional parameters

may occur [36]. Adult rats (6 months old): Myocardial hypertrophy in both ventricles may be possible due to hypoxia. Vessel remodeling, changes in myocardial morphology, and potential alterations in functional characteristics [37].

Thus, chronic hypoxia affects the structures of the myocardial contractile apparatus in the left and right ventricles, leading to hypertrophy, vascular remodeling, morphological changes, and potential alterations in functional characteristics during the first 6 months of their life [38]. The process of chronic hypoxia affects the structures of the myocardial contractile apparatus in the hearts of rats during the first 6 months of life as follows in the heart wall: Newborn rats (1 week old): Hypoxia may lead to myocardial hypertrophy and changes in the structure of cardiomyocytes and blood vessels. Young rats (1 month old): Under the influence of hypoxia, further myocardial hypertrophy occurs in both atria. Changes in myocardial structure, including fibrous tissues and vascular remodeling. Young rats (3 months old): Hypoxia may cause further changes such as myocardial hypertrophy in both atria. Development of new blood vessels, alterations in myocardial morphology, and functional characteristics. Adult rats (6 months old): Possible myocardial hypertrophy in both atria due to hypoxia. Vessel remodeling, changes in myocardial morphology, and potential alterations in functional characteristics of the atria [39].

In summary, chronic hypoxia affects the structures of the myocardial contractile apparatus in the hearts of rats in the atrial walls during the first 6 months of life, leading to hypertrophy, vascular remodeling, and changes in morphology that occur at different stages of heart development [40].

The observed clear interdependence between age groups and specific structural adaptations in the contractile apparatus of rat hearts under the influence of chronic acute hypoxia results in various changes during different periods: Newborns: Morphology of the contractile apparatus in the hearts of laboratory rats on the first day after birth under the influence of chronic acute hypoxia may differ from how it appears under normal developmental conditions [41]. Hypoxia, a condition where tissues receive insufficient oxygen, can impact the development and structure of the heart's contractile apparatus. Here are possible changes that can occur:

Changes in myocardial size and structure: Chronic acute hypoxia may lead to an increase in the size of the myocardium [42]. This could be an attempt by the heart to adapt to the insufficient oxygen by increasing the amount of muscle tissue to improve blood supply.

Changes in myocardial structure: Hypoxia can result in structural changes in the myocardium, such as an increase in the amount of fibrous (connective) tissue, which can affect the effectiveness of myocardial contraction [43].

Changes in intercellular junctions: Under the influence of hypoxia, the integrity of intercellular junctions, such as desmosomes and adherens junctions, may suffer [44]. This can lead to the disruption of connections between cardiomyocytes and a decrease in their coordination. Changes in mitochondria: Hypoxia can affect the function of mitochondria, potentially leading to disturbances in energy metabolism and reducing the ability of muscle cells to contract effectively [45]. Changes in the number and size of cardiomyocytes: Under the influence of hypoxia, the number and size of cardiomyocytes may change [46]. This can affect the overall structure and function of the heart. Changes in blood vessels: Hypoxia can induce adaptive changes in blood vessels, such as an increase in the number of capillaries to enhance better blood supply to the heart [47].

These changes can be either pathological or adaptive responses to hypoxia, depending on the duration and intensity of acute hypoxia [48]. To thoroughly study the morphology of the contractile apparatus in the hearts of laboratory rats one day after birth under the influence of hypoxia, it is recommended to conduct microscopic tissue analysis and study structural changes resulting from this condition.

One week after birth: The morphology of the myocardium in newborn rats and rats at one week of age under chronic acute hypoxia may significantly differ due to the influence of hypoxia on heart development and structure [49].

Here's a comparative characterization of myocardial morphology in these two groups: Myocardium of newborn rats (without hypoxia): Size and volume of the myocardium: In newborn rats, the myocardium typically has a small size and volume corresponding to their age [50]. Morphology of cardiomyocytes: Cardiomyocytes in newborns have small, immature nuclei, which is characteristic of early cardiac development [51]. Number of vessels and capillaries: Young myocardium has fewer blood vessels and capillaries compared to adults since vascular network development is still ongoing [52]. Myocardium of rats at 1 week of age under the influence of chronic acute hypoxia: Size and volume of myocardium: Under the influence of hypoxia, the myocardium may increase in size and volume [53]. This hypertrophy can be an adaptive response to insufficient oxygen load.

Changes in myocardial structure: Hypoxia can induce changes in the structure of the myocardium, including an increase in the amount of fibrous tissue or remodeling of blood vessels [54]. This can affect the morphology and functionality of the myocardium.

Changes in blood vessels: Hypoxia can lead to changes in blood vessels, such as an increase in the number of capillaries to improve myocardial blood supply [55].

Changes in mitochondria: Hypoxia can affect the function of mitochondria, which can result in reduced efficiency of energy exchange in myocardial cells.

Changes in the location and size of cardiomyocyte nuclei: Hypoxia can influence the location and size of cardiomyocyte nuclei. These changes in myocardial morphology after the birth of newborn rats under the influence of hypoxia can be an attempt by the organism to adapt to insufficient oxygen load [56]. To accurately study morphological changes, it is recommended to conduct microscopic analysis of heart tissues and compare their structural features in different groups of rats.

1 month after birth. The morphology of the myocardium of laboratory rats at 1 month of age under the influence of chronic acute hypoxia may differ from the myocardium of rats at 1 week of age under the same hypoxia. Prolonged hypoxia can lead to more significant changes in the structure and function of the heart [57].

Here is a comparative description of the myocardial morphology in these two groups. Myocardium of rats at 1 week of age under the influence of chronic acute hypoxia: Size and volume of myocardium: At this stage of heart development, the myocardium may be smaller in size compared to adult animals [58]. Morphology of cardiomyocytes: Cardiomyocytes may have immature nuclei and be less specialized compared to older individuals [59]. Number of vessels and capillaries: Young myocardium may have fewer blood vessels and capillaries compared to adult animals.

Myocardium of rats at 1 month of age under the influence of chronic acute hypoxia: Size and volume of myocardium: Under the influence of prolonged hypoxia, the myocardium may increase in size and volume due to hypertrophy. This adaptation is aimed at ensuring better oxygen supply [60]. Changes in myocardial structure: Hypoxia can lead to changes in myocardial structure, including an increase in the amount of fibrous tissue or vessel remodeling. Changes in blood vessels: Hypoxia can stimulate the development of new vessels or an increase in the number of capillaries to improve myocardial blood supply [61]. Changes in mitochondria: Hypoxia can affect the function of mitochondria, resulting in reduced efficiency of energy exchange in myocardial cells [62]. Changes in the location and size of cardiomyocyte nuclei: Under the influence of hypoxia, changes in the location and size of cardiomyocyte nuclei may be observed.

Overall, the morphology of the myocardium of laboratory rats at 1 month of age under chronic acute hypoxia differs from the myocardium of rats at 1 week of age under the same hypoxia due to the longer duration and intensity of hypoxia, which can lead to more significant changes in the structure and function of the heart for adaptive purposes [63].

3 months after birth. The morphology of the

myocardium of laboratory rats at 3 months of age under the influence of chronic acute hypoxia may differ from the myocardium of rats at 1 month of age under the same hypoxia due to the duration of exposure to hypoxia and the longer period of heart development [64]. Here is a comparative description of myocardial morphology in these two groups:

Myocardium of rats at 1 month of age under the influence of chronic acute hypoxia. Size and volume of myocardium: At this stage of heart development, the myocardium may be smaller in size compared to adult animals [65]. Morphology of cardiomyocytes: Cardiomyocytes may have immature nuclei and be less specialized compared to older individuals. Number of vessels and capillaries: Young myocardium may have fewer blood vessels and capillaries compared to adult animals.

Myocardium of rats at 3 months of age under the influence of chronic acute hypoxia: Size and volume of myocardium: Under the influence of prolonged hypoxia, the myocardium may increase in size and volume due to hypertrophy [66]. At this age, the heart is more developed compared to younger individuals. Changes in myocardial structure: Hypoxia can lead to changes in myocardial structure, including an increase in the amount of fibrous tissue or vessel remodeling [67]. Changes in blood vessels: Hypoxia can stimulate the development of new vessels or an increase in the number of capillaries to improve myocardial blood supply. Changes in mitochondria: Hypoxia can affect the function of mitochondria, resulting in reduced efficiency of energy exchange in myocardial cells.

Changes in the location and size of cardiomyocyte nuclei: Under the influence of hypoxia, changes in the location and size of cardiomyocyte nuclei may be observed.

These changes in myocardial morphology at 3 months of age under chronic acute hypoxia may indicate adaptation of the heart to insufficient oxygen load over an extended period [68]. To accurately study morphological changes, it is recommended to conduct microscopic analysis of heart tissues and compare their structural features in different groups of rats [69-73].

The morphology of the myocardium of laboratory rats at 6 months of age under the influence of chronic acute hypoxia may exhibit certain changes compared to normal myocardial development [74]. Chronic acute hypoxia, which persists for an extended period, can impact the structure and function of the heart. Here are possible changes in myocardial morphology in this group of rats: Myocardial hypertrophy: Under the influence of hypoxia, the myocardium may undergo hypertrophy, meaning an increase in the size and volume of the myocardium [75]. This adaptation may aim to improve cardiac function and ensure better oxygen exchange [76]. Changes in myocardial structure: Hypoxia can lead to changes in the structure of the myocardium, in-

cluding an increase in the amount of fibrous tissue or vessel remodeling.

Changes in blood vessels: Hypoxia can cause changes in blood vessels, such as an increase in the number of capillaries to improve myocardial blood supply. Changes in mitochondria: Hypoxia can affect the function of mitochondria, which may result in reduced efficiency of energy exchange in myocardial cells [77]. Changes in the location and size of cardiomyocyte nuclei: Hypoxia can induce changes in the location and size of cardiomyocyte nuclei [78]. Changes in functional parameters: Possible changes in functional parameters of the myocardium, such as an increase in the number of contractions per unit of time or alterations in blood supply [79].

These changes may represent adaptive responses to prolonged hypoxia aimed at ensuring optimal cardiac function under conditions of insufficient oxygen load [80]. To study the myocardial morphology of laboratory rats at 6 months of age under chronic acute hypoxia in detail, it is recommended to conduct microscopic analysis of heart tissues and compare their structural features with normal conditions [81].

Conclusion

Chronic hypoxia affects the structure of the myocardial contractile apparatus in rats during different stages of development (from birth to 6 months) as follows: Newborn rats (1 week after birth): Hypoxia can lead to myocardial hypertrophy and an increase in the number of capillaries to improve blood supply. Young rats (1 month after birth): Under hypoxia, there is myocardial hypertrophy, an increase in the amount of fibrous tissue, and possible vessel remodeling. Young rats (3 months after birth): Hypoxia can result in further enlargement of the myocardium, changes in structure and functional parameters, and the development of new vessels. Adult rats (6 months after birth): At this stage, significant changes are possible, including hypertrophy, vessel remodeling, alterations in functional parameters, and structural peculiarities of the myocardium. Chronic hypoxia affects the morphology of the myocardium in rats at different stages of their development, leading to changes in size, structure, and cardiac functionality.

Perspectives

The scientific novelty of researching the morphology of the myocardial contractile apparatus in rats under the influence of chronic acute hypoxia lies in several key aspects:

1. Understanding the adaptation of the heart to hypoxia: Studying the morphology of the myocardium under hypoxic conditions allows for a better understanding of how the cardiac muscle adapts to inadequate oxygen supply.

2. Identification of stage-specific changes: Researching at various stages of rat development, from newborns to adulthood, can help establish

which morphological changes occur at different stages of hypoxic exposure and whether they happen rapidly enough to cause functional impairments.

3. Opportunities for further research: The data obtained can serve as a foundation for further research focused on studying the molecular and clinical aspects of hypoxia in cardiac muscle.

4. Comprehensive approach: Investigating the morphology of the myocardial contractile apparatus provides a comprehensive view of structural changes in the heart, considering both morphological and functional aspects. All these aspects collectively

highlight the importance of conducting research on myocardial morphology under hypoxic conditions.

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.

Sources of funding

It is a fragment of the Scientific Research Work «Histogenesis of the Components of the Cardiovascular System of Humans and Laboratory Animals in Normal and Experimental Conditions» (State Registration No. 0118U004730).

References

1. Shevchenko KM. Morphological features of atrial myocardium embryonic development and its changes caused by hypoxia effect. *Regul Mech Biosyst.* 2019;10(1):129-35.
2. Germanova E, Khmil N, Pavlik L, Mikheeva I, Mironova G, Lukyanova L. The role of mitochondrial enzymes, succinate-coupled signaling pathways and mitochondrial ultrastructure in the formation of urgent adaptation to acute hypoxia in the myocardium. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(22):14248.
3. Bourdier G, Détrait M, Bouyon S, Lemarié E, Brasseur S, Doutreleau S, Pépin JL, Godin-Ribuot D, Belaidi E, Arnaud C. Intermittent Hypoxia Triggers Early Cardiac Remodeling and Contractile Dysfunction in the Time-Course of Ischemic Cardiomyopathy in Rats. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):16369.
4. Rexius-Hall ML, Khalil NN, Escopete SS, Li X, Hu J, Yuan H, Parker SJ, McCain ML. A myocardial infarct border-zone-on-a-chip demonstrates distinct regulation of cardiac tissue function by an oxygen gradient. *Sci Adv.* 2022;8(49):1-15.
5. Friedberg MK, Dakshinamurti S, authors. Hypoxia, Myocardial Metabolic Adaptation, and Right Ventricular Performance. Hypoxic Respiratory Failure in the Newborn: From Origins to Clinical Management. 1st. CRC Press; 2021. 268 p.
7. Veldhuizen J, Chavan R, Moghadas B, Park JG, Kodibagkar VD, Migrino RQ, Nikkhah M. Cardiac ischemia on-a-chip to investigate cellular and molecular response of myocardial tissue under hypoxia. *Biomaterials.* 2022;281:121336.
8. Zhao L, Gao Z, Liu W, Wang C, Luo D, Chao S, Zhou J. Promoting maturation and contractile function of neonatal rat cardiomyocytes by self-powered implantable triboelectric nanogenerator. *Nano Energy.* 2022;103:107798.
9. Tverdokhlib IV, Marchenko DG. [Ultrastructural changes of the rat contractile myocardial apparatus during prenatal ontogenesis in norm and after alcohol influence]. *World of Medicine and Biology.* 2019;15(69):225-230. Ukrainian.
10. Liu J, Noble PJ, Xiao G, Abdelrahman M, Dobrzynski H, Boyett MR, Lei M, Noble D. Role of pacemaking current in cardiac nodes: insights from a comparative study of sinoatrial node and atrioventricular node. *Prog Biophys Mol Biol.* 2008;96(1-3):294-304.
11. Temple IP, Inada S, Dobrzynski H, Boyett MR. Connexins and the atrioventricular node. *Heart Rhythm.* 2013;10(2):297-304.
12. Anderson RH. The disposition and innervation of atrioventricular ring specialized tissue in rats and rabbits. *J Anat.* 1972;113(2):197-211.
13. Atkinson AJ, Logantha SJ, Hao G, Yanni J, Fedorenko O, Sinha A, Gilbert SH, Benson AP, Buckley DL, Anderson RH, Boyett MR, Dobrzynski H. Functional, anatomical, and molecular investigation of the cardiac conduction system and arrhythmogenic atrioventricular ring tissue in the rat heart. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):1-25.
14. Clark RE, Christlieb I, Sanmarco M, Diaz-Perez R, Dammann jr JF, Zipser ME. Relationship of hypoxia to arrhythmia and cardiac conduction hemorrhage: an experimental study. *Circulation.* 1963;27(4):742-47.
15. Rodríguez-Sinovas A, García-Dorado D, Ruiz-Meana M, Soler-Soler J. Protective effect of gap junction uncouplers given during hypoxia against reoxygenation injury in isolated rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(2):648-56.
16. Mochet M, Moravec J, Guillemot H, Hatt PY. The ultrastructure of rat conductive tissue; an electron microscopic study of the atrioventricular node and the bundle of His. *J Mol Cell Cardiol.* 1975;7(12):879-89.
17. Konopelski P, Ufnal M. Electrocardiography in rats: a comparison to human. *Physiol Res.* 2016;65(5):717-25.
18. Ono N, Yamaguchi T, Ishikawa H, Arikawa M, Takahashi N, Saikawa T, Shimada T. Morphological varieties of the Purkinje fiber network in mammalian hearts, as revealed by light and electron microscopy. *Arch Histol Cytol.* 2009;72(3):139-49.
19. Sedmera D, Gourdie RG. Why do we have Purkinje fibers deep in our heart? *Physiol Res.*

2014;63(1):9-18.

20. Oosthoek PW, Virágh S, Lamers WH, Moorman AF. Immunohistochemical delineation of the conduction system. II: The atrioventricular node and Purkinje fibers. *Circ Res*. 1993;73(3):482-91.

21. Di Maio A, Ter Keurs HE, Franzini-Armstrong C. T-tubule profiles in Purkinje fibres of mammalian myocardium. *J Muscle Res Cell Motil*. 2007;28(2-3):115-21.

22. Yang Y, Lyu G, He S, Yang H, Li S. The dimethadione-exposed rat fetus: an animal model for the prenatal ultrasound characterization of ventricular septal defect. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):444.

23. Angst BD, Khan LU, Severs NJ, Whitely K, Rothery S, Thompson RP, Magee AI, Gourdie RG. Dissociated spatial patterning of gap junctions and cell adhesion junctions during postnatal differentiation of ventricular myocardium. *Circ Res*. 1997;80(1):88-94.

24. Hoyt RH, Cohen ML, Saffitz JE. Distribution and three-dimensional structure of intercellular junctions in canine myocardium. *Circ Res*. 1989;64(3):563-74.

25. Robinson TF, Winegrad SA variety of intercellular connections in heart muscle. *J Mol Cell Cardiol*. 1981;13(2):185-95.

26. Matsushita T, Oyamada M, Fujimoto K, Yasuda Y, Masuda S, Wada Y, Oka T, Takamatsu T. Remodeling of cell-cell and cell-extracellular matrix interactions at the border zone of rat myocardial infarcts. *Circ Res*. 1999;85(11):1046-55.

27. Walker CA, Spinale FG. The structure and function of the cardiac myocyte: a review of fundamental concepts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118(2):375-82.

28. Ljubojevic S, Bers DM. Nuclear calcium in cardiac myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65(3):211-7.

29. Bevere M, Morabito C, Mariggiò MA, Guarnieri S. The Oxidative balance orchestrates the main keystones of the functional activity of cardiomyocytes. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:7714542.

30. Hirt MN, Boeddinghaus J, Mitchell A, Schaaf S, Börnchen C, Müller C, Schulz H, Hubner N, Stenzig J, Stoehr A, Neuber C, Eder A, Luther PK, Hansen A, Eschenhagen T. Functional improvement and maturation of rat and human engineered heart tissue by chronic electrical stimulation. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;74:151-61.

31. Novaes RD, Penitente AR, Gonçalves RV, Talvani A, Peluzio MC, Neves CA, Natali AJ, Maldonado IR. Trypanosoma cruzi infection induces morphological reorganization of the myocardium parenchyma and stroma, and modifies the mechanical properties of atrial and ventricular cardiomyocytes in rats. *Cardiovasc Pathol*. 2013;22(4):270-9.

32. Lyon AR, MacLeod KT, Zhang Y, Garcia E, Kanda GK, Lab MJ, Korchev YE, Harding SE,

Gorelik J. Loss of T-tubules and other changes to surface topography in ventricular myocytes from failing human and rat heart. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(16):6854-9.

33. Yang T, Liu H, Yang C, Mo H, Wang X, Song X, Jiang L, Deng P, Chen R, Wu P, Chen A, Yan J. Galangin attenuates myocardial ischemic reperfusion-induced ferroptosis by targeting NRF2/GPX4 signaling pathway. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:2495-2511.

34. Kozlov SV, Maevsky AE, Mishalov VD, Sulaeva, ON. [Changes of mitochondria in the contractile cardiomyocytes during postnatal rat ontogenesis]. *Morphologia*. 2014;8(4):37-42. Ukrainian.

35. Kolesnyk YuM, Kolesnyk MYu, Hancheva OV, Isachenko MI. Left ventricular remodeling in normotensive Wistar rats exposed to intermittent hypoxia of different duration. *Pathologia*. 2023;20(1(57)):5-13.

36. Galow AM, Brenmoehl J, Hoeflich A. Synergistic effects of hormones on structural and functional maturation of cardiomyocytes and implications for heart regeneration. *Cell Mol Life Sci*. 2023;80(8):240.

37. Ivanova VV, Milto IV, Serebryakova ON, Sukhodolo IV. The Structure of the Left Ventricle Myocardium of Preterm Rats in the Early Postnatal Period. *Cell Tissue Biol*. 2022;16(4):364-71.

38. Frey TG, Mannella CA. The internal structure of mitochondria. *Trends Biochem Sci*. 2000;25(7):319-24.

39. Ostadal B, Ostadalova I, Dhalla NS. Development of cardiac sensitivity to oxygen deficiency: comparative and ontogenetic aspects. *Physiol Rev*. 1999;79(3):635-59.

40. Ivanova VV, Milto IV, Serebrjakova ON, Sukhodolo IV. The Rat Heart in the Prenatal and Postnatal Periods of Ontogenesis. *Russ J Dev Biol*. 2021;52:287-300.

41. Belov LN, Leont'eva TA, Kogan ME. Quantitative characteristics of the multiplication of muscle cells in the course of postnatal cardiogenesis in mice. *Ontogenez*. 1977;8(5):442-9.

42. Bóznér A, Veselá A, Dostál J. Quantitative morphologic studies on the myocardium in early stages of ontogenesis and after application of various cardioactive agents. *Gegenbaurs Morphol Jahrb*. 1980;126(3):307-13.

43. Muhamadovna AS. Histological structure of rat heart in the early stages of ontogeny. *Eur Sci Rev*. 2016;5(6):30-3.

44. Sosunov AA, Belianina GV, Shvaley VN. [Ultrastructure of the epimyocardium and myocardium in early embryos of white rats]. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii*. 1987;93(12):17-23. Russian.

45. Kade AH, Trofimenko AI, Turovaia AY, Pevzner DA, Lazarev VV, Lysov EE, Minina II. Chicken embryo as an experimental object for studying development of cardiovascular system. *IP Pavlov Russ Med Biol Herald*. 2018;26(4):538-46.

46. Tibbits GF, Xu L, Sedarat F. Ontogeny of excitation–contraction coupling in the mammalian heart. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2002;132(4):691-98.
47. Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. *Circulation*. 2007;115(14):1921-32.
48. Pieperhoff S, Franke WW. The area composita of adhering junctions connecting heart muscle cells of vertebrates.: VI. Different precursor structures in non-mammalian species. *Eur J Cell Biol*. 2008;87(7):413-30.
49. Ostadal B, Ostadalova I, Charvatova Z, Kolar F. Ontogenetic aspects of cardiac adaptation to chronic hypoxia. *Cardiac adaptations: Molecular Mechanisms*. 2013;1:99-110.
50. Pelouch V, Milerova M, Ostadal B, Prochazka J. Ontogenetic development of the protein composition of the right and left ventricular myocardium. *Right Ventricular Hypertrophy and Function in Chronic Lung Disease*. 1992;2:39-53.
51. Snopko RM, Aromolaran AS, Karko KL, Ramos-Franco J, Blatter LA, Mejía-Alvarez R. Cell culture modifies Ca²⁺ signaling during excitation-contraction coupling in neonate cardiac myocytes. *Cell Calcium*. 2007;41(1):13-25.
52. Rabinovitch M, Gamble WJ, Miettinen OS, Reid L. Age and sex influence on pulmonary hypertension of chronic hypoxia and on recovery. *Am J Physiol*. 1981;240(1):62-72.
53. Eden GJ, Hanson MA. Effects of chronic hypoxia from birth on the ventilatory response to acute hypoxia in the newborn rat. *J Physiol*. 1987;392:11-19.
54. Zhang R, Yang A, Zhang L, He L, Gu X, Yu C, Lu Z, Wang C, Zhou F, Li F, Ji L, Xing J, Guo H. MFN2 deficiency promotes cardiac response to hypobaric hypoxia by reprogramming cardiomyocyte metabolism. *Acta Physiol (Oxf)*. 2023;239(1):14018.
55. Mori D, Miyagawa S, Kawamura T, Yoshiooka D, Hata H, Ueno T, Toda K, Kuratani T, Oota M, Kawai K, Kurata H, Nishida H, Harada A, Toyofuku T, Sawa Y. Mitochondrial transfer induced by adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation improves cardiac function in rat models of ischemic cardiomyopathy. *Cell Transplant*. 2023;32:9636897221148457.
56. Chatterjee P, Holody CD, Kirschenman R, Graton ME, Spaans F, Phillips TJ, Case CP, Bourque SL, Lemieux H, Davidge ST. Sex-specific effects of prenatal hypoxia and a placental antioxidant treatment on cardiac mitochondrial function in the young adult offspring. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13624.
57. Salameh S, Ogueri V, Posnack NG. Adapting to a new environment: postnatal maturation of the human cardiomyocyte. *J Physiol*. 2023;601(13):2593-619.
58. Sykora M, Andelova K, Szeiffova Bacova B, Egan Benova T, Martiskova A, Knezl V, Tribulova N. Hypertension Induces Pro-arrhythmic cardiac connexome disorders: protective effects of treatment. *Biomolecules*. 2023;13(2):330.
59. Wang C, Ramahdita G, Genin G, Huebsch N, Ma Z. Dynamic mechanobiology of cardiac cells and tissues: Current status and future perspective. *Biophys Rev (Melville)*. 2023;4(1):11314-16.
60. Schinner C, Erber BM, Yeruva S, Waschke J. Regulation of cardiac myocyte cohesion and gap junctions via desmosomal adhesion. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019;226(2):13242.
61. Martyniak A, Jež M, Dulak J, Stępniewski J. Adaptation of cardiomyogenesis to the generation and maturation of cardiomyocytes from human pluripotent stem cells. *IUBMB Life*. 2023;75(1):8-29.
62. Zokirovna OA. Influence of alcohol intoxication on the heart tissue of rats in the experiment. *Int J Integr Modern Med*. 2023;1(1):90-5.
63. Ivanova VV, Milto IV, Serebryakova ON, Sukhodolo IV. The influence of preterm birth on the development of rat myocardium in the early postnatal period of ontogenesis. *Cell Tissue Biol*. 2022;16(1):45-51.
64. Ivanova VV, Milto IV, Serebryakova ON, Sukhodolo IV. The structure of the left ventricle myocardium of preterm rats in the early postnatal period. *Cell Tissue Biol*. 2022;16(4):364-71.
65. Muhamadovna AS. Histological structure of rat heart in the early stages of ontogeny. *Eur Sci Rev*. 2016;5(6):30-33.
66. Ivanova VV, Zhigalina AS, Serebryakova ON, Sukhodolo IV, Milto IV. Characteristics of myocardial blood vessels in preterm rats in the late postnatal ontogeny. *Bull Exp Biol Med*. 2023;174(3):391-94.
67. David H, Meyer R, Marx I, Guski H, Wenzelides K. Morphometric characterization of left ventricular myocardial cells of male rats during postnatal development. *J Mol Cell Cardiol*. 1979;11(7):631-38.
68. Iliev A, Kotov G, Landzhov B, Jelev L, Dimitrova I, Hinova-Palova D. Quantitative characteristics of the myocardium and the cardiomyocytes during different stages of the postnatal development in Wistar rats. *Scripta Scientifica Medica*. 2016;48(2):53.
69. Ivanchenko MV, Tverdokhle IV. [The peculiarities of intermitochondrial contacts during ontogenetic formation of mitochondria network in normal and under hypoxic damage of cardiogenesis]. *Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2014;2:10-17. Russian.
70. Marchenko DG, Tverdokhle IV. [Ontogenetic mechanisms of contractive apparatus development in cardiomyocytes]. *Morphologia*. 2012;6(4):5-11. Ukrainian.
71. Mashtalir MA, Tverdokhle IV. [Histoche-

mical, lectin histochemical and immunohistochemical methods in embryological heart researches]. *Morphologia*. 2010;4(2):39-44. Ukrainian.

72. Ivanchenko MV, Tverdokhlib IV. [Formation of mitochondrial apparatus of contractile cardiomyocytes during normal and hypoxic injury of cardiogenesis]. *Morphologia*. 2013;7(1):5-20. Ukrainian.

73. Ivanchenko MV, Tverdokhlib IV. [The influence of intrauterine hypoxia on the mitochondrial heterogeneity and the ways of its implementation during rat ventricular myocardial alteration]. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2014;4(52):101-106. Russian.

74. Makhmudovich ZM, Ilyasov AS. Patterns of growth and development of the heart of rats in early postnatal ontogenesis. *Web Of Scientist: International Scientific Research Journal*. 2022;3:886-92.

75. Mirsharopov UM, Akhmedova SM, Nisanbayeva AU, Muhamadovna AS. Changes in the walls of the heart in experimental toxic myocarditis. 2023;4(1):1097-107.

76. Iliev AA, Kotov GN, Landzhov BV, Jelev LS, Dimitrova IN, Hinova-Palova DV. A comparative quantitative analysis of the postnatal changes in the myocardium of the left and right ventricles in rats. *Folia Medica*. 2018;60(2):226-33.

77. Alipour Symakani RS, van Genuchten WJ, Zandbergen LM, Henry S, Taverne YJ, Merkus D, Bartelds B. The right ventricle in tetralogy of Fallot: adaptation to sequential loading. *Front Pediatr*. 2023;11:1098248.

78. Schimmel K, Ichimura K, Reddy S, Haddad F, Spiekerkoetter E. Cardiac fibrosis in the pressure overloaded left and right ventricle as a therapeutic target. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:886553.

79. Masik N, Nechiporuk S, Fomina AA. Influence of interval normobaric hypoxotherapy on the processes of ischemic preconditioning in the myocardium of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Wiad Lek*. 2022;75(1(2)):209-14.

80. Elsnicova B, Hornikova D, Tibenska V, Kolar D, Tlapakova T, Schmid B, Mallek M, Eggers B, Schlötzer-Schrehardt U, Peeva V, Berwanger C, Eberhard B, Durmuş H, Schultheis D, Holtzhausen C, Schork K, Marcus K, Jordan J, Lücke T, van der Ven PFM, Schröder R, Clemen CS, Zurmanova JM. Desmin knock-out cardiomyopathy: a heart on the verge of metabolic crisis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):12020.

81. Sy MR, Keefe JA, Sutton JP, Wehrens XHT. Cardiac function, structural, and electrical remodeling by microgravity exposure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023;324(1):1-13.

Кобеза П.А., Черкас О.А., Марченко Д.Г., Хріпков І.С. Морфологічні характеристики скоротливого апарату міокарда щурів під дією гіпоксії (літературний огляд і перспективи досліджень).

РЕФЕРАТ. Актуальність. Проведення модельних експериментів на різних вікових групах лабораторних щурів при хронічному навантаженні гіпоксією є актуальним і допомагає вивчати перебудови в ультраструктурі тканин серця з наукової перспективи. Дослідження адаптації серця до гіпоксії допомагає розкрити механізми, які дозволяють серцю функціонувати в умовах низького рівня кисню. Дослідження на різних вікових групах щурів може допомогти визначити, як вік впливає на адаптацію та ультраструктуру серця під час гіпоксії. Загальна актуальність полягає в підвищенні нашого розуміння реакції серця на гіпоксію. **Мета** цього дослідження є розуміння впливу гіпоксії на серця щурів на різних етапах їхнього життя, включаючи новонароджених, молодих та дорослих тварин. Це допомагає розширити наше розуміння адаптаційних механізмів серця та може мати значущі наслідки для нормальної анатомії лабораторних тварин, їхньої біології та всебічного розуміння ультраструктурної перебудови компонентів скоротливого апарату серцевої-м'язової тканини. **Методи.** Систематичний огляд літератури, мета-аналіз, аналіз вмісту, оцінка якості джерел, вилучення і обробка інформації. **Результати.** Хронічна гіпоксія впливає на структуру міофібрильного апарату міокарда щурів на різних етапах розвитку (від народження до 6 місяців) наступним чином: Новонароджені щури (1 тиждень після народження): Гіпоксія може спричинити гіпертрофію міокарда та збільшення кількості капілярів для поліпшення кровопостачання. Молоді щури (1 місяць після народження): Під впливом гіпоксії спостерігається гіпертрофія міокарда, збільшення кількості фіброзних тканин та можлива перебудова судин. Молоді щури (3 місяці після народження): Гіпоксія може призвести до подальшого збільшення міокарда, змін в структурі та функціональних параметрах, а також розвитку нових судин. Дорослі щури (6 місяців після народження): На цьому етапі можливі значні зміни, включаючи гіпертрофію, перебудову судин, зміни в функціональних параметрах та структурні особливості міокарда. **Підсумок.** Хронічна гіпоксія впливає на морфологію міокарда у щурів на різних етапах їх розвитку, що призводить до змін у розмірах, структурі та функціональності серця на всіх рівнях його структурної організації.

Ключові слова: тканинна гіпоксія, кардіоміоцит, скоротливий апарат, ультраструктура, міофібрили.

**А.О. Світлицький
А.В. Чернявський
Т.М. Матвейшина
М.С. Щербаків
О.Л. Зінич**

Запорізький державний
медико-фармацевтичний
університет
Запоріжжя, Україна

Надійшла: 11.09.2023

Прийнята: 04.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.17-24>

УДК 611.81:001.4-028.53

ЕПОНІМИ В НЕЙРОАНАТОМІЇ: ЦЕНТРАЛЬНА НЕРВОВА СИСТЕМА

Svitlitsky A.O.  , Chernyavskiy A.V. , Matvieishyna T.M. , Shcherbakov M.S. , Zynych O.L.  Eponyms in neuroanatomy: central nervous system.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

ABSTRACT. Despite the exclusion from the International Anatomical Nomenclature in 1955, eponymous names are still actively used in the work of specialists in various fields of medicine and scientists of theoretical disciplines. Anatomical terminology adopted by the International Federation of Anatomical Associations (IFAA), as well as in the International Neuro-anatomical Terminology approved by IFAA in 2019. The purpose of this article was to update the study of the eponyms of the structures of the central nervous system (CNS) found in Ukrainian and foreign literature, as well as widely used by clinicians in their practice. The search and selection of literature for a systematic review was carried out by the authors independently in the PubMed, Scopus and Cochrane databases using the keywords "eponym", "anatomical terminology", "central nervous system", "neuroanatomy", in the full texts of articles in English and Ukrainian according to the results studies with evidence level I - III. The presented article complements the history of the formation of anatomical and medical terminology as a part of the research work initiated by a prominent Ukrainian scientist MD, PHD, DSc. M.A. Voloshyn. The intensive development of neuroscience in recent years has led to the need to revise anatomical nomenclature and even create a separate International Neuroanatomical Terminology, which preserves eponymous names. As a result of the research of current literary sources from more than 200 eponymous names from the anatomy of the central nervous system, 50 terms that are most often used in modern clinical neuroanatomy were selected. The terms are presented in the form of a systematic list, structured according to the parts of the brain and spinal cord. Brief information about scientists is also given, which is a personalized reflection of the history of the anatomical science development. In the future, it is planned to carry out a more detailed systematization of eponyms related to the peripheral nervous system and brain meninges.

Key words: eponymous name, pons, medulla oblongata, cerebral hemispheres, International Anatomical Terminology.

Citation:

Svitlitsky AO, Chernyavskiy AV, Matvieishyna TM, Shcherbakov MS, Zynych OL. [Eponyms in neuroanatomy: central nervous system]. Morphologia. 2023;17(3):17-24. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.17-24>

 Svitolitsky 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

 Zynych O.L. 0000-0001-7367-6472

 asvetlitsky79@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Назви-епоніми полегшують роботу клініцистів, замінюючи громіздкі латинські анатомічні терміни та стимулюють пізнавальний процес у студентів. Незважаючи на те, що епонімічні на-

зви були виключені з Міжнародної анатомічної номенклатури в 1955 році, вони активно використовуються в роботі як фахівцями різних галузей медицини, так і науковцями теоретичних дисциплін. Зокрема, велика кількість епонімів зустрі-

чається в спеціалізованій літературі з неврології, нейрохірургії та інших нейронаук [1-4]. В даній роботі наведено тільки частину епонімічних назв, що пов'язані із спинним та головним мозком, які найширше використовуються в сучасній клінічній нейроанатомії.

Представлена стаття доповнює історію становлення анатомічної та медичної термінології та є частиною дослідницької роботи, започаткованої видатним вітчизняним вченим, професором кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, д.мед.н. Волошиним М.А. [5].

Хоча епонімічні назви відсутні в сучасній українській анатомічній номенклатурі [6], вони наведені в останньому перегляді Анатомічної термінології, прийнятої Міжнародною федерацією анатомічних асоціацій – International Federation of Associations of Anatomists (IFAA) [7]. Більш того, в 2019 році на Генеральній Асамблеї IFAA була затверджена Міжнародна нейроанатомічна термінологія – Terminologia Neuroanatomica (TNA), в якій наведено більш детальну термінологію макро- та мікроскопічної анатомії головного та спинного мозку, їх оболонок та пов'язаних з ними кровоносних судин. Зокрема, проміж синонімів латинських назв структур в TNA присутні також епонімічні терміни, що підтверджує актуальність та доцільність запропонованого дослідження [8].

Мета дослідження: актуалізувати вивчення епонімів структур центральної нервової системи (ЦНС), що зустрічаються у вітчизняній та іноземній літературі, а також широко використовуються клініцистами в практичній діяльності.

Матеріали та методи

Пошук і відбір літератури для систематичного огляду проведений авторами незалежно в базах даних PubMed, Scopus та Cochrane за ключовими словами «епонім», «анатомічна термінологія», «центральна нервова система», «нейроанатомія», у повних текстах статей англійською та українською мовами за результатами досліджень з рівнем доказовості I – III.

Результати

Епоніми, пов'язані з анатомією ЦНС, що офіційно були присутні в різних редакціях Міжнародної анатомічної номенклатури та досі зустрічаються у вітчизняних виданнях з анатомії людини [9-11], представлені в табл. 1.

Зокрема, існують епоніми, пов'язані з ЦНС, які використовуються в нейронауках в Україні та за кордоном, але які не мають еквівалента в сучасній українській анатомічній номенклатурі [12,13]. Латинські назви таких термінів наведено згідно з TNA.

Всі епоніми з визначеннями систематизовано по групах за відділами ЦНС, наведено інформацію про вчених, чіє ім'я вони носять, та відповідний латинський термін з позначенням но-

менклатури, в якій вони зустрічаються.

1. СПИННИЙ МОЗОК

Кларка-Штіллінга ядро – заднє грудне ядро, розташовується в основі заднього рогу сегментів спинного мозку, аксони його нейронів вступають у бічний канатик і утворюють задній спинно-мозочковий тракт (№ 10, табл. 1).

Джейкоб Кларк (Jacob Augustus Lockhart Clarke, 1817-1880) – англійський лікар. Працював у галузі гістології та фізіології, особливо над будовою та функціями спинного та головного мозку, а також над патологічними станами центральної нервової системи [14].

Бенедикт Штіллінг (Benedict Stilling, 1810-1879) – німецький медик, анатом і хірург.

Роландо речовина – драглиста речовина, розташована по всій довжині спинного мозку, довгастого мозку і моста у вигляді безперервного скупчення сірої речовини (№ 20, табл. 1).

Луїджі Роландо (Luigi Rolando, 1773-1831) – видатний італійський фізіолог, професор Туринського університету.

2. СТОВБУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ

2.1 Довгастий мозок

Марбург ядро – прилегле ядро, розташоване на межі моста та довгастого мозку, сприяє декільком аспектам контролю погляду, включаючи горизонтальну систему утримання погляду (*nucleus prepositus* – S-PNA).

Отто Марбург (Otto Marburg, 1874-1948) – австрійський невролог, відомий своїм внеском у розуміння розсіяного склерозу та досягненнями в нейроонкології. Був керівником Неврологічного інституту Віденського університету, професором неврології коледжу лікарів і хірургів Колумбійського університету.

Пікколоміні волокна – мозкові смуги четвертого шлуночка, які утворені нервовими волокнами заднього завиткового ядра, розташовані на дні четвертого шлуночка і розділяють ромбоподібну ямку на верхній та нижній трикутники (*striae medullares ventriculi quarti* – S-PNA).

Архангело Пікколоміні (Archangelo Piccolomini, 1525-1586) – італійський анатом і особистий лікар кількох пап. Автор трактату, де першим описав і відрізняв білу речовину головного мозку від сірої речовини кори.

Роллера ядро – підпід'язикове ядро, є одним із навколопід'язикових ядер. Воно розташоване безпосередньо вентральніше верхньої частини під'язикового ядра і приймає участь у рухах очей (*nucleus subhypoglossalis* – S-PNA).

Крістіан Роллер (Christian Roller, 1844-1912) – німецький невропатолог. Займався вивченням мікроскопічної анатомії головного мозку.

Стадеріні ядро – вставне ядро довгастого мозку, розміщене латеральніше від ядра під'язикового нерва, бере участь у регуляції рухів язика (*nucleus intercalatus* – S-PNA).

Епонімічні терміни та їх еквіваленти в анатомічних номенклатурах

№	Епонімічна назва	BNA	PNA	S-PNA
1	Арнольда речовина	substantia reticularis alba [Arnoldi]	–	substantia reticularis alba
2	Брока ділянка	area parolfactoria [Brocae]	area subcallosa	area subcallosa
3	Бурдаха пучок	fasciculus cuneatus [Burdachi]	fasciculus cuneatus	fasciculus cuneatus
4	Варолія міст	pons [Varoli]	pons	pons
5	Вік-д'Азіра пучок	fasciculus thalamomamillaris [Vicq d'Azyri]	fasciculus mamillo-thalamicus	fasciculus mamillo-thalamicus
6	Говерса пучок	fasciculus anterolateralis superficialis [Gowersi]	tractus spinocerebellaris anterior	tractus spinocerebellaris anterior
7	Голля пучок	fasciculus gracilis [Golli]	fasciculus gracilis	fasciculus gracilis
8	Граціоле променистість	radiatio occipitalthalamica [Gratiolet]	radiatio optica	radiatio optica
9	Гуддена комісура	commissura inferior [Guddeni]	commissura supraoptica	commissura supraoptica ventralis
10	Кларка-Штілінга ядро	nucleus dorsalis [Stillingi, Clarkii]	nucleus dorsalis	nucleus thoracicus posterior
11	Льюйса ядро	nucleus hypothalamicus [Corpus Luysi]	nucleus subthalamicus	nucleus subthalamicus
12	Мейнерта спайка	commissura superior [Meynerti]	commissura supraoptica	commissura supraoptica dorsalis
13	Мейнерта пучок	fasciculus retroflexus [Meynerti]	fasciculus retroflexus	tractus habenulo-interpeduncularis
14	Рейля борозна	sulcus circularis [Reili]	sulcus circularis insulae	sulcus circularis insulae
15	Роландо борозна	sulcus centralis [Rolandi]	sulcus centralis	sulcus centralis
16	Роландо речовина	substantia gelatinosa [Rolandi]	substantia gelatinosa	substantia gelatinosa
17	Сільвія борозна	fissure cerebri lateralis [Sylvii]	sulcus lateralis	sulcus lateralis
18	Сільвія ямка	fossa cerebri lateralis [Sylvii]	fossa lateralis cerebri	fossa lateralis cerebri
19	Флексіга пучок	fasciculus anterior proprius [Flechsigi]	fasciculi proprii	fasciculus proprius anterior

Рутіліо Стадеріні (Rutilio Staderini, 1861-1942) – один із провідних італійських анатомів ХХ ст. Першим дав опис вставного ядра в 1894 році [15].

2.2 Міст та мозочок

Бехтерєва ядро – верхнє присінкове ядро, є дорзолатеральною частиною вестибулярного ядра і приймає колатералі та закінчення від висхідних гілок присінкового нерва (*nucleus vestibularis superior* – S-PNA).

Володимир Михайлович Бехтерєв (1857-1927) – психіатр та невролог. Був професором психічних захворювань. Працював у фізіологічному інституті Емілія-Генріха Дюбуа-Реймона (Берлін), лабораторії Пауля Флексіга, у Карла Фрідріха Вільгельма Людвіга (Лейпціг).

Варолія міст – відділ головного мозку, розташований у стовбурі між довгастим та середнім мозком, попереду мозочка (№ 4, табл. 1).

Костанцо Вароліо (Costanzo Varolio, 1543-1575) – італійський анатом епохи Ренесансу, особистий лікар папи Григорія XIII. Першим описав міст як окрему анатомічну структуру [16].

Дейтерса ядро – латеральне присінкове ядро, яке є продовженням вгору і вбік головного ядра, в якому закінчуються багато висхідних гілок вестибулярного нерва (*nucleus vestibularis lateralis* – S-PNA).

Отто Дейтерс (Otto Friedrich Karl Deiters, 1834-1863) – німецький анатом і гістолог. Займався вивченням мікроскопічної будови головного мозку та порівняльною анатомією ЦНС [17].

Швальбе ядро – медіальне присінкове ядро, є кінцевим ядром, розташованим збоку від sulcus limitans, отримує аферентні імпульси від ампулярного гребеня та макул мішечка та маточки (*nucleus vestibularis medialis* – S-PNA).

Густав Швальбе (Gustav Albert Schwalbe, 1844-1916) – німецький анатом і антрополог. Займався гістологією і фізіологією тварин, морфологією лімфатичної і нервової системи, органів чуття.

2.3 Середній мозок

Вестфалья-Едінгера ядро – додаткове ядро окорухового нерва, вегетативне парасимпатичне ядро, нейрони якого забезпечують іннервацію війкового м'язу та м'язу-звужувача зіниці ока (*nucleus accessorii nervi oculomotorii* – S-PNA).

Карл Вестфаль (Karl Otto Westphal, 1833-1890) – німецький психіатр і невролог. Був професором, а згодом – директором Інституту мозку.

Людвіг Едінгер (Ludwig Edinger, 1855-1918) – німецький невролог. Був професором Франкфуртського університету, пізніше очолював організований ним там же Неврологічний інститут [18].

Даркшевича ядро – еліптичне ядро, яке розташоване в покрівлі середнього мозку, вище ядра окорухового нерва (*nucleus ellipticus* – TNA)

Ліверій Осипович Даркшевич (1858-1925) – невропатолог, професор нервових хвороб. Стажувався в лабораторії і клініках Відня (у Теодора Мейнерта), Лейпцига, Берліна (у Рудольфа Людвіга Карла Вірхова), Страсбурга (у Фрідріха Леопольда Гольца), Парижа (у Альфреда Вюльпіана). [19].

Зьоммерінга речовина – чорна речовина мозку, ядро екстрапірамідної системи, розташоване в ніжці великого мозку, що складається з нервових клітин, що містять меланін (*substantia nigra* – S-PNA).

Семюель Зьоммерінг (Samuel Thomas Soemmerring, 1755-1830) – німецький лікар, анатом, палеонтолог та винахідник. Описав чорну речовину мозку пізніше Фелікса Вік-д'Азіра, але назва залишилась за ним [20].

Кахалія ядро – проміжне ядро, яке розташоване в середньому мозку і відноситься до екстрапірамідної системи (*nucleus interstitialis* – S-PNA).

Сантьяго Рамон-і-Кахаль (Ramon y Cajal Santiago, 1852-1934) – іспанський нейрогістолог. Лауреат Нобелівської премії [21].

Мейнерта перехрест – заднє покрішкове перехрестя середнього мозку, в якому перетинаються волокна покрівельно-спинномозкового, покрівельно-цибулинного і покрівельно-червоноядерного шляхів (*decussatio tegmentalis dorsalis* – S-PNA).

Теодор Мейнерт (Theodor Hermann Meynert, 1833-1892) – австрійський невролог та психіатр. Був директором психіатричної клініки, а згодом – професором нервових захворювань у Відні [22].

Перлія ядро – непарне серединне парасимпатичне ядро, розташоване в середньому мозку

між парними руховими ядрами окорухових нервів; регулює іннервацію війкового м'язу, бере участь у процесі акомодатії ока (*nucleus interoculomotorius* – TNA).

Річард Перлія (Richard Perlia, 1860-1931) – німецький офтальмолог. Працював з Людвігом Едінгером у Франкфуртському неврологічному інституті.

Фореля перехрест – переднє покрішкове перехрестя в середньому мозку, в якому перетинаються волокна червоноядерно-спинномозкового і червоноядерно-ядерного шляхів (*decussatio tementalis ventralis* – S-PNA).

Огюст Форель (Auguste-Henri Forel, 1848-1931) – швейцарський психіатр, нейроанатом та ентомолог. Був професором психіатрії в Цюрихському університеті та директором психіатричної клініки [23].

3. ПЕРЕДНІЙ МОЗОК

3.1 Проміжний мозок

Люйса тіло – підталамічне ядро, парне еліпсоподібної форми ядро проміжного мозку, являє собою скупчення сірої речовини головного мозку з пронизаними волокнами, є частиною екстрапірамідної системи та має тісні контакти з блідими кулями. При пошкодженні субталамічних ядер виникає контрлатеральний гемібалізм (№ 11, табл. 1).

Жюль Бернар Люйс (Jules Bernard Luys, 1828-1897) – французький невролог і психіатр; лікар у госпіталі Сальпетріє в Парижі. Член Паризької медичної академії з 1877 року [24].

Мейнерта спайка – вентральна надзорова спайка, пучок нервових волокон, який простягається над зоровим перехрестям і з'єднує базальні ядра обох півкуль головного мозку, верхній горбик пластинки покрівлі середнього мозку з гіпоталамусом, ядро бічної петлі з протилежними горбками середнього мозку (№ 13, табл. 1).

Мейнерта ядро – базальне ядро, яке сформоване холінергічними нейронами і розташоване в ділянці передньої пронизаної речовини, має велику кількість аферентних зв'язків із суміжними ділянками нюхового мозку. Дегенерація базального ядра призводить до хвороби Альцгеймера (*nucleus basalis* – S-PNA).

Теодор Мейнерт (Theodor Hermann Meynert, 1833-1892) – див. вище.

Фореля поля – ділянка проміжного мозку, розміщена попереду червоного ядра, яка містить здебільшого волокна, що з'єднують базальні ядра і зубчасте ядро мозочка з таламусом і червоним ядром (*nuclei campi perizonalis* – S-PNA).

Огюст Форель (Auguste-Henri Forel, 1848-1931) – див. вище.

3.2 Кінцевий мозок

Арнольда речовина – біла сітчаста речовина приморськоконикоподібної звивини, складовий компонент ретикулярної формації (№ 1, табл. 1).

Фрідріх Арнольд (Friedrich Arnold, 1803-

1890) – німецький лікар, анатом і фізіолог. Він був почесним професором та завідувачем кафедри анатомії та фізіології в Університеті Гейдельберга [25].

Беца клітини – гігантські пірамідні клітини, які містяться у V шарі кори верхніх двох третин передцентральної звивини. Їх аксони оточені товстими мієліновими оболонками і формують низхідні, зокрема й пірамідні шляхи (*neuron pyramidale giganteum* – S-PNA).

Володимир Олексійович Бец (1834-1894) – український анатом і гістолог, педагог, громадський діяч, професор Київського Університету. Його роботи присвячені будові людського мозку, зокрема відмінностям в архітектоніці різних його ділянок. Відкрив рухову зону кори головного мозку і вперше описав в 1874 році велетенські пірамідні нервові клітини [26].

Бродмана цитоархітектонічні поля – цитоархітектонічна карта кори великого мозку, яка включає 52 поля в 11 самостійних ділянках. Цитоархітектонічні поля точно не відповідають напрямку звивин, частково перекриваються, характеризуються індивідуальною варіабельністю.

Корбиніан Бродман (Korbinian Brodmann, 1868-1918) – німецький невропатолог та нейроанатом [27].

Брока стрічка – діагональна смуга, відноситься до нюхового трикутника - складової частини передньої нюхової частки (*stria diagonalis* – S-PNA).

Брока центр – кірковий кінець рухового аналізатора мови, розміщений у трикутній частині нижньої лобової звивини домінантної півкулі. При її пошкодженні розвивається моторна афазія (*pars triangularis* – S-PNA).

Брока ділянка – підмозолисте поле, ділянка на присерединній поверхні лобової частки (№ 2, табл. 1).

Поль Брока (Paul Broca, 1824-1880) – французький анатом і антрополог. Його праці присвячені вивченню тонкої будови головного мозку, питанням порівняльної анатомії приматів, а також антропологічним дослідженням сучасного і викопних решток давнього населення Франції.

Верніке центр – кірковий кінець слухового аналізатора усної мови, розташований у задньому відділі верхньої скроневої звивини домінантної півкулі. При її пошкодженні розвивається сенсорна афазія (*pars posterior gyri temporalis superioris* – S-PNA).

Карл Верніке (Carl Wernicke 1848-1905) – німецький психіатр і невролог, автор психоморфологічного напрямку в психіатрії, творець власної психіатричної школи.

Гешля звивини – поперечні скроневі звивини, короткі звивини на верхній поверхні верхньої скроневої звивини, розміщені в глибині бічної борозни півкулі великого мозку (*gyri temporales transversi* – S-PNA).

Ріхард Гешль (Richard Ladislaus Heschl, 1824-1881) – австрійський анатом. Займав посади професора анатомії в університетах Відня, Кракова та Граца.

Гуддена комісура – нижня надзорова спайка, пучок нервових волокон, який примикає знизу до зорового перехрестя, з'єднує праве і ліве колінчасті тіла (№ 9, табл. 1).

Йоганн фон Гудден (Johann von Gudden, 1824 - 1886) – німецький нейроанатом і психіатр, який народився в Клевесі.

Джіакоміні стрічка – передня частина зубчастої звивини великого мозку (*limbus fasciae dentatae* - TNA).

Карло Джіакоміні (Carlo Giacomini, 1840-1898) – італійський анатом, невролог, професор Туринського університету. В 1882 році відкрив та описав стрічку навколо гачка [28].

Єнсена борозна – перша проміжна борозна, яка розташовується на нижній тім'яній частці та поділяє її на надкрайову та кутову звивини (*sulcus intermedius primus* - TNA).

Юліус Єнсен (Julius Heinrich Jensen, 1841-1891) – німецький психіатр та дослідник мозку. Був директором психіатричної клініки у Велау, а пізніше – в Дальдорфі.

Мейнерта вирізка – передпотилична вирізка, яка знаходиться на верхньобічній поверхні півкулі та відокремлює потиличну частку від нижньої скроневої звивини (*incisura preoccipitalis* – S-PNA).

Теодор Мейнерт (Theodor Hermann Meynert, 1833-1892) – див. вище.

Рейля борозна – колова борозна острівця, трибічна борозна, яка оточує основу острівцевої частки (№ 18, табл. 1).

Рейля острівець – острівцева частка, розміщена у глибині бічної борозни великого мозку. Оточена і прикрита тими частинами лобової, тім'яної і скроневої часток, які беруть участь в утворенні покривки (*lobus insularis* – S-PNA).

Йоганн Рейль (Johann Christian Reil, 1759-1813) – німецький медик, фізіолог, філософ і педагог, який ввів терміни «психіатрія» та «психіатрична лікарня». В роботі 1796 року дав перший опис острівця [29].

Роландо борозна – центральна борозна, яка починається на медіальній поверхні півкулі головного мозку і прямує по її верхньобічній поверхні, розмежовує лобову та тім'яну частки (№ 19, табл. 1).

Луїджі Роландо (Luigi Rolando, 1773 - 1831) – див. вище.

Сільвія борозна – бічна борозна, яка починається на нижній поверхні півкулі у вигляді бічної ямки головного мозку, простягається по верхньобічній поверхні доверху і назад та відмежовує скроневу частку від лобової та тім'яної часток головного мозку (№ 21, табл. 1).

Сільвія ямка – бічна ямка великого мозку,

заглиблення на нижній поверхні півкулі, із якого починається бічна борозна (№ 24, табл. 1).

Франциск Сільвій (Franciscus de le Boë Sylvius, 1614 – 1672) – голландський лікар, фізіолог, анатом і хімік, якого вважають одним з засновників так званої «ятрохімічної» школи медицини, що вважала, що всі явища життя і хвороб базуються на хімічних реакціях.

4. ПРОВІДНІ ШЛЯХИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Арнольда шлях – лобово-мостовий шлях, проєкційні нервові волокна, які починаються в корі лобової частки великого мозку, пронизують передню ніжку внутрішньої капсули, вентральну частину ніжки мозку і закінчуються в ядрах моста (*fibrae frontopontinae* – S-PNA).

Фрідріх Арнольд (Friedrich Arnold, 1803-1890) – див. вище.

Бурдаха пучок – клиноподібний пучок, проводить глибоку чутливість від верхньої частини тіла (приблизно від рівня Th6) (№ 3, табл. 1).

Карл Фрідріх Бурдах (Karl Friedrich Burdach, 1776-1847) – німецький анатом і фізіолог, професор Дерптського та Кенігсберзького університетів. В 1826 році вперше описав клиноподібний пучок [30].

Вік-д'Азіра пучок – сосочково-таламічний пучок, мієлінізовані нервові волокна, які прямують від ядер сосочкових тіл до передніх ядер таламуса (№ 5, табл. 1).

Фелікс Вік-д'Азір (Felix Vicq-d'Azyr, 1746 – 1794) – французький лікар і анатом, піонер в області порівняльної анатомії та першовідкривач принципу гомології. В 1786 році вперше описав сосочково-таламічний пучок [31].

Граціоле пучок – пучок нервових волокон, які прямують від бічного колінчастого тіла і подушки таламуса до кіркового центру зору – острогової борозни потиличної частки великого мозку (№ 8, табл. 1).

Луї Граціоле (Louis Pierre Gratiolet, 1815 – 1865) – французький анатом, фізіолог та зоолог. Першим в 1856 році зробив опис зорової променистості.

Говерса шлях – передній спинно-мозочковий шлях, йде у висхідному напрямку від клітин задніх рогів спинного мозку протилежної сторони до черв'яка мозочка через верхні ніжки мозочка (№ 6, табл. 1).

Вільям Говерс (William Gowers, 1845-1915) – британський невролог, відомий описом багатьох патологічних станів, синдромів і симптомів [32].

Голля пучок – тонкий пучок, входить до складу задніх стовпів спинного мозку і є поряд з клиноподібним пучком продовженням довгих волокон задніх корінців, являючи собою висхідну систему волокон (№ 7, табл. 1).

Фрідріх Голь (Friedrich Goll, 1829-1903) – швейцарський нейроанатом. У 1853 році він

отримав ступінь доктора медицини в Цюрихському університеті, потім навчався у фізіолога Клода Бернара в Парижі.

Мейнерта пучок – повідцево-міжніжковий шлях, пучок нервових волокон, який починається від повідцевого ядра, пронизує покрив середнього мозку і закінчується після перетину в міжніжковому ядрі; належить до нюхових шляхів (№ 14, табл. 1).

Теодор Мейнерт (Theodor Hermann Meynert, 1833-1892) – див. вище.

Монакова шлях – червоноядерно-спинно-мозковий шлях, відноситься до екстрапірамідної системи (*tractus rubrospinalis* – S-PNA).

Костянтин фон Монаков (Constantin von Monakow, 1853-1930) – швейцарський невролог, нейроанатом, нейропсихолог. Заснував в Цюриху інститут з вивчення мозку і клініку нервових хвороб [33].

Рассела пучок – гачкуватий пучок мозочка, низхідний шлях мозочка, який прямує від кори черв'яка мозочка до довгастого мозку і закінчується у бічному присінковому ядрі та сітчастій формації (*fasciculus uncinatus cerebelli* – S-PNA).

Вільям Рассел (William Russell, 1852-1940) – шотландський патологом і лікар, професор медицини в Единбурзькому університеті. Першим описав частинки клітинного включення, відомі як тільця Рассела.

Тюрка пучок – передній кірково-спинно-мозковий шлях, низхідний проєкційний провідний шлях, що починається від п'ятого шару кори головного мозку та нейронів кори верхніх двох третин передцентральної звивини, перехреснується посегментно і закінчується у передніх рогах спинного мозку; відповідає за свідомі вольові рухи (*tractus corticospinalis anterior* – S-PNA).

Людвіг Тюрк (Ludwig Türck, 1810-1868) – австрійський невролог, фізіолог і анатом. Був професором у Віденському університеті. Відомий своїми новаторськими на той час дослідженнями анатомії ЦНС.

Флексіа пучок – передній власний пучок, складається з асоціативних волокон, що відносяться до власного сегментарного апарату спинного мозку і лежать в передніх канатиках (№ 26, табл. 1).

Флексіа шлях – задній спинно-мозочковий шлях, передає пропріоцептивні імпульси від м'язів, сухожилків і суглобів до мозочку (*tractus spinocerebellaris posterior* – S-PNA).

Пауль Флексіг (Paul Flehsig, 1847-1929) – німецький невролог, один із засновників нейроморфології. Виділив зорові та слухові шляхи в головному мозку, скронево-мостовий пучок, описав хід пірамідних шляхів, будову мозолистого тіла, задній спинно-мозочковий шлях.

Шютца пучок – задній повздовжний пучок, визначається дорсально у білій речовині довгастого мозку, утворений волокнами, що з'єднують

між собою гіпоталамус, верхні горбики покривельної пластинки та ядра V, VII, IX-XII пар черепних нервів (*fasciculus longitudinalis posterior* – S-PNA).

Г'юго Шютц (*Hugo Schütz, ?–1928*) – німецький психіатр, котрий вперше описав задній повздожний пучок.

Висновки

1. Інтенсивний розвиток нейронаук в останні роки призвів до необхідності перегляду анатомічної номенклатури та навіть створення окремої Міжнародної нейроанатомічної термінології, в якій зберігаються епонімічні назви.

2. В результаті проведеного дослідження актуальних літературних джерел з більш ніж 200 епонімічних термінів з анатомії ЦНС, обрано 50, які найчастіше використовуються в сучасній клі-

нічній нейроанатомії. Терміни представлено у вигляді систематизованого списку (відповідно частин головного і спинного мозку). Також наведено стислі дані про науковців, які є персоналізованим відображенням історії розвитку анатомічної науки.

Перспективи подальших розробок

У подальшому планується провести більше детальну систематизацію епонімів, пов'язаних із периферійною нервовою системою та оболонками мозку з подальшою публікацією.

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. Crossman AR, Neary D, authors. Neuroanatomy. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2015. 192 p.
2. Breedlove SM, Watson NV, authors. Behavioral neuroscience. 9th ed. Massachusetts: Sinauer Associates; 2020. 840 p.
3. Naidich TP, Duvernoy HM, Delman BN, Sorensen AG, Kollias SS, Haacke EM, authors. Duvernoy's Atlas of the Human Brain Stem and Cerebellum: High-Field MRI: Surface Anatomy, Internal Structure, Vascularization and 3D Sectional Anatomy. Vienna: Springer; 2009. 230 p.
4. Haines DE, Willis MA, Lambert HW, authors. Neuroanatomy atlas in clinical context: structures sections systems and syndromes. 10th ed. London: Wolters Kluwer; 2019. 167 p.
5. Svitlitsky AO, Chernyavskiy AV, Matvieishyna TM, Shcherbakov MS. [Eponyms in the clinical anatomy of the human organ of vision]. Morphologia. 2022;16(3):172-178. Ukrainian.
6. Cherkasov VG, Bobrik II, Guminsky YY, Kovalchuk OI, authors. [International anatomical terminology (Latin, Ukrainian, Russian and English equivalents)]. Vinnytsia: Nova Knyha; 2010. 392 p. Ukrainian.
7. Federative International Committee on Anatomical Terminology, author. Terminologia histologica: International terms for human cytology and histology. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 470 p.
8. Federative International Programme for Anatomical Terminology, author. Terminologia Neuroanatomica. FIPAT.library.dal.ca.; 2017. 458 p.
9. Golovatsky AS, Cherkasov VG, Sapin MR, authors. [Human anatomy]. Vol. 1. 8th ed. Vinnytsia: Nova Knyha; 2019. 368 p. Ukrainian.
10. Koveshnikov VG, author. [Human anatomy]. Vol. 3. Luhansk: Virtualna Realnist; 2005. 400 p. Ukrainian.
11. Portus RM, author. [Dictionary-reference book on clinical anatomy - Russian-Ukrainian-Latin]. Zaporozhzhia: Poligraf; 2005. 560 p. Ukrainian.
12. Donkelaar HJ, Kachlík D, Tubbs RS, authors. An illustrated terminologia neuroanatomica: a concise encyclopedia of human neuroanatomy. Heidelberg: Springer; 2018. 270 p.
13. Kachlík D, Musil V, Baca V. A plea for extension of the anatomical nomenclature. Part 1: Nervous system and senses. Folia Morphol. 2017;76(2):168-177. DOI: 10.5603/FM.a2016.0064.
14. Demircubuk I, Candar E, Sengul G. Jacob Augustus Lockhart Clarke (1817-1880). J Neurol. 2023;270(1):592-593. DOI: 10.1007/s00415-022-11384-5.
15. Cascella M. The intercalatus nucleus of Staderini. J Hist Neurosci. 2016;25(4):408-419. DOI: 10.1080/0964704X.2015.1081515.
16. Bahşi İ, Orhan M, Kervancioğlu P, Bahşi A. Costanzo Varolio (1543-1575), who named the "pons". Childs Nerv Syst. 2018;34(4):585-588. DOI: 10.1007/s00381-017-3515-x.
17. Voogd J. Deiters' Nucleus. Its Role in Cerebellar Ideogenesis: The Ferdinando Rossi Memorial Lecture. Cerebellum. 2016;15(1):54-66. DOI: 10.1007/s12311-015-0681-9.
18. Prithishkumar IJ. Ludwig Edinger (1855-1918): founder of modern neuroanatomy. Clin Anat. 2012;25(2):155-157. DOI: 10.1002/ca.21224.
19. Bogdanov EI, Mukhamedzyanov RZ, Sozinov AS, Vilensky JA. L. O. Darkshevich (1858-1925) (150th anniversary). J Neurol. 2009;256(6):1028-9. DOI: 10.1007/s00415-009-5086-6.
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. Berciano J, Lafarga M. Pioneers in neurology. Santiago Ramón y Cajal (1852-1934). *J Neurol*. 2001;248(2):152-3. DOI: 10.1007/s004150170255.
22. Hlade J. Theodor Meynert (1833-1892): Famous brain-anatomist and poet. *J Med Biogr*. 2022;30(3):185-193. DOI: 10.1177/0967772020978581.
23. Osiro S, Gielecki J, Matusz P, Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M. August Forel (1848-1931): a look at his life and work. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(1):1-5. DOI: 10.1007/s00381-011-1659-7.
24. Meira AT, Prod'Óssimo AF, Froehner GS, Franklin GL, DE Meneses MS, Munhoz RP, Teive HAG. Jules Bernard Luys: from a description of the subthalamic nucleus to hypnotism. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(12):811-4. DOI: 10.1590/0004-282X20200116.
25. Adanır SS, Bahşi İ, Orhan M. Contributions to our modern understanding of cranial nerves and brain: Friedrich Arnold (1803-1890). *Childs Nerv Syst*. 2019;35(4):577-80. DOI: 10.1007/s00381-018-3936-1.
26. Kovalchuk AV, Cherkasova LA, Yanchyshyn AJ. [Prominent ukrainian scientist Volodymyr Betz and his contribution to the development of neuroanatomy]. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2015;2(88):118-21. Ukrainian.
27. Mueller T, Kanis-Seyfried U. On the life and work of Korbinian Brodmann (1868-1918). *J Hist Neurosci*. 2019;28(3):307-18. DOI: 10.1080/0964704X.2019.1589689.
28. Perrini P, Montemurro N, Iannelli A. The contribution of Carlo Giacomini (1840-1898): the limbic Giacomini and beyond. *Neurosurgery*. 2013;72(3):475-81. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31827fcda3.
29. Bahşi İ, Adanır SS, Karatepe Ş. Johann Christian Reil (1759-1813) who first described the insula. *Childs Nerv Syst*. 2022;38(7):1237-9. DOI: 10.1007/s00381-020-04686-4.
30. Pearce JM. Burdach's column. *Eur Neurol*. 2006;55(3):179-80. DOI: 10.1159/000093580.
31. Tubbs RS, Loukas M, Shoja MM, Mortazavi MM, Cohen-Gadol AA. Félix Vicq d'Azyr (1746-1794): early founder of neuroanatomy and royal French physician. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(7):1031-4. DOI: 10.1007/s00381-011-1424-y.
32. Toodayan N, Boes CJ. The eponymous legacy of Sir William Richard Gowers (1845-1915): A revealing letter. *J Hist Neurosci*. 2017;26(2):169-92. DOI: 10.1080/0964704X.2016.1201950.
33. Sarikcioglu L. Constantin von Monakow (1853-1930) and his legacy to science. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(1):1-3. DOI: 10.1007/s00381-017-3378-1.

Світлицький А.О., Чернявський А.В., Матвейшина Т.М., Щербаков М.С., Зінич О.Л. Епоніми в нейроанатомії: центральна нервова система.

РЕФЕРАТ. Незважаючи на виключення з Міжнародної анатомічної номенклатури в 1955 році, епонімічні назви досі активно використовуються в роботі фахівцями різних галузей медицини і науковцями теоретичних дисциплін. Епоніми наведені в останньому перегляді Анатомічної термінології, прийнятої Міжнародною федерацією анатомічних асоціацій, а також в Міжнародній нейроанатомічній термінології, затвердженій Міжнародною федерацією анатомічних асоціацій у 2019 році. Метою написання даної статті стало актуалізувати вивчення епонімів структур центральної нервової системи (ЦНС), що зустрічаються у вітчизняній та іноземній літературі, а також широко використовуються клініцистами в практичній діяльності. Пошук і відбір літератури для систематичного огляду проведений авторами незалежно в базах даних PubMed, Scopus та Cochrane за ключовими словами «епонім», «анатомічна термінологія», «центральна нервова система», «нейроанатомія», у повних текстах статей англійською та українською мовами за результатами досліджень з рівнем доказовості I – III. Представлена стаття доповнює історію становлення анатомічної та медичної термінології та є частиною дослідницької роботи, започаткованої видатним вітчизняним вченим, професором кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, д.мед.н. Волошином М.А. Інтенсивний розвиток нейронаук в останні роки вимагає необхідності перегляду анатомічної номенклатури та навіть створення окремої Міжнародної нейроанатомічної термінології, в якій зберігаються епонімічні назви. В результаті проведеного дослідження актуальних літературних джерел з більш ніж 200 епонімічних термінів з анатомії ЦНС, обрано 50, які найчастіше використовуються в сучасній клінічній нейроанатомії. Терміни представлено у вигляді систематизованого списку, структурованого відповідно до частин головного і спинного мозку. Також наведено стислі дані про науковців, які є персоналізованим відображенням історії розвитку анатомічної науки. В подальшому планується провести більш детальну систематизацію епонімів, пов'язаних із периферійною нервовою системою та оболонками мозку.

Ключові слова: епонімічна назва, міст, довгастий мозок, півкулі головного мозку, Міжнародна анатомічна номенклатура.

М.-А.Л. Василів

Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького
Львів, Україна

Надійшла: 20.08.2023

Прийнята: 12.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.25-29>

УДК 611.216.2-053.8-071.3-073.756.8

ЛІНІЙНІ ТА ПРОСТОРОВІ РОЗМІРИ ЛОБОВИХ ПАЗУХ ОСІБ ЗРІЛОГО ВІКУ ЗА ДАНИМИ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМО- ГРАФІЇ

Vasylyv M.-A.L.   Linear and spatial dimensions of the frontal sinuses of mature persons according to computed tomography.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Among all the paranasal sinuses, the frontal sinuses occupy a special place, which is caused, in particular, by the significant variability of their shape, size, and topography. Numerous studies are devoted to the study of the peculiarities of their establishment, development and structure during different age periods of ontogenesis. **The purpose** of our study was to find out the regularities of the ratio of linear and spatial dimensions of the frontal sinuses of people of different sexes in different periods of adulthood. **Methods.** The study was carried out by processing 40 series of anonymized computed tomograms of adults from the archive of the Lithotripsy Center (Lviv). The randomized sample of processed materials included CT series of 20 men and 20 women, 10 people in each age groups under 35 years and after 35 years. All examined persons had no pathological changes and injuries that was diagnosed or detected during the examination of nose area and frontal bone. The examination was carried out on the Siemens SOMATOM GO.UP 32 (64) device. Determination of frontal sinus volumes was performed in the software application Vidar Dicom Viewer in the version dated 08/12/2022. Statistical calculations were performed by using software BioStat LE 7.6.5 and IBM SPSS Statistics 21. Their results are presented as Me (25%; 75%), where Me is the median, 25% is the 25th percentile (first quartile), 75 % – 75th percentile (third quartile). The difference between groups was considered significant at $p < 0.05$. **Results.** It was established that all studied linear dimensions in men are larger than in women. The dimensions of the frontal sinuses in men and women of both age groups are characterized by pronounced asymmetry, the exception is the depth of the sinuses in women, in particular - after 35 years. The volumes of the frontal sinuses in men are significantly larger than in women, with the exception of the left sinuses in the group under 35 years of age. In men, the age-related dynamics of the volume of the frontal sinuses coincides with the dynamics of their width on the right, and with the dynamics of height, width and depth on the left. In women, the age-related dynamics of the volume of the frontal sinuses on the right coincides with the dynamics of their width, and on the left - their depth. **Conclusion.** The linear dimensions and volume of the frontal sinuses in men and women of different periods of adulthood are characterized by significant variability and require further study to clarify the patterns of their age dynamics.

Key words: frontal sinuses, mature age, age dynamics, computed tomography, linear and spatial dimensions.

Citation:

Vasylyv MAL. [Linear and spatial dimensions of the frontal sinuses of mature persons according to computed tomography]. Morphologia. 2023;17(3):25-9. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.25-29>

 Vasylyv M.A.L. 0000-0002-2107-3394

 marta_vasya@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Серед усіх приносних пазух особливе місце займають лобові пазухи, що зумовлено, зокрема, значною варіабельністю їх форми, розмірів та топографії [1-5]. Численні дослідження присвячені вивченню особливостей їх закладки, розвитку та будови упродовж різних вікових періодів

онтогенезу [2-4, 6, 7]. Їх результати засвідчують залежність вибору лікувальної тактики фронтитів та її ефективності від структурних та топографічних характеристик лобової пазухи, дають змогу запобігти розвитку ускладнень при проведенні хірургічних втручань [8]. Можливості детальної візуалізації лобових пазух та суміжних з

ними структур забезпечують сучасні променеві методи обстеження [9, 10]. Дані КТ та МРТ обстежень, в тому числі скринінгових, дозволяють встановити статеві та конституційні особливості будови і топографії структур приносової ділянки, мозкового та лицевого відділів голови, а також з'ясувати закономірності перебігу їх вікової динаміки [9-12].

Метою дослідження стало з'ясування закономірностей співвідношення лінійних та просторових розмірів лобних пазух осіб різної статі різних періодів зрілого віку.

Матеріали та методи

Дослідження виконане шляхом опрацювання 40 серій анонімізованих комп'ютерних томограм осіб зрілого віку з архіву ПП «Центр літотрипсії» (м. Львів). До рандомізованої вибірки опрацьованих матеріалів увійшли серії КТ 20

чоловіків та 20 жінок, по 10 осіб у вікових групах до 35 років та після 35 років. Всі обстежені особи не мали діагностованих чи виявлених в ході обстеження патологічних змін та травм у ділянці носа і лобової кістки. Обстеження проведене на апараті Siemens SOMATOM GO.UP 32 (64). Беручи до уваги значну варіабельність форми, розмірів та топографії лобових пазух, визначали лише максимальні показники їх ширини, висоти та глибини. Визначення об'ємів лобової пазухи було виконано в програмному застосунку Vidar Dicom Viewer у версії від 12.08.2022 із використанням методики цифрового заповнення необхідних ділянок на серіях комп'ютерних томограм у фронтальній, сагітальній та аксіальній площинах з автоматичним підрахунком об'єму (рис. 1).

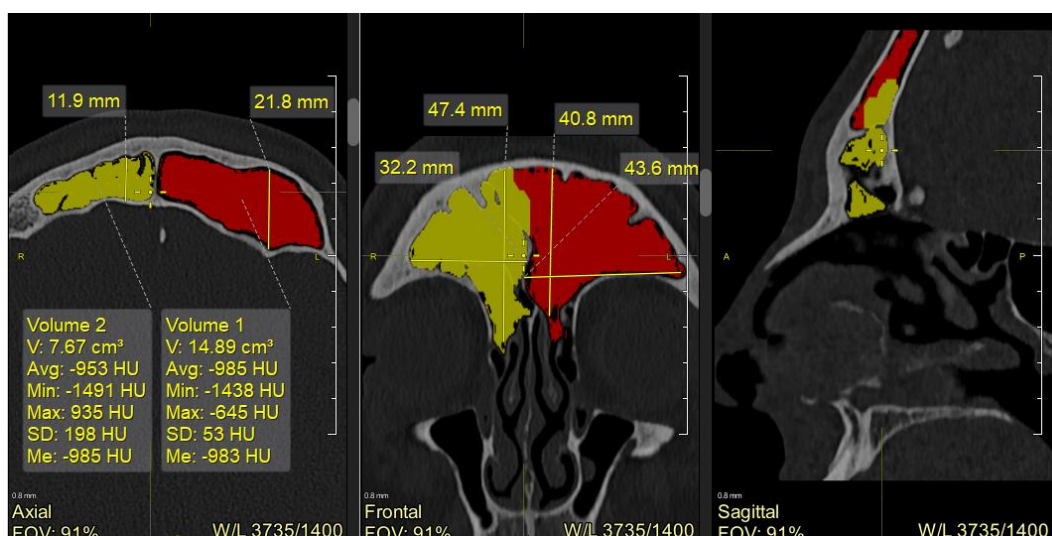


Рис. 1. Визначення лінійних та просторових розмірів лобових пазух. КТ чоловіка 37 років.

Всі статистичні обрахунки проводились із використанням програмного забезпечення BioStat LE 7.6.5 та IBM SPSS Statistics 21.1x результати представлені у вигляді Me (25%; 75%), де Me – медіана, 25% – 25-й процентиль (перший квартиль), 75% – 75-й процентиль (третій квартиль). Різницю між групами вважали достовірною при $p < 0.05$.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що всі досліджувані лінійні

розміри у чоловіків є більшими, ніж у жінок (табл. 1-3). Проведений аналіз симетричності досліджуваних показників засвідчив, що в групі чоловіків висота, ширина та глибина лівих пазух є вищими, ніж правих, а у групі жінок максимальні показники висоти лобових пазух є вищими справа, ширини – зліва, а показники глибини лобових пазух є однаковими з обох сторін (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняння лінійних розмірів лобових пазух у осіб різної статі зрілого віку (мм) (Me (25%; 75%))

	Права пазуха			Ліва пазуха		
	висота	ширина	глибина	висота	ширина	глибина
Чоловіки	28,95 (22,40; 36,30)	27,8 (23,93; 34,3)	13,00 (11,08; 15,78)	29,50 (22,78; 34,95)	30 (24,18; 33,38)	13,80 (11,45; 19,65)
Жінки	24,75 (18,40; 29,03)	22,90 (18,40; 26,35)	10,25 (8,23; 12,55)	22,95 (18,95; 29,48)	23,25 (18,00; 24,08)	10,35 (9,53; 12,98)

І у чоловіків і у жінок домінуючим розміром справа є висота лобової пазухи, а зліва її ширина.

Результати аналізу вікової динаміки лінійних розмірів лобових пазух у осіб різної статі засвідчили, що у чоловіків з віком є тенденція до зростання показників їх висоти та глибини з обох сторін та показників ширини зліва, а з правого боку ширина пазухи з віком дещо знижується (табл. 2). При цьому у чоловіків до 35 років

домінуючим розміром справа є ширина лобової пазухи, а зліва її висота. Після 35 років показники висот та глибини правої лобової пазухи мають однакове середнє значення, яке істотно перевищує показник ширини пазухи. З лівого боку між показниками висоти і глибини пазухи немає істотної різниці, але вони майже удвічі перевищують показник ширини (табл. 2).

Таблиця 2

Вікова динаміка лінійних розмірів лобових пазух у чоловіків різних періодів зрілого віку (мм)
(Me (25%; 75%))

	Права пазуха			Ліва пазуха		
	висота	ширина	глибина	висота	ширина	глибина
До 35 років	28,95 (21,75; 35,63)	32,05 (23,98; 37,4)	25,05 (17,55; 32,55)	27,35 (20,48; 34,73)	25,05 (17,55; 32,55)	12,30 (11,20; 19,80)
Після 35 років	30,80 (23,28; 37,25)	26,25 (23,15; 29,63)	30,85 (28,38; 34,25)	30,55 (24,48; 36,95)	30,85 (28,38; 34,25)	15,15 (12,78; 19,53)

У жінок з віком зростають показники висоти лобових пазух з обох сторін, а також показники глибини пазух справа і ширини зліва. Показники ширини лобових пазух справа і глибини зліва з віком мають тенденцію до зниження (табл. 3). У віковій групі до 35 років серед лінійних розмірів з обох сторін домінують показники ширини лобової пазухи.

Після 35 років у жінок справа домінуючими є показники висоти, а зліва між показниками висоти і ширини істотної різниці не виявлено, але вони, як і у чоловіків, перевищують удвічі показник глибини лобової пазухи (табл. 3).

Таблиця 3

Вікова динаміка лінійних розмірів лобових пазух у жінок різних періодів зрілого віку (мм)
(Me (25%; 75%))

	Права пазуха			Ліва пазуха		
	висота	ширина	глибина	висота	ширина	глибина
До 35 років	22,13 (15,75; 28,05)	23,55 (15,28; 26,90)	9,85 (6,93; 13,15)	21,96 (18,65; 26,55)	22,30 (18,80; 23,78)	11,25 (9,58; 15,45)
Після 35 років	26,51 (21,50; 30,18)	22,40 (19,75; 26,20)	10,25 (9,05; 12,75)	23,65 (17,58; 34,03)	23,65 (15,75; 25,30)	10,15 (7,65; 11,85)

Порівняння об'ємів лобових пазух осіб різної статі засвідчує, що з обох сторін у чоловіків вони є істотно більшими, ніж у жінок ($p < 0.01$) (табл. 4-6).

При цьому у чоловіків до 35 років об'єми

правих пазух є істотно більшими, ніж у жінок ($p < 0.1$), а об'єми лівих пазух у чоловіків і жінок цієї ж вікової групи істотно не відрізняються. Після 35 років об'єми пазух з обох сторін у чоловіків є істотно більшими, ніж у жінок ($p < 0.1$).

Таблиця 4

Порівняння об'ємів лобових пазух у осіб різної статі зрілого віку (см³) (Me (25%; 75%))

Обстежувані групи	Права пазуха	Ліва пазуха
Чоловіки	5,49 (3,59; 9,16)	6,34 (3,92; 9,86)
Жінки	3,43 (2,17; 5,15)	3,37 (2,29; 4,57)

Об'єм пазух у чоловіків з віком змінюється асиметрично – з правого боку незначно знижується, а з лівого має тенденцію до зростання (табл. 5).

У жінок другої вікової групи об'єм лобових пазух має тенденцію до зниження симетрично з обох сторін (табл. 6).

У чоловіків вікова динаміка об'єму лобових пазух співпадає справа з динамікою показників їх ширини, а зліва – з динамікою всіх трьох досліджуваних лінійних розмірів – висоти, ширини та глибини (табл. 2, 5). У жінок вікова динаміка об'єму лобових пазух справа співпадає з динамікою їх ширини, а зліва – глибини (табл. 3, 6).

Таблиця 5

Вікова динаміка об'ємів лобових пазух у чоловіків різних періодів зрілого віку (см³) (Ме (25%; 75%))

Обстежувані групи	Права пазуха	Ліва пазуха
До 35 років	6,06 (3,55; 9,24)	5,46 (2,50; 8,59)
Після 35 років	5,44 (3,97; 10,38)	7,2 (4,50; 10,51)

Таблиця 6

Вікова динаміка об'ємів лобових пазух у жінок різних періодів зрілого віку (см³) (Ме (25%; 75%))

Обстежувані групи	Права пазуха	Ліва пазуха
До 35 років	3,69 (2,28; 5,46)	3,71 (2,70; 5,05)
Після 35 років	3,17 (1,97; 4,27)	2,68 (2,05; 4,75)

Результати наших досліджень підтверджують дані, отримані іншими авторами щодо значної варіабельності розмірів та топографії лобових пазух [4-6, 9-12] та закономірностей їх вікової перебудови [2-4, 6], а також суттєво доповнюють існуючі дані інформацією щодо максимальних лінійних розмірів та їх кореляції з динамікою об'єму пазух упродовж різних періодів зрілого віку у осіб різної статі.

Висновки

1. Максимальні показники висоти, ширини та глибини лобових пазух у чоловіків зрілого віку є більшими, ніж у жінок.
2. Розміри лобових пазух у чоловіків та жінок обох вікових груп характеризуються вираженою асиметричністю, виняток становлять показники глибини пазух у жінок, зокрема – після 35 років.
3. Об'єми лобових пазух у чоловіків є істотно більшими, ніж у жінок, виняток складають ліві пазухи у групі до 35 років.
4. У чоловіків вікова динаміка об'єму лобових пазух співпадає справа з динамікою показників їх ширини, а зліва – з динамікою висоти,

ширини та глибини. У жінок вікова динаміка об'єму лобових пазух справа співпадає з динамікою їх ширини, а зліва – глибини.

Перспективи подальших досліджень

Результати подальшого вивчення особливостей лінійних і просторових розмірів лобових пазух, а також їх форми і топографії можуть стати теоретичним підґрунтям для розпрацювання нових та вдосконалення існуючих методів лікування їх патології та оперативних і ендоскопічних доступів при проведенні хірургічних втручань

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 теми «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. Tyshko FO, Tereshchenko ZhA, Ostrovska OO, Pavlova OV. [Frontal sinus problems]. Zdorovia Ukrainy. 2013;1(21):60-64. Ukrainian.
2. Bambuliak AV. [Laying and formation of frontal sinuses in the early period of human ontogenesis]. Shpytalna khirurhiia. 2013;3:52-55. Ukrainian.
3. Bambuliak AV. [Peculiarities of the structure and shape of the frontal sinuses in the mature period of human ontogenesis]. Klinichna ta eksperymentalna patolohiia. 2013;12(2(44)):9-11. Ukrainian.
4. Serbin SI. [Topographic and anatomical features of the frontal sinus of adults depending on the type of head structure (skull) and gender]. Visnyk VDNZU Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia. 2015;15(2(50)):203-207. Ukrainian.
5. Al-Balas HI, Nuseir A, Alzoubi F, Alomari A, Bani-Ata M, Almelhzaa S, Aleshawi A. Prevalence of Frontal Sinus Aplasia in Jordanian Individuals. Journal of Craniofacial Surgery. 2020;31(7):2040-2042.
6. Pronina OM, Koptev MM, Vynnyk NI, Proskurnya SA, Filenko BM. Current view on the structure and function of the frontal sinus: literature review. Wiad Lek. 2018;71:1215–1218.
7. Gargin VV, Alekseeva VV, authors: Anatomical structure of Maxillary and Frontal Sinuses. Sumy: Biomedical Perspectives; 2020. 17 p.
8. Ibrahim Al Yaeesh, Ahmed Al Omairin, Abdullah Al Shakhs, Ali Almomen, Zahra Almomen, Abdulelah Al Bahr, Abdulrahman Al Naim, Abdulrahman Al Abdulgader, Abdullah

Alawadh. The serious complications of frontal sinusitis, a case series and literature review. *Journal of Surgical Case Reports*. 2020;1:474.

9. Alekseeva VV, Nechiporenko AS, Lupyr AV, Yurevych NO, Gargin VV. A method of a complex evaluation of morphological structure of ostiomeatal complex components, lower wall of maxillary and frontal sinuses. *Wiad Lek*. 2020;73(12(1)):2576-2580.

10. Aliksieieva VV, Harhin VV. [Study of the structure of the frontal sinus using spiral computer tomography]. In: [Materials of the fourth all-

Ukrainian scientific and practical conference with international participation «Theory and practice of modern morphology»; 2020 November 4-6; Dnipro, Ukraine]. Dnipro, 2020:12. Ukrainian.

11. Alekseeva VV, Gargin VV. Evaluation of the structure of the walls of the frontal sinus using spiral computed tomography. *InterCollegas* 2020;2(7):76-80.

12. Gargin V, Lupyr A, Alekseeva V, Yurevych N. Age features of bone tissue density in the posterior and inferior walls of the frontal sinus. *Inter Collegas*. 2019;6(1):58-61.

Василів М.-А.Л. Лінійні та просторові розміри лобових пазух осіб зрілого віку за даними комп'ютерної томографії.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Серед усіх приносних пазух особливе місце займають лобові пазухи, що зумовлено, зокрема, значною варіабельністю їх форми, розмірів та топографії. Численні дослідження присвячені вивченню особливостей їх закладки, розвитку та будови упродовж різних вікових періодів онтогенезу. **Метою** нашого дослідження стало з'ясування закономірностей співвідношення лінійних та просторових розмірів лобних пазух осіб різної статі різних періодів зрілого віку. **Методи.** Дослідження виконане шляхом опрацювання 40 серій анонімізованих комп'ютерних томограм осіб зрілого віку з архіву ПП «Центр літотрипсії» (м. Львів). До рандомізованої вибірки опрацьованих матеріалів увійшли серії КТ 20 чоловіків та 20 жінок, по 10 осіб у вікових групах до 35 років та після 35 років. Всі обстежені особи не мали діагностованих чи виявлених в ході обстеження патологічних змін та травм у ділянці носа і лобової кістки. Обстеження проведено на апараті Siemens SOMATOM GO.UP 32 (64). Визначення об'ємів лобової пазухи було виконано в програмному застосунку Vidar Dicom Viewer у версії від 12.08.2022. Статистичні обрахунки проводились із використанням програмного забезпечення BioStat LE 7.6.5 та IBM SPSS Statistics 21. Їх результати представлені у вигляді Me (25%; 75%), де Me – медіана, 25% – 25-й перцентиль (перший квартиль), 75% – 75-й перцентиль (третій квартиль). Різницю між групами вважали достовірною при $p < 0.05$. **Результати.** Встановлено, що всі досліджувані лінійні розміри у чоловіків є більшими, ніж у жінок. Розміри лобових пазух у чоловіків та жінок обох вікових груп характеризуються вираженою асиметричністю, виняток становлять показники глибини пазух у жінок, зокрема – після 35 років. Об'єми лобових пазух у чоловіків є істотно більшими, ніж у жінок, виняток складають ліві пазухи у групі до 35 років. У чоловіків вікова динаміка об'єму лобових пазух співпадає справа з динамікою показників їх ширини, а зліва – з динамікою висоти, ширини та глибини. У жінок вікова динаміка об'єму лобових пазух справа співпадає з динамікою їх ширини, а зліва – глибини. **Підсумок.** Лінійні розміри та об'єм лобових пазух у осіб чоловічої та жіночої статі різних періодів зрілого віку характеризуються значною варіабельністю та потребують подальшого вивчення для з'ясування закономірностей їх вікової динаміки.

Ключові слова: лобові пазухи, зрілий вік, вікова динаміка, комп'ютерна томографія, лінійні і просторові розміри.

О.М. Гаврилюк¹
І.М. Гаврилюк¹
М.П. Безпальок²

¹ Львівський національний
медичний університет
імені Данила Галицького
² КЗЛОР «Львівське обла-
сне патологоанатомічне
бюро»
Львів, Україна

Надійшла: 11.09.2023
Прийнята: 25.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.30-35>

УДК:616.36:616-004]-06

ПОРТО-СИНУСОЇДНА СУДИННА ХВО- РОБА ПЕЧІНКИ ПРИ СИСТЕМНОМУ СКЛЕРОЗІ: ОПИС ВИПАДКУ

Gavrilyuk O.M. , Havrylyuk I.M. , Bezpalok M.P.  Porto-sinusoidal vascular liver disease in systemic sclerosis: case study.

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv Regional Pathologic Bureau, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. When detecting vascular lesions of the liver, especially if they are not accompanied by clear clinical symptoms, pathologists may encounter difficulties in describing and interpreting pathological manifestations due to insufficient study of this pathology and conflicting terminology. **Objective.** The purpose of the work is to describe a rare variant of porto-sinusoidal vascular liver disease in a patient with systemic sclerosis. **Methods.** Pathomorphological examination of liver and lung tissue (necropsy) using histological methods. **Results.** A 44-year-old patient with a confirmed (clinically and pathomorphologically) diagnosis of "systemic sclerosis" died due to respiratory failure. At autopsy, in addition to signs characteristic of systemic sclerosis (diffuse pneumofibrosis of nonspecific interstitial pneumonia type and pleuropulmonary fibroelastosis), changes in the vascular bed of the lungs and liver were detected. The latter can be attributed to several morphological patterns: complete obliteration of medium-sized vessels with replacement by concentric laminar structures, formation of hypervascularized areas of loose extracellular matrix with thin-walled vessels in the place of preexisting vessels, thickening of vessel walls due to hyperplasia and/or sclerosis with lumen stenosis. For such lesions of the hepatic vessels, a relatively new term is suitable - porto-sinusoidal vascular disease of the liver, which does not imply the presence of clinical signs of portal hypertension, which was observed in our case. The genesis of vasculopathy remains unclear, but probably an important role is played by disturbed cell-matrix (endothelial, myofibroblast) interactions characteristic of systemic sclerosis. **Conclusion.** Despite the rarity of porto-sinusoidal vascular disease of the liver, in each case of detection of vascular changes during the examination of liver tissue, it is necessary to conduct a thorough clinical and anatomical analysis, taking into account the scientific data available today, since this can be important both for assessing the prognosis of the disease and for selection of adequate therapy.

Key words: porto-sinusoidal vascular disease of the liver, systemic sclerosis.

Citation:

Gavrilyuk OM, Havrylyuk IM, Bezpalok MP. [Porto-sinusoidal vascular liver disease in systemic sclerosis: case study]. Morphologia. 2023;17(3):30-5. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.30-35>

 Gavrilyuk O.M. 0000-0003-2580-5561

 Havrylyuk I.M. 0000-0002-2951-2638

 Bezpalok M.P. 0009-0006-2102-6201

✉ e.m.gavrilyuk@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Клініцистам та патоморфологам добре відома можливість асоціації клінічних проявів портальної гіпертензії (ПГ) з відсутністю морфологічних ознак цирозу печінки. Історично вперше G. Banti описав хворих з анемією та спленомега-

лією без гематологічних розладів, після чого з'явився термін «синдром Banti», який розцінювався як первинне ураження селезінки з наступними змінами у печінці. У 1934 році J. McMichael з колегами [1] вперше пов'язав патологічні зміни у портальній вені з портальною

гіпертензією у хворих з «гепатолієнальним синдромом», тобто спленомегалією без цирозу печінки. З того часу використовувались різноманітні терміни для опису даної патології допоки у 2011 році J.N. Schouten із співавторами не запропонували термін «ідіопатична нециротична портальна гіпертензія» [2]. Дещо пізніше Європейською асоціацією з вивчення захворювань печінки були розроблені більш чіткі діагностичні критерії цієї групи уражень. Однак ця номенклатура теж мала деякі обмеження: у групу не входили хворі 1) без портальної гіпертензії або з її ранньою стадією, 2) з тромбозом портальної вени, який нерідко виникає при прогресуванні хвороби, 3) з іншими супутніми ураженнями печінки. Тому для уникнення таких протиріч у 2019 році члени Групи зацікавлених у вивченні судинних захворювань печінки запропонували термін «портосинусоїдна судинна хвороба» (ПССХ) [3]. Оскільки термін відносно новий, багато спеціалістів, які потенційно можуть зустріти таких пацієнтів, недостатньо ознайомлені з даною патологією, про що свідчать дослідження проведені корейськими вченими у 2022 році [4]. Тому з метою більш глибокого вивчення цієї відносно рідкісної хвороби дуже важливим є аналіз кожного випадку з використанням даних, які на сьогодні вже є відомими.

Опис випадку

44-річний чоловік поступив у ревматологічне відділення зі скаргами на задишку при побутовому фізичному навантаженні та в стані спокою, зміну забарвлення шкіри пальців рук, постійне відчуття холоду та їх затерпання, утруднене ковтання твердої їжі, покашлювання, зменшення ваги тіла на 30 кг за декілька місяців, оніміння носогубного трикутника, відчуття стягнутості шкіри обличчя. Вважає себе хворим протягом 1,5 року, відколи вперше відмітив біль і набряк суглобів, підвищення температури тіла до 37,2. Був запідозрений саркоїдоз, з приводу якого було призначене лікування. На фоні прийому метилпреднізолону (медролу) стан покращився, але утримувалась кахексія. Для дообстеження та лікування був госпіталізований у ЛОКЛ, де був виставлений діагноз: Системний склероз (СС), хронічний прогресуючий перебіг, II стадія розвитку (генералізована), активність II ступеня, з імунологічними змінами: ANA+ (антиядерні антитіла); з ураженням шкіри (індуративний набряк кистей, «синдром кісета»; судин (синдром Рейно); очей (синдром «сухого ока» обох очей); легеневої тканини (інтерстиційне захворювання легень з фіброзуванням, дихальна недостатність II ст.); суглобів (артралгічний синдром, рентгенологічно I стадія. Ангіопатія сітківки обох очей. Після проведеної терапії через 3 тижні хворий був виписаний у задовільному стані. Через 2,5 місяці знову з'явилась аналогічна симптоматика, в зв'язку з чим хворий був повторно

госпіталізований у ревматологічне відділення. Були проведені відповідні обстеження та консультації: Лабораторні аналізи: наростаючий лейкоцитоз (9,64- 12,7), С-реактивний білок 83,10-174,35, аспартатамінотрансфераза (АСТ) 45,5 – 67,31. Спиральна комп'ютерна томографія: виявлено інтерстиційні зміни в паренхімі правої та лівої легень з вираженим потовщенням вісцеральної плеври (до 8 мм) зліва. Хворому було призначено лікування, стан залишався середньої важкості з переважанням дихальних розладів. На 28-ий день госпіталізації у хворого розвинулись ознаки напруженого правобічного пневмотораксу та лівобічного плевриту. Через 6 днів на фоні нестабільної гемодинаміки та дихальної недостатності наступила смерть.

При морфологічному дослідженні були підтверджені типові прояви системного склерозу: атрофія епідермісу та додатків шкіри, фіброз дерми; інтерстиційне ураження легень з переважанням двох патернів: неспецифічної інтерстиційної пневмонії та правобічного плевропаренхіматозного фіброеластозу, а також судинні зміни та стромогенний фіброз у багатьох органах. Особливу увагу привернули зміни печінки, оскільки клінічні прояви ураження були мінімальними (підвищення АСТ).

Макроскопічно печінка звичайної форми та величини (маса – 1200г). Поверхня органу гладка; капсула – тонка, консистенція щільна. Стан тканини на розрізі - однорідна, буро-червоного кольору. Просвіти судин вільні. Жовчеві протоки містять жовч. Жовчевий міхур: звичайної будови, містить густу темно-коричневу жовч. Загальна жовчева протока прохідна.

Мікроскопічні зміни: балково-часточкова структура збережена. Портальні тракти округлої форми, деякі дещо розширені за рахунок склерозу та гіалінозу (центрально розміщені округлі ламінарні вогнища) (рис.1). Компоненти триад: гілки портальної вени містяться лише в окремих портальних трактах (ПТ), з невеликим вузьким просвітом, місцями з проникненням у перипортальну паренхіму, в інших – у рихлому позаклітинному матриксі розміщені множинні тонкостінні судини; жовчеві протоки збережені, місцями – дуктулярна реакція на межі з пограничною пластинкою гепатоцитів. Центролобулярні відділи з ознаками нерівномірного повнокрів'я, центральні вени (ЦВ) звичайної будови. Гепатоцити збережені, в деяких – мікровезикулярна цитоплазма та/або нагромадження дрібних гранул коричневого пігменту.

Обговорення

У 44-річного чоловіка було діагностовано системну склеродермію. Діагноз базувався на критеріях шкали, запропонованої American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) (2013), згідно з якою сумарна кількість балів дорівнювала 14 (діагноз

вважається підтвердженим при показниках > 9). Крім типових діагностично важливих ознак, у хворого було виявлено ще низку проявів, зв'язок

яких із основним захворюванням був не настільки очевидним, зокрема ураження печінки.

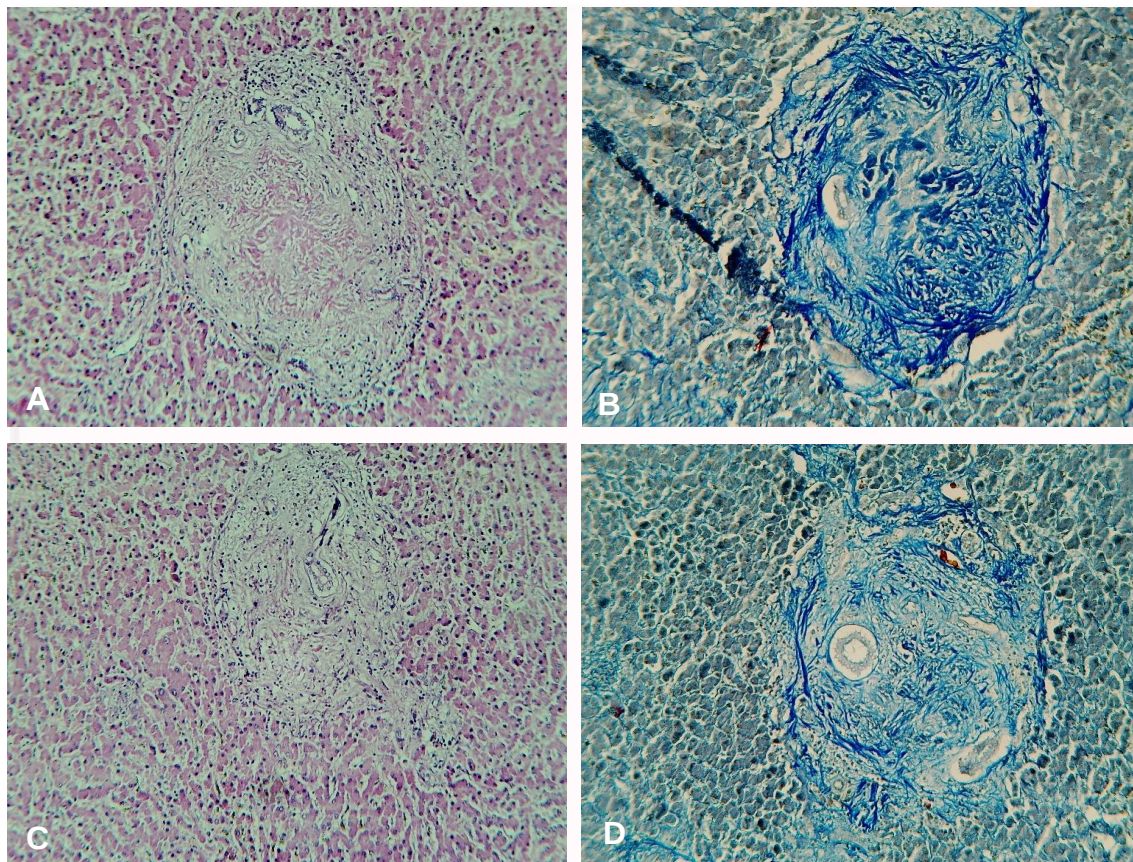


Рис. 1. Морфологічні зміни у портальних трактах: гілки портальної вени відсутні, жовчеві протоки та артерії збережені; серед особливостей інтерстицію можна відмітити: центрально розміщені вогнища склерозу/гіалінозу із скупченням грубих ламінарних структур (А – гематоксилін та еозин, В – трихром Масона); тонковолокнистий позаклітинний матрикс з дрібними судинами (С – гематоксилін та еозин, D – трихром Масона). $\times 200$.

У печінці основні зміни стосувались портальних трактів. У більшості з них спостерігалась повна або часткова облітерація гілок портальної вени (стеноз), утворення гриж (проникнення портальної вени у перипортальну паренхіму в зоні пограничної пластинки, імовірно пов'язане з розширенням судин, що зв'язують портальну вену (ПВ) із синусоїдами) та гіперваскуляризація ПТ. Крім того в окремих ПТ були виявлені вогнища гіалінозу, представлені щільними еозинофільними, місцями концентрично розміщеними ламінарними структурами. Такі зміни відповідають ураженню, яке описується терміном «облітеративна портальна венопатія» і є достатнім критерієм для діагностування ПССХ.

Згідно з даними літератури при ПССХ спостерігається низка морфологічних змін, серед яких виділяють специфічні та неспецифічні [5]. До специфічних ознак відносять: (1) облітеративну портальну венопатію - склероз навколо ПВ, нерівномірне потовщення стінки судини, ексцентричне звуження просвіту, що може призводити

до повної оклюзії та зникнення гілок ПВ; (2) нодулярну регенераторну гіперплазію), для якої характерна трансформація паренхіми у невеликі вузли розміром 1-3 мм, макроскопічно більш блідих, ніж решта тканини, які в центрі містять гіперплазовані гепатоцити, а по периферії - атрофовані балки та (3) неповний септальний фіброз/цироз - наявність неповних, тонких перфорованих септ, які сліпо закінчуються у паренхімі часточки, не контактують з ЦВ та іншими ПТ і нечітко визначають контури рудиментарних вузликів. Крім того описано неспецифічні ознаки, серед яких виділяють лобулярні, портальні ураження та зміни центральних вен. До лобулярних відносять: дилатацію синусоїдів (просвіт ширший, ніж товщина однієї балки), мегасинусоїди (виражене розширення синусоїда з утворенням «кістозного озера крові», перисинусоїдальний фіброз (зірчасте відкладення фібрил колагену навколо печінкових синусоїдів). Зміни портального тракту включають: перипортальні шунтуючі судини (поодинокі або множинні тонкостінні

судинні канали, видимі зовні, але в контакт з порталним трактом), грижа ворітної вени (гілка ворітної вени, часто розширена, прилягає до прилеглої печінкової паренхіми на пограничній пластинці без прошарку проміжної сполучної тканини), залишок ворітного тракту (портальний тракт за розміром менший, ніж подвійний діаметр жовчевої протоки, часто з непомітною/відсутньою гілкою ворітної вени або грижею ворітної вени), збільшені профілі артеріол (артеріалізовані гілки портальної вени з набутим шаром гладких м'язів), множинність ворітних вен (збільшення кількості гілок ворітної вени в межах ворітного тракту, також відоме як ангіоматозна трансформація). До аномалій центральної вени відносять: розширення центральної вени, фіброз перичентральної вени, декілька центральних вен на часточку.

В інших роботах пропонувалось виділяти морфологічні патерни, які полегшують процес діагностики [6]. В зв'язку із неоднозначністю термінів, які вживаються у різних дослідженнях у 2019 році була рекомендована спроба уніфікувати номенклатуру основних морфологічних змін при ПССХ [7]. Автори дали визначення та рекомендували використовувати наступні терміни: стеноз ПВ, грижа ПВ, гіперваскуляризація ПТ, аномальні перипортальні судини.

Окрім морфологічних проявів враховуються клінічні ознаки, серед яких теж виділяють специфічні (варикозне розширення вен, кровотеча, зумовлена ПГ та порто-системні колатералі) і неспецифічні (асцит, тромбоцитопенія, спленомегалія).

Діагноз може бути виставлений при відсутності ознак цирозу, з або без наявності клінічних ознак ПГ при виявленні специфічних гістологічних проявів. Варіанти: (1) без клінічних ознак ПГ при наявності специфічних гістологічних проявів, (2) комбінація двох специфічних: 1 клінічна та 1 морфологічна, (3) комбінація неспецифічних проявів (клінічний та морфологічний) без ознак цирозу [8].

Описану патологію рекомендовано диференціювати із ураженнями, які мають спільні патогістологічні прояви, а саме з синдромом Budd-Chiari, синдромом синусоїдної обструкції та не-обструктивною дилатацією синусоїдів, пеліозом та природженими порто-системними шунтами. Важливо відмітити, що діагностика може проводитись на біопсійному матеріалі [9], але обов'язковими є клінічні кореляції [10,11,12].

Щодо патогенезу ПССХ, було помічено, що серед пацієнтів можна виділити дві групи: 1) з помітно збільшеним селезінковим і порталним венозним тиском крові і помірно підвищеним тиском у порталній вені, 2) зі значно підвищеним опором порталних судин і тиском у порталній вені [3]. На основі цих знахідок було запропоновано гіпотезу, яка передбачає обидва

патогенетичні шляхи, як збільшення селезінкового кровотоку, так і облітерацію малих і середніх порталних венозних гілок. У першому сценарії спостерігається підвищена експресія індукцйбельної синтетази оксиду азоту (NO) та ендотеліальної NO-синтетази в клітинах, що вистилають синус селезінки. Інтенсивне виділення NO викликає збільшення селезінкового синуса та спленомегалію, що, у свою чергу, призводить до посилення селезінкового венозного кровоплину та збільшення порталного тиску. У другому сценарії облітеруюча портална венопатія на рівні мікроциркуляції зумовлює підвищення внутрішньопечінкового опору. Відповідно до цієї гіпотези захворювання, які можуть спричинити пошкодження малої або середньої гілки порталної вени, ймовірно, є потенційними причинами ПССХ. У 43–58% пацієнтів із ПССХ було виявлено супутні стани, які включали імунні розлади, гематологічні захворювання, протромботичні стани, ВІЛ-інфекцію, рецидивуючі шлунково-кишкові інфекції, вроджені сімейні вади (наприклад, мутації в комплексі генів теломераз, KCNN3 або DGUOK, синдром Адамса-Олівера, синдром Тернера, сімейні облітеруюча портална венопатія та муковісцидоз), а також вплив ліків [8].

В описаному випадку найбільш імовірним є порушення імунного статусу, оскільки у хворого діагностовано СС.

Патогенез СС [13,14] визначається складною взаємодією між елементами мікроциркуляторного русла (МЦР), імунокомпетентними клітинами та фібробластами, що згодом призводить до васкулопатії, запалення, автоімунних реакцій та надмірного накопичення зміненого позаклітинного матриксу. Основні ланки патогенезу СС можна візуалізувати за допомогою рутинної гістології: спостерігається ранній набряк ендотеліальних клітин, який супроводжується лімфогістіоцитарним запальним інфільтратом навколо уражених кровоносних судин. Пізніше розвивається ущільнення позаклітинного матриксу (ПЗК) з активованими міофібробластами та гомогенізованими пучками колагену.

Ураження судинної системи при СС в основному стосується артеріол та судин МЦР, однак є дані про пряме чи непряме залучення більших судин. Спочатку відзначається набряк та наступний апоптоз ендотеліальних клітин. Це супроводжується зміною експресії адгезивних білків p1 вивільненням різноманітних прозапальних та фіброгенних цитокінів. Хронічна гіпоксія та активні форми кисню призводять до постійного пошкодження та повної втрати капілярів. Наступні етапи патогенезу включають проліферацію гладком'язових клітин, потовщення інтими, подвоєння базальної мембрани та, ймовірно, також ендотеліально-мезенхімальну транзицію.

Особливістю даного випадку є поєднане

ураження судин різного типу (артерії та вени), калібру (дрібні, середні та судини МЦР), локалізації (легені, печінка, шкіра, кінцівки) та їх ступеня вираженості. Морфологічні прояви теж неоднорідні, що імовірно можна пояснити особливостями гістоархітекτονіки та поступовим задіянням судин різних басейнів. Спостерігалось декілька морфологічних патернів: повна облітерація судин середнього калібру із заміщенням концентричними ламінарними структурами, формування гіперваскуляризованих ділянок рихлого ПЗК з тонкостінними судинами на місці передіснуючих судин, потовщення стінок судин за рахунок гіперплазії та/або склерозу зі стенозом просвіту. Якщо, згідно з даними літератури, комбінація судинних уражень у легенях та шкірі описана давно і вважається типовою для СС, то залучення судинного русла печінки зустрічається рідше. На сьогодні описані поодинокі випадки ПССХ при СС та деяких інших системних захворюваннях сполучної тканини, але причинно-наслідковій зв'язки при таких асоціаціях залишаються нез'ясованими.

Ураження печінки в даному випадку не супроводжувалось клінічними ознаками портальної гіпертензії, незважаючи на наявність змін у більшості ПТ. Імовірно це пов'язано із значними компенсаторними можливостями органу. На жаль на сьогодні немає даних про кореляцію між кількістю та глибиною уражених судин і рівнем градієнту печінкового венозного тиску, який є найбільш точним показником наявності ПГ. Тому ми можемо лише припустити, що у даного хворого описані зміни відображають ранню, компенсовану стадію захворювання.

У легенях спостерігались два характерних для СС морфологічних патернів: дифузний пневмофіброз за типом неспецифічної інтерстиційної пневмонії та достатньо рідкісний варіант – плевропальмональний фіброеластоз [15]. Крім того у щільній стромі спостерігались множинні депозити кристалів холестерину – зміни, описані під назвою «ліпоїдна пневмонія», генез якої залишається нез'ясованим [16]. Однак найцікавішим було ураження судинного русла, яке здебільшого не відрізнялось від змін у судинах печінки. Поєднання судинних уражень цих двох судинних

басейнів відоме в літературі, але дослідники переважно описують порто-пульмональну гіпертензію (цироз асоційований з легеневою гіпертензією) та гепатопульмональний синдром (розширення легневих судин при вираженій гіпоксії). Інші варіанти поєднаних судинних уражень зустрічаються у вигляді описів окремих випадків і потребують узагальнень.

Таким чином у хворого на системний склероз відмічалось переважаче ураження судин печінки та легень. Виявлені зміни можна віднести до декількох морфологічних патернів: повна облітерація судин середнього калібру із заміщенням концентричними ламінарними структурами, формування гіперваскуляризованих ділянок рихлого ЕЦМ з тонкостінними судинами на місці передіснуючих судин, потовщення стінок судин за рахунок гіперплазії та/або склерозу зі стенозом просвіту. Для таких уражень печінкових судин підходить відносно новий термін – ПССХ, який не передбачає наявності клінічних ознак ПГ, що і спостерігалось у нашому випадку. Генез васкулопатії залишається нез'ясованим, проте імовірно важливу роль відіграють порушені клітинно-матриксні (ендотелій, міофібробласти) взаємодії, характерні для СС.

Перспективи подальших досліджень

Розуміння процесів, які відбуваються у печінці при формуванні та прогресуванні порто-синусоїдних судинних уражень може мати значення як для оцінки прогнозу захворювання (розвитку ознак та ускладнень портальної гіпертензії), так і для вибору адекватної терапії.

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 теми «Вивчення патогенетичних механізмів та патоморфологічних особливостей захворювань ендокринної, серцево-судинної, дихальної, нервової, травної, сечовидільної та репродуктивної систем з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (номер державної реєстрації 0122U201668).

Літературні джерела References

1. McMichael J. The pathology of hepatolienal fibrosis. *J. Path. and Bact.* 1934;39:481-482.
2. Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology.* 2011;54:1071-1081.
3. De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:399-411.
4. Jin SS, Choi WM. Porto-Sinusoidal Vascular Disease: A Concise Updated Summary of Epidemiology, Pathophysiology, Imaging, Clinical Features, and Treatments. *Korean J Radiol.* 2023;24(1):31-38. DOI: <https://doi.org/10.3348/kjr.2022.0668>

5. Kmeida M, Liub X, Ballentine S, Leea H. Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension and PortoSinusoidal Vascular Disease: Review of Current Data. *Gastroenterol Res.* 2021;14(2):49-65. DOI: <https://doi.org/10.14740/gr1376>
6. Kleiner DE. Noncirrhotic Portal Hypertension: Pathology and Nomenclature. *Clinical Liver Disease.* 2015;5(5):123-126.
7. Guido M, Alves VAF, Balabaud C, Bathal PS, Bioulac-Sage P, Colombari R, Crawford JM, Dhillon AP, Ferrell LD, Gill RM, Hytiroglou P, Nakanuma Y, Paradis V, Quaglia A, Rautou PE, Theise ND, Thung S, Tsui WMS, Sempoux C, Snover D, van Leeuwen DJ. Histology of portal vascular changes associated with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: nomenclature and definition. *Histopathology.* 2019;74(2):219-226. DOI: 10.1111/his.13738
8. De Gottardi A, Sempoux C, Berzigotti A. Porto-sinusoidal vascular disorder. *Journal of Hepatology.* 2022;77:1124–1135. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.033>
9. Chaturvedi R, Shah T, Joshi A, Mishra T, Karegar M, Shukla A. Histopathological Study of Non-Cirrhotic Portal Fibrosis (NCPF) With Special Emphasis on Advanced Fibrosis. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine.* 2018;5(12):1001-1007. DOI: 10.21276/APALM2358
10. Kmeid M, Zuo C, Lagana SM, Choi WT, Lin J, Yang Z, Liu X, Westerhoff M, Fiel MI, Afolter K, Choi EK, Lee H. Interobserver study on histologic features of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Diagnostic Pathology.* 2020;15:129-138.
11. Liang L, Shi C, Dupont WD, Salaria SN, Huh WJ, Correa H, Roland JT, Perri RE, Kay M. Key histopathologic features in idiopathic noncirrhotic portal hypertension: an interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Washington Modern Pathology.* 2021;34:592–602. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00676-8>
12. Nicoară-Farcău O, Rusu I, Ștefănescu H, Tanțău M, Badea RI, Procope P. Diagnostic challenges in non-cirrhotic portal hypertension - porto sinusoidal vascular disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26(22):3000-3011. DOI: 10.3748/wjg.v26.i22.3000
13. Bernstein EJ, Huggins JT. Systemic Sclerosis With Associated Interstitial Lung Disease: Management Considerations and Future Directions. *Am J Manag Care.* 2021;27(7):138-146. DOI: <https://doi.org/10.37765/ajmc.2021.88656>
14. Rosendahl AH, Schönborn K, Kaohsiung TK. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *J Med Sci.* 2022;38:187–195. DOI: 10.1002/kjm2.12505
15. DeMizio DJ, Bernstein EJ. Detection and classification of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a review. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(6):553-560. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000660
16. Rana D, Kaushik N, Sadhu S, Kalra R, Sen R. Idiopathic Lipoid Pneumonia: An incidental finding in autopsy specimen. *Autopsy and Case Reports* 2020;10(1):143. DOI: 10.4322/acr.2020.143

Гаврилюк О.М., Гаврилюк І.М., Безпальок М.П. Порто-синусоїдна судинна хвороба печінки при системному склерозі: опис випадку.

РЕФЕРАТ. Актуальність. При виявленні судинних уражень печінки, особливо, якщо вони не супроводжуються чіткими клінічними симптомами, патологи можуть зустрітися із труднощами щодо опису та інтерпретації патологічних проявів, зумовленими недостатнім вивченням даної патології та суперечливою термінологією. **Мета** – опис рідкісного варіанту порто-синусоїдної судинної хвороби печінки у хворого на системний склероз. **Методи.** Патоморфологічне дослідження тканини печінки та легень (некропсії) із застосуванням гістологічних методів. **Результати.** 44-річний хворий з підтвердженим (клінічно та патоморфологічно) діагнозом «системний склероз» помер на фоні дихальної недостатності. При автопсійному дослідженні крім ознак, характерних для системного склерозу (дифузний пневмофіброз за типом неспецифічної інтерстиційної пневмонії та плевропульмональний фіброеластоз), було виявлено зміни судинного русла легень та печінки. Останні можна віднести до декількох морфологічних патернів: повна облітерація судин середнього калібру із заміщенням концентричними ламінарними структурами, формування гіперваскуляризованих ділянок рихлого позаклітинного матриксу з тонкостінними судинами на місці передісуючих судин, потовщення стінок судин за рахунок гіперплазії та/або склерозу зі стенозом просвіту. Для таких уражень печінкових судин підходить відносно новий термін – порто-синусоїдна судинна хвороба печінки, який не передбачає наявності клінічних ознак портальної гіпертензії, що і спостерігалось у нашому випадку. Генез васкулопатії залишається нез'ясованим, проте імовірно важливу роль відіграють порушені клітинно-матриксні (ендотелій, міофібробласти) взаємодії, характерні для системного склерозу. **Підсумок.** Незважаючи на рідкість порто-синусоїдної судинної хвороби печінки, у кожному випадку виявлення судинних змін при дослідженні тканини печінки необхідно проводити ретельний клініко-анатомічний аналіз, з урахуванням існуючих на сьогодні наукових даних, оскільки це може мати значення як для оцінки прогнозу захворювання, так і для вибору адекватної терапії.

Ключові слова: порто-синусоїдна судинна хвороба печінки, системний склероз.

Л.М. Грицишин
Ю.І. Попович

Івано-Франківський
національний медичний
університет
Івано-Франківськ, Україна

Надійшла: 12.09.2023
Прийнята: 15.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.36-39>

УДК: 616-092.9+616.33+616.379-008.64

ОСНОВНІ АСПЕКТИ ВВЕДЕННЯ АДЕ- МЕТІОНІНУ НА РАННІХ ЕТАПАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ ПРИ КОРЕКЦІЇ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ З ХАРАКТЕРИ- СТИКОЮ НАЯВНОСТІ ТА ТОПОГРАФІЇ ЛІПІДНИХ ВКЛЮЧЕНЬ У ПЕЧІНЦІ

Hrytsyshyn L.M.  , Popovych Yu.I.  The main aspects of ademethionine administration in the early stages of the experiment in the correction of streptozotocin-induced diabetes mellitus with the characteristics of the presence and topography of lipid inclusions in the liver.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The basis of the morphological changes of the liver in diabetes is the accumulation of fatty inclusions with the subsequent development of non-alcoholic fatty liver disease, which leads to insulin resistance. Hepatoprotective therapy allows these negative interrelated processes to be eliminated. Ademethionine (Heptral) is effective for such changes. **Objective:** to establish the main aspects of ademethionine administration after 14 and 28 days of the experiment with the assessment of the presence, possible dynamics and topography of fatty inclusions in the liver of rats with streptozotocin diabetes and its correction. **Methods.** 40 sexually mature male Wistar rats weighing 150-190 g were divided into 3 groups: I - 4 intact; II - includes 3 subgroups of 10 rats with simulated streptozotocin diabetes (with streptozotocin "Sigma", USA): 2A - without treatment; 2B - insulin correction from the 14th day; 2C - insulin and ademethionine were administered from the 14th day; III - 6 control. **Results.** In subgroup 2A, diffuse small vacuole lipid inclusions appear after 14 days. Topographically, they are most in zona intermedia (II) and peripherica (I). Zona centralis (III) is practically free. On the 28th day, a significant increase in the number of fat droplets is noted in subgroup 2A. There are massive small- and medium-caliber, sometimes of a showery nature in zones II and I. Zona III - small and isolated medium-caliber inclusions. There are significantly fewer inclusions in subgroup 2B; single small droplets, most in zone II. In subgroup 2C are practically no fatty inclusions. **Conclusion.** The optimal starting dose of ademethionine for the correction of decompensated diabetes is 4 mg/kg of body weight per day. It is not recommended 12 mg/kg. Maintenance - 8 mg/kg, in which the level of lipid inclusions corresponded to the norm.

Key words: liver, streptozotocin diabetes, diabetic hepatopathies, experimental research.

Citation:

Hrytsyshyn LM, Popovych YuI. [The main aspects of ademethionine administration in the early stages of the experiment in the correction of streptozotocin-induced diabetes mellitus with the characteristics of the presence and topography of lipid inclusions in the liver]. Morphologia. 2023;17(3):36-9. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.36-39>

 Hrytsyshyn L.M. 0000-0001-5946-3112

 Popovych Yu.I. 0000-0002-2401-4699

 lyudashenka555@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є одним із найпоширеніших неінфекційних захворювань, частота якого невідомо щороку зростає. До 2030 року очікується, що 643 млн людей у світі будуть страждати даною недугою [1]. Поруч з цим відзначається швидкий розвиток різноманітних метаболічних ускладнень, ранньої інвалідизації та

смертності хворих.

Досліджено, що при незадовільній компенсації обмінних порушень у хворих з ЦД першого та другого типів, як одне із його ускладнень, є формування діабетичної гепатопатії (ДГ). Це в свою чергу призводить до погіршення прогнозу ЦД. Утворюється так зване патологічне ендокринно-обмінне замкнене коло. Також відомо,

що печінка завдяки специфічним гепатокінам (фетуїну-А, бетатрофін/ангіопетин-подібному білку 8 (ANGPTL8), фактору росту фібробластів 21) та іншими механізмами регулює гомеостаз глюкози в людському організмі [2]. В основі морфологічних змін печінки при ЦД є накопичення жирових включень з наступним розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка веде до інсулінорезистентності (ІР). Ланцюг негативних взаємообумовлених процесів можна усунути застосуванням гепатопротекторної терапії [3,4].

Адеметіонін (Гептрал) – дієвий при НАЖХП, сприяє синтезу фосфатидилхоліну (забезпечує відновлення структури мембран гепатоцитів), глутатіону (має антиоксидантну та дезінтоксикаційну дію), таурину (виводить токсичні жовчні кислоти), нейромедіаторів (знижують прояви вираженої астенії при гепатопатіях). Препарат ефективний при розвитку гепатиту чи фіброзу печінки, порушенні синтезу та виділення жовчі, стимулює ендогенне вироблення адеметіоніну, що має гепаторегенераційний ефект [5].

Мета: встановити основні аспекти введення адеметіоніну через 14 та 28 діб експерименту з оцінкою наявності, можливої динаміки та топографії жирових включень у печінці щурів при стрептозототин-індукованому цукровому діабеті (СЦД) та його корекції.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження: 40 лабораторних інтактних статевозрілих щурів-самців лінії Wistar масою 150-190 г. Тварини рандомізовано розподілені на 3 групи. Перша - 4 інтактні тварини. Друга – включала 3 підгрупи по 10 щурів: 2А - з модельованим СЦД; 2В – з СЦД, що корегований з 14 дня інсуліном; 2С – щурам з СЦД, яким з 14 дня вводили інсулін та адеметіонін. Третя – 6 тварин контрольної групи, яким вводився в еквівалентній кількості цитратний буфер.

СЦД моделювали за допомогою стрептозототину («Sigma», США), розведеному на 0,1 М цитратному буфері, із значенням рН - 4,5. Препарат вводився в дозі – 6 мг / 100 г маси тіла тварини, одноразово внутрішньоочеревинно [6]. Для кращої сприйнятливості до стрептозототину, попередньо призначалась дієта з підвищеним вмістом жирів.

Щурам підгрупи 2В – вводили ультрапродовжений інсулін (Трисіба – «Novo Nordisk», Данія) п/ш, щодня, в один і той же час. Доза підбиралась експериментально, індивідуально до кожної тварини, враховуючи рівень глікемії та масу тіла. У підгрупі 2С – корекцію також проводили адеметіоніном (Гептрал фірми «Delpharm Saint Remy», Франція). Оптимальна ефективна доза підбиралась у ході експерименту. Усі препарати застосовували з постійною зміною місця ін'єкції для профілактики ускладнень.

Рівень глюкози в крові вимірювали за допомогою глюкометра та тест-смужок виробника «Accu-Chek Active» (Німеччина). Кров забирали із хвостової вени, проколюючи скарифікатором кінчик хвоста щура, щоденно натще вранці в один і той же час. Забір матеріалу виконувався зранку натще, з дотриманням усіх принципів біоетики, що викладені в Декларації Хельсінкі та Законі України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009), через 14, 28 доби експерименту. Експертний висновок комісії з питань етики ІФНМУ протокол №124/21 від 29.11.2021 р. Шматочки печінки фіксували у 10% забуференому формаліні. Виявлення жирових включень проводили лужним розчином Судану III за Герксгеймером у модифікованій методиці.

Результати та їх обговорення

Оптимальна, ефективна доза адеметіоніну була підібрана в експерименті. Даних про особливості його введення при ЦД в інструкції немає. Вказано, що початкова добова доза може варіювати від 5 до 12 мг/кг маси тіла. Вибрано початкову (стартову) дозу – 4 мг/кг, так як траплялися випадки загибелі тварин при введенні в максимальній дозі 12 мг/кг маси. Препарат був введений 16 експериментальним тваринам, 2 (12,5%) з них на наступний день загинуло. Припускаємо, що це пов'язано з тим, що печінка, як і організм тварин при цукровому діабеті, досить чутливі та неспроможні адекватно реагувати на початкове введення препарату у максимально можливій дозі. А також враховуючи високий рівень глікемії, у тварин спостерігались грубі порушення всіх видів обміну та кожен препарат в тій чи іншій мірі є гепатотоксичним. Після зниження дози у 3 рази (до 4 мг/кг) випадків загибелі щурів не було. Проведене додаткове дослідження, щодо безпечності введення гептралу в максимальній дозі щурам без ЦД. Змодельована аналогічна ситуація, це й же препарат вводився одноразово – 12 мг/кг інтактним 10 тваринам, випадків смерті не спостерігалось.

Тому впродовж першого тижня (перші 5 днів) початкова, безпечна доза при декомпенсованому перебігу ЦД складала 4 мг/кг маси тіла тварини на добу. Середній рівень глікемії натще тварин через 14 днів експерименту становив 31,2 ммоль/л, а у 2-х щурів – більше 33,3 ммоль/л. Починаючи з 6-го дня введення адеметіоніну ми переходили до застосування підтримуючої дози. Початкову дозу поступово збільшували в 2 рази до 8 мг/кг маси тіла тварини на добу, після адаптивного періоду до нового препарату (5 днів), через проміжну дозу 6 мг/кг. Вміст жирових включень при такій кількості лікарського засобу відповідав такому ж у інтактного щура. Встановлено, що в групах інтактних щурів та у контролі: жирових включень практично немає (рис. 1).

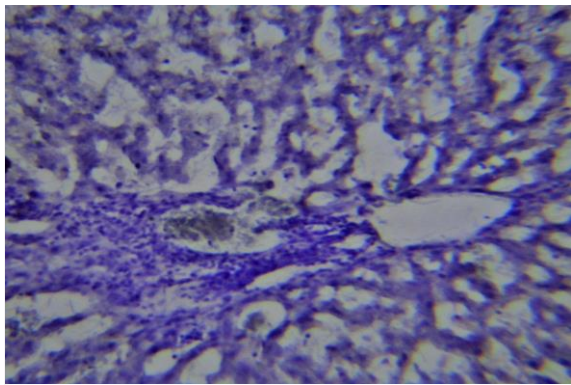


Рис. 1. Кріостатний зріз печінки інтактного щура. Забарвлення лужним розчином судану III за Герксгеймером у модифікації. $\times 300$.

Через 14 діб експерименту, усі тварини, що мали рівень глюкози нижче 11 ммоль/л, тобто у них не розвинувся ЦД, були виведені з експерименту.

У тварин групи 2А через 14 діб середній рівень глюкози становив 27,61 ммоль/л. На зрізах печінки при гістохімічному дослідженні із забарвленням лужним розчином судану III за Герксгеймером характерна поява дифузних дрібно-вакуольних ліпідних включень (рис. 2). Іноді вони пілоподібні і вкривають все поле зору. Топографічно: найбільше таких включень відмічається у *zona intermedia* (II) та *zona peripherica* (I). Практично вільна від включень – *zona centralis* (III).

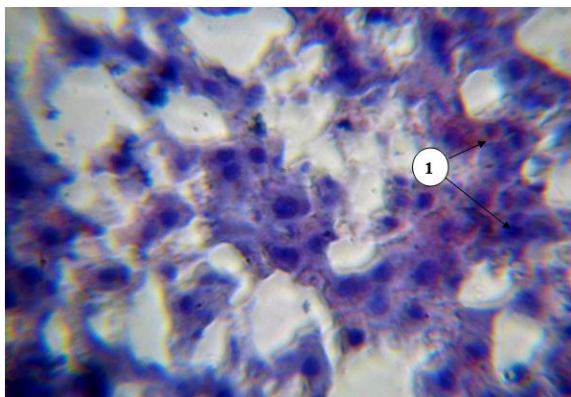


Рис. 2. Кріостатний зріз печінки щура через 14 діб стрептозотозинового діабету. Забарвлення лужним розчином судану III за Герксгеймером у модифікації. $\times 400$. 1 – жирове включення.

Через 28 діб в щурів підгрупи 2А відзначається значне збільшення кількості жирових крапель. Наявні масові дрібно- та середньокаліберні включення, подекуди зливного характеру. Зрідка реєструються великі ліпідні включення. Топографічно: найчастіше вони розташовуються в II та I зонах. *Zona centralis* також містить дрібно- та поодинокі середньокаліберні ліпідні включення (рис. 3).

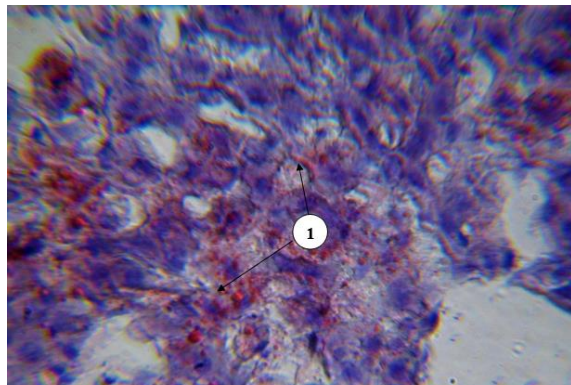


Рис. 3. Кріостатний зріз печінки щура через 28 діб стрептозотозинового діабету. Забарвлення лужним розчином судану III за Герксгеймером у модифікації. $\times 400$. 1 – жирове включення.

Через 28 діб у тварин підгрупи 2В (СЦД з інсулінокорекцією) середній рівень глюкози становив 18 ммоль/л, проти 29,75 ммоль/л через 14 діб СЦД без інсулінокорекції. На кріостатних зрізах печінки виявлялось значно менше ліпідних включень. Фіксувалися поодинокі дрібно-крапельні включення, що найбільше розташовувались у зоні II, іноді – пілоподібні в III та I. У *zona intermedia* – зрідка спостерігалися гепатоцити, що мали правильну, округлу форму ядра, цитоплазма якого повністю була заповнена ліпідними включеннями дрібного калібру, що зливалися між собою. У щурів 2С середнє значення глюкози складало 15,57 ммоль/л. До введення інсуліну та адеметіоніну – 31,2 ммоль/л. На гістологічних зрізах печінки жирових включень практично не виявлялося (рис. 4).

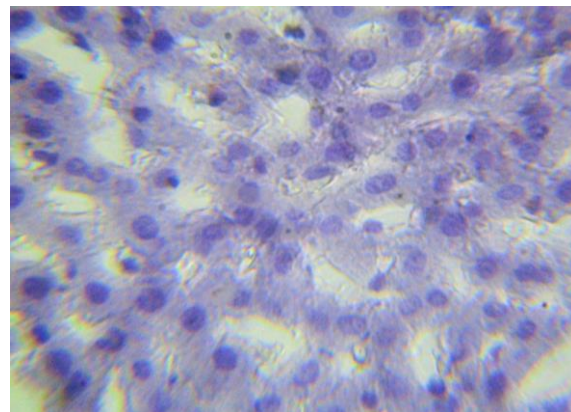


Рис. 4. Кріостатний зріз печінки щура через 28 діб стрептозотозинового діабету після корекції інсуліном та гепатопротектором. Забарвлення лужним розчином судану III за Герксгеймером у модифікації. $\times 400$.

Висновки

1. Оптимальна початкова доза адеметіоніну, протягом перших 5 днів, при корекції декомпенсованого СЦД становить 4 мг/кг маси тіла на добу. Збільшення до підтримуючої дози – 8 мг/кг

бажано здійснювати поступово через застосування проміжної дози – 6 мг/кг, з 6-го по 14 дні. При цьому рівень накопичення ліпідних включень відповідав нормі.

2. Недоцільна початкова доза 12 мг/кг при корекції СЦД з декомпенсованим перебігом.

3. Відмічено, що при однакових схемах інсулінотерапії, на ранніх етапах корекції СЦД, у групі, де вводився адеметіонін середній рівень глікемії був дещо нижчим.

Перспективи подальших розробок

Вивчення особливостей введення адеметіоніну також на пізніх етапах експерименту (через

42, 56, 70 діб) дозволить скласти повноцінну схему гепатопротекції при СЦД у лабораторних щурів.

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 «Вікові особливості патоморфогенезу деяких органів нейроендокринної, серцево-судинної, травної та дихальної систем при цукровому діабеті».

Літературні джерела References

1. Abraham D, author. Updated Diabetes Eradication book. 10th Edition. UK: Independently Published; 2021. 72 p.

2. Tkachuk OV, Tkachuk SS, Povar MA, Boshtan SV, Sorokhan VD. [Pathogenesis of the morphofunctional state of the liver in type 1 diabetes mellitus]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*. 2020;19(2(72)):98-101. Ukrainian.

3. Skrypnyk NV. [Pathogenetic justification of hepatoprotective therapy in patients with diabetes]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2014;6(62):85-90. Ukrainian.

4. Fediv OI, Marchuk YuF, Voloshyna LO. [Peculiarities of lesions of the hepatobiliary system

in patients with type II diabetes]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2008;12(4):126-130. Ukrainian.

5. Anstee QA, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *Journal of Hepatology*. 2012;57(5):1097-1109.

6. Levytskyi VA, Zhurakivska OIa, Miskiv VA, Zaiats LM, Petriv RB, Yakymiv YuM, Hnatiuk RZ, inventors; Levytskyi VA, Zhurakivska OIa, Miskiv VA, Zaiats LM, Petriv RB, Yakymiv YuM, Hnatiuk RZ, assignee. The method of modeling diabetes type 1 in animals of different ages. Ukrainian patent UA 201101566. 2011 Sep 26. Ukrainian.

Грицишин Л.М., Попович Ю.І. Основні аспекти введення адеметіоніну на ранніх етапах експерименту при корекції стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету з характеристикою наявності та топографії ліпідних включень у печінці.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Основою морфологічних змін печінки при ЦД є накопичення жирових включень з наступним розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки, яка веде до інсулінорезистентності. Ланцюг негативних взаємообумовлених процесів можна усунути застосуванням гепатопротекторної терапії. Адеметіонін (Гептрал) – дієвий при таких змінах. **Мета:** встановити основні аспекти введення адеметіоніну через 14 та 28 діб експерименту з оцінкою наявності, можливої динаміки та топографії жирових включень у печінці щурів при стрептозотоциновому цукровому діабеті та його корекції. **Методи.** Досліджено 40 статевозрілих щурів-самців, які поділені на 3 групи: I - 4 інтактні; II – включає 3 експериментальні підгрупи по 10 щурів, яким змодельований стрептозотоциновий діабет: 2А – без лікування; 2В – з 14 дня інсулінокорекція; 2С - з 14 дня корекція інсуліном та адеметіоніном; III – 6 контроль. Діабет змодельований стрептозотоцином («Sigma», США). **Результати.** У групі 2А через 14 діб з'являються дифузні дрібновакуольні ліпідні включення. Топографічно: їх найбільше у zona intermedia (II) та peripherica (I). Практично вільною є zona centralis (III). Через 28 діб в зрізах печінки підгрупи 2А відзначається значне збільшення кількості жирових крапель. Наявні масові дрібно- та середньокаліберні включення, подекуди зливного характеру в II та I зонах. Зона III містить дрібні та поодинокі середньокаліберні включення. Через 28 діб у печінці підгрупи 2В включень значно менше; поодинокі дрібнокрапельні, переважно – у зоні II. Через 28 діб в печінці щурів підгрупи 2С жирових включень практично немає. **Підсумок.** Оптимальна стартова доза адеметіоніну при корекції декомпенсованого діабету складає 4 мг/кг маси тіла на добу, не рекомендована – 12 мг/кг. Підтримуюча – 8 мг/кг, при яких рівень ліпідних включень у печінці відповідав нормі.

Ключові слова: печінка, стрептозотоциновий діабет, діабетична гепатопатія, експериментальне дослідження.

В.В. Жеребкін¹
Д.М. Шиян¹
І.В. Борзенкова²
П.В. Ткаченко²

¹ Приватний вищий навчальний заклад «Харківський міжнародний медичний університет»

² Комунальне неприбуткове підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» Харків, Україна

Надійшла: 11.09.2023

Прийнята: 04.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.40-44>

УДК:616-091.8

ДЕЯКІ АСПЕКТИ СПІВВІДНОШЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СУДИН СУГ- ЛОВОЇ КАПСУЛИ, СУБХОНДРАЛЬ- НОЇ КІСТКИ ТА СУГЛОВОГО ХРЯЩА ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮ- ВАННЯХ З УРАЖЕННЯМ НИЖНІХ КІН- ЦІВОК

Zherebkin V.V. , Shiyani D.N. , Borzenkova I.V. , Tkachenko P.V.  Some aspects of the correlation of morphological changes in the vessels of the articular capsule, subchondral bone and articular cartilage in cardiovascular diseases with damage to the lower extremities.

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. The exact pathogenetic mechanism (or mechanisms) of osteoarthritis is still unknown, despite current advances in diagnosis, which explains the preclinical and clinical failure of a number of potential disease-modifying pharmacological therapies. The need to increase the effectiveness of therapy for this common disease leads to further research into its pathogenesis. **Objective.** Determination of possible pathogenetic mechanisms of osteoarthritis by studying the relationship between vascular changes in the joint capsule and morphological changes in articular cartilage and subchondral bone. **Methods.** Histological studies of the articular tissues of 30 lower limbs amputated in persons with vascular diseases of the lower extremities without a clinical diagnosis of osteoarthritis were carried out. **Results.** Samples of the knee joint capsule revealed signs of arteriosclerosis with obliteration of up to 90 % of the vascular lumen and manifestations of venous thrombosis with revascularization of blood clots. At the same time, in the subchondral bone, phenomena of severe osteoporosis with sclerosis and fibrous restructuring of adipose tissue were detected, and in the articular cartilage - phenomena of dystrophy with delamination of the surface layer. **Conclusion.** Pathological changes in the vessels of the joint capsule and subchondral bone in the structure of cardiovascular diseases and the manifestations of dystrophic destruction of articular tissues caused by them can be considered as the leading pathogenetic mechanism of primary OA. **Further studies** of the correlation of morphological changes in articular tissues by comparing samples of different contingents of individuals are expedient.

Key words: osteoarthritis, cardiovascular diseases, lesions of the lower extremities, joint capsule vessels, subchondral bone, articular cartilage.

Citation:

Zherebkin VV, Shiyani DN, Borzenkova IV, Tkachenko PV. [Some aspects of the correlation of morphological changes in the vessels of the articular capsule, subchondral bone and articular cartilage in cardiovascular diseases with damage to the lower extremities]. Morphologia. 2023;17(3):40-4. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.40-44>

 Zherebkin V.V. 0000-0001-7025-9462;  Shiyani D.N. 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) має велике поширення, особливо, серед осіб похилого віку [1]. Морфологічно ОА характеризується як недостатність

органу суглоба, яка вражає всі тканини всередині та навколо суглоба, включаючи деградацію суглобового хряща, потовщення субхондральної кістки та утворення кист, утворення остеофітів,

різного ступеня синовіального запалення, дегенерацію зв'язок, гіпертрофію суглобової капсули, зміни в навколишньосуглобових м'язах, нервах, бурсі та локальних жирових подушечках, серед яких саме деградація хряща вважається центральною ознакою. Втім, точний патогенетичний механізм (або механізми) остеоартрозу досі невідомий, незважаючи на сучасні досягнення в діагностиці, що пояснює доклінічну та клінічну неефективність низки потенційних фармакологічних терапій, що модифікують захворювання. Перспективи подальших досліджень патогенезу ОА для визначення шляхів фармакологічного впливу зазвичай пов'язують зі створенням релевантних тваринних моделей, в центрі уваги яких залишаються процеси ремоделювання суглобового хрящу [2].

Проте, наявні дані на користь гіпотези, що притаманний ОА дисбаланс процесів ремоделювання безсудинного суглобового хрящу є вторинним по відношенню до порушень кровообігу в капсулі суглобу та субхондральній кістці в структурі загальних серцево-судинних захворювань та, відповідно, до розвитку ішемічних змін в них [3]. Крім того, масштабними епідеміологічними дослідженнями визначений зв'язок між ОА та серцево-судинними захворюваннями, такими як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, порушення мозкового кровообігу, судинні захворювання та цукровий діабет [4]. Визначення впливу судинних змін та ішемічних порушень при серцево-судинних захворюваннях на розвиток типових для ОА морфологічних змін сприяло встановленню патогенетичних механізмів захворювання та розробці підходів до його попередження та лікування.

Мета

Визначення можливих патогенетичних механізмів остеоартрозу шляхом дослідження зв'язку судинних змін капсули суглоба із морфологічними змінами суглобового хряща та субхондральної кістки. Для досягнення цієї мети потрібні морфологічні дослідження суглобових тканин на ранніх доклінічних стадіях морфогенезу ОА у пацієнтів із тяжкими серцево-судинними захворюваннями.

Матеріали та методи

Проведений зовнішній огляд колінних суглобів, макроскопічна оцінка синовіальної оболонки та суглобових поверхонь, а також мікроскопічні дослідження суглобових тканин 30 нижніх кінцівок ампутованих у осіб із судинними захворюваннями (облітеруючий атеросклероз, діабетична ангіопатія судин нижніх кінцівок) без клінічного діагнозу ОА.

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-еозин.

Гістологічне дослідження проводилося на стандартному світлопольному мікроскопі Carl Zeiss Primo Star при збільшенні x 100 (окуляр x 10, лінза x 10), мікрофотоzйомка проводилася за допомогою фотоапарату Canon PowerShot A640 з адаптером Soligor Adapter Tube for Canon A610/A620 52 mm Tele. В гістологічних препаратах оцінювалась будова артерій та вен капсули суглобу, суглобового хрящу та субхондральної кістки за стандартними методиками [5 - 7].

Результати та їх обговорення

При зовнішньому огляді колінних суглобів та макроскопічній оцінці суглобових поверхонь та синовіальної оболонки патологічні зміни в усіх зразках відсутні.

При мікроскопічному дослідженні капсули колінного суглобу виявлені явища артеріосклерозу з облітерацією до 90 % просвіту артерій, артеріосклероз та венозний тромбоз з реваскуляризацією тромбів (рис. 1-3).

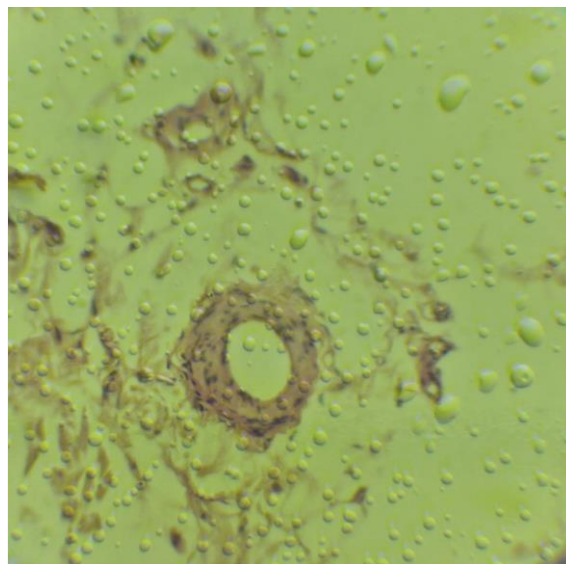


Рис. 1. Артеріосклероз в капсулі суглоба з частковою облітерацією, артеріосклероз. Гематоксилін-еозин. x120.

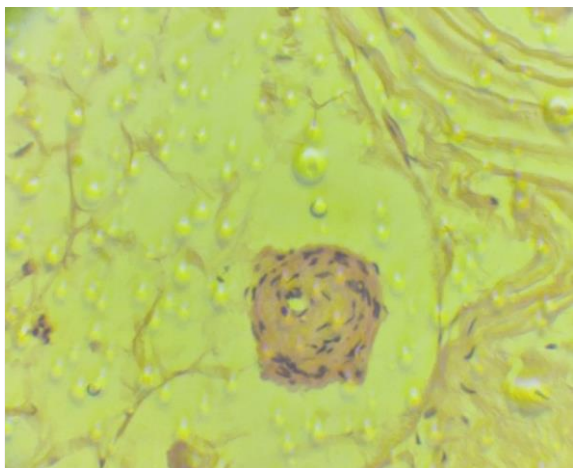


Рис. 2. Артеріосклероз в капсулі суглоба з майже повною облітерацією. Гематоксилін-еозин. $\times 120$.

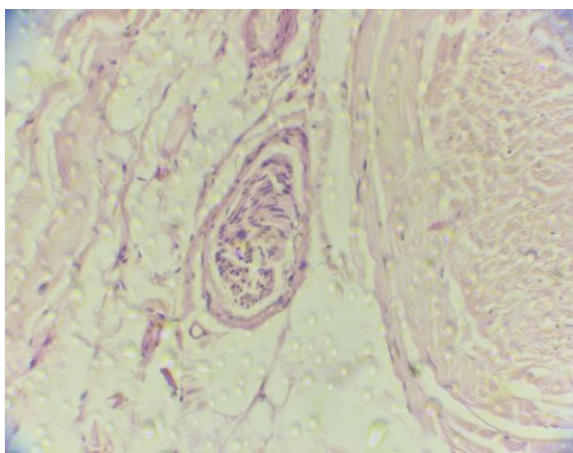


Рис. 3. Венозний тромбоз з реваскуляризацією в капсулі суглоба. Гематоксилін-еозин. $\times 300$.

При мікроскопічному дослідженні зразків субхондральної кістки виявлені явища вираженого субхондрального остеопорозу в поєднанні із склерозом та фіброзом кістковомозкового простору (рис. 4-5).

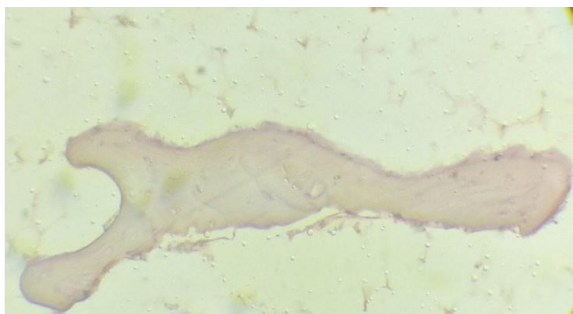


Рис. 4. Тяжкий субхондральний остеопороз - одинична кісткова балка серед склерозованого кісткового мозку. Гематоксилін-еозин. $\times 120$.

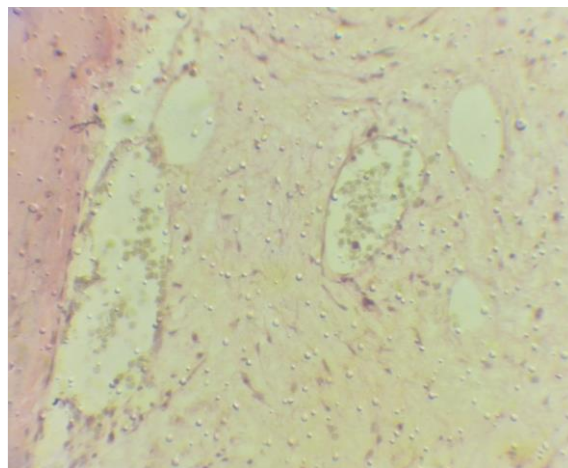


Рис. 5. Тяжкий субхондральний остеопороз з фіброзом кістковомозкового простору. Гематоксилін-еозин. $\times 300$.

При мікроскопічному дослідженні суглобового хрящу виявлені його суттєві дистрофічні зміни із розшаруванням (рис. 6).

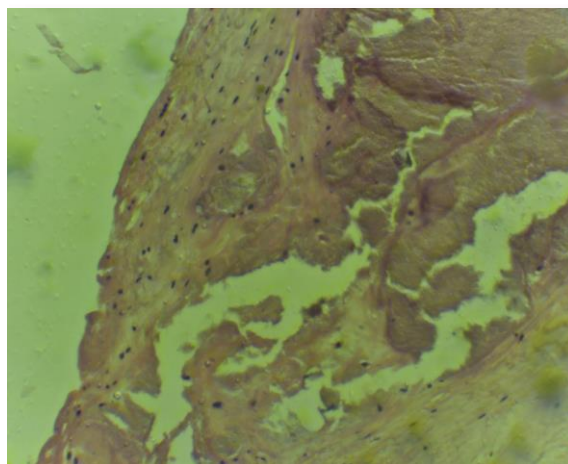


Рис. 6. Розшарування та дистрофічні зміни суглобового хрящу. Гематоксилін-еозин. $\times 120$.

Серед досліджуваних зразків не було жодного, в якому зміни в суглобовому хрящі відзначались при інтактних судинах капсули суглоба та інтактній субхондральній кістці.

Субхондральний склероз та кистовидна перестройка епіфізів відносяться до типових змін на просунутих стадіях ОА, що, зазвичай, пояснюється реакцією субхондральної кістки на руйнування суглобового хряща і оголення суглобових поверхонь, так само, як і запальні процеси с синовіальної оболонки традиційно розглядаються як реакція на подразнення продуктами деградації суглобового хряща. Втім, як показує дане дослідження, зміни в капсулі суглоба та субхондральній кістці більш тяжкі, ніж в суглобовому хрящі, що можна пояснити тим, що вони почи-

наються раніше, ніж руйнування хряща.

ОА тривалий час розглядався як прояв передчасного зношення суглобів внаслідок функціонального перевантаження та дії несприятливих факторів зовнішнього середовища. Така ситуація має місце при розвитку посттравматичного, диспластичного ОА, вторинного ОА при певних порушеннях обміну речовин (охроноз, амілоїдоз), що супроводжується відкладенням в суглобових тканинах продуктів патологічного метаболізму, вторинного ОА пов'язаного з певними видами професійної та спортивної діяльності. Але функціональне навантаження саме по собі не пояснює розвиток первинного ОА в інтактних суглобах

З огляду на відомі морфологічні характеристики ОА виявлені в суглобових тканинах патологічні зміни можна розглядати як його ранню доклінічну стадію. Вочевидь, що зміни субхондральної кістки та суглобового хряща є проявами дистрофічної деструкції.

Можна припустити, що серцево-судинні захворювання з тяжкими порушеннями кровообігу в судинах нижніх кінцівок супроводжуються також ураженням судин капсули суглоба та

субхондральної кістки, що викликає вторинні ішемічні зміни в цих структурах. В свою чергу, порушення трофіки капсули суглобу та субхондральної кістки призводить до порушення процесів ремоделювання суглобового хрящу, який не маючи власних судин харчується за рахунок синовії та субхондральної кістки, що мікроскопічно проявляється у вигляді його дистрофії та розшарування.

Підсумок

Патологічні зміни судин капсули суглоба та субхондральної кістки в структурі серцево-судинних захворювань та зумовлені ними прояви дистрофічної деструкції суглобових тканин можна розглядати як провідний патогенетичний механізм первинного ОА.

Перспективи подальших розробок

Доцільні подальші дослідження співвідношення морфологічних змін суглобових тканин шляхом співставлення зразків 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):3334.
2. Yuchen He, Zhong Li, Peter G Alexander, Brian D Ocasio-Nieves, Lauren Yocum, Hang Lin, Rocky S Tuan. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology*. 2020;9(8):194. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology9080194>
3. Zhrebkin VV, Shiyan DN, Borzenkova IV, Tkachenko PV. [Features of morphological changes in articular tissues in vascular diseases of the lower extremities]. *Morphologia*. 2021;15(3):84-88.

Ukrainian. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.3.84-88>

4. Watt FE, Wise EM. Osteoarthritis and associated comorbidities: new answers and more questions. *Rheumatology*. 2021;60(9):3966–3968.
5. 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.
6. Collan Y. General principles of grading lesions in diagnostic histopathology. *Pathol Res Pract*. 1989;185:544–547.
7. 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. Деякі аспекти співвідношення морфологічних змін судин суглобової капсули, субхондральної кістки та суглобового хряща при серцево-судинних захворюваннях з ураженням нижніх кінцівок.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Точний патогенетичний механізм (або механізми) остеоартрозу досі невідомий, незважаючи на сучасні досягнення в діагностиці, що пояснює доклінічну та клінічну неефективність низки потенційних фармакологічних терапій, що модифікують захворювання. Потреба в підвищенні ефективності терапії цього поширеного захворювання зумовлює подальші дослідження його патогенезу. **Мета.** Визначення можливих патогенетичних механізмів остеоартрозу шляхом дослідження зв'язку судинних змін капсули суглоба із морфологічними змінами суглобового хряща та субхондральної кістки. **Методи.** Проведені гістологічні дослідження суглобових тканин 30 нижніх кінцівок ампутованих у осіб із судинними захворюваннями нижніх кінцівок без клінічного діагнозу остеоартрозу. **Результати.** В зразках капсули колінного суглобу виявлені ознаки артеріосклерозу з облітерацією до 90 % просвіту

судин та прояви венозного тромбозу з явищами ревазуляризації тромбів. При цьому в субхондральній кістці виявлені явища з тяжкого остеопорозу із склерозом та фіброзною перебудовою жирової тканини, а в суглобовому хрящі – явища дистрофії із розволокненням поверхневого шару. **Підсумок.** Патологічні зміни судин капсули суглоба та субхондральної кістки в структурі серцево-судинних захворювань та зумовлені ними прояви дистрофічної деструкції суглобових тканин можна розглядати як провідний патогенетичний механізм первинного ОА. **Перспективи подальших розробок.** Доцільні подальші дослідження співвідношення морфологічних змін суглобових тканин шляхом співставлення зразків різних контингентів осіб.

Ключові слова: остеоартроз, серцево-судинні захворювання, ураження нижніх кінцівок, судини капсули суглоба, субхондральна кістка, суглобовий хрящ.

I.V. Kitova
V.V. Kosharny
L.V. Abdul-Ogly
G.O. Kozlovskaya
O.M. Demchenko

Dnipro State Medical
University
Dnipro, Ukraine

Надійшла: 22.08.2023

Прийнята: 15.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.45-51>

UDC: 616-001.18:616.12-008.6:576.31:616-091-092.9

DYNAMICS OF IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES IN THE LUMBAR SPINAL CORD UNDER THE CONDITIONS OF IMPACT- WAVE INFLUENCE

Kitova I.V., Kosharny V.V. , Abdul-Ogly L.V. , Kozlovskaya G.O. , Demchenko O.M.  Dynamics of immunohistochemical changes in the lumbar spinal cord under the conditions of impact-wave influence.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. In connection with the current realities in Ukraine, combat surgical trauma became one of the most urgent problems of 2014 and increased many times. Injuries of the spine and spinal cord in the general structure of combat surgical trauma do not exceed 2%, but are accompanied by high mortality (from 19.1 to 52.9%) and permanent loss of working capacity in most cases of injuries. **The purpose** of our scientific work was to investigate the dynamics of microscopic changes that occur in the lumbar spinal cord during shock wave exposure using immunohistological research methods. **Results.** At the microscopic level, after exposure to a shock wave for 7 days, an increase in the size of neurons and interstitial space was found, which indicated the effects of the shock wave, which were more clearly accompanied by patency, hyperemia of vessels and swelling of their endothelium, which immunohistochemically confirmed more accumulation of the marker of endothelial NO-synthase in the first experimental group and a decrease in the accumulation of HIF-1 α , a hypoxia marker, in this experimental group, but an increase in the eNos marker in this group compared to the second and third groups, due to the activation of adaptive processes of the microcirculatory bed and the cell energy supply apparatus that occur in neurocytes after the action of the shock wave after 14 days. **Conclusion.** Thus, the impact of the shock wave has more morphological vascular ulcerative consequences in the acute and early periods, which have a slow but reversible nature of manifestations on the structural elements of the nervous tissue of the spinal cord, but in the late period, as a result of clearly hypoxic processes, these consequences have a more destructively progressive nature, which confirmed at the microscopic level the expression of HIF-1 α - a marker of hypoxia in the third experimental group.

Key words: spinal cord, lumbar spinal cord, immunohistochemistry, neurocyte, spinal node, neuroglia, barotrauma, blast injury.

Citation:

Kitova IV, Kosharny VV, Abdul-Ogly LV, Kozlovskaya GO, Demchenko OM. Dynamics of immunohistochemical changes in the lumbar spinal cord under the conditions of impact-wave influence. Morphologia. 2023;17(3):45-51.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.45-51>

 Kosharny V.V. 0000-0002-7815-3950

Abdul-Ogly L.V. 0000-0002-6942-2397

Kozlovskaya G.O. 0000-0003-4422-704X

Demchenko O.M. 0000-0002-9065-0538

✉ kosha.v@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Introduction

Due to the current realities in Ukraine, combat surgical trauma has become one of the most pressing problems in 2014 and has increased in relevance many times over. Injuries to the spine and spinal cord in the overall structure of combat surgical trauma do not exceed 2% but are accompanied by

high mortality (from 19.1 to 52.9%) and permanent disability in most cases of injury [1,2]. The main cause of most deaths is the severity of the injuries [3]. Up to 25% of fatal complications occur immediately after the injury, and more than a third of victims with spinal cord injuries die before admission to the clinic, but those who are hospitalised account

for 2-3% of all patients admitted to neurosurgical departments. In 40-60% of patients with spinal cord injury, there are injuries to other organs and tissues and, in general, damage to the musculoskeletal system [4,5]. However, closed blast-induced traumatic injuries of other internal organs are difficult to diagnose at the stages of the diagnostic process [6,7]. Delayed detection of explosion-induced spinal cord injury, accompanied by ruptures of neurovascular bundles, spinal cord membranes and damage to internal organs, such as the intestines, leads to severe consequences, namely peritonitis, intra-abdominal bleeding, as a result of traumatic perforations and ruptures of intracranial vessels [8,13]. This is especially true of low-intensity explosions when a person does not pay attention to it and does not seek medical attention or does not have the opportunity to do so [9]. Various diagnostic algorithms are used to recognise spinal cord injuries using ultrasound, X-ray tomography and magnetic resonance therapy, as well as special medical equipment (diagnostic laparoscopy). However, this list, in the absence of a pathomorphological picture, does not allow the detection of spinal cord injuries that form at the ultra-, cellular and tissue levels. In recent years, various immune markers of pathological processes have been actively introduced into the diagnostic programme [14]. Therefore, there is a need for an in-depth study of spinal cord injury, its possible complications, as well as the impact of the shock wave and the adaptive mechanisms of the nervous system under such conditions at the cellular level [10]. However, it should be remembered that the morphological substrate of the injury is not only the spine, but also the spinal cord, its membranes and roots. A similar analogy for traumatic brain injury (TBI) would look like a fracture of the skull bones complicated by brain damage [11]. But, given the terminology and rules for formulating a diagnosis, this approach is not entirely correct. Reducing mortality and complications in victims of shock wave exposure largely depends on timely diagnosis of injuries and skilled actions of medical personnel at the pre-hospital and early hospital stages [12]. Experimental models, combined with clinical and morphological studies, allow us to assess the adaptive capabilities of the spinal cord and the neurotrophic and neuroprotective effects of the nervous system after spinal cord injury. These data may provide important perspectives for the treatment of patients not only with spinal cord injuries but also with neurological diseases, including post-traumatic diseases, in the mechanism of development in which neuroglia cells are involved [15].

The objective

To establish the dynamics of microscopic changes in the lumbar spinal cord under conditions of shock wave exposure using immunohistological methods of research.

Material and methods

The study involved 111 white outbred mature rats weighing 180-200 g. During the entire period of preparation for the experiment and its conduct, the rats were kept in the vivarium of Dnipro State Medical University, at a temperature of 20-25 °C, a humidity of at least 50%, in a well-ventilated room and day/night light, in standard plastic cages with no more than five individuals in each with a standard diet: the daily requirement of an adult animal is on average 30-32 g (25 g of sour cream feed, 5-7 g of vegetables). All rats involved in the experiment were healthy and active. The experimental animals were divided into 4 groups of 30 animals each in three experimental groups, which accounted for 21.0%, and 21 animals in the control group. Rats in the control group were put under thiopental anaesthesia and fixed. The experimental group consisted of rats that underwent modelling of spinal cord barotrauma under thiopental anaesthesia (patent Pat. 146858 Ukraine, IPC G09B23/28). The rats were subjected to shockwave exposure to the lumbar spinal cord and were divided into 3 experimental groups and a control group, which were withdrawn from the experiment in the first two hours, 7 and 14 days after receiving spinal barotrauma. The experiment was performed by the rules for experimental animals, in compliance with the principles of humanity outlined in the European Community Directives and the Helsinki Declaration. After withdrawal from the experiment, pathological, immunohistochemical and morphometric studies of the rat spinal cord were performed. The expression of the hypoxia marker HIF-1 α and endothelial dysfunction eNos was studied. Immunohistochemical studies were performed to determine the modification of individual receptors of structural components of the rat spinal cord wall to detect endothelial dysfunction antigen with a specific marker (eNOS) and hypoxia antigen (HIF, with specific markers (HIF - hypoxia-inducible factor) HIF-1 α after exposure to spinal barotrauma in the acute, early and late periods, with the aim of possible regulation of adaptive processes, which provides new opportunities to correct and help the possible reparative process after spinal cord injury.

Results

In our experiment, we studied macroscopic and microscopic changes after exposure to a shock wave after 2 hours, 7 days, and 14 days. Compared to the phases that were identified earlier, it can be understood that the period of exposure, after which we conducted the morphological study, does not reach the chronic phase. However, the changes we observed in the acute and partially subacute phases, in which macroscopic and microscopic damage to the structures of the nervous system occurs, are more clearly indicated. This is a direct result of the trauma, which is very aggressive, especially in the first hours and the first week after the impact, characterised by a clear localisation of the focus, limited to the area of the shock wave. However, it should be

noted and understood that macroscopic and microscopic changes are morphologically different in different periods of exposure after barotrauma. Thus, microscopically, in the acute period of spinal cord injury, two hours later, pronounced edema, vascular fullness and intracerebral haemorrhage were noted, partially with rupture of small vessels, but with clear localisation. However, seven days later, external signs of edema were present, but practically invisible, they were less localised and more widespread over the area of the lesion. There was compression and haemorrhage at the site of injury in the lumbar spinal cord, which decreased and was practically not noticeable after fourteen days after exposure. Microscopically, grey matter contains: neuronal bodies, neuroglia and myelin-free nerve fibres, while white matter contains most myelin fibres, a small number of myelin fibres and neuroglia. Functionally, the nervous system's divisions form nerve centres of the nuclear type, which are accumulations of neuronal bodies around which white matter is located to control individual functions. But in the first two hours after exposure to barotrauma, microscopically, the

injuries were the most severe with damage to structural elements. In particular, it was with the rupture of small vessels and capillaries, especially in the grey matter of the lumbar spinal cord, where there are many capillaries. This was followed by haemorrhages, which was confirmed by the expression of markers of vascular dysfunction - endothelial NO synthase, which accumulated more in the nervous tissue of the spinal cord in the acute period, in the first experimental group, but more localised (Fig. 1). The expression of eNos in the cells of the lumbar spinal cord is detected in the early stages after exposure to shock wave action; during this period, it is most active and is one of the main local vasodilators. NO synthase is involved in the synthesis of NO by the endothelium and regulates vascular tone, blood pressure and blood flow. During the immunohistochemical study, a positive reaction with antibodies was detected in the endothelial lining of the vessels of the haemo microcirculatory system, especially capillaries, which ensures the maintenance of low vascular resistance.

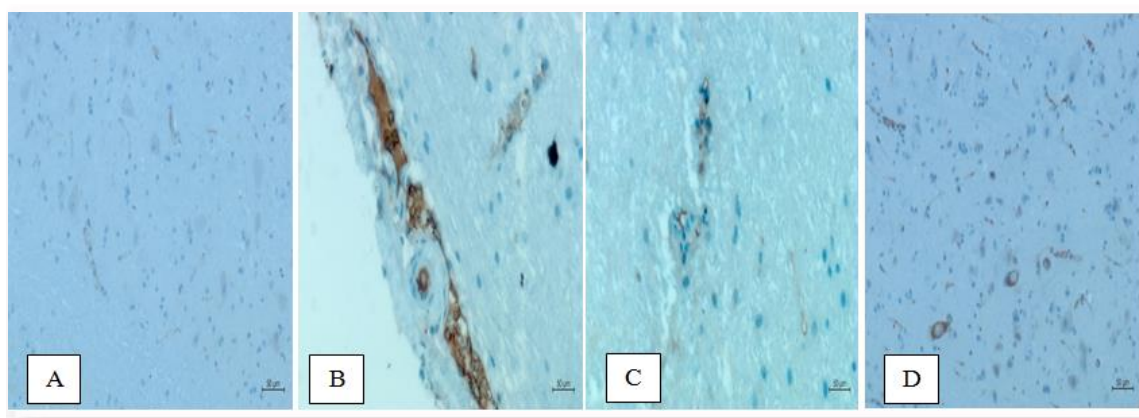


Fig. 1. Spinal cord with expression of e-Nos (endothelial dysfunction) marker. H&E staining. $\times 200$. A - control group, B - acute period, C - 7 days after shock wave exposure, D - 14 days after shock wave exposure.

In the second experimental group, after seven days of exposure to barotrauma, histological findings revealed an effect directly on the vascular endothelium with perivascular edema, accompanied by erythrocyte leakage into the tissue and local cessation of flow in the microcirculatory bed, mainly in capillaries, postcapillaries and venules. However, this was accompanied by an inflammatory process, and thus, additionally, an increase in the size and number of neurons with degenerative changes, more saturated transparent nuclei, and cytoplasmic vacuolation was observed, indicating the effects of the shock wave, which are more widespread. Because of this, the accumulation of the hypoxia marker HIF-1 α increased in the second and even more in the third experimental group, due to the progression and sharp increase in destructive and necrotic processes and, as a result, hypoxic processes, which was confirmed by the expression of the hypoxia marker HIF-

1 α (Fig. 2 - A, B, C).

On the contrary, in the second experimental group, after seven days of exposure to barotrauma, it can be said that there was no more quantitative accumulation of endothelial NO-synthase, but the expression was more sparse, indicating a decrease in vascular disorders during this period. In the third experimental group, after exposure to the shock wave fourteen days later, a sharp decrease in the accumulation of endothelial NO-synthase was observed due to the disappearance or sharp reduction of vascular disorders (Fig. 3 - A, B, C).

Thus, the impact of a shock wave in the first two hours after barotrauma primarily causes severe disorders of the hemocirculatory system, which was confirmed by the expression of the e-Nos marker, but it should be noted that these changes have a slow but reversible effect on the structural elements of the nervous tissue of the spinal cord. However, on the

contrary, in the later period, after exposure to barotrauma on the lumbar spinal cord, due to progressive, destructive-necrotic, partially irreversible processes, hypoxic-traumatic effects are more ulcerative, which is characterised by a significant progressive accumulation of the hypoxia marker HIF-1a after 14 days of shock wave exposure (Fig. 4 - A, B, C). In our study, we analysed the accumulation of markers of endothelial dysfunction and hypoxia in the spinal nodes of rats with a well-developed con-

nective tissue stroma after 2 hours, 7 and 14 days after shock wave exposure. However, first of all, the structure of neurocytes in the spinal node was analysed histologically. Thus, neurocyte perikaryons, most of which are rounded, have different sizes and are divided into small, medium and large. It should be noted that their main accumulation is located along the connective tissue and capsule, where they are arranged in groups, but there are also single locations of nerve cells (Fig. 5 - A, B).

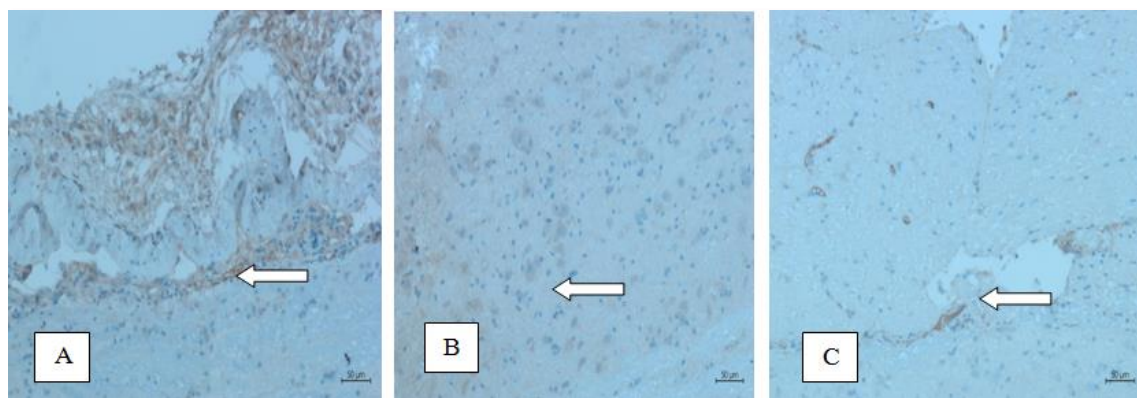


Fig. 2. Spinal cord with expression of HIF-1a marker (hypoxia). H&E staining. ×200. A - acute period, B - 7 days after shock wave exposure, C - 14 days after shock wave exposure. Arrows indicate neurocytes.

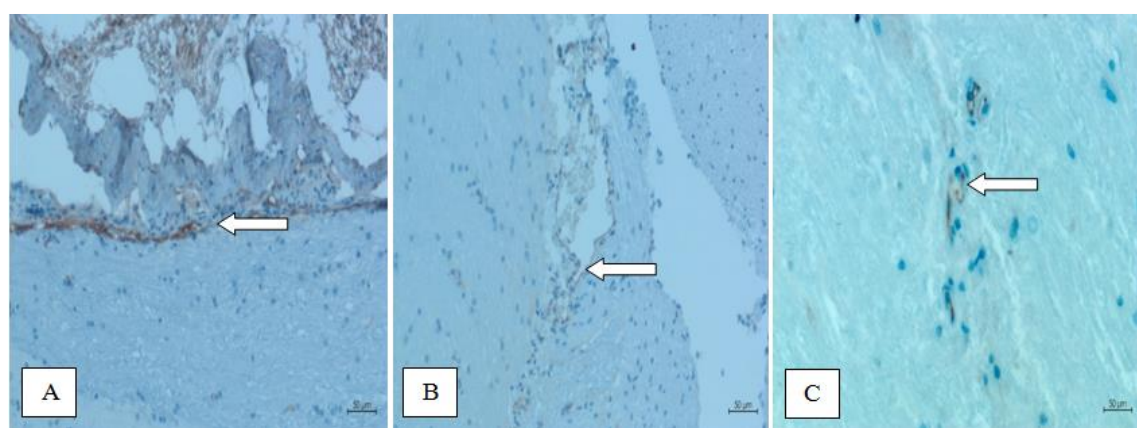


Fig. 3. Spinal cord with expression of e-Nos (endothelial dysfunction) marker. Arrows indicate the highest accumulation of the marker. ×200. A - acute period, B - 7 days after shock wave exposure, C - 14 days after shock wave exposure.

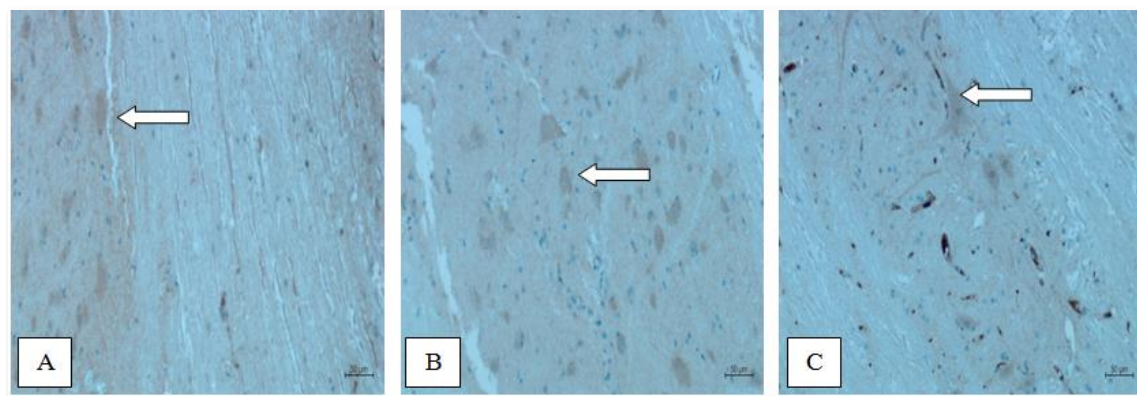


Fig. 4. Spinal cord wall marker HIF-1a (hypoxia). H&E staining. ×200. A - acute period, B - 7 days after shock wave exposure, C - 14 days after shock wave exposure. Arrows indicate neurocytes.

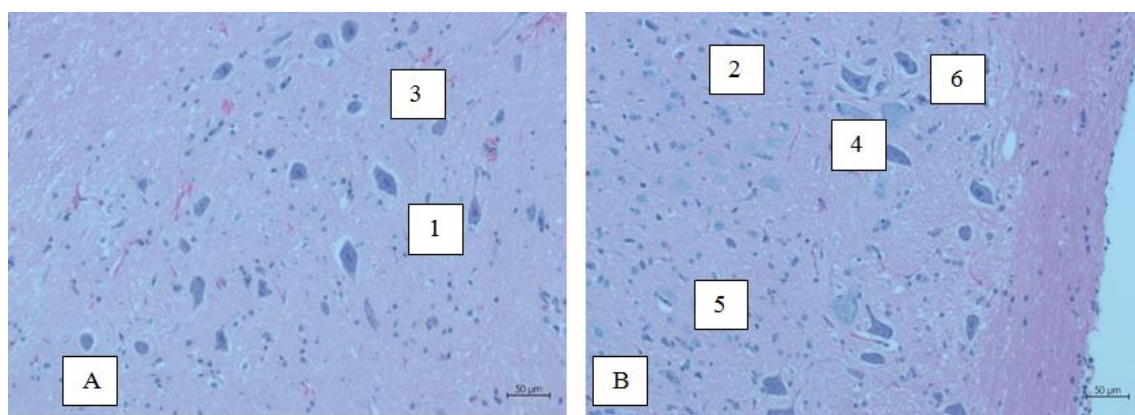


Fig. 5. Chromatophilic substance in neurocytes of the spinal cord. H&E staining. $\times 400$. 1 - perikaryon, 2 - dendrites, 3 - axon, 4 - neurocyte nucleus, 5 - chromatophilic substance, 6 - gliocyte nuclei.

Further, they are visualised and the processes, especially the dendrites, are very clearly distinguished, with the nucleus and nucleoli located away from the centre. The rounded nucleus of the cell appears light, and the nucleus is brightly coloured.

The cytoplasm has a blue tint, and the Golgi apparatus is clearly visible around the nucleus. In nerve cells, it forms a basket covering the entire nucleus (Fig. 6 - A, B).

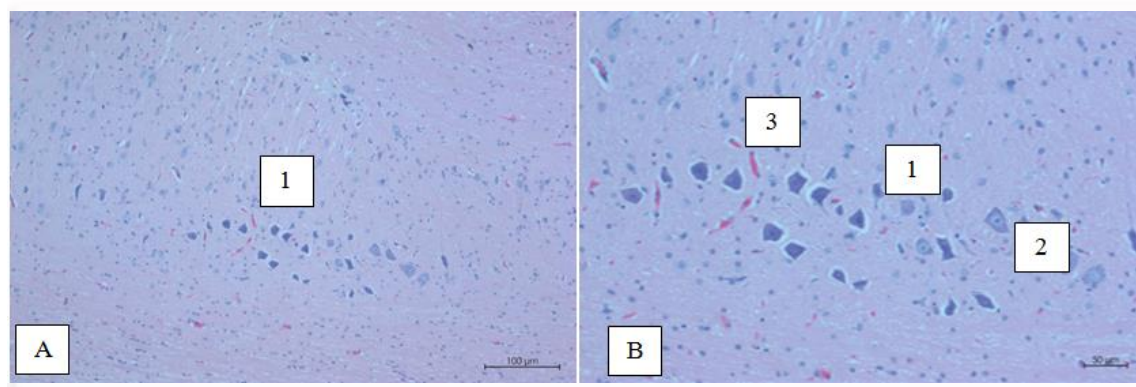


Fig. 6. Microscopic structure of the rat spinal node: 1 - neurocytes; 2 - neurocyte nucleus and nucleolus; 3 - neuroglial cells. The lamellar Golgi complex in neurocytes of the spinal ganglion is indicated by an arrow. Hematoxylin and eosin staining, A - $\times 4$; H&E - $\times 10$, B - magnified Fig. 6 A, $\times 40$.

In the cytoplasm of the nerve cell body and dendrites, the chromatophilic substance is evenly distributed in the form of grains or lumps, which are stained basophilic. Small blue neuroglia nuclei are observed between the nerve cells, but there is no granularity in the axon and axonal tubercle (Fig. 7).

Conclusion

Thus, using immunohistochemical methods of studying the lumbar spinal cord, we found minimal expression of endothelial NO synthase in the third group, in the late period after 14 days of shock wave exposure. The obtained results indicate a decrease in the processes of endothelial dysfunction in the late period, which progress in the first two hours after exposure when they are more localised. On the contrary, the greatest increase in the expression of the hypoxia marker HIF-1 α in the third group compared to the second and first groups indicates a deeper hypoxic damage in the late period. In addition, hypoxia

has a vasoconstrictor effect, which can cause complications. These changes indicate dysfunction and imbalance between vasodilator and vasoconstrictor mechanisms, with an increase in vasoconstrictor effects. In particular, there is a violation of tissue antioxidant mechanisms. Increased expression of (HIF-1 α) indicates hypoxia, which can lead to vascular dysfunction in the future. In general, we studied and analysed the accumulation of markers of general pathology. This made it possible to establish the main mechanisms of delayed effects of shock wave exposure and their prediction.

At the microscopic level, after exposure to the shock wave for 7 days, an increase in the size of neurons and interstitial space was detected, which indicated the effects of the shock wave. They were clearly accompanied by pastiness, hyperaemia of the vessels and edema of their endothelium, which was immunohistochemically confirmed by a greater ac-

accumulation of the endothelial NO synthase marker in the first experimental group and a decrease in the accumulation of HIF-1 α , a marker of hypoxia in this

experimental group, but an increase in the eNos marker in this group compared to the second and third groups.

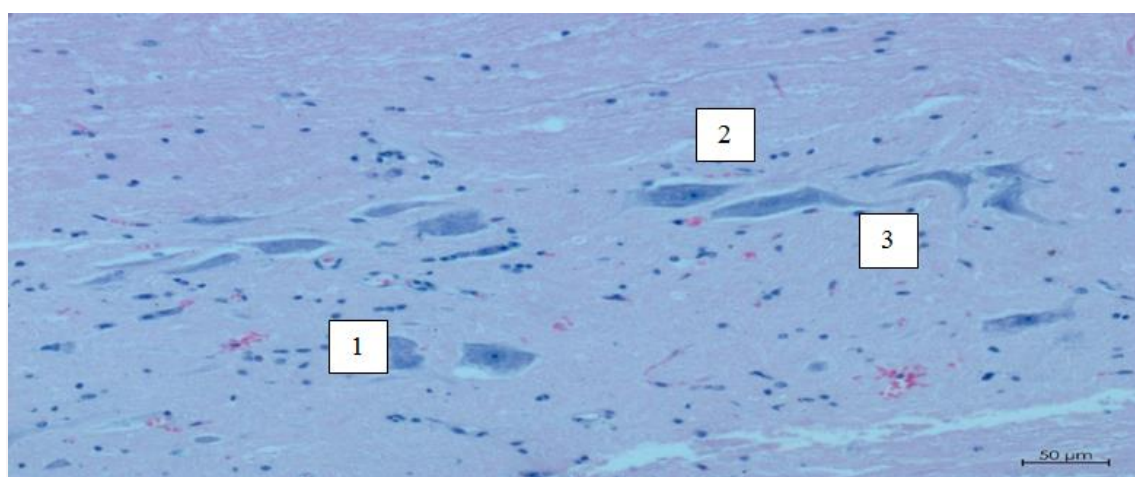


Fig. 7. Microscopic structure of the rat spinal node. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$. 1 - neurocytes; 2 - neurocyte nucleus and nucleolus; 3 - neuroglial cells. The arrow indicates neurocytes.

This was due to the activation of adaptive processes of the microcirculatory bed and the cellular energy supply apparatus that occur in neurocytes after exposure to a shock wave for 14 days. Thus, the impact of a shock wave has more morphological vascular ulcerative effects in the acute and early periods, which have a slow but reversible effect on the structural elements of the nervous tissue of the spinal cord. However, in the late period, due to distinctly hypoxic processes, these effects are more destructively progressive, which was confirmed at the microscopic level by the expression of HIF-1 α , a marker of hypoxia in the third experimental group.

Prospects for further research

It is planned to investigate morphometric changes in the spinal cord under conditions of barotrauma at the early and late stages of exposure.

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.

Sources of funding

The research was conducted within the framework of the scientific topic "Morphological and functional state of organs and tissues under the influence of external and internal factors" (State Registration Number 0120U105219).

References

1. Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, Wilson J, Kwon B, Harrop J, Choi D, Fehlings MG. Traumatic Spinal Cord Injury - Repair and Regeneration. *Neurosurgery*. 2017;80(3):9-22. doi: 10.1093/neuros/nyw080. PMID: 28350947.
2. Chay W, Kirshblum S. Predicting Outcomes After Spinal Cord Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020;31(3):331-343. doi: 10.1016/j.pmr.2020.03.003. Epub 2020 May 26. PMID: 32624098.
3. Gregory TM, Bihel T, Guigui P, Pierrart J, Bouyer B, Magrino B, Delgrande D, Lafosse T, Al Khaili J, Baldacci A, Lonjon G, Moreau S, Lantieri L, Alsac JM, Dufourcq JB, Mantz J, Juvin P, Halimi P, Douard R, Mir O, Masmajeun E. Terrorist attacks in Paris: Surgical trauma experience in a referral center. *Injury*. 2016;47(10):2122-2126. doi: 10.1016/j.injury.2016.08.014. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27578051.
4. Guy RJ, Watkins PE. Regarding a rodent model of primary blast limb trauma. *Injury*. 2016;47(6):1357. doi: 10.1016/j.injury.2016.03.036. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27087280.
5. Kjell J, Olson L. Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies. *Dis Model Mech*. 2016;9(10):1125-1137. doi: 10.1242/dmm.025833. PMID: 27736748; PMCID: PMC5087825.
6. Kosharniy A. [Small intestine condition in barotram]. *Norwegian journal of development of the international science*. 2021;(54):41-44. Ukrainian.
7. Kozlov SV, Kosharniy AV, Kosharniy VV, Abdul-Ogly LV. [Ultrastructural analysis of the mucous and submucosal layers of the small intestine of rats after abdominal barotrauma]. *Modern engineering and innovative technologies*. 2021;16(5):18-22. Ukrainian.
8. Larkins KM, Campbell NA, Campbell IA.

Primary abdominal Tyre blast injury: A rare case of intra-abdominal trauma. *Trauma Case Rep.* 2023;45:100807. PMID: 31872031; PMCID: PMC6909192.

9. Nguyen TT, Pearce AP, Carpanen D, Sory D, Grigoriadis G, Newell N, Clasper J, Bull A, Proud WG, Masouros SD. Experimental platforms to study blast injury. *J R Army Med Corps.* 2019;165(1):33-37. doi: 10.1136/jramc-2018-000966. Epub 2018 May 24. PMID: 29794172; PMCID: PMC6581094.

10. Oyinbo CA. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: a nugget of this multiply cascade. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2011;71(2):281-299. PMID: 21731081.

11. Polishchuk NE, Danchin AA, Goncharuk ON. [Treatment strategy for victims of combat traumatic brain injury]. *Ukraïns'kiy neyrokhirurgichniy zhurnal.* 2016;(1):31-39. Ukrainian.

12. Tahtabasi M, Er S, Karasu R, Ucaroglu

ER. Bomb blast: imaging findings, treatment and clinical course of extremity traumas. *BMC Emerg Med.* 2021;21(1):28. doi: 10.1186/s12873-021-00421-7. PMID: 33676396; PMCID: PMC7937268.

13. Torba M, Gjata A, Rulli F, Kajo I, Ceka S, Mici A. Blunt abdominal trauma following gunshot wound Case report and literature review. *Ann Ital Chir.* 2018;7:2239253X1802830X. PMID: 29667607.

14. Zhetpisbayev BB, Kerimbayev TT, Aleynikov VG, Kozhakhmetova AO, Umbetaliyev SG, Useyeva MS. [Clinical and morphological assessment of regeneration of spinal cord injury in an experiment in rats]. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana.* 2018;2(51):37-42. Russian.

15. Zhetpisbayev BB, Kerimbayev TT, Aleynikov VG, Kozhakhmetova AO. [Pathomorphology of spinal cord injury regeneration in experiments in rats]. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana.* 2017;4(49):20-23. Russian.

Китова І.В., Кошарний В.В., Абдул-Огли Л.В., Козловська Г.О., Демченко О.М. Динаміка імуністохімічних змін поперекового відділу спинного мозку за умов ударно-хвильового впливу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. У зв'язку з нинішніми реаліями в Україні, бойова хірургічна травма стала однією з найактуальніших проблем 2014 року та зросла в рази. Поранення хребта і спинного мозку в загальній структурі бойової хірургічної травми не перевищують 2%, але супроводжуються високою летальністю (від 19,1 до 52,9%) і стійкою втратою працездатності в більшості випадків поранень. **Метою** нашої наукової роботи стало дослідити динаміку мікроскопічних змін, які відбуваються у поперековому відділі спинного мозку при ударно - хвильовому впливі за допомогою імуногістологічних методів дослідження. **Результати.** На мікроскопічному рівні після дії ударної хвилі з терміном впливу 7-ми діб було виявлено збільшення розмірів нейронів, інтерстиціального простору, що свідчило про наслідки впливу ударної хвилі, які більш виразно супроводжувалися пастозністю, гіперемією судин і набряк їх ендотелію, що імуногістохімічно підтверджувало більш накопичення маркеру ендотеліальної NO-синтази у першій експериментальній групі і зменшення накопичення HIF-1α маркеру гіпоксії у даній експериментальній групі, але підвищення у цій групі маркеру eNos у зрівнянні з другою та третьою групою, внаслідок активності адаптивних процесів мікроциркуляторного русла та апарату енергозабезпечення клітин, що виникають в нейронах після дії ударної хвилі через 14-ть діб. **Підсумок.** Вплив ударної хвилі більш має морфологічні судинні виразкові наслідки в гострий та ранній періоди, які мають повільний, але зворотній характер проявів на структурні елементи нервової тканини спинного мозку, але у пізньому періоді, внаслідок виразно гіпоксичних процесів, ці наслідки мають більш деструктивно прогресуючий характер, що і підтвердило на мікроскопічному рівні експресію HIF-1α - маркеру гіпоксії у третьої експериментальної групи.

Ключові слова: спинний мозок, поперековий відділ спинного мозку, імуногістохімія, нейронит, спинальний вузол, нейроглія.

Д.Б. Коваль
О.О. Левенець
Р.І. Чванкіна
І.В. Смачило
А.З. Миколенко

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського
Тернопіль, Україна

Надійшла: 11.09.2023

Прийнята: 06.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.52-55>

УДК: 616.681-008.6-091.8:616.136/.137-007.272]-091.8

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ПАРЕНХІМИ СІМ'ЯНИКІВ ЩУРІВ НА ТЛІ ОКЛЮЗІЇ АОРТО-КЛУБОВОГО СЕГМЕНТУ (ЕКС-ПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Koval D.B. , Levenets O.O. , Chvankina R.I. , Smachylo I.V. , Mykolenko A.Z.  Peculiarities of morphological and functional restructuring of rat testicular parenchyma against the background of aortoiliac segment occlusion (experimental study).

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The most frequent factors leading to disorders of testicular hemodynamics include varicose veins of the vane plexus (10-35 %), the presence of an oblique inguinal hernia (1 %), or hernioplasty. Under these conditions, the structures of the spermatic cord are partially compressed, resulting in acute or chronic testicular ischemia, increased venous pressure, and disorders of thermoregulation. **Objective.** To determine the peculiarities and nature of the dynamics of the vascular bed restructuring of the testes of white rats in case of dosed stenosis of the aortoiliac segment. **Methods.** The experiment was performed on 48 white outbred mature male rats. The experimental group consisted of 36 animals with modeled dosed stenosis of the aortoiliac segment. On days 1, 3, 7, and 14, the animals were withdrawn from the experiment and evaluated. **Results.** One day after the creation of experimental stenosis of the aortoiliac segment, a significant edema of the organ stroma was detected during microscopic examination of the testicular structures. On the third day of observation, the previously detected signs of organ circulatory disorders of the testis continued to increase. The swelling of the testicular interstitial tissue decreased slightly, but it was accompanied by changes in the structure of spermatogenic epithelial cells. On day 7 of the experiment, with a marked decrease in edema between the loops of the seminiferous tubules, dystrophic changes in the testicular tissue began to be detected. In particular, the arteries of larger caliber were stretched due to significant blood filling. On the 14th day of observation, signs of organ hemodynamics disorders were detected, which led to disorders of testicular tropism in experimental animals. The manifestation of such changes was a pronounced arterial and venous hemorrhage. **Conclusion.** The results of the histological study indicate that experimental stenosis of the aortoiliac segment leads to significant circulatory disorders in the testes of male rats.

Key words: aortoiliac segment occlusion, testes, spermatogenesis.

Citation:

Koval DB, Levenets OO, Chvankina RI, Smachylo IV, Mykolenko AZ. [Peculiarities of morphological and functional restructuring of rat testicular parenchyma against the background of aortoiliac segment occlusion (experimental study)]. Morphologia. 2023;17(3):52-5. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.52-55>

 Koval D.B. 0000-0002-8958-1731;  Levenets O.O. 0000-0002-1155-5525;

 Chvankina R.I. 0009-0003-1457-171X;  Smachylo I.V. 0000-0003-4323-8628;

 Mykolenko A.Z. 0000-0002-1845-4882

✉ koval_dmybog@tdmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Безпліддя є поширеною патологією і охоплює приблизно 70 мільйонів людей у всьому світі. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я 9% пар у всьому світі мають про-

блеми з фертильністю, а чоловіче безпліддя становить приблизно 50%. Чоловіче безпліддя має різні причини, починаючи від генетичних мутацій і способу життя, закінчуючи різними захворюваннями. Незважаючи на прогрес у розумінні

чоловічого безпліддя, ідіопатичні аномалії все ще спричиняють 30% випадків чоловічого безпліддя [1]. Відомо, що сперматогенез представляє собою вкрай динамічний процес, і, відповідно, клітини сперматогенного епітелію активно реагують на вплив екзогенних та ендогенних факторів. Як відомо, епітеліосперматогенний шар є високочутливим до циркуляторної гіпоксії, тому навіть тимчасове порушення кровопостачання статеві залози спричиняє перебування її термінального судинного русла, що, в свою чергу, призводить до змін у паренхімі органа [2]. Важлива роль у вивченні механізмів розвитку різноманітних патологічних процесів на сучасному етапі належить характеру кровопостачання різних органів і систем, оскільки стан судинної системи, в тому числі й яєчок, є визначальним [3]. Одним з основних внутрішніх чинників, що призводить до розвитку чоловічого безпліддя, вважається циркуляторна гіпоксія, внаслідок якої виникають структурні зміни у звивистих сім'яних трубочках та інвестиційній тканині яєчка. Чоловіче безпліддя є багатфакторним комплексним захворюванням, і щонайменше в 15% випадків цей стан пов'язаний з відомими генетичними розладами. Зокрема у 40% випадків первинна тестикулярна недостатність залишається невідомою, і частина з них, ймовірно, спричинена ще не ідентифікованими аномаліями [4].

Мета

Встановити особливості та характер динаміки перебудови судинного русла сім'яників білих щурів при дозованому стенозі аорто-клубового сегменту.

Матеріали та методи

Експеримент проведено на 48 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях середнім віком 3 місяці та масою 180-200 г. Піддослідні тварини утримувались у стандартних для віварію умовах (кількість особин у одній не перевищувала 10 тварин). Усі експериментальні дослідження проводились у відповідності встановлених норм положення Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.) і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Усі тварини були розділені на дві групи: дослідну та контрольну, до останньої увійшло 12 тварин. Експериментальну групу склали 36 тварин із модельованим дозованим стенозом аорто-клубового сегменту. Усі оперативні маніпуляції виконувались з дотриманням правил асептики та антисептики. Попереднє знечулення тварин здійснювали з допомогою внутрішньом'язових ін'єкцій кетаміну (50 мг/мл) в перерахунок 0,083

мг/г маси тіла. Після проведення лапаротомії через серединний розріз по білій лінії черевної стінки, виділяли черевну аорту та здійснювали її компресію на 1/3 діаметра шляхом накладання шовкової лігатури. Ступінь звуження контролювали за допомогою металевого зонда з конусоподібним наконечником за уже відомою методикою [5]. На 1, 3, 7 та 14 день тварин виводили із експерименту, після чого відбирали шматочки тканини сім'яників та фіксували їх у 10 % розчині нейтрального формаліну та в 96° етиловому спирті. Отримані парафінові зрізи товщиною 5-7 мкм та фарбували гематоксином і еозином [6].

Результати та їх обговорення

За добу після експериментального стенозу аорто-клубового сегменту під час мікроскопічного дослідження структур яєчка було виявлено значний набряк строми органу (рис. 1).

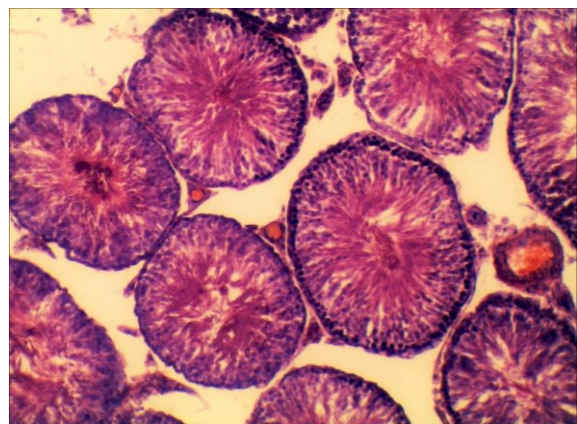


Рис. 1. Мікрофотографія гістологічного зрізу яєчка щура через 1 добу після модельованого стенозу аорто-клубового сегменту. Забарвлення гематоксином і еозином. $\times 140$. Набряк інтерстиціальної тканини яєчка з розширенням просвіту між сусідніми канальцями.

Інтерстиціальна тканина нерівномірно розташовувалась між звивистими сім'яними трубочками, просвіт між якими був незначно розширеним. При цьому внутрішня структура самих канальців залишалась збереженою, в них чітко диференціювались шари сперматогенних клітин, що перебували на різних стадіях дозрівання. Описані зміни виникли на тлі артеріального та більш вираженого венозного повнокров'я. Стінки малих артерій і артеріол були помірно збільшеними в об'ємі.

На третю добу спостереження попередньо виявленні ознаки розладів органного кровообігу яєчка продовжували наростати (рис. 2).

Набряк інтерстиціальної тканини яєчка незначно зменшився, проте до нього приєдналися зміни у структурі клітин сперматогенного епітелію. Проявом яких стало відшарування сперматогоній від базальної мембрани канальців та розширення проміжків між рядами спермато-

генних клітин. Стінки дрібних артерій та артеріол все ще були значно потовщеними.

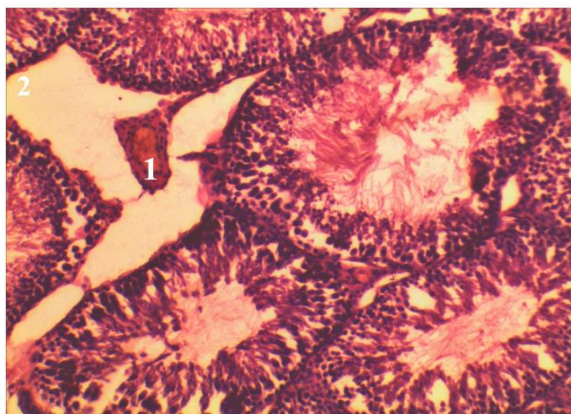


Рис. 2. Мікрофотографія гістологічного зрізу яєчка щура через 3 доби після модельованого стенозу аорто-клубового сегменту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 140$. 1 – потовщена стінка артерії, 2 – простір між звивистими сім'яними трубочками.

На 7-й день експерименту при помітному зменшенні набряку між петлями сім'яних канальців почали виявлятися дистрофічні зміни в тканині яєчка. (рис. 3).

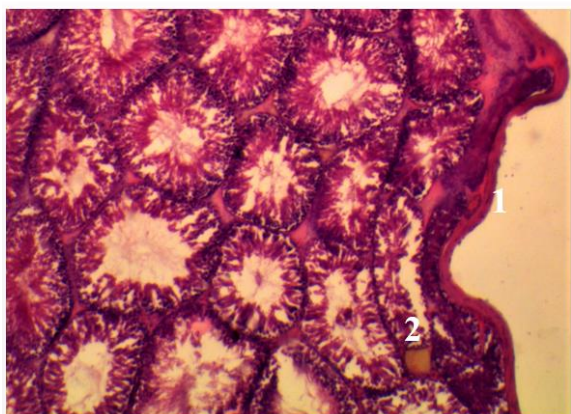


Рис. 3. Мікрофотографія гістологічного зрізу яєчка щура через 7 днів після модельованого стенозу аорто-клубового сегменту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 90$. 1 – білкова оболонка 2 – розтягнута за рахунок кровонаповнення.

Зокрема артерії більшого калібру були розтягнутими за рахунок значного кровонаповнення. На фоні судинних реакцій поглиблювались дистрофічні зміни у звивистих сім'яних трубочках, що проявлялись зменшенням кількості шарів сперматогенних клітин та частковим спустошенням їх просвіту. Характерною, в даний термін спостереження, була поява хвилюватих нерівностей білкової оболонки яєчка. На 14-й день спостереження були виявлені ознаки порушень органної гемодинаміки, що призвели до порушень трофіки сім'яників у експерименталь-

них тварин. Проявом таких змін було виражене артеріальне та венозне повнокров'я. Артерії великого калібру були значно кровонаповненими, на фоні цього дрібні та артерії середнього калібру, особливо артеріоли мали потовщені стінки та помітно звужений просвіт (рис. 4).

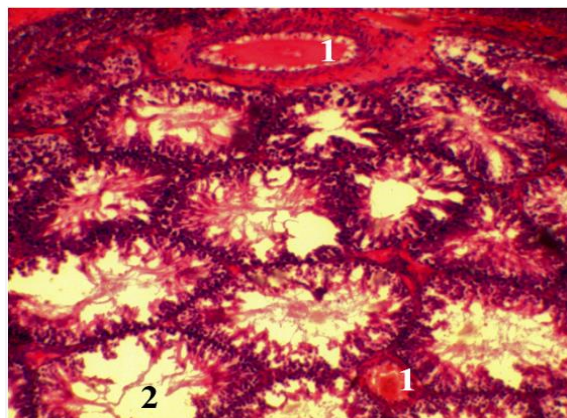


Рис. 4. Мікрофотографія гістологічного зрізу яєчка щура через 14 днів після модельованого стенозу аорто-клубового сегменту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 90$. 1 – повнокровна артерія, 2 – просвіт канальця.

На фоні виявлених судинних реакцій, частина звивистих сім'яних трубочок виглядала спустошеною, із значним зменшенням кількості та ділянками відсутності клітин сперматогенного епітелію. Місцями можна було спостерігати ділянки початкових склеротичних змін інтерстиціальної тканини яєчка з порушенням цілісності стінки самих канальців, контури яких були деформованими та втрачали округлу чи округло-овальну форму.

Підсумок

Результати виконаного гістологічного дослідження свідчать про те, що експериментальний стеноз аорто-клубового сегменту призводить до значних розладів кровообігу у сім'яниках щурів-самців. Наслідком судинних реакцій в яєчку, на ранніх термінах спостереження, був значний набряк його інтерстиціальної тканини з подальшим розвитком дистрофічних змін паренхіми та строми органу на пізніх термінах спостереження. Вказані зміни супроводжувались зменшенням кількості клітин сперматогенного епітелію із спустошенням просвіту звивистих сім'яних трубочок та появою сполучної тканини в просвітах між ними.

Перспективи подальших досліджень

Подальше дослідження буде ґрунтуватися на вивченні та уточненні можливих механізмів виникнення порушень репродуктивної функції при абдомінальній ішемії черевної аорти та її гілок.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів,

Літературні джерела References

1. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. F1000Research. 2019;8:670. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1>
2. Stravsky TY, Shkrobot LV. [Features of structural and spatial reorganisation of rat testicular arteries under conditions of dosed compression of spermatocord elements]. Clin Anat Oper Surg. 2016;15(3):31-34. Ukrainian.
3. Herman OM. [The nature and peculiarities of structural changes in the testicular bloodstream of white rats during sudden cancellation of prednisolone after its previous long-term administration in high doses]. Achievements of clinical and experimental medicine. 2022;(1):63-69. Ukrainian. DOI:

- <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12988>
4. Krausz C, Escamilla AR, Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic. Reproduction. 2015;150(5):159—174. DOI: <https://doi.org/10.1530/rep-15-0261>
5. Herasymyuk NI, Pylypko IV, Ostrovska LO, inventors; I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, assignee. Device for dosed vasoconstriction. Ukrainian patent UA 60262. 2011 Jun 10. Int. Cl. A61M5/00 G09B23/00. Ukrainian.
6. Bodnar YY, Datsko TV, Voloshin VD, authors; Bodnar YY, Datsko TV, editors. Klinichna patohistologiya: navch. posib [Clinical pathohistology study guide]. Ternopil: Ukrmedknyha; 2012. 280 p. Ukrainian.

Коваль Д.Б., Левенець О.О., Чванкіна Р.І., Смачило І.В. Миколенко А.З. Особливості морфофункціональної перебудови паренхіми сім'яників щурів на тлі оклюзії аорто-клубового сегменту (експериментальне дослідження).

РЕФЕРАТ. Актуальність. До найбільш частих чинників що призводять до розладів органної гемодинаміки яєчка відносять: варикозне розширення вен лозоподібного сплетення (10-35 %), наявність косої пахвинної грижі (1 %), або ж проведена герніопластика. За згаданих умов відбувається часткова компресія структур сім'яного канатика, внаслідок чого виникає гостра або ж хронічна ішемія яєчка, підвищення в ньому венозного тиску та розлади терморегуляції органу. **Мета.** Встановити особливості та характер динаміки перебудови судинного русла сім'яників білих щурів при дозованому стенозі аорто-клубового сегменту. **Методи.** Експеримент проведено на 48 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях. Експериментальну групу склали 36 тварин із модельованим дозованим стенозом аорто-клубового сегменту. На 1, 3, 7 та 14 день тварин виводили із експерименту та проводили оцінку стану. **Результати.** За добу після експериментального стенозу аорто-клубового сегменту під час мікроскопічного дослідження структур яєчка було виявлено значний набряк строми органу. На третю добу спостереження попередньо виявленні ознаки розладів органного кровообігу яєчка продовжували наростати. Набряк інтерстиціальної тканини яєчка незначно зменшився, проте до нього приєдналися зміни у структурі клітин сперматогенного епітелію. На 7-й день експерименту при помітному зменшенні набряку між петлями сім'яних каналців почали виявлятися дистрофічні зміни в тканині яєчка. Зокрема артерії більшого калібру були розтягнутими за рахунок значного кровонаповнення. На 14-й день спостереження були виявлені ознаки порушень органної гемодинаміки, що призвели до порушень трофіки сім'яників у експериментальних тварин. Проявом таких змін було виражене артеріальне та венозне повнокров'я. **Підсумок.** Результати виконаного гістологічного дослідження свідчать про те, що експериментальний стеноз аорто-клубового сегменту призводить до значних розладів кровообігу у сім'яниках щурів-самців.

Ключові слова: оклюзія аорто-клубового сегменту, сім'яники, сперматогенез.

Д.Б. Коваль
О.О. Левенець
Ю.-М.В. Шандра
А.З. Миколенко

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського
Тернопіль, Україна

Надійшла: 12.09.2023

Прийнята: 06.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.56-59>

УДК: 616.861-008.6-091.8:616-099:615.212:547.587.11

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ЯЄЧКАХ ЩУРІВ НА ТЛІ ОТРУЄННЯ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ

Koval D.B. , Levenets O.O.  ✉, Shandra J.-M.V. , Mykolenko A.Z.  Morphological and functional changes in the testicles of rats with acetylsalicylic acid poisoning.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

ABSTRACT. Background. One of the most important causes of male reproductive dysfunction is the drug's effect on reproductive function, and salicylates, which are components of many medications, play an important role in this process. Salicylate toxicity poses a serious threat to male reproductive health. However, morphological studies play an important role in understanding the mechanisms of salicylate poisoning and, accordingly, in developing effective methods of prevention and treatment. **Objective.** To determine the peculiarities of structural changes in the testes and their blood vessels in male white rats under experimental exposure to toxic doses of acetylsalicylic acid. **Methods.** The experiment was conducted on 42 white male laboratory rats, which were divided into control and experimental groups. The experimental group consisted of 32 white male rats in which chronic poisoning was modeled by daily gastric administration of acetylsalicylic acid. **Results.** According to the results of the study, it was found that 7 days after the administration of acetylsalicylic acid, certain morphological and functional changes occurred in the testicle of rats, which were based on disorders of organ circulation, manifested in the form of moderate vasoconstriction, against which ischemia occurred, leading to the death of epithelial cells. After 14 days of the experiment, there was a partial compensation of the previously identified changes with signs of normalization of organ blood flow. However, after 21 days, the re-development of certain vascular reactions was characteristic, which consisted of an increase in the tone of arterioles and small arteries with simultaneous thickening of their walls narrowing of the lumen, and a decrease in throughput. **Conclusion.** According to the results of the studies, it was found that prolonged chronic acetylsalicylic acid poisoning led to certain vascular reactions, which consisted of an increase in the tone of arterioles and arteries with simultaneous thickening of their walls and narrowing of the lumen and a decrease in throughput.

Key words: acetylsalicylic acid poisoning, testes, hemodynamic disorders, spermatogenesis.

Citation:

Koval DB, Levenets OO, Shandra JMV, Mykolenko AZ. [Morphological and functional changes in the testicles of rats with acetylsalicylic acid poisoning]. Morphologia. 2023;17(3):56-9. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.56-59>

 Koval D.B. 0000-0002-8958-1731;  Levenets O.O. 0000-0002-1155-5525;

 Shandra J.-M.V. 0009-0002-5635-5479;  Mykolenko A.Z. 0000-0002-1845-4882

✉ levenets_oleole@tdmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Здоров'я населення, його профілактика та збереження займає провідне місце в розвитку сучасної медицини. Аспірин (ацетилсаліцилова кислота) є нестероїдним протизапальним засобом, який використовується при різних патологічних станах за його протизапальну, жарознижувальну та знеболювальну дію. Дослідження аспірину та його основного механізму розкрили

нові знання, а саме синтез простагландинів та інгібування тромбоцитів, і дозволили додатково розробити ефективні антиагреганти та протизапальні препарати. Із зростанням захворюваності на неінфекційні захворювання, аспірин отримав значну увагу не тільки як анальгетик, але й як кардіопротекторний засіб. З іншого боку, в літературі є повідомлення про захворюваність і смертність, пов'язані з побічними ефектами

аспірину [1]. Ацетилсаліцилова кислота – фармакологічно активна речовина, що входить до складу багатьох лікарських засобів. Її токсична дія у великих дозах і при помилковому застосуванні може спричинити тяжкі отруєння, нерідко з летальними наслідками. Тим більше, що поширеність аспіриновмісних знеболювальних продуктів, які наявні майже у кожному домогосподарстві, робить їх загальнодоступними джерелами ненавмисного прийому [2]. Рівень смертності від гострого отруєння саліцилатами серед дорослих, які перебувають на стаціонарному лікуванні, становить близько одного відсотка. Хронічна інтоксикація саліцилатами може виникнути після застосування пероральних терапевтичних доз або застосування мазей, що містять ацетилсаліцилову кислоту, оскільки метаболічні шляхи (головним чином кон'югація з гліцином і глюкуроновою кислотою) швидко насичуються [3]. Зокрема порушення репродуктивної функції чоловіків, як наслідок медикаментозного ураження яєчок займає вагомий частку, і ацетилсаліцилової кислоти приділяється значна увага в розвитку цієї проблематики. Хоча аспірин (ацетилсаліцилова кислота) є широко доступною, випадки отруєння внаслідок передозування саліцилатів є досить рідкісними, з низько зареєстрованою смертністю. Однак важке отруєння цими препаратами є надзвичайно небезпечними для життя [4].

Мета

Визначити особливості структурної перебудови яєчок та їх кровоносних русел у самців білих щурів при експериментальному впливі токсичних доз ацетилсаліцилової кислоти.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось шляхом моделювання хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою у 32 лабораторних тварин протягом 21 доби, його проводили шляхом щоденного до шлункового введення ацетилсаліцилової кислоти з розрахунку 100 мг/кг. Тварин виводили із експерименту шляхом декапітації на 7, 14 та 21 добу. Контрольну групу становили 10 інтактних тварин. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили із дотриманням правил, передбачених Європейською конвенцією по нагляду за використанням хребетних тварин з науковою метою (Страсбург, 1985). Виводили тварин з експерименту шляхом декапітації після знеболювання введенням внутрішньоочеревинно тіопентал натрію в дозі 50 мг/кг. Для гістологічного дослідження тканину яєчка ущільнювали в парафіні, а депарафінізовані зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, за стандартною методикою [5].

Результати та їх обговорення

Сім'яники білих статевих зрілих щурів-самців це парний орган, розташований у калитці. Різниця у розмірах правої та лівої статевих залоз була незначною та не складала статистично зна-

чимої різниці. При світлооптичному дослідженні тканини яєчка бачимо, що основну масу органу складають звивисті сім'яні трубочки еліпсоїдної та округлої форми (рис. 1).

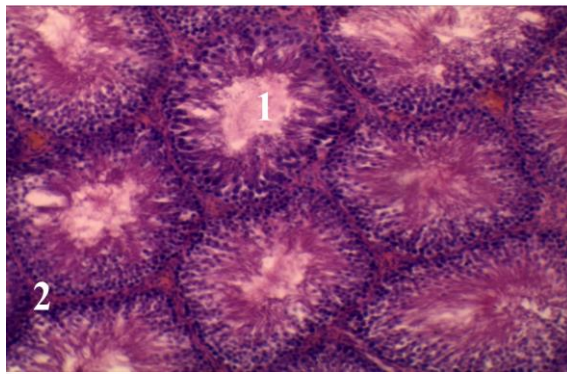


Рис. 1. Гістологічний зріз сім'яника щура контрольної групи. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 140$. 1 – просвіт сім'яного канальця; 2 – інтерстиціальна тканина.

Простір між ними заповнений інтерстиціальною тканиною у якій візуалізуються кровоносні судини. Основну частку звивистих сім'яних трубочок формують підтримуючі клітини (суєсноцити, клітини Сертолі) та дозріваючі клітини сперматогенного епітелію.

В експериментальній групі виявлено, що введення ацетилсаліцилової кислоти в організм щурів спричиняє певні морфофункціональні зміни в структурі яєчка. Ці зміни пов'язані з розладами органного кровообігу і виявляються у вигляді помірної вазоконстрикції, яка спричиняє ішемію і призводить до некрозу епітеліальних клітин. Це гемодинамічне порушення також супроводжується помірним набряком епітелію.

За результатами проведених досліджень було встановлено, що через 7 добу після введення ацетилсаліцилової кислоти у яєчку щурів виникали певні морфофункціональні зміни, основу яких склали розлади органного кровообігу, які проявлялися у вигляді помірної вазоконстрикції, на тлі якої виникла ішемія, що призводила до смерті епітеліальних клітин. Такі гемодинамічні зміни супроводжувалися помірним набряком епітелію (рис. 2).

Виникли певні морфофункціональні зміни, основу яких склали розлади органного кровообігу, які проявлялися у вигляді помірної вазоконстрикції, на тлі якої виникала ішемія.

Через 14 діб експерименту відбувалася часткова компенсація виявлених попередньо змін з ознаками нормалізації органного кровотоку. Але вже через 21 добу характерним був повторний розвиток судинних реакцій, які полягали у підвищенні тону артерій і дрібних артерій з одночасним потовщенням стінок, звуженням просвіту та зниженням пропускної здатності (рис. 3).

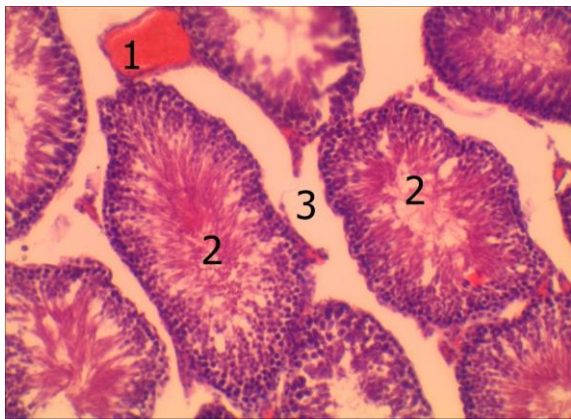


Рис. 2. Гістологічний зріз яєчка щура через 7 діб. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 140$. Повнокровна вена – 1, сім'яні каналці – 2, міжканальцеві проміжки – 3.

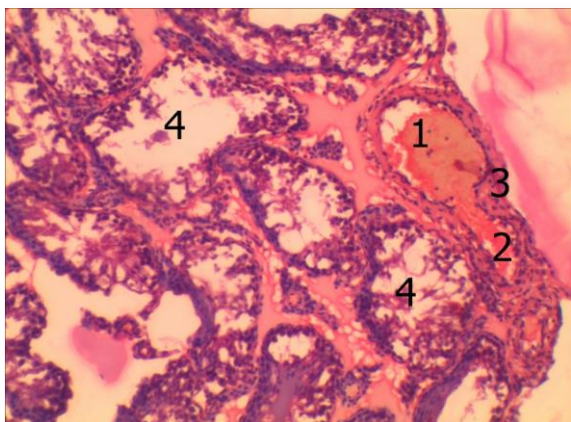


Рис. 3. Гістологічний зріз яєчка щура через 21 добу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 120$. Магістральна артерія – 1, бокове відгалуження артерії – 2, м'язово-еластичний сфінктер у гирлі бокового відгалуження – 3, сім'яні каналці – 4.

Артерії середнього, і більшого калібру, а також вени виглядали розширеними і повнокровними. Виявлені зміни свідчили про розвиток розладів органного кровотоку, які якраз і проявлялися у вигляді застійного венозного повнокров'я і реактивної висхідної вазоконстрикції із відповідним зниженням інтенсивності кровотоку за рахунок зменшення пропускної здатності артеріального відділу кровоносного русла яєчка.

Підсумок

За результатами проведених досліджень було встановлено, що через 7 діб характерним був розвиток певних судинних реакцій, які полягали у підвищенні тону артеріол і дрібних артерій з одночасним потовщенням їх стінок і звуженням просвіту та зниженням пропускної здатності. Артерії середнього, і більшого калібру, а також вени виглядали розширеними і повнокровними. Виявлені зміни виникали на тлі вираженого застійного венозного повнокров'я. Починаючи з 14-ї і до 21-ї доби у тварин спостерігалось подальше розширення просвіту артерій білкової оболонки із одночасним звуженням просвіту вже не тільки дрібних, але й інтрамуральних артерій середнього калібру. На цьому тлі звертало на себе увагу поступова деградація сперматогенного епітелію.

Перспективи подальших розробок

Подальше дослідження буде ґрунтуватися на вивченні патоморфологічних механізмів порушень функції інших органів та систем при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.

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. Vyas A, Ram H, Purohit A, Jatwa R. Adverse effects of subchronic dose of aspirin on reproductive profile of male rats. *J Pharm.* 2016;2016:1-9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/6585430>
2. Herasymuk IE, Korytskyi AH. [Features of morphological and functional restructuring of renal blood vessels under conditions of acute acetylsalicylic acid poisoning]. *Visn nauk doslidzh.* 2018;(3):125-129. Ukrainian. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.3.9418>
3. Proudfoot AT. Toxicity of salicylates. *Am J Med.* 1983;75(5):99-103. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90239-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90239-5)
4. Reingardienė D, Lazauskas R. [Acute salicylate poisoning]. *Medicina (Kaunas).* 2006;42(1):79-83. Lithuanian. PMID: 16467617.
5. Bodnar YY, Datsko TV, Voloshin VD, authors; Bodnar YY, Datsko TV, editors. *Klinichna patohistologiya: navch. posib [Clinical pathohistology study guide]*. Ternopil: Ukrmedknyha; 2012. 280 p. Ukrainian.

Коваль Д.Б., Левенець О.О., Шандра Ю.-М.В., Миколенко А.З. Морфофункціональні зміни в яєчках щурів на тлі отруєння ацетилсаліциловою кислотою.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Однією з важливих причин порушення репродуктивної функції чоловіків є медикаментозний вплив на репродуктивну функцію, і саліцилати, які є компонентами багатьох лі-

карських препаратів, відіграють важливу роль у цьому процесі. Токсичність саліцилатів становить серйозну загрозу для чоловічого репродуктивного здоров'я. Проте для більш глибокого розуміння механізмів розвитку отруєнь саліцилатами та, відповідно, для розробки ефективних методів їх попередження і лікування, морфологічні дослідження відіграють важливу роль. **Мета.** Визначити особливості структурної перебудови яєчок та їх кровоносних русел у самців білих щурів при експериментальному впливі токсичних доз ацетилсаліцилової кислоти. **Методи.** Експеримент проведено на 42 білих лабораторних щурах-самцях, які були розділені на контрольну і експериментальну групи. Експериментальну групу склали 32 білих щура-самця в яких моделювалось хронічне отруєння, його проводили шляхом щоденного до шлункового введення ацетилсаліцилової кислоти. **Результати.** За результатами проведених досліджень було встановлено, що через 7 добу після введення ацетилсаліцилової виникали певні морфофункціональні зміни, основу яких склали розлади органного кровообігу, які проявлялися у вигляді помірної вазоконстрикції, на тлі якої виникла ішемія, що призводила до смерті епітеліальних клітин. Через 14 діб експерименту відбувалася часткова компенсація виявлених попередньо змін з ознаками нормалізації органного кровотоку. Але вже через 21 добу характерним був повторний розвиток певних судинних реакцій, які полягали у підвищенні тонусу артеріол і артерій з одночасним потовщенням їх стінок і звуженням просвіту та зниженням пропускної здатності. **Підсумок.** За результатами проведених досліджень було встановлено, що тривале хронічне отруєння ацетилсаліцилової кислоти призвело до певних судинних реакцій, які полягали у підвищенні тонусу артеріол і артерій з одночасним потовщенням їх стінок і звуженням просвіту та зниженням пропускної здатності.

Ключові слова: отруєння ацетилсаліциловою кислотою, сім'яники, розлади гемодинаміки, сперматогенез.

Т.В. Комар¹
Т.В. Хмара¹
А.Г. Ходан²
І.Б. Халатурник¹
П.Є. Ковальчук¹

¹ Буковинський державний медичний університет
² КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя»
Чернівці, Україна

Надійшла: 11.09.2023

Прийнята: 29.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.60-67>

УДК: 611.718.6-053.15:616-073.432.19

ФЕТАЛЬНА УЛЬТРАЗВУКОВА АНАТОМІЯ І МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ МАЛОГОМІЛКОВОЇ КІСТКИ

Komar T.V. , Khmara T.V. , Khodan A.G. , Halaturnyk I.B. , Kovalchuk P.Ye.  Fetal ultrasound anatomy and morphometric parameters of the fibula.

Bukovinian State Medical University, Medical center infertility treatment, Chernivtsi, Ukraine.

ABSTRACT. Objective. Today, it is impossible to imagine the effective work of obstetricians without using ultrasound examinations. The assessment of skeletal parameters is crucial for the early detection of fetal growth retardation, congenital malformations. Biparietal size, head circumference, abdominal circumference, and femur length are measured during a routine ultrasound. However, if there is any suspicion of any skeletal abnormality or intrauterine growth retardation, other long tubular bones should be additionally measured. **The purpose** of the research was to investigate the morphometric parameters of the length of the right and left fibula bones and to establish correlations between the lengths of the right and left fibula bones and the length of the corresponding lower limb during the fetal period of human development and the parietal-coccygeal length of the fetus. **Methods.** Ultrasound of the leg bones of 30 human fetuses was performed by the agreement on cooperation between "YUZZO MEDICAL CENTER" and the institution of higher education, Bukovinian State Medical University. A morphometric study was carried out on specimens of the lower extremities of 39 human fetuses of 81.0-375.0 mm parietal-coccygeal length. Statistical calculations were carried out using the built-in capabilities of MS Excel. **The results.** From the 4th to the 10th month of fetal stage, the length of the right fibula grows 2.66 times (from 23.90±2.29 mm to 63.63±1.04 mm). It is worth noting that the length of the left fibula also increases by 2.66 times - from 24.09±1.58 mm to 64.1±0.87 mm, respectively. **Conclusion.** Analysis of the obtained data indicates relatively uniform growth of the length of the right and left fibula bones during the fetal period of human ontogenesis. Two periods of intense growth in the length of the right and left fibula bones in human fetuses were found: from the end of the 5th to the end of the 6th month and from the end of the 7th to the middle of the 8th month. The slow increase in the length of the fibula bones occurs in the 4th and 9-10 months of fetal development.

Key words: fibula, morphometry, ultrasound anatomy, fetus, human.

Citation:

Komar TV, Khmara TV, Khodan AG, Halaturnyk IB, Kovalchuk PYe. [Fetal ultrasound anatomy and morphometric parameters of the fibula]. Morphologia. 2023;17(3):60-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.60-67>

 Komar T.V. 0000-0002-2525-562X;  Khmara T.V. 0000-0001-8023-5181;
 Khodan A.G. 0009-0009-1500-0306;  Halaturnyk I.B. 0000-0002-1613-421X;
 Kovalchuk P.Ye. 0000-0001-7658-0978
✉ komar.tetiana.ls14@bsmu.edu.ua
© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Ультразвукова діагностика в акушерстві та гінекології бере свій початок з 1958 року, коли The Lancet опублікувала першу статтю про використання ультразвуку для оцінки стану плода [1]. Сьогодні неможливо уявити ефективну роботу

акушерів-гінекологів без використання ультразвукових досліджень. Зокрема, біометрію плода використовують для визначення фетальної анатомії та оцінки гестаційного віку. Крім того, оцінка параметрів скелета має вирішальне значення для раннього виявлення затримки розвитку пло-

да, уроджених вад розвитку [2, 3]. Сучасна нозологія УВР скелета включає понад 400 різновидів одиничних і множинних аномалій [4]. Частота виникнення ЗРП складає від 5% до 17%, а в недоношених немовлят від 15% до 22% [5]. Вчасне проведення ультразвукової фетометрії дозволяє вчасно діагностувати наявність анатомічних аномалій та вибрати найбільш оптимальну тактику ведення вагітності [6, 7].

Під час звичайних УЗД вимірюють біпаріетальний розмір, окружність голови, окружність живота та довжину стегнової кістки плода [8, 9]. Однак, якщо є підозра на будь-яку скелетну аномалію чи затримку ВУР необхідно додатково виміряти й інші довгі трубчасті кістки [10].

Всесвітня організація охорони здоров'я розробила міжнародні стандарти оцінювання росту та розвитку плода, у рамках комплексного моніторингу благополуччя плода в усьому світі INTERGROWTH-21. Такі графіки швидкості росту плода можуть бути цінними, як для клініцистів так і для науковців, оскільки враховують не тільки індивідуальні, але й демографічні та анатомічні особливості розвитку плода (н-д скелет і черевна порожнина плода мають різну швидкість росту під час ВУР) [11-13].

Широке застосування сонографії у практичній медицині піднімає питання інтеграції УЗД у освітній процес студентів-медиків різних курсів. Включення ультразвуку в систему медичної освіти є темою сучасних досліджень [14-16].

Метою роботи було дослідити морфометричні параметри довжини правої і лівої малогомілкових кісток та встановити кореляційні зв'язки між довжинами правої і лівої малогомілкових кісток і довжиною відповідної нижньої кінцівки упродовж плодового періоду розвитку людини та тім'яно-куприковою довжиною плода.

Матеріали та методи

УЗД кісток гомілки 30 плодів людини виконано згідно договору про співпрацю між "YUZO MEDICAL CENTER" і закладом вищої освіти Буковинським державним медичним університетом. Морфометричне дослідження проведено на препаратах нижніх кінцівок 39 плодів людини 81,0-375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД).

Статистичні розрахунки проводилися за допомогою вбудованих можливостей MS Excel. Обчислювали середню арифметичну та її похибку. Порівняння між групами дослідження робили за допомогою непараметричного критерію Ман-Уїтні у середовищі програми Excel. Визначено рівень значущості окремих показників відносно

відповідних у різні вікові періоди плодового розвитку людини. Додатково проводили визначення коефіцієнта кореляції Пірсона між морфометричними показниками довжини малогомілкової кістки та довжиною нижньої кінцівки і ТКД у плодів 4-10 місяців.

Результати та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження визначено морфометричні параметри довжини правої і лівої малогомілкових кісток у плодовому періоді онтогенезу людини (табл. 1).

Таблиця 1
Довжина малогомілкових кісток у плодів 4-10 міс ($\bar{X} \pm S \bar{X}$, мм)

Період гестації	Кількість плодів (n)	Довжина малогомілкової кістки (мм)	
		Права	Ліва
4 міс	6	23,90±2,29	24,09±1,58
5 міс	6	29,71±2,04*	29,47±2,26*
6 міс	6	37,52±2,19*	38,31±1,83*
7 міс	6	44,98±1,53*	46,09±1,46*
8 міс	5	52,36±1,60*	52,99±1,37*
9 міс	5	58,29±1,64*	58,65±1,75*
10 міс	5	63,63±1,04*	64,1±0,87*

Примітки: n – кількість плодів; * – рівень значущості між окремими показниками відносно попереднього місяця гестації ($p < 0,05$).

З 4-го по 10-й місяці ВУР довжина правої малогомілкової кістки зростає в 2,66 рази (з 23,90±2,29 мм до 63,63±1,04 мм) (рис. 1). Привертає увагу те, що довжина лівої малогомілкової кістки також збільшується в 2,66 рази – з 24,09±1,58 мм до 64,1±0,87 мм відповідно.

Аналіз отриманих даних вказує на відносно рівномірний ріст довжини правої і лівої малогомілкових кісток упродовж плодового періоду онтогенезу людини (рис. 2, 3).

У плодовому періоді онтогенезу людини обидві малогомілкові кістки ростуть однаково, достовірних відмінностей в їхній довжині у плодів різних вікових груп не виявлено.

Інтенсивне зростання довжини правої і лівої малогомілкових кісток спостерігається у плодів людини з кінця 5-го до кінця 6-го місяців та з кінця 7-го до середини 8-го місяців ВУР (рис. 4, 5).

Сповільнене збільшення довжини малогомілкових кісток відбувається на 4-му та 9-10 місяцях ВУР (рис. 6).

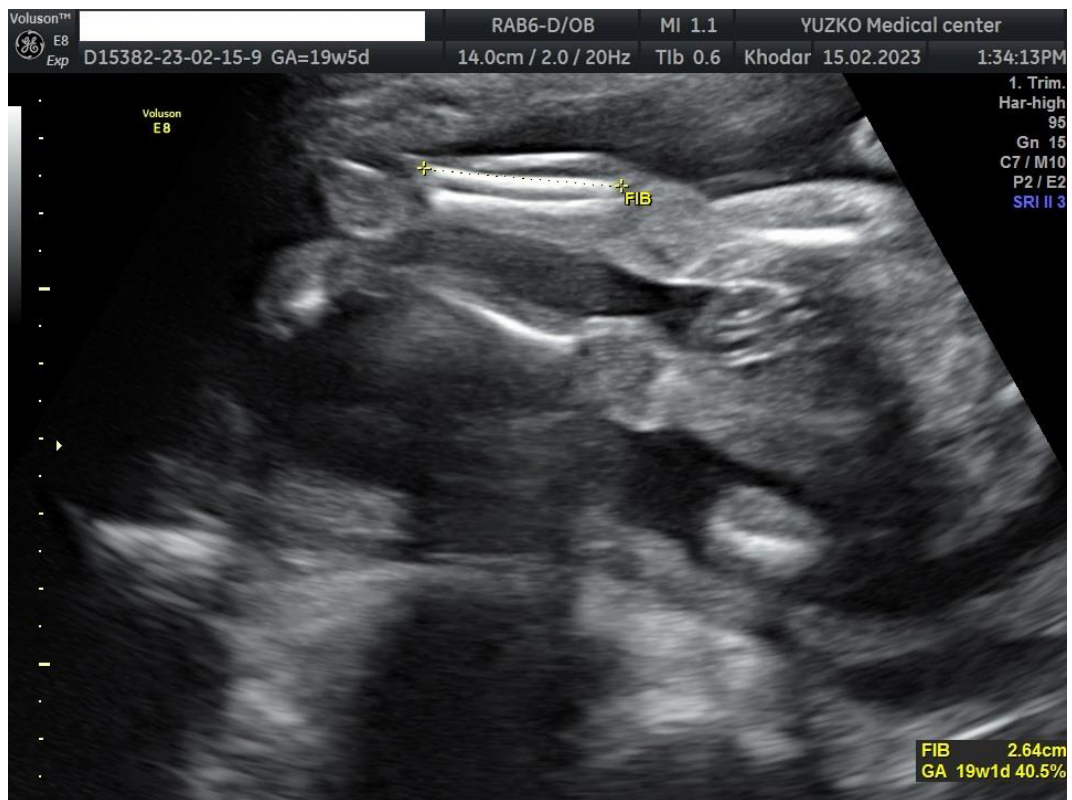


Рис. 1. Сонограма малогомілкової кістки плода 19,5 тижнів гестації.



Рис. 2. Сонограма малогомілкової кістки плода 22,4 тижнів гестації.



Рис. 3. Сонограма малогомілкової кістки плода 32,4 тижнів гестації.



Рис. 4. Сонограма малогомілкової кістки плода 25,0 тижнів гестації.

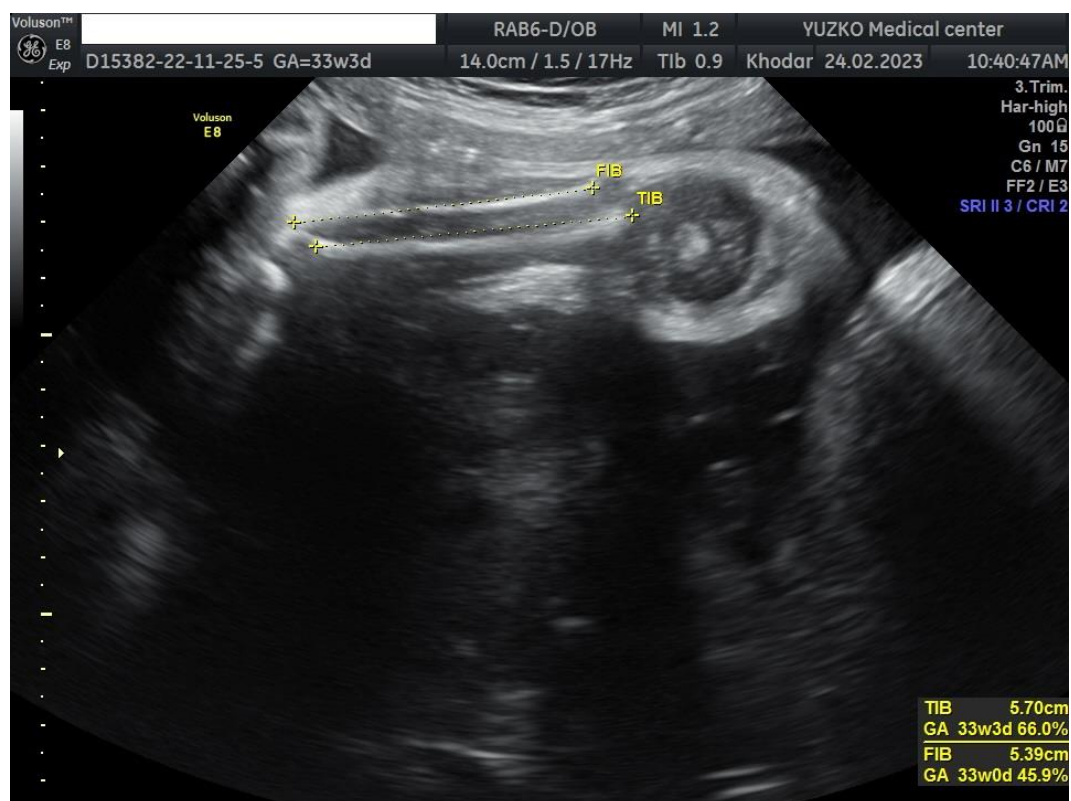


Рис. 5. Сонограма великогомілкової та малогомілкової кісток плода 33,3 тижнів гестації.



Рис. 6. Сонограма малогомілкової кістки плода 18,6 тижнів гестації.

При вивченні кореляційних зв'язків між довжинами правої і лівої малогомілкової кістки у плодів 4-10 місяців виявлено наявність прямого достовірного сильного кореляційного зв'язку майже у всіх вікових групах, окрім плодів 7-місячного та 10-місячного віку, в яких кореляційна залежність була середньої сили та пряма.

При оцінці кореляційних зв'язків між довжиною правої малогомілкової кістки та довжи-

ною правої нижньої кінцівки виявлено наступне: слабкий прямий кореляційний зв'язок у плодів 5, 8 і 9 місяців, середньої сили прямий кореляційний зв'язок у плодів 4-місячного та 10-місячного віку, а в плодів 6 місяців виявлено середньої сили достовірний зворотній кореляційний зв'язок (табл. 2). У плодів 7-місячного віку кореляційний зв'язок між даними показниками відсутній.

Таблиця 2

Сила кореляційних зв'язків між довжиною малогомілкової кістки та іншими морфометричними показниками у досліджених плодів

	Довжина правої малогомілкової кістки у плодів						
	4 міс	5 міс	6 міс	7 міс	8 міс	9 міс	10 міс
Довжина лівої малогомілкової кістки	+0,89*	+0,70*	+0,80*	+0,57**	+0,78*	+0,76**	+0,55
Довжина правої нижньої кінцівки	+0,42	+0,1	-0,51**	0	+0,26	+0,22	+0,54
ТКД	+0,26	+0,20	-0,19	-0,51**	+0,27	+0,12	+0,53
	Довжина лівої малогомілкової кістки у плодів						
	4 міс	5 міс	6 міс	7 міс	8 міс	9 міс	10 міс
Довжина лівої нижньої кінцівки	0	+0,14	-0,28	-0,25	+0,34	+0,36	+0,15
ТКД	+0,14	+0,34	-0,16	-0,22	+0,27	+0,33	+0,24

Примітки: * – достовірність коефіцієнта рангової кореляції ($p < 0,01$); ** – достовірність коефіцієнта рангової кореляції ($p < 0,05$)

При оцінці кореляційних зв'язків між довжиною правої малогомілкової кістки та ТКД виявлено наступне: слабкий прямий кореляційний зв'язок у плодів 4, 5, 8 і 9 місяців, і зворотній слабкий зв'язок у плодів 6 місяців. Також виявлено зворотній достовірний зв'язок у плодів 7 місяців. У 10-місячних плодів людини виявлено середньої сили прямий кореляційний зв'язок.

При аналізі кореляційних зв'язків між довжиною лівої малогомілкової кістки та довжиною лівої нижньої кінцівки виявлено слабкий прямий зв'язок у плодів 5 і 10 місяців. У 6-7 місячних плодів виявлений зворотній слабкий кореляційний зв'язок. При дослідженні плодів 8-9 місяців виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили. У плодів 4 місяців кореляційний зв'язок відсутній.

При вивченні кореляційних зв'язків між довжиною лівої малогомілкової кістки та ТКД виявлено слабкий прямий зв'язок у плодів 4, 8 і 10 місяців. У 6-7 місячних плодів встановлений зворотній слабкий кореляційний зв'язок. У плодів 5 і 9 місяців виявлено прямий зв'язок середньої сили.

Підсумок

На сьогодні дослідження довжини кісток гомілки є одним з додаткових розмірів фетобіометрії при ультразвуковому дослідженні у другому та третьому триместрах вагітності. Аналіз отриманих даних вказує на відносно рівномірний ріст довжини правої і лівої малогомілкових кісток упродовж плодового періоду онтогенезу людини. З'ясовано два періоди інтенсивного зростання довжини правої і лівої малогомілкових кісток у плодів людини: з кінця 5-го до кінця 6-го місяців та з кінця 7-го до середини 8-го місяців. Сповільнене збільшення довжини малогомілкових кісток відбувається на 4-му та 9-10 місяцях внутрішньоутробного розвитку.

Перспективи подальших досліджень

Проведене дослідження засвідчує потребу визначення фетальної ультразвукової анатомії та морфометричних параметрів кісток скелета у плодів людини 4-10 місяців.

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. Žaliūnas B, Bartkevičienė D, Drasutienė G, Utkus A, Kurmanavičius J. Fetal biometry: Rele-

vance in obstetrical practice. Medicina (Kaunas). 2017;53(6):357-364. DOI: 10.1016/j.medic.2018.

2. Baumgart M, Wiśniewski M, Grzonkowska M, Badura M, Szpinda M, Pawlak-Osińska K. Morphometric study of the primary ossification center of the fibular shaft in the human fetus. *Surg Radiol Anat.* 2019;41(3):297-305. DOI: 10.1007/s00276-018-2147-5
3. Georgescu T, Ionescu O, Toader OD, Bacalbasa N, Pop LG. Fibular hemimelia. *J Med Life.* 2022;15(4):587-588. DOI: 10.25122/jml-2021-0397
4. Nishimura G, Handa A, Miyazaki O, Tsujiooka Y, Murotsuki J, Sawai H, et al. Prenatal diagnosis of bone dysplasias. *Br J Radiol.* 2023;96(1147):20221025. DOI: 10.1259/bjr.20221025
5. Rybak VY, Marinchyna IM. [Prevention of fetal growth retardation]. In: [Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical Internet Conference Ways of Science Development in Modern Crisis Conditions; 2022 Jun 2-3; Dnipro, Ukraine]. 2022. Ukrainian.
6. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:53-65. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009
7. Broere-Brown ZA, Schalekamp-Timmermans S, Jaddoe VWV, Steegers EAP. Deceleration of fetal growth rate as alternative predictor for childhood outcomes: a birth cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):216. DOI: 10.1186/s12884-019-2358-8
8. Aggarwal N, Sharma GL. Fetal ultrasound parameters: Reference values for a local perspective. *Indian J Radiol Imaging.* 2020;30(2):149-155. DOI: 10.4103/ijri.ijri_287_19
9. Hryhorieva PV. [Morphometric Characteristics of the Thigh Bone in Human Fetuses]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport.* 2018;6(4):38-43. Ukrainian.
10. Kelly PM, Diméglio A. Lower-limb growth: how predictable are predictions? *J Child Orthop.* 2008;2(6):407-415. DOI: 10.1007/s11832-008-0119-8
11. Ohuma EO, Villar J, Feng Y, Xiao L, Salomon L, Barros FC. Fetal growth velocity standards from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):208. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.054
12. Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Tullia Todros, Leila Cheikh Ismail, Ann Lambert. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):869-879. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61490-2
13. Kelly PM, Diméglio A. Lower-limb growth: how predictable are predictions? *J Child Orthop.* 2008;2(6):407-415. DOI: 10.1007/s11832-008-0119-8
14. Merialdi M, Widmer M, Gülmezoglu AM, Abdel-Aleem H, Bega G, Benachi A. WHO multi-centre study for the development of growth standards from fetal life to childhood: the fetal component. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:157. DOI: 10.1186/1471-2393-14-157
15. Hani S, Chalouhi G, Lakissian Z, Sharara-Chami R. Introduction of Ultrasound Simulation in Medical Education: Exploratory Study. *JMIR Med Educ.* 2019;5(2):13568. DOI: 10.2196/13568
16. Shanks A, Darwish A, Cook M, Asencio I, Rouse C. Integration of ultrasound simulation to improve medical student knowledge and satisfaction on the obstetrics and gynecology clerkship. *AJOG Glob Rep.* 2023;3(3):100228. DOI: 10.1016/j.xagr.2023.100228.

Комар Т.В., Хмара Т.В., Ходан А.Г., Халатурник І.Б., Ковальчук П.Є. Фетальна ультразвукова анатомія і морфометричні параметри малогомілкової кістки.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Сьогодні неможливо уявити ефективну роботу акушерів-гінекологів без використання ультразвукових досліджень (УЗД). Оцінка параметрів скелета має вирішальне значення для раннього виявлення затримки розвитку плода, уроджених вад розвитку (УВР). Під час звичайних УЗД вимірюють біпаріетальний розмір, окружність голови, окружність живота та довжину стегнової кістки плода. Однак, якщо є підозра на будь-яку скелетну аномалію чи затримку внутрішньоутробного розвитку (ВУР) необхідно додатково виміряти й інші довгі трубчасті кістки. **Метою** роботи було дослідити морфометричні параметри довжини правої і лівої малогомілкових кісток та встановити кореляційні зв'язки між довжинами правої і лівої малогомілкових кісток і довжиною відповідної нижньої кінцівки упродовж плодового періоду розвитку людини та тім'яно-куприковою довжиною плода. **Методи.** УЗД кісток гомілки 30 плодів людини виконано згідно договору про співпрацю між "YUZO MEDICAL CENTER" і закладом вищої освіти Буковинським державним медичним університетом. Морфометричне дослідження проведено на препаратах нижніх кінцівок 39 плодів людини 81,0-375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД). Статистичні розрахунки проводилися за допомогою вбудованих можливостей MS Excel. **Результати.** Визначено морфометричні параметри довжини правої і лівої малогомілкових кісток у плодовому періоді онтогенезу людини. З 4-го по 10-й місяці ВУР довжина правої малогомілкової кістки зростає в 2,66 рази (з 23,90±2,29 мм до 63,63±1,04 мм). Привертає увагу те, що довжина лівої малогомілкової кістки також збільшується в 2,66 рази – з 24,09±1,58 мм до 64,1±0,87 мм відповідно. **Під-**

сумок. Аналіз отриманих даних вказує на відносно рівномірний ріст довжини правої і лівої малогомілкових кісток упродовж плодового періоду онтогенезу людини. З'ясовано два періоди інтенсивного зростання довжини правої і лівої малогомілкових кісток у плодів людини: з кінця 5-го до кінця 6-го місяців та з кінця 7-го до середини 8-го місяців. Сповільнене збільшення довжини малогомілкових кісток відбувається на 4-му та 9-10 місяцях внутрішньоутробного розвитку.

Ключові слова: малогомілкова кістка, морфометрія, ультразвукова анатомія, плід, людина.

**А.В. Кураєва
С.І. Савосько**

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

Надійшла: 12.09.2023
Прийнята: 25.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.68-75>

УДК 616.231: 616.24-001

ДЕКСАМЕТАЗОН ТА ГРАНУЛОЦИТАР- НИЙ КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧИЙ ФАК- ТОР ВПЛИВАЮТЬ НА МОРФОЛОГІЮ ПЕРИГЕМАТОМНОЇ ДІЛЯНКИ У МОЗКУ ЩУРІВ З ЛОКАЛЬНИМ ГЕМОРАГІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Kuraieva A.V. , Savosko S.I.  ✉ Dexamethasone and granulocyte colony-stimulating factor affect the morphology of the perihematomal area in the brain of rats with local hemorrhagic stroke.

National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Functional tests, morphological features of the perihematomal area, dynamics and intensity of migration of cells with a pro-inflammatory phenotype are considered to be the defining indicators for evaluating the effects of drugs on animal models of stroke. **Objective.** The purpose of the research was to investigate the dynamics of changes in the functional state of rats with a stroke and the migration of CD44+ cells into the perihematomal area after the administration of dexamethasone and granulocyte colony-stimulating factor. **Methods.** Unilateral hemorrhagic stroke was simulated in rats; dexamethasone, growth factor (rHuG-CSF) and their combination were injected subcutaneously on days 1, 2 and 3 of the experiments. The results of the "inverted screen test" and "platform test" were evaluated, the volume of the hematoma was measured morphometrically, CD44+ cells were detected immunohistochemically in the perihematomal area of the brain, and their migration activity was scored on a 3-point scale. **Results.** After simulating a stroke in rats, test results deteriorated sharply after 1 and 3 days, and partial recovery was observed after 10 days. The strength of the grasping reflex in the "inverted screen test" significantly decreased, and the time to perform the "platform test" increased. The results were characterized by the weak correlation between passing the "inverted test" and "platform test" and hematoma volume. Dexamethasone affected the development of cell reactions in the perihematomal area by delaying the migration of CD44+ cells and the elimination of blood cells by macrophages, and the growth factor promoted the infiltration of CD44+ cells in the first 3 days of the experiment. **Conclusion.** Functional tests made it possible to quantitatively assess the manifestations of neurological deficits (grasping reflex, forelimb strength) in animals that simulated a stroke without the appearance of limb paresis. CD44+ cell migration to the perihematomal area is potentially associated with remodeling of damaged brain tissue and hematoma elimination. The effect of dexamethasone was reflected in the delay in the recovery of limb function and the migration of CD44+ cells into the hemorrhage, while the growth factor contributed to the earlier appearance of CD44+ cells.

Key words: dexamethasone, granulocyte colony-stimulating factor, stroke, behavioral tests, hematoma volume, CD44+ cells, correlation analysis.

Citation:

Kuraieva AV, Savosko SI. [Dexamethasone and granulocyte colony-stimulating factor affect the morphology of the perihematomal area in the brain of rats with local hemorrhagic stroke]. Morphologia. 2023;17(3):68-75. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.68-75>

 Kuraieva A.V. 0000-0002-6242-7881

 Savosko S.I. 0000-0001-5145-2195

✉ s.i.savosko@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Геморагічний інсульт є тяжким ураженням мозку з проявами неврологічного дефіциту та когнітивними порушеннями [1]. Сучасна фармакологія досягла значних успіхів у розробці нових лікарських засобів, які потенційно можуть мати позитивні ефекти у лікуванні інсульту. Лікарські

засоби мають бути оцінені на ефективність, токсичність, взаємодію з іншими препаратами та інші ефекти. З цією метою були створені тваринні моделі геморагічного інсульту, такі як внутрішньомозковий крововилив викликаний введенням у мозок крові, або локальною де-струкцією тканини мозку механічним чином або

введенням колагенази [2,3]. Гризуни є найбільш широко використовуваним модельним об'єктом через простоту роботи з ними, високу і швидку відтворюваність популяції в лабораторних умовах, можливість створення нокаутних ліній, тому миші і щури стали основним видом лабораторних тварин у дослідженні інсульту [4].

Важливим етапом роботи у дослідженнях з тваринними моделями інсульту є оцінка функціональних змін. Залежно від мети дослідження, може бути оцінена моторна функція, дослідницька поведінка, пам'ять і складніше оцінити сенсорні зміни. Для об'єктивного тлумачення результатів критичним є зменшення впливу суб'єктивної оцінки дослідника, наприклад коли оцінюються зміни за якісними характеристиками, а не у кількісному вимірі.

Крововилив можна відтворити у різних ділянках головного мозку щурів. Виживаність та зміни функції будуть залежати від локалізації та об'єму ураження мозку [5]. Не існує універсального тесту або шкали для оцінки функціонального стану тварин, оскільки наслідки моделювання інсульту визначаються багатьма чинниками. Малі за об'ємом ураження можуть не позначитись на значній втраті функції (наприклад, парез кінцівки) і шкали по оцінці неврологічного дефіциту не дозволяють одержати бажаного результату. У цьому дослідженні ми описуємо результати тестування загальної слабкості у тварин з інсультом згідно «інвертованого тесту» та удосконаленої альтернативи цього тесту «вихід на платформу». Аналіз залежності стану тварин від об'єму крововиливу та клітинні реакції у перигематомній ділянці значною мірою обумовлюють можливість використання морфологічних даних для оцінки впливу лікарських засобів. Перспективним є вплив на ендогенні стовбурові клітини та запальні реакції, що в комбінації може потенційно змінити гістогенетичні закономірності ремоделювання ураженої ділянки мозку [6,7].

Мета – дослідити динаміку змін функціонального стану щурів з інсультом та міграції CD44⁺ клітин у перигематомну ділянку після фармакокорекції.

Матеріали та методи

Модель інсульту. Щурам самцям лінії Вістар (маса 205,6±7,1 г) моделювали внутрішньомозкову гематому у правій внутрішній капсулі головного мозку. Маніпуляції з тваринами проведено під наркозом (тіопентал натрію, 50 мг/кг, внутрішньочеревинно). Координати введення аутологічної крові у головний мозок розраховували за стереотаксичним атласом Paxinos G. і Watson C. (2006) (L=3.0-4.0; H=4.0-6.0; AP=-1.0-3.0) [8]. Здійснювали розріз попередньо поголеної шкіри, робили трепанаційний отвір діаметром 1,0 мм, вводили аутологічну кров в об'ємі 0,02 мл (без коагулянтів, шприцем 1,0 мл), голку залишали зафіксованою, не виводили з мозку,

через 10 хвилин вводили кров повторно в тому ж об'ємі. Після цього голку вилучали, рану зашивали поліамідним філаментом 2 USP і зрошували повідон-йодом.

Тварин рандомно розділили на 4 групи по 24 у кожній: 1) щури з інсультом (ІНС), 2) щури з інсультом та введенням дексаметазону (ІНС/Д), 3) щури з інсультом та введенням гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (ІНС/Ф), 4) щури з інсультом та комбінованим введенням досліджуваних лікарських засобів (ІНС/Д+Ф). Дексаметазон («Лекхім», Україна) вводили у дозі 10 мг/кг, а фактор росту (rHuG-CSF, Sanofi) у дозі 50 мкг/кг, підшкірно через 1, 2 та 3 доби експерименту один раз на добу.

На 1, 3 та 10 добу після моделювання геморагічного інсульту проведено оцінку функціонального показника щурів, яким моделювали геморагічний інсульт. В якості функціональної проби обрано тест «інвертований тест» та «вихід на платформу».

«Інвертований тест». Щурів поміщали на металеву сітку 30×40 см (вікно сітки 1 см, сітка оточена загорожею висотою 10 см) сітку перевертали і щури перебували у положенні спиною до низу. Тварини утримуються за сітку до виснаження. Час висіння фіксується як латентний період (сек).

«Вихід на платформу». Щурів поміщали на металеву сітку 30×40 см (вікно сітки 1 см, сітка без бортів, на зверху сітки платформа з дерева, пластика тощо), перевертали і щури перебували у положенні спиною до низу. Тварини спершу утримуються, далі переміщуються на верх сітки з платформою. Час виходу тварин з положення на спині на платформу фіксується як латентний період (сек). Фіксуються випадки невиконання тесту.

Виведення з експериментів. Через 1, 3 та 10 діб після моделювання інсульту щурів виводили з експерименту з розрахунку по 8 тварин на кожен термін спостереження (без урахування летальності). Тварин наркотизували (тіопентал натрію, 50 мг/кг, внутрішньочеревинно) і здійснювали інтракардіальну перфузію (спершу фізіологічним розчином в об'ємі 200 мл, потім 10% розчином формаліну у розведенні на фізіологічному розчині у об'ємі 200 мл). Головний мозок щурів був вилучений для оцінки об'єму гематоми та гістологічного дослідження.

Об'єм гематоми. Головний мозок щурів фронтально розрізали з кроком у 2 мм. Зрізи, у який виявлено крововилив, сканували і за допомогою програмного забезпечення Carl Zeiss (AxioVision SE64 Rel.4.9.1) вимірювали площу. Площу множили на товщину зрізів мозку, щоб отримати загальний об'єм гематоми [9,10].

Імуногістохімічне дослідження. Зразки мозку зневоднювали у ізопропанолі (три серії, 99,8% розчин), хлороформі і ущільнювали у па-

рафіні (три серії, по 60 хв). Із парафінових блоків виготовляли фронтальні зрізи товщиною 4 мкм. Мікропрепарати забарвлювали гематоксиліном та еозином. CD44+ клітини виявляли імуногістохімічним методом. Використано мишаче моноклональне антитіло проти CD44 (Abcam, ab238464, США) у розведенні 1:200, час інкубації 20 хв при 24°C, час інкубації з вторинним антитілом 10 хв. Візуалізацію реакції здійснювали на основі реакції з діамінобензидином (EnVision FLEX; Dako, Glostrup, Данія). Мікропрепарати досліджували під мікроскопом Olympus BX51 і фотографували цифровою камерою Olympus C3040ZOOM за допомогою програмного забезпечення Olympus DP-Soft 3.2 (Olympus, Токіо, Японія).

Активність міграції CD44+ клітин оцінювали активність 3-бальною шкалою, де 1 бал наявні поодинокі імунопозитивні клітини, 2 бали виявлено групи клітин навколо гематоми, 3 бали встановлено множинні скупчення у/та навколо гематоми.

Статистичні дослідження. Статистичну обробку даних проводили у програмі StatPlus (ver. 7.0, AnalystSoft Inc.). Нормальність розподілу даних у групах порівняння визначали за критерієм Колмогорова-Смирнова. Вірогідну різницю між групами визначали методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з поправкою Бонферонні. Визначали коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Відмінності між

групами вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Біоетика. Експерименти з лабораторними тваринами проводили відповідно до Директиви ЄС 2010/63/ЄС для експериментів на тваринах та Національного Інституту здоров'я догляд та використання лабораторних тварин (NIH Publications No. 8023, перегляд 1978 року). Дослідження було затверджено на Біоетичній комісії та етики наукових досліджень у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол №160 від 26.09.2022 р).

Результати та їх обговорення

У щурів з інсультом різко зменшились результати функціональних тестів порівняно з даними до моделювання внутрішньомозкового крововиливу. Сила хапального рефлексу у «інвертованому тесті» достовірно зменшилась, а час виконання тесту «вихід на платформу» збільшився. У групі ІНС встановлено достовірне збільшення латентного періоду ($p < 0,05$) через 10 діб після моделювання інсульту, що оцінено як прояв спонтанного функціонального відновлення. У групі ІНС/Д не виявлено різниці результатів між термінами проходження тесту. У групі ІНС/Ф через 10 діб відмічено тенденцію покращення, а у групі ІНС/Д+Ф різниця між першим та третім терміном спостереження досягла достовірної різниці, збільшення латентного періоду ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1
Результати оцінки функціонального стану щурів з інсультом за тестом «інвертований тест» (ІТ) «вихід на платформу» (ВП) (Me[Q1-Q3])

Група тварин	Тест	Термін		
		1 доба	3 доба	10 доба
К	ІТ	215,1[170.6-235.7]		
	ВП	5.0[4.7-6.0]		
ІНС	ІТ	18.3[7.0-27.7]*	10.0[7.5-12.5]*	51.2[25.7-60.2]*, **, ‡
	ВП	15.0[9.5-18.2]*	11.7[10.0-13.0]*	15.3[10.0-13.3]*
ІНС/Д	ІТ	10.3[7.3-18.7]*	10.3[8.3-15.0]*	8.3[7.5-10.8]*
	ВП	9.3[7.7-13.2]	8.8[6.7-10.3]	8.3[7.3-10.7]
ІНС/Ф	ІТ	15.2[10.2-18.1]*	12.8[8.9-38.2]*	23.3[14.3-27.0]*
	ВП	11.5[7.7-16.9]*	9.8[7.5-12.2]	8.2[7.4-10.7]
ІНС/Д+Ф	ІТ	15.2[7.5-23.5]*	17.8[13.7-25.0]*	39.8[26.2-62.9]*, **
	ВП	7.6[6.5-19.2]	12.3[10.3-17.2]*	11.5[8.4-15.5]

Примітка: * $p < 0,05$ до контролю; ** $p < 0,05$ до 1 доби; ‡ $p < 0,05$ до 3 доби

У тесті «вихід на платформу» час виконання тесту був достовірно довшим у групі ІНС у три терміни спостереження, у групі ІНС/Ф через 1 добу після інсульту, у групі ІНС/Д+Ф через 3 доби. Загальною тенденцією було збільшення часу переходу на платформу. Результати функціональних тестів свідчать про гіршу результативність виконання тестів тваринами з інсультом. Результати кореляційного аналізу на 1 добу після

моделювання інсульту вказують на слабку негативну залежність між об'єм гематоми та результатами тестування за «інвертованим тестом» ($r = -0,29$, $p = 0,03$) і слабку залежність з часом виконання тесту «вихід на платформу» ($r = 0,46$, $p = 0,01$). З часом відбувалось часткове відновлення функціонального стану тварин. Інвертований тест показав більшу чутливість щодо оцінки рівня загального соматичного стану щурів: вто-

ми, загальної слабкості, функції передньої кінцівки.

Проведено аналіз морфологічних особливостей крововиливу та його об'єму. Крововилив виявлено у ділянці мозку, яка мала внутрішню капсулу та росто-латеральну зону таламусу (Рис. 1). Середній об'єм гематом не відрізнявся

між групами порівняння, у динаміці експерименту також не виявлено статистично значущої різниці (Рис. 2). Згідно стереотаксичного атласу гематоми межували з сенсомоторною корою, ядрами таламуса, структурами смугастого тіла та білого шару.

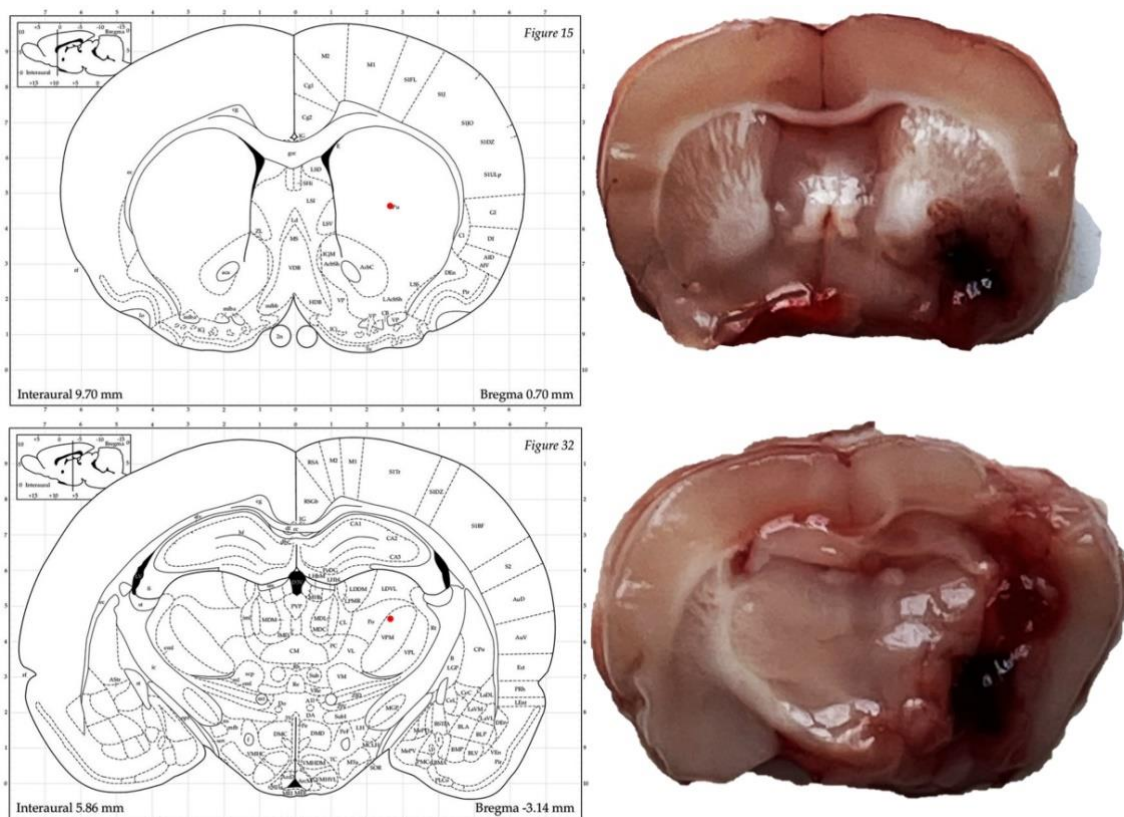


Рис. 1 Фронтальні зрізи головного мозку щура з гематомою та карта структур головного мозку зі стереотаксичного атласу.

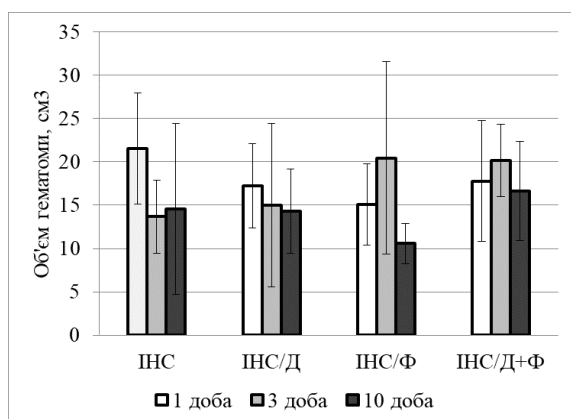


Рис. 2. Об'єм гематоми у правій гемісфері мозку щурів через 1, 3 та 10 діб після введення аутологічної крові ($M \pm m$).

Об'єм крововиливу позначився на летальності тварин (табл. 2). Зареєстровано випадки невиконання тваринами тестів (табл. 2). Так, успішність тесту «вихід на платформу» у чотирьох групах була наступною: через 1 добу після інсульту у 73,9%, 76,1%, 100% і 82,6% тварин, через 3 доби – 92,8%, 76,9%, 93,3% і 100%, через 10 діб – 100%, 83,3%, 83,3% і 100% (табл. 2). У групі ІНС встановлено вищу динаміку летальності за 10-денний термін.

За результатами гістологічних досліджень встановлено наступні морфологічні зміни у ділянці крововиливу: 1 доба – виявлено тільки крововилив; 3 доба – з'являються поодинокі мононуклеарні клітини або їх невеликі групи; 10 доба – ознаки елімінації крововиливу і інфільтрація лімфоцитів, моноцитів/макрофагів, ангиогенез. Імуногістохімічним методом виявлено появу поодиноких CD44+ клітин спершу у перигематомній тканині мозку, а через 3 та 10 діб після введення аутологічної крові мала місце активна інфільтрація імунопозитивних клітин (Рис. 3).

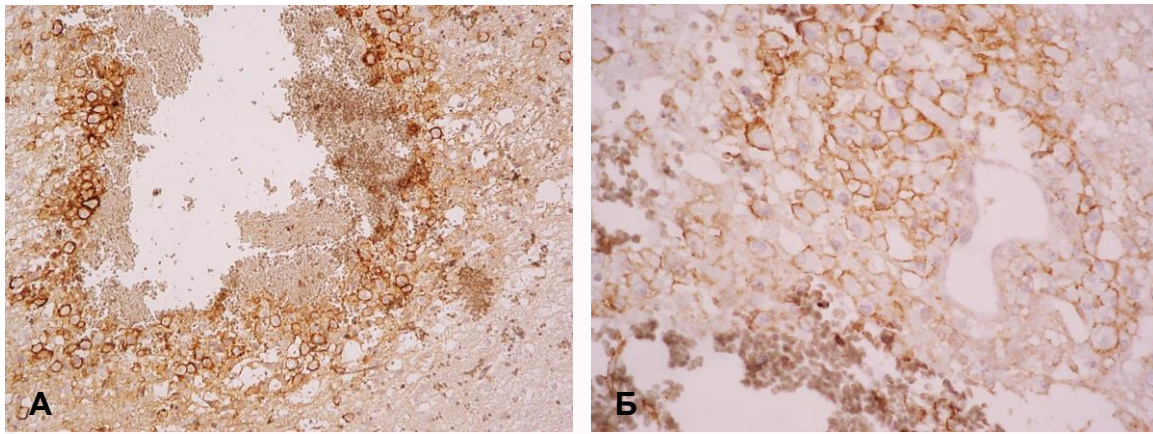


Рис. 3. CD44+ клітини навколо крововиливу через 3 доби після введення аутологічної крові у мозок щурів. Імуногістохімічне забарвлення з гематоксиліном Гілла. А $\times 200$, Б $\times 400$.

Таблиця 2
Успішність виконання тесту «вихід на платформу» через 1, 3 та 10 діб після моделювання інсульту з урахуванням летальності тварин

Група	Термін тест+ (N щурів на термін досліджу)		
	1 доба	3 доба	10 доба
ІНС (n=24)	17(23)	13(14)	3(3)
ІНС/Д (n=24)	16(21)	10(13)	5(6)
ІНС/Ф (n=24)	23(23)	14(15)	5(6)
ІНС/Д+Ф (n=24)	19(23)	16(16)	5(5)

Примітка: в дужках вказано кількість тварин на добу експерименту після виведення тварин на кожен термін спостереження та після виключення з аналізу летальних випадків.

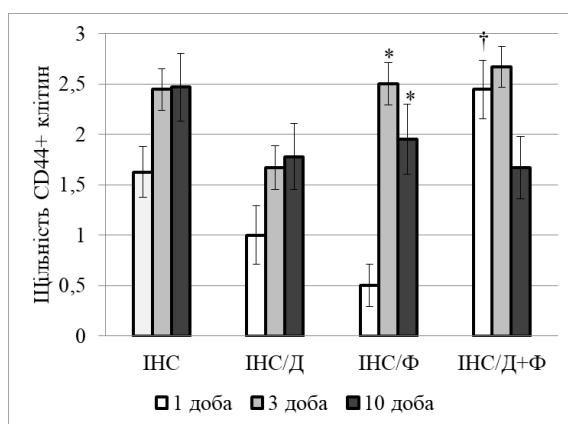


Рис. 4. Активність міграції CD44+ клітин за 3-бальною шкалою до ділянки крововиливу через 1, 3 та 10 діб після введення аутологічної крові у праву гемісферу мозку щурів ($M \pm m$). * $p < 0,05$ до 1 доби; † $p < 0,05$ до групи ІНС/Д на 1 добу.

У групі ІНС/Д CD44+ клітин з меншою інтенсивністю мігрували до перигематомного регіону, а елімінація формених елементів крові макрофагами була затриманою. Дексаметазон позначився на відтермінуванні клітинних реакцій, які пов'язані з участю клітин з прозапальним фенотипом у ремоделюванні крововиливу. Тенденцію до більш ранньої появи CD44+ клітин навколо гематоми встановлено у групі ІНС/Д+Ф (Рис. 4).

Щоб зрозуміти головну тенденцію появи CD44+ клітин навколо крововиливу було виключено з аналізу фактор введення лікарських засобів (об'єднали варіаційні ряди груп) і провели кореляцію між об'ємом крововиливу і даними за 3-бальною шкалою оцінки щільності досліджуваних клітин. Ранговий кореляційний аналіз за критерієм Спірмена показав сильний позитивний зв'язок між активністю міграції CD44+ клітин та об'ємом гематоми через 3 доби після введення аутологічної крові і тенденцію залежності через 10 діб (1 доба $r = 0,04$ $p = 0,86$; 3 доба $r = 0,65$ $p < 0,01$; 10 доба $r = 0,38$ $p = 0,09$). Таким чином, об'єм крововиливу у значній мірі визначав інфільтрацію CD44+ клітин у перифокальну ділянку крововиливу.

На основі даних, які одержані за результатами гістологічних, імуногістохімічних та функціональних досліджень, сформувано заключення про те, що існує зв'язок між клітинними реакціями навколо крововиливу, морфологією крововиливу та рівнем функції у тварин з інсультом. Виявлено тенденцію того, що дія дексаметазону у досліджуваній дозі може мати негативні ефекти щодо динаміки відновлення після інсульту. Візуально неврологічний дефіцит може виявлятися як обмежена моторна активність або значний парез кінцівки, що є результатом ураження різних структур мозку і корелює зі ступенем ушкодження. «Інвертований тест» характеризує загальну соматичну активність, м'язову силу, хапальний і орієнтаційний рефлекс [11]. Тест є

методом вибору для оцінки стану тварин, у яких після ураження мозку погіршилися поведінка і соматичний стан, без ознак парезу кінцівки. Ми показали, що «інвертований тест» є більш чутливим методом оцінки функції передньої кінцівки, ніж тест «вихід на платформу». Але другий тест має вищу чутливість щодо негативного результату, тобто невиконання тесту. Відмічено, що тварини, які показали негативний результат тесту, або у динаміці мали мізерні значення латентного періоду гинули у терміни 12-36 годин. У такому контексті ця частина тесту є прогностичною щодо динаміки летальності дослідних тварин із значним ураженням мозку.

Другим важливим результатом роботи є те, що активність інфільтрації CD44+ клітин мала позитивну кореляцію з об'ємом крововиливу. Розглядається гіпотеза, що навколо крововиливу в певній мірі відбувається конкуренція між клітинами з прозапальним фенотипом та астроцитами, які формують гліальний рубець. Існує погляд, що астроцити проявляють реактивні зміни для обмеження перифокальної тканини від цитотоксичного впливу продуктів некрозу та гемолізу [12]. Швидка елімінація клітинного детриту може сприяти збереженню умовно неушкодженої тканини мозку навколо крововиливу і опосередковано вплинути на морфологію гліального рубця. У цих реакціях можуть бути задіяні CD44+ клітин оскільки цей поверхневий маркер є рецептором до гіалуронану і необхідний клітинам з прозапальним фенотипом для міграції до ушкоджених тканин [13]. Його експресують макрофаги моноцитарного походження [14], клітини мікроглії [15] та нейтрофіли при запаленні [16], деякі субпопуляції Т-лімфоцитів та мезенхімальні стовбурові клітини [17]. Подібно до наших результатів, міграцію CD44+ клітин впродовж тривалого часу спостерігали після ішемічного інсульту [18]. Разом з тим, дексаметазом пригнічував появу CD44+клітин, але стимулював астрогліоз та появу CD146+ клітин у віддаленому періоді і їх участь у ангіогенезі [19,20]. Виявлені у цьому дослідженні зміни міграції CD44+ клітин можуть розглядатись як ще одні ефекти дексаметазону на клітинні реакції у перигематомній ділянці ушкодженого мозку. Роль гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору росту у цих змінах

ще потребують досліджень, але той факт, що функція передніх кінцівок була кращою і поява CD44+ клітин мала тенденцію до збільшення є підґрунтям до оцінки позитивного ефекту фактору на регіональні зміни навколо гематоми, як і при комбінації фактору з дексаметазоном.

Висновки

1. Тести «інвертований тест» та «вихід на платформу» дали можливість кількісно оцінити зміни функціональних показників (хапальний рефлекс, сила передньої кінцівки) у тварин, яким моделювали інсульт, без появи парезу кінцівки. Результати тестувань у гострому періоді залежали від ступеня ураження мозку і об'єму гематоми.

2. До перигематомної ділянки мозку щурів з інсультом мігрували CD44+ клітини, які гіпотетично мають зв'язок з клітинними реакціями, що пов'язані з ремоделюванням ураженої тканини мозку та елімінацією крововиливу.

3. Дія дексаметазону позначилась у тенденції до пригнічення міграцію CD44+ клітин до крововиливу у перші 3 доби інсульту і затримки спонтанного відновлення функції кінцівки тварин з інсультом, тоді як гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор сприяв появі клітин з досліджуваним імунотипом.

Перспективи подальших розробок

Результати досліджень відкривають перспективи у вивченні закономірностей розвитку тканинних реакцій у перифокальній ділянці інсульту, зокрема розвитку гліального рубця, запального процесу та ангіогенезу, участь клітин різкого імунотипу у цих змінах та їх конкурентні взаємодії.

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 за підтримки МОЗ України в рамках програми фундаментальних досліджень «Вивчити особливості відновлювальних процесів у головному мозку та нервовому стовбурі при модуляції накопичення та диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин» (номер державної реєстрації 0123U101051).

Літературні джерела References

1. Rost NS, Meschia JF, Gottesman R, Wruck L, Helmer K, Greenberg SM. Cognitive impairment and dementia after stroke: design and rationale for the DISCOVERY study. *Stroke*. 2021;52(8):499-516. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031611.

2. Bai Q, Sheng Z, Liu Y, Zhang R, Yong VW, Xue M. Intracerebral haemorrhage: from clinical

settings to animal models. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(4):388-395. DOI: 10.1136/svn-2020-000334.

3. Oliynyk TM, Savosko SI, Ryzha AO, Tchaikovskiy YuB. [Ultrastructural changes in the motor cortex of rats with stroke. *Herald of problems of biology and medicine*]. 2017;3(2):92-98. Ukrainian. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-

4. Ruan J, Yao Y. Behavioral tests in rodent models of stroke. *Brain Hemorrhages*. 2020;1(4):171-184. DOI: 10.1016/j.hest.2020.09.001.
5. Li Y, Zhang J. Animal models of stroke. *Animal Model Exp Med*. 2021;4(3):204-219. DOI: 10.1002/ame2.12179.
6. Xiao Y, Peperzak V, van Rijn L, Borst J, de Bruijn JD. Dexamethasone treatment during the expansion phase maintains stemness of bone marrow mesenchymal stem cells. *J Tissue Eng Regen Med*. 2010;4(5):374-386. DOI: 10.1002/term.250.
7. Wang H, Pang B, Li Y, Zhu D, Pang T, Liu Y. Dexamethasone has variable effects on mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*. 2012;14(4):423-430. DOI: 10.3109/14653249.2011.652735.
8. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates: hard cover edition. Access Online via Elsevier, 2006. available from: <http://labs.gaidi.ca/rat-brain-atlas/?ml=&ap=-2&dv=>
9. Song EC, Chu K, Jeong SW, Jung KH, Kim SH, Kim M, Yoon BW. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34(9):2215-2220. DOI: 10.1161/01.STR.0000088060.83709.2C.
10. Jung KH, Chu K, Jeong SW, Han SY, Lee ST, Kim JY, Kim M, Roh JK. HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes sensorimotor recovery, suppressing acute inflammatory reaction after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(7):1744-1749. DOI: 10.1161/01.STR.0000131270.45822.85.
11. Madiha S, Batool Z, Tabassum S, Liaquat L, Sadiq S, Shahzad S, Naqvi F, Saleem S, Yousuf S, Nawaz A, Ahmad S, Sajid I, Afzal A, Haider S. Quercetin exhibits potent antioxidant activity, restores motor and non-motor deficits induced by rotenone toxicity. *PLoS One*. 2021;16(11):258928. DOI: 10.1371/journal.pone.0258928.
12. Begum G, Song S, Wang S, Zhao H, Bhuiyan MIH, Li E, Nepomuceno R, Ye Q, Sun M, Calderon MJ, Stolz DB, St Croix C, Watkins SC, Chen Y, He P, Shull GE, Sun D. Selective knockout of astrocytic Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1 reduces astrogliosis, BBB damage, infarction, and improves neurological function after ischemic stroke. *Glia*. 2018;66(1):126-144. DOI: 10.1002/glia.23232.
13. Sladek Z, Rysanek D. Expression of macrophage CD44 receptor in the course of experimental inflammatory response of bovine mammary gland induced by lipopolysaccharide and muramyl dipeptide. *Res Vet Sci*. 2009;86(2):235-240. DOI: 10.1016/j.rvsc.2008.07.016.
14. Zhou L, Hao Q, Sugita S, Naito Y, He H, Yeh CC, Lee JW. Role of CD44 in increasing the potency of mesenchymal stem cell extracellular vesicles by hyaluronic acid in severe pneumonia. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):293. DOI: 10.1186/s13287-021-02329-2.
15. Kang WS, Choi JS, Shin YJ, Kim HY, Cha JH, Lee JY, Chun MH, Lee MY. Differential regulation of osteopontin receptors, CD44 and the alpha(v) and beta(3) integrin subunits, in the rat hippocampus following transient forebrain ischemia. *Brain Res*. 2008;1228:208-216. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.06.106.
16. Katayama Y, Hidalgo A, Chang J, Peired A, Frenette PS. CD44 is a physiological E-selectin ligand on neutrophils. *J Exp Med*. 2005;201(8):1183-1189. DOI: 10.1084/jem.20042014.
17. Baaten BJ, Tinoco R, Chen AT, Bradley LM. Regulation of Antigen-Experienced T Cells: Lessons from the Quintessential Memory Marker CD44. *Front Immunol*. 2012;3:23. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00023.
18. Sawada R, Nakano-Doi A, Matsuyama T, Nakagomi N, Nakagomi T. CD44 expression in stem cells and niche microglia/macrophages following ischemic stroke. *Stem Cell Investig*. 2020;7:4. DOI: 10.21037/sci.2020.02.02.
19. Kuraieva A, Savosko S, Chaikovskiy Y, Bashyrova O, Makarenko O. Dexamethasone prolongs the duration of astrogliosis in the rat brain following intracerebral hemorrhage. *Fiziol. Zh.* 2022;68(3):50.
20. Kuraieva AV, Savosko SI, Grabovoy AN, Makarenko OM. [Dexamethasone modulates the migration of non-resident cells to the perifocal area of the blood in the brain]. In: [The All-Ukrainian scientific and practical conference with international participation is dedicated to the memory of the corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Doctor of Medicine, professor Yu.B. Tchaikovskiy "Tissue reactions in the norm, experiment and clinic"; 2023 June 8-9; Kyiv, Ukraine]. *USMYJ*; 2023:90-91. Ukrainian.

Курасва А.В., Савосько С.І. Дексаметазон та гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор впливають на морфологію перигематомної ділянки у мозку щурів з локальним геморагічним інсультом.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Визначальними показниками для оцінки ефектів лікарських засобів на тваринних моделях інсульту вважають функціональні тести, морфологічні особливості перигематомної ділянки, динаміка та інтенсивність міграції клітин з прозапальним фенотипом. **Мета.** Дослідити динаміку змін функціонального стану щурів з інсультом та міграції CD44⁺ клітин у перигематомну ділянку після введення дексаметазону та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору. **Методи.** У щурів моделювали односторонній геморагічний інсульт, підшкірно вводили дексаметазон, фактор росту (rHuG-CSF)

та їх комбінацію на 1, 2 і 3 добу дослідів. Оцінювали результати тестів «інвертований тест» та «вихід на платформу», морфометрично вимірювали об'єм гематоми, імуногістохімічно виявляли CD44+ клітини у перигематомній ділянці мозку, активність їх міграції оцінювали за 3-бальною шкалою. **Результати.** Після моделювання інсульту у щурів різко погіршились результати тестувань через 1 та 3 доби, а через 10 діб спостерігали часткове відновлення. Сила хапального рефлексу у «інвертованому тесті» достовірно зменшилась, а час виконання тесту «вихід на платформу» збільшився. Результати проходження «інвертованого тесту» та тесту «вихід на платформу» характеризувались залежністю слабкої та середньої сили щодо об'єму гематоми. Дексаметазон вплинув на розвиток клітинних реакцій у перигематомній ділянці через затримку міграції CD44+ клітин та елімінації формених елементів крові макрофагами, а фактор росту сприяв інфільтрації CD44+ клітин у перші 3 доби дослідів. **Висновки.** Функціональні тести дали можливість кількісно оцінити прояви неврологічного дефіциту (хапальний рефлекс, сила передньої кінцівки) у тварин, яким моделювали інсульт, без появи парезу кінцівки. Міграція CD44+ клітини до перигематомної ділянки потенційно пов'язана з ремоделюванням пошкодженої тканини мозку та елімінацією гематоми. Дія дексаметазону позначилась у затримці відновлення функції кінцівки та міграції CD44+ клітин до ділянки крововиливу, тоді як фактор росту сприяв більш ранній появі CD44+ клітин.

Ключові слова: дексаметазон, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, інсульт, поведінкові тести, об'єм гематоми, CD44+ клітини, кореляційний аналіз.

Я.Ф. Кутасевич
Г.К. Кондакова
Н.І. Гойденко

ДУ «Інститут дерматології та
венерології НАМН України»
Харків, Україна

Надійшла: 09.09.2023

Прийнята: 21.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.76-80>

УДК 616.517-092:577.121

ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕН- НЯ Т-ЛІМФОЦИТІВ В ШКІРІ ХВОРИХ НА ВУЛЬГАРНИЙ ПСОРІАЗ

Kutasevych Ya.F. , Kondakova H.K. , Goidenko N.I.  Immunohistochemical study of T-lymphocytes in the skin of patients with psoriasis vulgaris.

SE «Institute of Dermatology and Venereology of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. An in-depth study of the immunohistochemical features of inflammatory processes in the morphological elements of the psoriatic skin rash is important in terms of obtaining the latest data on the pathogenesis of psoriasis. **Objective.** To determine the content of CD3+, CD4+, CD8+ lymphocytes in skin biopsies of patients with psoriasis vulgaris during the exacerbation of the disease. **Methods.** Immunohistochemical study of biopsy material is undertaken from areas to the skin psoriasis pouring out at 5 patients on psoriasis. The row of immunogistochemical methodologies was used also for the exposure of expression of CD3, CD4, CD8. **Results.** The conducted study showed that the exacerbation of psoriasis vulgaris is characterized by an increase in the focus of inflammation of the cells of the lymphocytic row. The most represented cell type is CD4+, CD8+ with a predominance of CD8-positive cells. **Conclusion.** An inflammatory process in a skin at psoriasis develops as a result immunopathological reactions. Most presented is a cellular link – CD4, CD8

Key words: vulgar psoriasis, immunohistochemical changes, resident memory cells.

Citation:

Kutasevych YaF, Kondakova HK, Goidenko NI. [Immunohistochemical study of T-lymphocytes in the skin of patients with psoriasis vulgaris]. Morphologia. 2023;17(3):76-80. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.76-80>

 Kutasevych Ya.F. 0000-0001-8706-1487

 Kondakova H.K. 0000-0002-7739-1922

 Goidenko N.I. 0009-0009-9919-6798

✉ e-mail: idvnamnu@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Псоріаз — мультифакторіальне захворювання, питання його етіології залишається нез'ясованим і тепер. Основними характеристиками патологічного процесу при псоріазі визнані: імунне запалення, що супроводжується активацією Т-лімфоцитів, надмірною продукцією медіаторів імунної відповіді — цитокінів (інтерферону гамма - ІФН-γ, фактора некрозу пухлин альфа — ФНО-α, ІЛ — 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 17, 18, 19, 20, 23); порушення диференціювання кератиноцитів, а також надлишковий ангіогенез та вазодилатація в дермі [1-3].

Деякі автори підтримують теорію про активну участь резидентних клітин пам'яті в розвитку та підтримці запального процесу при псоріазі. Після дебюту захворювання в імунній системі хворого формуються Т-клітини пам'яті, які в пе-

ріод ремісії підтримують субклінічний запальний процес в шкірі та приймають безпосередню участь в розвитку рецидивів псоріазу [4, 5]. Т-клітини пам'яті представлені трьома субпопуляціями: циркулюючими ефекторними та центральними Т-клітинами пам'яті, а також тканинорезидентними клітинами пам'яті, які відносяться до CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів [6, 7]. Поява псоріатичних висипок на шкірі в період рецидиву псоріазу, вірогідно, викликана активною проліферацією в шкірі Т-клітин пам'яті у відповідь на дію тригерних сигналів. Вважають, що резидентні CD4+ Т-лімфоцити втягують у запальний процес кератиноцити шляхом продукції ключових щодо псоріазу прозапальних цитокінів — ІЛ-17 і ІЛ-22, а CD8+ Т-клітини посилюють запалення в осередках ураження за кошт залучення в шкіру різних імунних клітин [4, 8, 9]. При затяжному хроніч-

ному процесі в тканинах накопичуються інфільтрати. Вважають, що основними клітинами в цьому інфільтраті є Т-клітини.

Отже, формування імунологічної пам'яті відіграє значну роль у розвитку псоріазу, а персистенція Т-клітин пам'яті призводить до хронічного рецидивуючого перебігу дерматозу. Проте результати фенотипичних досліджень вельми дискусійні (одні автори відмічають збільшення CD4+-лімфоцитів, інші - CD8+) [10]. Все це підтверджує актуальність та необхідність подальшого вивчення Т-клітин пам'яті у хворих на псоріаз. Враховуючи вищезазначене поглиблене вивчення імуногістохімічних особливостей запальних процесів у морфологічних елементах шкірної псоріатичної висипки є важливим в аспекті отримання нових даних з патогенезу псоріазу.

Мета дослідження — проаналізувати вміст CD3+, CD4+, CD8+- лімфоцитів в біоптатах шкіри хворих на вульгарний псоріаз в період загострення захворювання.

Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження були зразки шкіри, які були отримані за допомогою панч-біопсії, взяті з ділянки шкірної псоріатичної висипки у 5 хворих на вульгарний псоріаз. Біопсії проводились до лікування хворих. В якості контрольного матеріалу було досліджено однотипно взятий біопсійний матеріал із шкіри передньої черевної стінки у 4 умовно здорових донорів відповідного віку. Взяття відповідного матеріалу для дослідження проводилось за умови інформованої згоди пацієнтів.

Біопсійний матеріал (фрагменти шкіри з ділянок псоріатичних бляшок та фрагменти нормальної шкіри) фіксували в 10% нейтральному формаліні протягом доби, з подальшою рутинною методикою із заливкою в парафін та виготовлення гістологічних зрізів товщиною 4-5 мкм на ротатійному мікротомі Microm HM325 із системою переносу зрізів STS (Carl Zeiss, Німеччина).

Для визначення характеру і поширення місцевих клітинних імунних і запальних реакцій у шкірі застосовували імуногістохімічні методики з визначенням вмісту прозапальних маркерів імунного запалення - CD3+, CD4+, CD8+- лімфоцитів. Імуногістохімічні (ІГХ) реакції проводили з антитілами проти антигенів людини: поліклональним CD3 (DAKO, поліклональні), моноклональними CD4 (DAKO, clone 4B12), CD8 (DAKO, clone C8/144B), у відповідності до рекомендацій виробника. Для візуалізації продуктів ІГХ реакції застосовували систему детекції EnVision™ FLEX («Dako», Данія). Для остаточної візуалізації зрізи фарбували рутинною методикою з гематоксиліном і еозинном. Отримані препарати вивчали та фотографували за допомогою мікроскопа Zeiss (Німеччина).

Результати імуногістохімічної реакції оці-

нювали напівкількісним методом в балах від 0 до 6 за загальноприйнятою методикою з урахуванням забарвлених клітин. 0 балів визначали при відсутності забарбовування, 1 бал – до 10%, 2 бали – до 20%, 3 бали – до 30 %, 4 бали – до 40 %, 5 балів – до 50 %, 6 балів – більше 50% забарвлених клітин. Результати дослідження представляли у вигляді медіани з мінімальними (Q₁) і максимальним (Q₂) значеннями.

Результати та їх обговорення

Проведене дослідження показало, що загострення вульгарного псоріазу характеризується збільшенням в осередку запалення клітин лімфоцитарного ряду (табл. 1). Кількість позитивно забарвлених клітин коливалася від поодиноких клітин до 80 %. В біоптатах шкіри хворих спостерігається збільшення в 1,5 рази кількості CD3+-лімфоцитів, в 2 рази - CD4+-лімфоцитів та в 3 рази - CD8+-лімфоцитів (табл.1).

Таблиця 1

Кількість CD3+, CD4+ - та CD8+-лімфоцитів у біоптатах шкіри хворих на вульгарний псоріаз та умовно здорових донорів

Обстежені групи	CD3+	CD4+	CD8+
	Показники в балах (Me [Q ₁ ; Q ₂])		
Хворі на вульгарний псоріаз	3 [2; 5]	2 [1; 2]	3 [2; 3]
Умовно здорові донори	2 [1; 2]	1 [0; 1]	1 [0; 1]

За даними літератури в нормальній шкірі завжди присутня невелика кількість Т-лімфоцитів, які, як правило, розташовуються в дермі, а частина - в епідермісі [7]. Як показують отримані дані (рис. 1-3), у всіх випадках при вульгарному псоріазі спостерігається переважання в запальних інфільтратах імунокомпетентних Т-клітин і характеризуються неоднорідністю в залежності від походження.

CD3+Т-лімфоцити у запальному інфільтраті шкіри хворих розподілені нерівномірно – кількість CD3+Т-лімфоцитів в епідермісі значно менша ніж у периваскулярних інфільтратах дерми (рис. 1).

CD4+Т-лімфоцити-хелпери зустрічались як в дермальних, периваскулярних клітинних інфільтратах, так і в епідермісі. Основна маса CD4-позитивних клітин виявляється в периваскулярних інфільтратах в основі сосочків (рис. 2).

CD8+-лімфоцити виявлялись в дермальних та периваскулярних клітинних інфільтратах, в епідермісі інфільтрація була слабкою (рис. 3).

Одержані дані свідчать про те, що запальний процес в шкірі при псоріазі розвивається в результаті імунопатологічних реакцій, про що свідчить переважання в запальних інфільтратах CD4+- та CD8+-лімфоцитів.

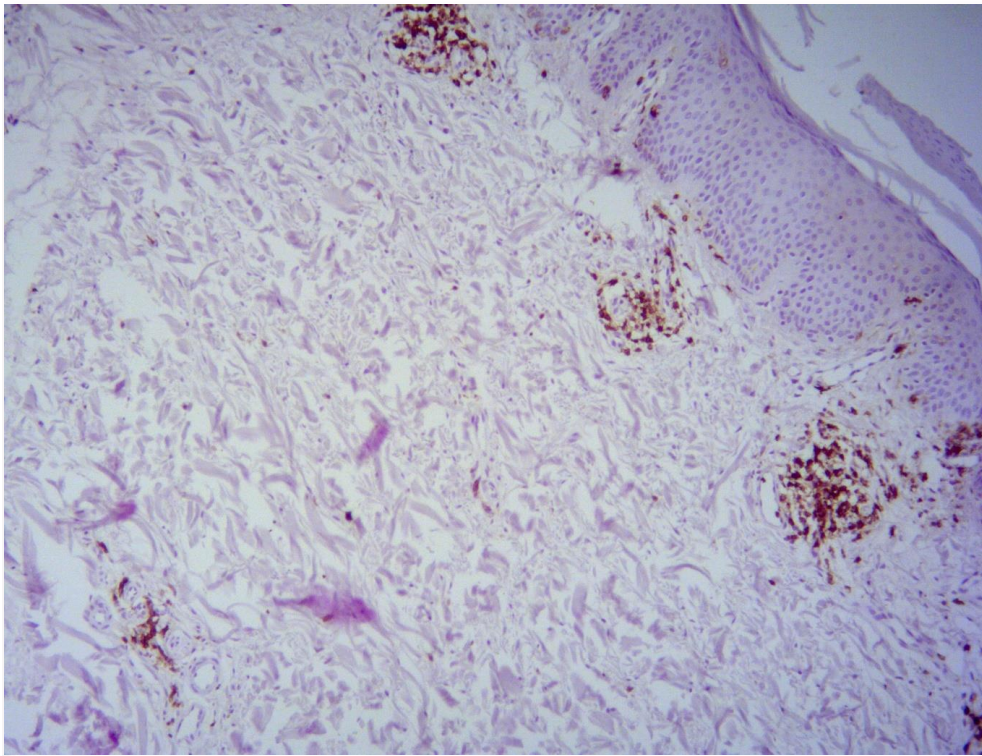


Рис. 1. Вульгарний псоріаз, CD3+Т-лімфоцити. ×100.

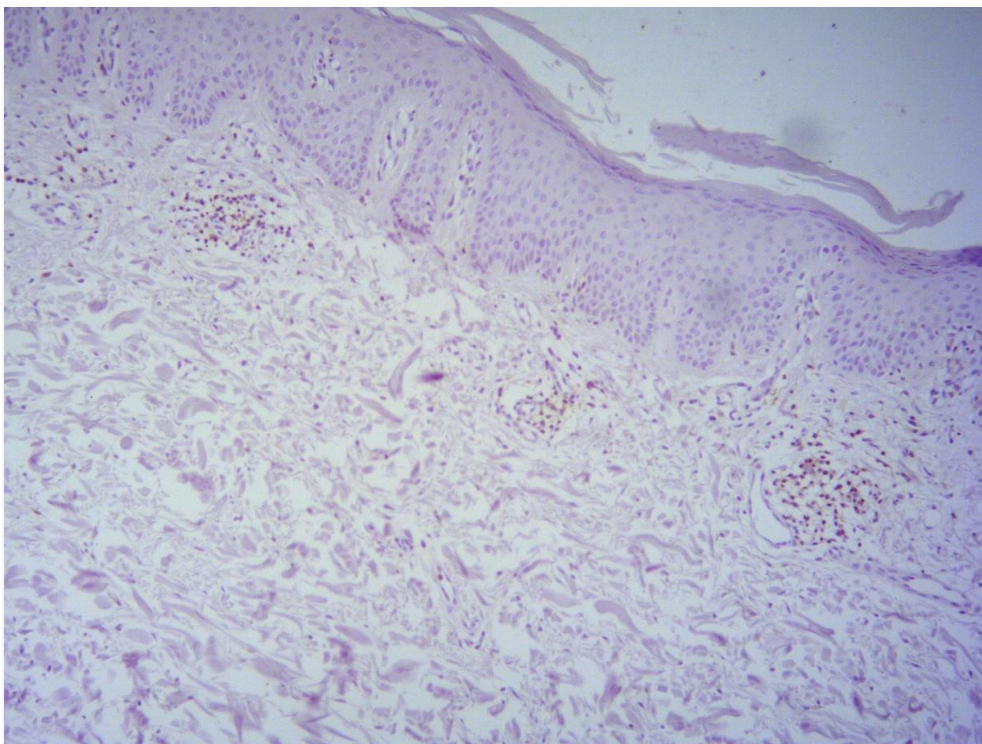


Рис. 2. Вульгарний псоріаз, CD4+Т-лімфоцити. ×100.

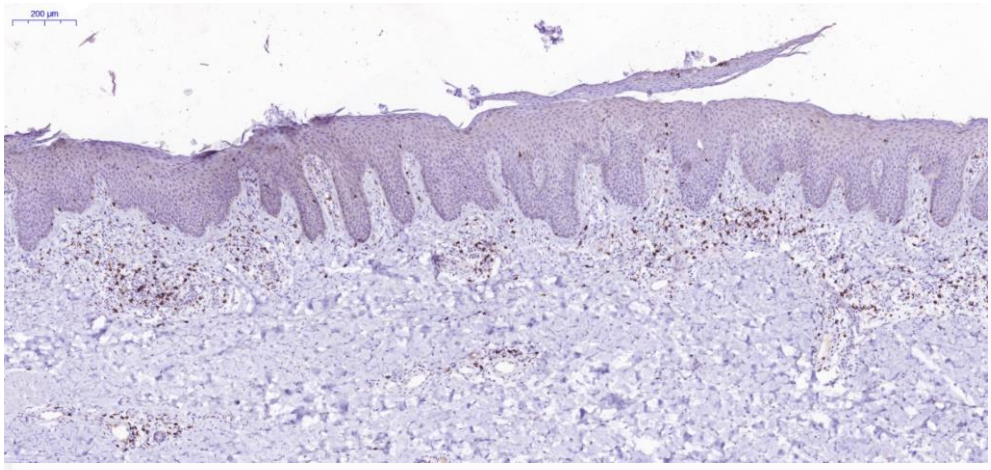


Рис. 3. Вульгарний псоріаз, CD8+Т-лімфоцити. ×200.

В дермі хворих на вульгарний псоріаз відсоток CD8-клітин значно вище, ніж в дермі здорових людей. Di Meglio P. з співавторами показали, що в епідермісі хворих абсолютна кількість Th17-клітин в 2-10 раз вища, ніж в дермі [11]. На сьогодні тканиннорезидентні клітини пам'яті CD8+, які продукують IL-17A, вважаються однією з патогенних популяцій шкіри при псоріазі [12]. Але CD4+CD103+ клітини пам'яті також можуть колонізувати епідерміс та продукувати IL-22 під час стимуляції [6]. Тобто особлива патогенність CD4+- та CD8+-лімфоцитів визначається тим, що вони мають властивості продукувати IL-17 та IL-22 - ключові прозапальні цитокіни, які приймають участь в патологічному процесі при псоріазі [8, 11]. Це може пояснити клінічний феномен схильності псоріатичних уражень до рецидивів в одному й тому самому місці [9] і вказує на роль CD4+- та CD8+-лімфоцитів в локальній пам'яті дерматозу.

Підсумок

Встановлено, що в біоптатах шкіри хворих на вульгарний псоріаз в період загострення за-

хворювання в дермальном інфільтраті спостерігається значне збільшення кількості клітин CD4+ та CD8+-лімфоцитів. Кількість CD8+- клітин переважає над CD4+.

Перспективи подальших досліджень

Розширення знань в області імунологічних основ патогенезу псоріазу дасть можливість розширити уявлення про механізми розвитку дерматозу та необхідні для створення і вдосконалення нових підходів у формуванні терапевтичної стратегії у лікуванні та профілактиці рецидивів псоріазу.

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 виконано в рамках науково-дослідної теми «Дослідити участь резидентних Т-клітин пам'яті в патогенезі хронічних запальних дерматозів» (номер державної реєстрації 0120U103066).

Літературні джерела References

1. Yemchenko Ya. [The role of local inflammation in the immunopathogenesis of psoriasis]. Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2019;19(1):109-114. Ukrainian. DOI: 10.31718/2077-1096.19.1.109.
2. Lima EA, Lima MA. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. An Bras Dermatol. 2011;86(6):1151-1158. DOI: 10.1590/s0365-05962011000600014.
3. Stepanenko R. [Immunohistochemical feature of inflammatory process in skin with psoriasis]. Immunology and Allergology: Science and Practice. 2015;1:24-29. Ukrainian.
4. Cheuk S, Wiken M, Blomqvist L, Nylen S, Talme T, Stahle M, Eidsmo L. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. Journal of Immunology. 2014;192:3111-3120. DOI: 10.4049/jimmunol.1302313
5. Diani M, Galasso M, Cozzi S, Sgambelluri F, Altomare A, Cigni C, Frigerio E, Drago L, Volinia S, Granucci F. Blood to skin recirculation of CD4+ memory T cells associates with cutaneous and systemic manifestations of psoriatic disease. Clinical Immunology. 2017;180:84-94. DOI: 10.1016/j.clim.2017.04.001
6. Mackay LK, Rahimpour A, Ma J, Collins N, Stock A, Hafon M. The developmental pathway for CD103(+)CD8+tissue-resident memory T cells of

skin. *Nature Immunology*. 2013;14:1294-1301. DOI: 10.1038/ni.2744

7. Watanabe R, Gehad A, Yang C, Scott L, Teague J, Schlapbach C, Elco C, Huang V, Matos T, Kupper T, Clark R. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Science translational medicine*. 2015;7(279):279-239. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010302

8. Ritchlin C. Tissue-resident T cells: Sequestered immune sensors and effectors of inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):379-382. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.41172>

9. Owczarczyk Saczonek A, Krajewska-Włodarczyk M, Kasprończak-Furmańczyk M, Placek W. Immunological Memory of Psoriatic Lesions. *Int*

J Mol Sci. 2020;21(2):625. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21020625>.

10. Chen L, Shen Z. Tissue-resident memory T cells and their biological characteristics in the recurrence of inflammatory skin disorders. *Cellular and Molecular Immunology*. 2020;17:64-75. DOI: 10.1038/s41423-019-0291-4.

11. Di Meglio P, Villanova F, Navarini AA, Mylonas A, Tosi I, Nestle FO, Conrad C. Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016;138:274-276. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.046>.

12. Vu TT, Koguchi-Yoshioka H, Watanabe R. Skin-Resident Memory T Cells: Pathogenesis and Implication for the Treatment of Psoriasis. *J Clin Med*. 2021;10(17):3822. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10173822>.

Кутасевич Я.Ф., Кондакова Г.К., Гойденко Н.І. Імуногістохімічне дослідження Т-лімфоцитів в шкірі хворих на вульгарний псоріаз.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Поглиблене вивчення імуногістохімічних особливостей запальних процесів у морфологічних елементах шкірної псоріатичної висипки є важливим для отримання новітніх даних з патогенезу псоріазу. **Мета** - визначити вміст CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺- лімфоцитів в біоптатах шкіри хворих на вульгарний псоріаз в період загострення захворювання. **Методи.** Проведено дослідження з використанням імуногістохімічних методів вмісту CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-лімфоцитів у запальному інфільтраті шкіри хворих на вульгарний псоріаз. **Результати.** Проведене дослідження показало, що загострення вульгарного псоріазу характеризується збільшенням в осередку запалення клітин лімфоцитарного ряду. Найбільш представленою є клітинна ланка - CD4⁺, CD8⁺, з переважанням CD8-позитивних клітин. **Підсумок.** Запальний процес в шкірі при псоріазі розвивається в результаті імунопатологічних реакцій, про що свідчить переважання в запальних інфільтратах CD4⁺- та CD8⁺-лімфоцитів

Ключові слова: вульгарний псоріаз, імуногістохімічні зміни, резидентні клітини пам'яті.

З.З. Масна ¹

І.В. Челпанова ¹

Н.О. Амбарова ¹

О.З. Масна-Чала ¹

І.Т. Чалий ²

¹ Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького

² КНП «Перше територіальне
медичне об'єднання м. Львова»
Львів, Україна

Надійшла: 29.08.2023

Прийнята: 18.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.81-86>

УДК 611.716.4-001-018.4-003.93-073.75

ДИНАМІКА ПЕРЕБІГУ РІЗНИХ ВИДІВ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗА ДАНИМИ РЕНТГЕНО- ГРАФІЇ

Masna Z.Z. , Chelpanova I.V.  ✉, Ambarova N.O. , Masna-Chala O.Z. , Chalyi I.T.  Dynamics of different types of post-traumatic regeneration of the lower jaw bone tissue based on X-ray data.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Communal non-commercial enterprise «1 territorial medical association of the city of Lviv», Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Nowadays, in the field of surgical dentistry, osteoplastic materials are widely used to fill bone defects after bone-destroying injuries and tooth extractions, in order to preserve the volume and quality of the bone tissue of the alveolar bone tissue. The **aim** of our research was to compare the dynamics of bone tissue regeneration of the rabbit's lower jaw and the restoration of its quality after inflicting a bone-destroying injury and using different methods of its correction. **Methods.** Research was done on 20 adult 6–7-month-old rabbits, having 2.5–3 kg weight, which were segregated into control and two experimental groups of 5 rabbits. Another 5 intact animals were examined to determine normal bone density in the area of injury. Animals of the control and experimental groups under combined anesthesia were subjected to bilateral bone-destructive trauma (in the toothless part of the jaw) with a dental drill, that disrupted the integrity of the bone tissue of the alveolar part of the lower jaw, 4 mm deep and 3 mm wide. The control group included animals with a bone tissue defect that healed under a blood clot. The 1st experimental group consists of animals whose bone defect was filled with the bone substitute material CompactBoneB. The 2nd experimental group – animals whose bone defect was filled with a natural matrix for the formation of new bone cells, Collacone from Botiss dental. Monitoring the condition of bone tissue in the area of the applied defect was carried out 7, 14, 21, 28, 35 days after the injury. Densitometric examination of bone tissue was carried out using the VixWin PRO program. Bone tissue density was calculated in arbitrary gray units (AUG). **Results.** The normal mineral density of the bone tissue of the lower jaw is 71.25±1.02. It was found that the post-traumatic regeneration of bone tissue has a different course depending on the material used to fill the bone defect. During the healing of a bone injury under a blood clot, the dynamics of bone tissue density in the area of the injury for 35 days has a smooth course with a slight increase in indicators compared with norm. When filling defects with osteoplastic materials, we observe expressed dynamics of changes in the investigated indicator with sharp fluctuations at different stages of the experiment (depending on the type of material used). **Conclusion.** When filling a bone defect with CompactBoneB, a bone substitute material, the mineral density of the bone tissue in the experimental area returns to normal after 35 days following the injury. However, when using Collacone, a natural matrix for the formation of new bone cells, and when healing under a blood clot, the density of the bone tissue in the traumatized area after 35 days of the experiment remains significantly higher than normal values.

Key words: bone trauma, mineral density, regeneration, osteoplastic materials.

Citation:

Masna ZZ, Chelpanova IV, Ambarova NO, Masna-Chala OZ, Chalyi IT. [Dynamics of different types of post-traumatic regeneration of the lower jaw bone tissue based on X-ray data]. Morphologia. 2023;17(3):81-6. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.81-86>

 Masna Z.Z. 0000-0003-2057-7061;  Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X;

 Ambarova N.O. 0000-0002-6867-6803;  Masna-Chala O.Z. 0000-0002-8076-1322;

 Chalyi I.T. 0009-0007-4955-5372

✉ ilona.med75@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Патологічна втрата зубів особами різних вікових груп належить до особливо актуальних проблем сучасної стоматології [1]. Патологічна адентія, особливо серед осіб юнацького та зрілого віку є не тільки естетичною проблемою, але й впливає на функціональний стан органів травної та дихальної систем, скронево-нижньощелепного суглоба, може стати причиною функціональних розладів жувальних та шийних м'язів, порушення іннервації структур лицевої ділянки голови тощо [1, 2]. Запобігти розвитку клінічних ускладнень адентії дозволяє дентальне протезування, проте вибір його способу залежить від багатьох чинників, чільне місце серед яких належить об'єму та якості наявної кісткової пропозиції [3-5]. Відомо, що після втрати зубів змінюється навантаження на кістковий фрагмент зубо-щелепного сегменту, що веде до його атрофії та значного зменшення висоти коміркового відростка [1, 3, 5]. Літературні джерела містять дані про те, що якість кісткової тканини коміркових ділянок щелеп в ділянках адентії також суттєво змінюється, у порівнянні з інтактними суміжними та симетричними ділянками [2, 3, 5, 6]. Сьогодні в клініці хірургічної стоматології широке застосування знаходять остеопластичні матеріали, що використовуються для заповнення кісткових дефектів, в тому числі після кісткоруйнуючих травм та видалення зубів, з метою збереження об'єму та якості кісткової тканини коміркових ділянок щелеп [7-10].

Метою нашого дослідження стало порівняння динаміки регенерації кісткової тканини нижньої щелепи кролика та відновлення її якості після нанесення кісткоруйнуючої травми із застосуванням різних методів її корекції.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 20 статевозрілих кроликах-самцях віком 6-7 місяців, вагою 2,5-3 кг. Тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на стандартному раціоні, з вільним доступом до води, при сталій температурі й вологості.

Всіх тварин було розділено на контрольну та 2 експериментальні групи по 5 кроликів. Ще 5 інтактних тварин було обстежено для визначення нормальних показників щільності кісткової тканини в ділянці нанесення травми.

Тваринам контрольної та експериментальних груп під комбінованим знечуванням білатерально з застосуванням зовнішньоротового доступу на рівні беззубої ділянки коміркової частини нижньої щелепи допереду від першого великого кутнього зуба за допомогою стоматологічного бора наносили кісткоруйнуючу травму у вигляді шахти глибиною 4 мм та шириною 3 мм (Рис. 1).

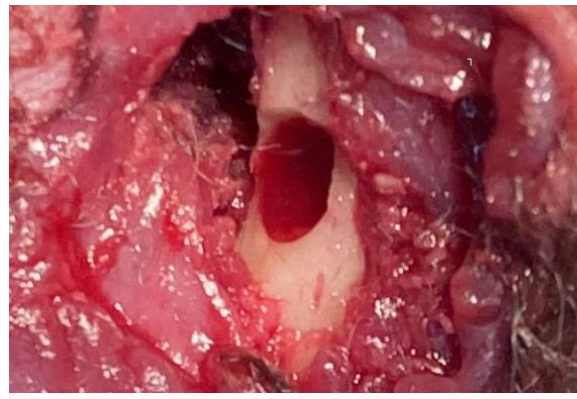


Рис. 1. Кісткова шахта сформована кулястим стоматологічним бором.

До контрольної групи увійшли тварини з дефектом кісткової тканини, який загоювався під кров'яним згустком.

1-ша експериментальна група – тварини, яким наносили кісткоруйнуючу травму, після чого кістковий дефект заповнювали кісткозамінним матеріалом ComraftBone B.

2-га експериментальна група – тварини, яким наносили кісткоруйнуючу травму, після чого кістковий дефект заповнювали природною матрицею для формування нових кісткових клітин Collacone від Botiss dental (Німеччина) (Рис. 2).



Рис. 2. Кістковий дефект заповнений остеопластичним матеріалом.

Після заповнення кісткового дефекту рану наглухо ушивали, шов обробляли 3% розчином йоду.

Контроль стану кісткової тканини в ділянці нанесеного дефекту здійснювали через 7, 14, 21, 28, 35 діб після рану наглухо ушивали нанесення травми.

Рентгенографію щелеп виконано на апараті ZooMax^{LG} (Угорщина) (Рис. 3). Денситометричне дослідження якості кісткової тканини, цифровим еквівалентом якої є показник її мінеральної щільності, проводили у програмі VixWin PRO. Щільність кісткової тканини визначали в умовних одиницях сірості (UOC).



Рис. 3. Апарат для рентгенографії ZooMax^{L6}.

Комітетом з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №3 від 11 березня 2020р.) 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

За результатами рентгенологічного обстеження інтактних тварин та визначення мінеральної щільності кісткової тканини їх нижньої щелепи в ділянці нанесення кісткоруйнуючої травми встановлено, що досліджуваний показник в нормі становить $71,25 \pm 1,02$ УОС

На 7-му добу експерименту щільність кісткової тканини в ділянці нанесеної травми у тварин першої експериментальної групи знижувалась до $59,18 \pm 2,47$ УОС, а у тварин контрольної та другої експериментальної груп зростала до $102,43 \pm 1,93$ УОС та $91,03 \pm 5,63$ УОС відповідно (Рис. 4).

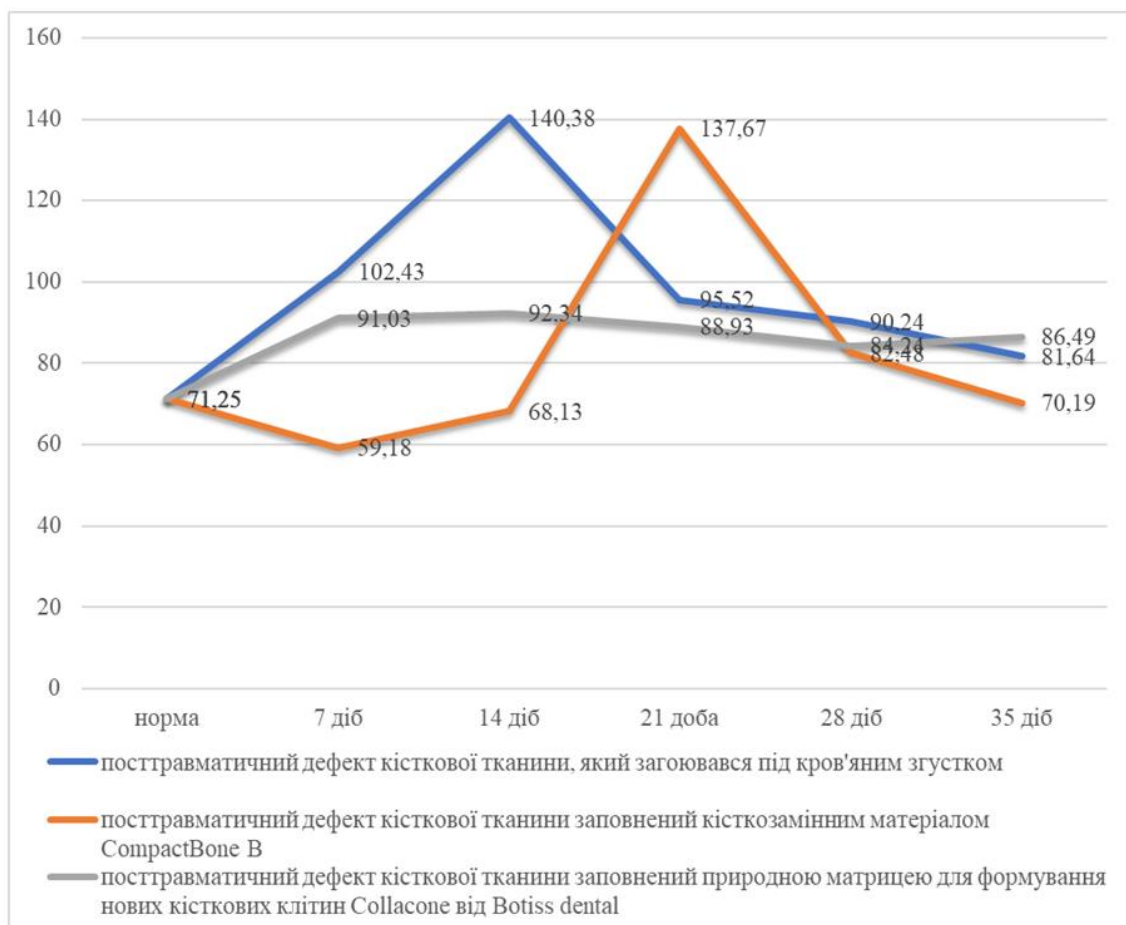


Рис. 4. Динаміка мінеральної щільності кісткової тканини нижньої щелепи кроликів різних експериментальних груп упродовж 35 дів після нанесення кісткоруйнуючої травми (УОС).

Через 14 днів після нанесення травми досліджуваний показник у тварин першої експериментальної групи зростав до $68,13 \pm 1,57$ УОС, наближаючись до нормальних показників. Щільність кісткової тканини у тварин другої групи продовжувала зростати і сягала показника $140,38 \pm 3,01$ УОС, що удвічі перевищує норму. У контрольній групі мінеральна щільність кісткової тканини в ділянці травми істотно не змінювалась, у порівнянні з попереднім терміном і становила $92,34 \pm 2,07$ УОС.

Через 21 добу після нанесення травми щільність кісткової тканини тварин першої експериментальної групи різко зростала до $135,67 \pm 4,35$ УОС, а у тварин другої експериментальної та контрольної груп знижувалась до $95,52 \pm 2,90$ УОС та $88,93 \pm 1,83$ УОС відповідно.

Упродовж наступних семи днів експерименту до 28-ї доби мінеральна щільність кісткової тканини травмованої ділянки нижньої щелепи знижувалась у всіх тварин – до $82,48 \pm 2,88$ УОС, $90,24 \pm 3,57$ УОС та $84,24 \pm 2,66$ УОС відповідно у першій і другій експериментальній та контрольній групах.

На завершальному терміні експерименту – через 35 днів після нанесення травми у тварин першої експериментальної групи щільність кісткової тканини в ділянці кісткового дефекту практично поверталась до норми і становила $70,19 \pm 2,98$ УОС, а у тварин другої експериментальної та контрольної груп залишалась дещо вищою – $81,64 \pm 1,90$ УОС та $86,49 \pm 3,97$ УОС відповідно.

Таким чином, результати проведеного дослідження засвідчують різний перебіг посттравматичної регенерації кісткової тканини в залежності від матеріалу, яким заповнювали кістковий дефект. При загоєнні кісткового дефекту під кров'яним згустком динаміка щільності кісткової тканини в ділянці травми була несуттєвою, із незначним підвищенням упродовж першого тижня, поступовим зниженням до 28-ї доби і незначним зростанням до 35-ї доби експерименту. При заповненні дефекту кісткозамінним матеріалом ComraftBoneV щільність кісткової тканини упродовж першого тижня знижувалась, а потім зростала, сягаючи максимального значення через 21 добу після травми. Упродовж наступних двох тижнів досліджуваний показник знижувався, нормалізуючись до 35-ї доби експерименту.

Динаміка щільності кісткової тканини тварин 2-ї експериментальної групи, яким кістковий дефект заповнювали природною матрицею для формування нових кісткових клітин Collascone від Botiss dental характеризувалась різким підвищенням досліджуваного показника упродовж 14 днів після нанесення травми, підіймаючись до

максимального значення, після чого поступово знижувалась до 35-ї доби.

Отримані нами результати доповнюють дані інших дослідників, щодо з'ясування можливостей забезпечення повноцінного посттравматичного відновлення кістки належної якості в необхідному об'ємі [10]. Вивчення особливостей перебігу посттравматичної регенерації кісткової тканини при застосуванні різних остеопластичних матеріалів в експерименті дозволить давати адекватну оцінку змінам, виявленим в кістковій тканині щелеп пацієнтів упродовж різних термінів післяопераційного періоду.

Висновки

1. Посттравматична регенерація кісткової тканини, має різний перебіг в залежності від матеріалу, яким заповнено кістковий дефект.

2. При загоєнні кісткової травми під кров'яним згустком динаміка щільності кісткової тканини в ділянці травми упродовж 35 днів має плавний перебіг з незначним підвищенням показників у порівнянні з нормою. При заповненні дефекту остеопластичними матеріалами спостерігаємо виражену динаміку зміни досліджуваного показника з різкими перепадами на різних термінах експерименту (в залежності від застосовуваного матеріалу).

3. При заповненні кісткового дефекту кісткозамінним матеріалом ComraftBoneV через 35 днів після травми показник мінеральної щільності кісткової тканини в ділянці експерименту повертається до норми. При заповненні кісткового дефекту природною матрицею для формування нових кісткових клітин Collascone від Botiss dental та при загоєнні під кров'яним згустком через 35 днів експерименту щільність кісткової тканини у ділянці травми залишається істотно вищою від нормальних показників.

Перспективи подальших досліджень

Проведення подальших досліджень в напрямку пошуку та впровадження в практичну стоматологію нових ефективних методів регенерації кісткової тканини та остеопластики сприятиме скороченню термінів лікування пацієнтів з кісткоруйнуючими травмами щелеп, що потребують відновлення об'єму та якості кісткової тканини та забезпечить якісну підготовку щелеп до проведення дентального протезування.

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 теми «Морфофункціональні та імуногістохімічні особливості тканин і органів в нормі та при патологічних станах».

Літературні джерела References

1. Dakhno LO, Masna ZZ, authors. Strukturni osoblyvosti komirkovoho vidrostka verkhnoyi shchelepy osib zriloho viku za danymy konusno-promenevoyi komp'yuternoyi tomohrafiyi [Structural features of the cellular process of the upper jaw of adults according to the data of cone-beam computed tomography]. Lviv: Kvart; 2022. 114 p. Ukrainian.
2. Kukhlevskiy Yu, Masna Z. [Cone-beam computed tomography - a tool for studying early anatomical and functional changes in the bone tissue of the upper and lower jaws of a person]. Pratsi Naukovoho tovarystva im. Shevchenka. Medychni nauky. 2018;52(1):149–155. Ukrainian.
3. Dakhno LO. [Analysis of linear dimensions and bone density indicators of the cellular process of the upper jaw of women in the age aspect]. Klinichna anatomii ta operatyvna khirurgiia. 2016;15(3):62-68. Ukrainian.
4. Dobrovolska OV. [A modern view of complications in dental implantation]. Klinichna stomatologii. 2019;3:32-39. Ukrainian.
5. Wolfart S, Harder S, Reich S, Sailer I, Weber V, authors. Implant prosthodontics a patient – oriented concept. Berlin: Quintessence publishing; 2016. 702 p.
6. Sohuiko RR. [Comparison of the post-traumatic dynamics of bone tissue density of the lower jaw in an intact rat and against the background of long-term use of nalbuphine]. Klinichna anatomii ta operatyvna khirurgiia. 2019;18(1):27-35. Ukrainian.
7. Bambuliak AV, Popadynets OH. [Experience of using an osteoplastic combination based on multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue in a patient before dental implantation (clinical case)]. Klinichna anatomii ta operatyvna khirurgiia. 2021;20(2):76-81. Ukrainian.
8. Kwon SG, Kwon YW, Lee TW, Park GT, Kim JH. Recent advances in stem cell therapeutics and tissue engineering strategies. Biomater Res. 2018;22:36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0148-4>.
9. Graziani F, Chappuis V, Molina A, Lazarin R, Schmid E, Chen S. Effectiveness and clinical performance of early implant placement for the replacement of single teeth in anterior areas: A systematic review. J Clin Periodontol. 2019;46(21):242-56. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13092>.
10. Bambuliak AV, Kuzniak NB, Dmytrenko RR, Lopushniak LIa, Boichuk OM. [Effectiveness of using a combination based on osteoplastic materials and multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue before dental implantation in patients of the study groups]. Klinichna anatomii ta operatyvna khirurgiia. 2021;20(1):11-17. Ukrainian.

Масна З.З., Челпанова І.В., Амбарова Н.О., Масна-Чала О.З., Чалий І.Т. Динаміка перебігу різних видів посттравматичної регенерації кісткової тканини нижньої щелепи за даними рентгенографії.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Сьогодні в клініці хірургічної стоматології широке застосування знаходять остеопластичні матеріали, що використовуються для заповнення кісткових дефектів, в тому числі після кісткоруйнуючих травм та видалення зубів, з метою збереження об'єму та якості кісткової тканини коміркових ділянок щелеп. **Метою** нашого дослідження стало порівняння динаміки регенерації кісткової тканини нижньої щелепи кролика та відновлення її якості після нанесення кісткоруйнуючої травми із застосуванням різних методів її корекції. **Методи.** Дослідження проведене на 20 статевозрілих кроликах-самцях віком 6-7 місяців, вагою 2,5-3 кг. Всіх тварин було розділено на контрольну та 2 експериментальні групи по 5 кроликів. Ще 5 інтактних тварин було обстежено для визначення нормальних показників щільності кісткової тканини в ділянці нанесення травми. Тваринам контрольної та експериментальних груп під комбінованим знечуленням білатерально на рівні беззубої ділянки коміркової частини нижньої щелепи за допомогою стоматологічного бора наносили кісткоруйнуючу травму у вигляді шахти глибиною 4 мм та шириною 3 мм. До контрольної групи увійшли тварини з дефектом кісткової тканини, який загоювався під кров'яним згустком. 1-ша експериментальна група – тварини, яким кістковий дефект заповнювали кісткозамінним матеріалом CompactBoneB. 2-га експериментальна група – тварини, яким кістковий дефект заповнювали природною матрицею для формування нових кісткових клітин Collascone від Botiss dental. Контроль стану кісткової тканини в ділянці нанесеного дефекту здійснювали через 7, 14, 21, 28, 35 днів після нанесення травми. Рентгенографію щелеп виконано на апараті ZooMax^{LG}. Денситометричне дослідження якості кісткової тканини проводили у програмі VixWin PRO. Щільність кісткової тканини визначали в умовних одиницях сірості (УОС). **Результати.** Показник мінеральної щільності кісткової тканини нижньої щелепи в ділянці втручання в нормі становить $71,25 \pm 1,02$ УОС. З'ясовано, що посттравматична регенерація кісткової тканини, має різний перебіг в залежності від матеріалу, яким заповнено кістковий дефект. При загоєнні кісткової травми під кров'яним згустком динаміка щільності кісткової тканини в ділянці травми упродовж 35 днів має плавний перебіг з незначним підвищенням показників у порівнянні з нормою. При заповненні дефекту остеопластичними матеріалами спостерігаємо

виражену динаміку зміни досліджуваного показника з різкими перепадами на різних термінах експерименту (в залежності від застосовуваного матеріалу). **Підсумок.** При заповненні кісткового дефекту кісткозамінним матеріалом ComraftBoneВ, через 35 діб після травми показник мінеральної щільності кісткової тканини в ділянці експерименту повертається до норми. При заповненні кісткового дефекту природною матрицею для формування нових кісткових клітин Collacone від Botiss dental та при загоєнні під кров'яним згустком через 35 діб експерименту щільність кісткової тканини у ділянці травми залишається істотно вищою від нормальних показників.

Ключові слова: кісткова травма, мінеральна щільність регенерація, остеопластичні матеріали.

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

Івано-Франківський національний медичний університет
Івано-Франківськ, Україна

Надійшла: 19.09.2023

Прийнята: 11.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.87-91>

УДК: 616-089.882+616-089+616.314.17-008.1

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗУБОЩЕ- ЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ ПІСЛЯ ХІ- РУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ АРХІТЕКТОНІКИ ПРИСІНКА РОТА

Makhlynets N.P. , Ozhogan Z.R. , Prots G.B. , Yatsynovych V.I. , Pyuryk M.V.  ✉ Rehabilitation of patients with acquired maxillomandibular anomalies after surgical correction of disorders of the vestibule of the mouth.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Treatment of surgical wounds in patients with maxillomandibular anomalies is important after buccal frenum plastic surgery is relevant. **Objective.** Increasing the effectiveness of medical treatment of patients with a pathological bite after buccal frenulum plastic surgery. **Methods.** 30 patients were examined and treated. The patients underwent surgical correction of violations of the architecture of the oral cavity (buccal frenums) using the proposed method and palatal allografts. Patients of the I group (15 people) in the postoperative period were prescribed standard treatment, patients of the II group (15 people) were treated with a supplement based on hyaluronic acid. A clinical study was conducted, where the main point was to determine the height of attachment of the buccal frenulum and labial frenulum, the presence of changes in the periodontal tissues based on the results of the index assessment. 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 vestibule of the mouth, manifested by high-attached buccal frenums and labial frenums on the mandible (less than 5 mm); low-attached buccal frenums and labial frenums on the maxilla (less than 5 mm). In patients of the II group, a significant difference was observed in the index assessment of periodontal tissues and cytological characteristics ($p \leq 0.05$) and the formation of a normotrophic scar. They did not cause a traumatic effect on the periodontal tissues, the position of a separate group of teeth. 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.** Surgical correction of the vestibule of the mouth is an important step in the complex treatment of patients with maxillomandibular anomalies. Cytological characteristics of the mucous membrane of the vestibule of the mouth and clinical characteristics of the postoperative scar indicate the advantages of using gengigel in the postoperative period.

Key words: maxillomandibular anomalies, buccal frenum, vestibule of the mouth, hyaluronic acid.

Citation:

Makhlynets NP, Ozhogan ZR, Prots GB, Yatsynovych VI, Pyuryk MV. [Rehabilitation of patients with acquired maxillomandibular anomalies after surgical correction of disorders of the vestibule of the mouth]. Morphologia. 2023;17(3):87-91. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.87-91>

 Makhlynets N.P. 0000-0002-1199-8086;  Ozhogan Z.R. 0000-0003-4220-2658;

 Prots G.B. 0000-0002-5398-9894;  Yatsynovych V.I. 0000-0003-2702-1066;

 Pyuryk M.V. 0000-0002-6065-831X

✉ clavic2002@yahoo.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Проблема аномально прикріплених вуздечок є недооціненою. Як лікарі, так і батьки часто нехтують необхідністю пластики порушень архіте-

ктоніки присінка рота і цим стимулюють розвиток суміжної патології [1]. Аномально прикріплені вуздечки губ, букальні вуздечки в проекції ікол та премоларів, анкілоглосія перешкоджають

кровопостачанню в цих ділянках [2, 3]. Науковці наголошують на тому, що багато захворювань можна попередити при своєчасному усуненні етіологічного чинника до моменту запуску етіопатогенетичного ланцюга [4, 5].

Сучасна стоматологічна практика має цілу низку оперативних втручань з метою корекції порушень архітекτονіки присінка рота (аномально прикріплені вуздечки, мілкий присінок рота). При наявності операційної рани лікар завжди повинен думати про можливі післяопераційні ускладнення, зокрема, рубцеві деформації, які діагностують у 10 % – 30,5 % хворих [6, 7]. Вважаємо за необхідність велику увагу приділяти саме медикаментозній терапії у післяопераційному періоді. Широке застосування мають препарати, які мають різнонаправлену дію і допускаються у використанні у дитячій практиці. Такі переваги мають препарати на основі гіалуронової кислоти [8, 9]. Вони є незамінними у хірургічній стоматології, враховуючи їхні ранозагоюючі та бактеріостатичні властивості, здатність підсилювати дію антибіотиків та інших середників [4, 6, 7, 10], зменшувати клінічні ознаки запалення та кровоточивість ясен [11, 12]. Багатогранність властивостей ГК вказує на актуальність вивчення її впливу на тканини присінка рота після пластики букальних вуздечок.

Мета

Підвищення ефективності медикаментозного лікування пацієнтів із патологічним прикусом після пластики букальних вуздечок.

Матеріали та методи

Обстежено та проліковано 30 хворих із патологічним прикусом та аномаліями прикріплення вуздечок, наявними букальними вуздечками в ділянці присінка рота віком 12-15 років. Для діагностики рецесії ясен використовували класифікацію Міллера. Визначали стан тканин пародонту (пародонтально-маргінально-альвеолярного індекса (РМА), індекс кровоточивості за Muhlemann Н. (ІК)) та стан гігієни ротової порожнини (індекс Грін-Вермільйона та Федорова-Володкіної) до лікування та на етапах комплексного лікування.

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.

Усім пацієнтам проводили пластику букальних вуздечок, запропонованим нами методом. Він полягає у наступному: після провідникового знеболення в безпечній зоні піднебіння проводиться забір мукозного трансплантата, стоншення його та поміщення у фізіологічних розчин. У

ділянці букальної вуздечки (сполучнотканинного тяжа) після проведення провідникового знеболення проводиться горизонтальний розріз довжиною 10-15 мм, паралельний до ясенного краю. Широкою гладилкою чи распатором відсепарується слизова оболонка від окістя. Формується трансплантат на 2-3 мм більшим в діаметрі у порівнянні з операційною раною в ділянці букальної вуздечки, укладається в операційну рану, просовується 1-2 мм під слизову оболонку, ушивається швами. Накладання асептичної пов'язки. Хворим І групи (15 осіб) у післяопераційний період вели за класичним протоколом. Пацієнтам ІІ групи (15 осіб) він був доповнений препаратом на основі гіалуронової кислоти (генгигель, Італія).

Результати та їх обговорення

Для усіх пацієнтів характерними були виражені зміни в архітектоніці присінка рота. Незважаючи на вік пацієнтів, у 15 пацієнтів (50,0 %) висота прикріплення вуздечки губи (верхньої та/чи нижньої) була менше 5 мм, у 29 хворих (96,7 %) наявні аномально прикріплені букальні вуздечки в ділянці ікол та премоларів, які добре візуалізуються при накладанні роторозширювача; в 5 пацієнтів (16,7 %) діагностовано мілкий присінок рота (глибина присінка рота до 5 мм). Наявність аномально прикріпленої вуздечки губи потребує френулопластики перед прорізуванням постійних різців (6-7 років). Однак частина батьків не усвідомлює проблем зі сторони зубощелепної системи, які можуть бути зумовлені саме такими, на перший погляд, простими порушеннями архітекτονіки присінка рота через низький рівень просвітницької роботи лікарів загальної стоматологічної практики та педіатрів з батьками. Усім таким пацієнтам проводили френулопластику. Хворим із мілким присінком рота проводили вестибулопластику. Приблизно через 3 міс після цих втручань на тканинах присінка рота, робили хірургічну корекцію букальних вуздечок з усуненням сполучнотканинних та м'язових тяжів.

Показники індексної оцінки тканин пародонта хворих на зубощелепні аномалії на фоні порушень архітекτονіки присінка рота були досить високими у порівнянні з показниками у групі порівняння ($p < 0,05$), що вказує на наявність недостатньої гігієни ротової порожнини і не дозволяє проводити активне ортодонтичне лікування незнімними конструкціями. Рекомендовано проводити навчання гігієни ротової порожнини, доведення до оптимальної гігієни ротової порожнини, а тоді вже приступати до іншого етапу лікування.

Унаслідок порушень гігієни ротової порожнини спостерігаємо зміни у тканинах пародонта, що проявляються наявністю запального процесу за результатами індекса РМА та наявністю кровоточивості ясен за ІК. За результатами індексів

гігієни ротової порожнини, не виявлено достовірної різниці між аналогічними показниками (пародонтально-маргінально-альвеолярного індекса (РМА), індекс кровоточивості за Muhlemann Н. (ІК)) у хворих І та ІІ групи ($p>0,05$), однак вони достовірно відрізнялися від таких – групи порівняння ($p<0,05$). Результати цитоморфометричного дослідження у хворих на зубощелепні аномалії на фоні порушень архітекτονіки присінка рота у всіх хворих 12-15 років достовірно відрізнялися від таких – у групі порівняння ($p<0,05$). ІДК в ділянці твердого піднебіння достовірно відрізнявся від показників у групі порівняння ($p>0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Показники індексу диференціації клітин у хворих на зубощелепні аномалії на фоні порушень архітекτονіки присінка рота віком 12-15 років

Ділянка ротової порожнини	Здорові, n=15	Хворі на ЗЩА на фоні ПАПР, n=30
Присінок рота	508,00±4,33	542,13±5,18*
тверде піднебіння	515,53±4,49	516,20±3,73

Примітки: * – вірогідність відмінності від здорових осіб, $p<0,05$.

При порівняльній характеристиці ІДК в ділянці твердого піднебіння у І та ІІ групах хворих відмічаємо достовірну різницю у результатах на 14-ту добу після хірургічної корекції порушень архітекτονіки присінка рота ($p<0,05$). Аналіз отриманих результатів ІДК в ділянці фіксації мукозного трансплантата у хворих І та ІІ груп показав достовірну різницю в отриманих показниках на 14-ту добу ($p<0,05$), що вказує на перевагу способу ведення післяопераційного періоду

(табл. 2).

Таким чином, аналіз результатів цитологічного дослідження показав динаміку до нормалізації цитологічних показників слизової оболонки присінка рота у ІІ групі хворих, оскільки вони наближались до результатів у групі порівняння та недостовірно відрізнялись від останніх, що вказує на повну регенерацію слизової оболонки присінка рота.

Через 1 міс після оперативного втручання у 3 хворих І групи (20,0%) ознаки гіпертрофії рубцевої тканини простежували по всій довжині післяопераційного рубця. Серед таких осіб були хворі, у яких відторгнулися трансплантати. Через 3 міс в 12 пацієнтів (80,0%) слизова оболонка в оперованій ділянці не відрізнялася по кольору та структурі (товщина, тургор, наявність вираженого судинного рисунка) від оточуючої слизової оболонки, у 4 хворих (26,7%) слизова оболонка ПР у ділянці зафіксованих трансплантатів не відповідала по товщині та кольору оточуючим тканинам. У 3 осіб (20,0%) формувалися грубі гіпертрофічні рубці. Через 6 міс у більшості хворих слизова оболонка ПР була яскраво-рожевого кольору з вираженим судинним рисунком, сам трансплантат не відрізнявся по кольору і товщині від оточуючих тканин. У 3 осіб (20,0%) – визначався симптом натягу слизової оболонки в ділянці фіксації трансплантата. В 12 осіб (80,0%) товщина, структура слизової оболонки, колір та судинний рисунок в ділянці забору трансплантата не відрізнялися по кольору від оточуючих тканин. У 5 осіб (33,3%) діагностовано гострий катаральний гінгівіт. Через 12 міс після оперативного втручання в 3 хворих (13,3%) – рубцеві деформації слизової оболонки. У цих осіб діагностовано рецесію ясен у проекції І класу за Міллером. У 4 осіб (26,6%) діагностовано запальні захворювання пародонта.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз результатів цитологічного дослідження у хворих І та ІІ груп ($M\pm m$)

Показники	Група хворих	Термін спостереження після лікування	
		14-а доба	21-доба
ІДК (присінок рота)	I, n=15	489,74±4,43	502,31±4,45*
	II, n=15	508,8±6,61	509,53±5,24
ІДК (тверде піднебіння)	I, n=15	465,38±5,53	509,31±6,13*
	II, n=15	482,33±6,57	515,47±6,27*
ІДК (присінок рота) I-II		$p<0,05$	$p>0,05$
ІДК (тверде піднебіння) I-II		$p<0,05$	$p>0,05$

Примітки: * – вірогідність відмінності між періодами порівняно з попереднім, $p<0,05$.

Через 1 міс після оперативного втручання у 1 особи (6,7 %) спостерігали ознаки гіпертрофії рубцевої тканини по всій довжині післяопераційного рубця. Через 3 міс у 14 хворих (93,3%)

після оперативного втручання слизова оболонка в ділянці трансплантата була яскраво-рожевого кольору із вираженим судинним рисунком, товщина трансплантата відповідала оточуючій сли-

зовій оболонці, симптом натягу трансплантата не діагностовано. Через 6 міс у всіх хворих II групи після оперативного втручання слизова оболонка в ділянці трансплантата була яскраво-рожевого кольору із вираженим судинним рисунком, товщина трансплантата відповідала оточуючій слизовій оболонці, симптом натягу трансплантата не діагностовано. У цей період у всіх пацієнтів слизова оболонка твердого піднебіння не відрізнялась від оточуючих тканин по товщині, кольорі та структурі. У 1 особи (6,7 %) діагностовано рецесії ясен I класу за Міллером, у 3 осіб (20,0 %) діагностовано загострення запальних змін у тканинах пародонта.

Показники нашого дослідження вказують на необхідності проведення корекції порушень архітекtonіки присінка рота у пацієнтів із поєднаною патологією. Отримані результати корелюють з показниками інших авторів, які наголошують на необхідності хірургічної корекції порушень архітекtonіки присінка рота [3].

У результаті проведеного клініко-лабораторного дослідження встановлено доцільність використання генгигелю у післяопераційному періоді. Багатогранність препаратів на основі ГК дозволяє хірургу-стоматологу використовувати ці середники у щоденній практиці. Результати нашого дослідження корелюють з показниками інших авторів [13, 14]. Саме тому, ми опираючись на наші результати та показники інших досліджень, рекомендуємо до використання у післяопераційному періоді препарати на основі ГК з метою формування нормотрофічних рубців на слизовій оболонці присінка рота, що є важливим і необхідним моментом для пацієнтів з

порушеннями архітекtonіки присінка рота.

Висновки

1. Хірургічна корекція порушень архітекtonіки присінка рота є важливим етапом комплексного лікування хворих із зубощелепними аномаліями, яка забезпечує усунення хронічної травми на тканини пародонта, пришвидшує терапевтичний ефект всіх етапів ортодонтчного лікування, забезпечує попередження рецидивів.

2. Особливість клінічного перебігу зубощелепних аномалій на фоні порушень архітекtonіки присінка рота полягала у виражених змінах архітекtonіки присінка рота. Результати клінічного дослідження підтверджувалися показниками цитоморфометричного дослідження. Ранні та віддалені результати вказують на доцільність використання препаратів на основі гіалуронової кислоти у післяопераційному періоді. Отримані клініко-лабораторні характеристики у II групі хворих достовірно відрізняється від показників у I групі хворих ($p < 0,05$).

Перспективи подальших розробок

Буде вивчено вплив препаратів на основі ГК на тканини присінка рота у віддалені терміни спостереження.

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 теми «Клініко-експериментальна обґрунтування діагностики і ортопедичного лікування хворих із захворюваннями щелепно-лицевої ділянки» (номер державної реєстрації).

Літературні джерела

References

1. Holovko NV, author. Profilaktyka zuboschelepnykh anomalii [Prophylaxis of dental anomalies]. Vinnutsya: Nova knyga; 2005. 272 p. Ukrainian.
2. Makhlynets N, Antoniak S, Pantus A, Pavlyshyn M, Ozhogan Z. Impact of Oral Habits and Buccal Frenulum on Gingival Microcirculation in Children: Findings and Clinical Significance. Galician medical journal. 2023;30:3. DOI: 10.21802/gmj.2023.3.5.
3. Bazunova IV, author. Vplyv stanu prysinka rota u osib molo doho viku na vybir taktyky stomatologichnykh vtruchan [The influence of the state of the oral cavity in young people on the choice of tactics of dental interventions]. The text of the candidate's dissertation of medical sciences. Poltava; 2007. 159 p. Ukrainian.
4. Ibraheem W, Jedaiba WH, Alnami AM, Hussain Baiti LA, Ali Manqari SM, Bhati A, Almarghlani A and Assaggaf M. Efficacy of hyaluronic acid gel and spray in healing of extraction wound: A randomized controlled study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26:3444-3449.
5. Iwanaga J, Takeuchi N, Oskouian RJ, Tubbs RS. Clinical Anatomy of the Frenulum of the Oral Vestibule. Cureus. 2017;9(6):1410. DOI: 10.7759/cureus.1410.
6. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: A systematic review. J Periodontol. 2005;76:1227-36.
7. Johannsen A, Tellefsen M, Wikesjo U, Johannsen G. Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. J Periodontol. 2009;80:1493-7.
8. Sahayata VN, Bhavsar NV, Brahmabhatt NA. An evaluation of 0.2% hyaluronic acid gel (Gengigel®) in the treatment of gingivitis: A clinical & microbiological study. Oral Health Dent Manag. 2014;13:779-85.

9. Rajan P, Baramappa R, Rao NM, Pavaluri AK, PI, Rahaman SM. Hyaluronic Acid as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis. A randomized clinical trial. J Clin Diagn Res. 2014;8:11-4.

10. Cugini MA, Haffajee AD, Smith C, Kent RL Jr, Socransky SS. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameter of periodontal diseases: 12-month results. J Clin Periodontol. 2020;27:30-6.

11. Al-Shammari NM, Shafshak SM, Ali MS: Effect of 0.8% Hyaluronic acid in conventional treatment of moderate to severe chronic periodontitis. J Contemp Dent Pract. 2018;19:527-34.

12. Eliezer M, Imber JC, Sculean A, Pandis N,

Teich S. Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. Clin Oral Invest. 2019;23:3423-35.

13. Pilloni A, Schmidlin PR, Sahrman P, Sculean A, Rojas MA. Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: A randomized controlled clinical trial. Clin Oral Investig. 2019;23:1133-41.

14. Rajan P, Baramappa R, Rao NM, Pavaluri AK, Rahaman SM. Hyaluronic Acid as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis. A randomized clinical trial. J Clin Diagn Res. 2014;8:11-14.

Махлинець Н.П., Ожоган З.Р., Проць Г.Б., Яцинович В.І., Пюрик М.В. Реабілітація пацієнтів із зубощелепними аномаліями після хірургічної корекції порушень архітекτονіки присінка рота.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Лікування операційних ран у пацієнтів із зубощелепними аномаліями є важливим після пластики букальних вуздечок є актуальним. **Мета.** Підвищення ефективності медикamentозного лікування пацієнтів із патологічним прикусом після пластики букальних вуздечок. **Методи.** Обстежено та проліковано 30 хворих. Хворим проводили хірургічну корекцію порушень архітекτονіки присінка рота (букальні вуздечки), запропонованим нами методом з використанням піднебінних аллотрансплантатів. Хворим І групи (15 осіб) у післяопераційному періоді призначали стандартне лікування, хворим II групи (15 осіб) лікування доповнене препаратом на основі гіалуронової кислоти. Проводили клінічне дослідження, де основним моментом було визначення висоти прикріплення букальних вуздечок та вуздечки губи, наявності змін у тканинах пародонта за результатами індексної оцінки. 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 архітекτονіки присінка рота, що проявлялися високо прикріпленими букальними вуздечками та вуздечками губи на нижній щелепі (менше 5мм); низько прикріпленими букальними вуздечками та вуздечками губи на верхній щелепі (менше 5мм). У хворих II групи спостерігали достовірну різницю індексної оцінки тканин пародонту та цитологічних характеристиках ($p \leq 0,05$) та формування нормотрофічного рубця, який не зумовлював травмуючої дії на тканини пародонта, положення окремої групи зубів. У II групі хворих прослідковували достовірну різницю феномену “наповзаючого прикріплення” у порівнянні з I групою ($p \leq 0,05$). **Підсумок.** 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 переваги використання генгігелю у післяопераційному періоді.

Ключові слова: зубощелепні аномалії, букальні вуздечки, присінок рота, гіалуронова кислота.

Є.В. Пальтов ¹
З.З. Масна ¹
І.В. Челпанова ¹
В.Б. Фік ¹
М.В. Паньків ²

¹ Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького
² КНП «Перше територіаль-
не медичне об'єднання м.
Львова»
Львів, Україна

Надійшла: 14.08.2023

Прийнята: 07.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.92-104>

УДК:617.7-02:615.212.7]-08-091.

ВПЛИВ КОРЕКЦІЇ НА ДИНАМІКУ ПА- ТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ШАРАХ СІТКІВКИ ПРИ ОПОЇДНІЙ РЕТИНО- ПАТІЇ НА РАННІХ ТЕРМІНАХ ЕКСПЕ- РИМЕНТАЛЬНОГО ОПОЇДНОГО ВПЛИВУ

Paltov Ye.V. , Masna Z.Z. , Chelpanova I.V.  ✉, Fik V.B. , Pankiv M.V.  The effect of correction on the dynamics of pathomorphological changes in the layers of the retina in opioid retinopathy in the early stages of experimental opioid exposure.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Communal non-commercial enterprise «1 territorial medical association of the city of Lviv», Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. In specialized domestic and foreign literature, great importance is attached to the study of the retina and the processes of its structural changes under the influence of various factors and nosologies. However, the problem of correction of opioid retinopathy in subchronic periods of experimental opioid exposure still remains unsolved. **Objective.** The purpose of the study is to find out the features of the pathological changes in the layers of the retina and links of its hemomicrocirculatory bed in the subchronic period of correction of opioid retinopathy under experimental opioid exposure. **Methods.** The research material is sexually mature, outbred male rats in the amount of 34 animals, weighing 160 - 270 g, aged 4.5 - 7.5 months. Animals were injected intramuscularly with nalbuphine once a day. The initial dose of nalbuphine during the first 2 weeks was 0.212 mg/kg. The animals were removed from the experiment by an overdose of diethyl ether. Ultrastructural preparations were prepared according to the generally accepted method. Under the conditions of two-week administration of opioid followed by four-week withdrawal, degenerative changes were found in the pigment epithelium, outer and inner segments of photoreceptors, axons of the outer retinal layer, amacrine, bipolar and ganglion cells of the retina. Six weeks later, rats treated with opioids for two weeks and then withdrawn, followed by correction with pentoxifylline for four weeks, showed a general tendency toward improvement, manifested by minor degenerative changes in the pigment epithelium and destruction of the membranous discs of the outer segments of the photoreceptors. Six weeks later, hyperemia and perivascular edema in the choroidal vessels were found in rats treated with an opioid for two weeks, followed by continued opioid administration with pentoxifylline for four weeks. **Results.** The results of the study show that with a two-week opioid exposure, the most prognostically favorable indicators were in the group where complete withdrawal was carried out with subsequent correction with the drug pentoxifylline. It can also be concluded that during the correction of opioid retinopathy, it cannot be carried out with drugs of the antibradykinin group (pentoxifylline) without complete withdrawal of the opioid because this contributes to a sharp increase in pathomorphological manifestations in the layers of the retina and is a prognostically unfavorable moment.

Key words: retina, opioid, subchronic period, correction, rat.

Citation:

Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV, Fik VB, Pankiv MV. [The effect of correction on the dynamics of pathomorphological changes in the layers of the retina in opioid retinopathy in the early stages of experimental opioid exposure]. Morphologia. 2023;17(3):92-104. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.92-104>

 Paltov Y.V. 0000-0002-2622-4753;  Masna Z.Z. 0000-0003-2057-7061;

 Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X;  Fik V.B. 0000-0002-2284-4488;

 Pankiv M.V. 0000-0002-3714-2577

✉ ilona.med75@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Питання актуальності впливу препаратів опіоїдної групи на організм людини з кожним роком набирає все більшого значення, як свідчать данні вітчизняної літератури [1 - 4]. Вченими у фаховій медичній літературі висвітлюються питання опіоїдного впливу на експериментальному рівні на клітинному, тканинному, органному та організменному рівнях. Ці дослідження присвячені проблемі негативного впливу на тканини та органи в залежності від дози, частоти та терміну вживання. [5 -11].

Незважаючи, що у літературних джерелах присутні повідомлення про патоморфологічні зміни у ряді органів та систем на тлі опіоїдного впливу і, зокрема зміни структур, що стосуються органа зору [12 -18] і досі лишається нез'ясованим питання корекції проявів опіоїдної ретинопатії на ранніх термінах вживання препаратів опіоїдної групи в експерименті.

Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення змін у клітинних шарах сітківки у субхронічний період експериментального опіоїдного впливу та корекція цих змін.

Враховуючи вищезазначене, вважаємо, що дане дослідження є актуальним як з точки зору експериментальної морфології, так і з точки зору практичної офтальмології.

Матеріали та методи

Матеріалом дослідження слугували статевозрілі, безпородні шури – самці в кількості 34 - ри тварини, масою 160 - 270 г, віком 4,5 – 7,5 місяців. Тваринам проводили ін'єкції препарату налбуфін внутрішньо м'язово, щоденно 1 раз на добу в одному проміжку часу (10–11 година ранку) впродовж 42 діб. Початкова доза налбуфіну впродовж перших 2 – х тижнів становила 0,212 мг/кг, наступних 2 – х (II – IV тижня) – 0,225 мг/кг, наступна (IV – VI тижня) – 0,252 мг/кг. Таким чином, створювали умови хронічного опіоїдного впливу [19].

Тварини поділені на 5 груп. 1- а група тварин отримувала налбуфін впродовж 42 діб з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 6 тижня експериментального опіоїдного впливу); 2- а група контрольна, яка впродовж 42 діб отримувала ін'єкції фізіологічного розчину внутрішньо м'язово в одному проміжку часу (10 – 11 година ранку); 3- я група (2 тижні введення налбуфіну з подальшою його відміною на 4 тижні); 4- а група (2 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну); 5- а група (2 тижні введення опію з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну). Таким чином, створювали умови хронічного опіоїдного впливу [19]. Корекція проводилась на ранніх термінах де доза пентоксифіліну становила 2,857 мг/кг.

Усі тварини знаходились в умовах віварію і робота, що стосувалася питань утримання, до-

гляду, маркування та всі інші маніпуляції проводилися із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [Страсбург, 1985], «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики [Київ, 2001]. Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01. 11. 2000 року (протокол № 10 від 26.12. 2011 року). Як матеріал для ультраструктурного дослідження використали очні яблука щурів з врахуванням збереження топографічного співвідношення оболонок ока. Ультраструктурні препарати готували за загальноприйнятою методикою [20].

Результати дослідження

Через *шість тижнів експерименту* у щурів, яким впродовж *двох тижнів* вводили опію, а згодом впродовж *чотирьох тижнів* введення опію було проведено його *відміну* нами були виявлені помірні дегенеративні зміни в пігментному епітелії та фоторецепторах, а також дегенеративні зміни в амакринових та біполярних клітинах сітківки. Гемокапіляри власне судинної оболонки помірно розширені, цитоплазма ендотелію була дещо набухла, містила дрібні мікроемії. В ядрах пігментного епітелію незначно збільшувалась кількість гетерохроматину. Окремі ядра зміщуються в середні відділи цитоплазми. Базальна складчатість пігментного епітелію виражена помірно. Також у цитоплазмі пігментного епітелію візуалізуються чисельні, дещо розширені каналці гладкої ендоплазматичної сітки. В апікальних та середніх відділах цитоплазми нагромаджуються чисельні дрібні та середні фагосоми, що заповнені матеріалом середньої та високої електронної щільності (рис. 1).

В базальних відділах клітини візуалізувались набухлі мітохондрії з просвітленим матриксом та вкороченими кристами. Значна кількість дрібних фагосом нагромаджується в цитоплазмі апікальних мікроресиниок та на апікальній поверхні пігментного епітелію. Ультраструктурні зміни у фотосенсорному шарі виражені помірно і характеризуються набуханням мембранних дисків, їх нещільним розташуванням в окремих фоторецепторах. У внутрішньому сегменті фоторецепторів ресструється набухання та просвітлення цитоплазми фоторецепторів, розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, набухання мітохондрій та просвітлення їх матриксу, вогнищева деструкція крист мітохондрій (рис. 2).

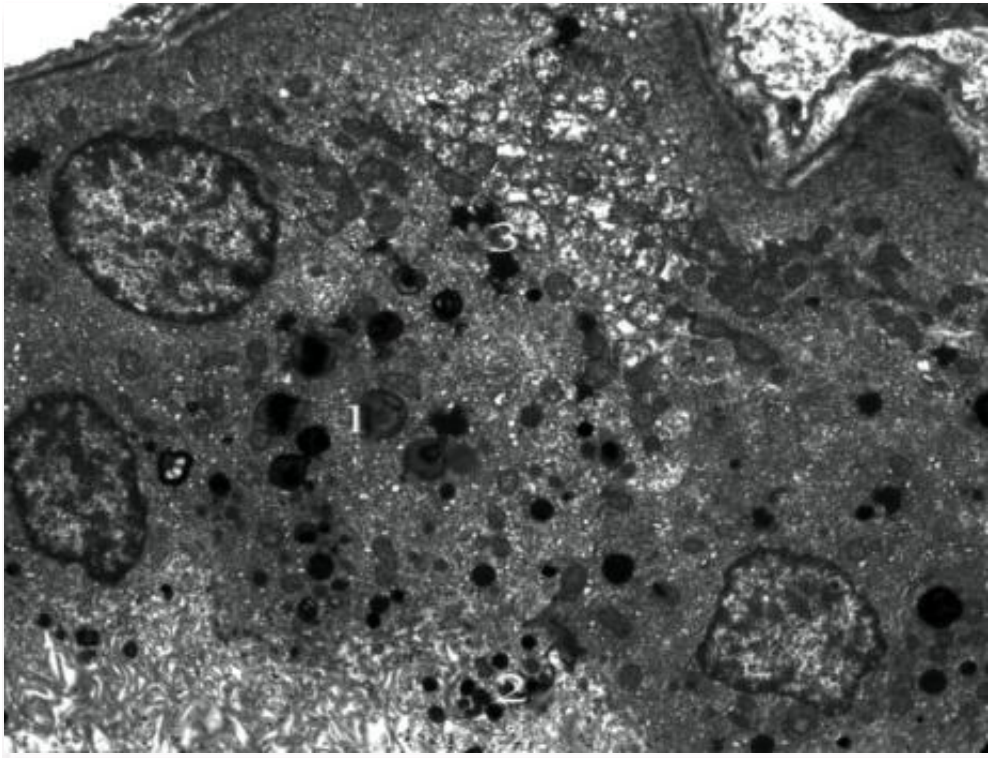


Рис. 1. Ультраструктура сітківки ока щура за умов двотижневого введення опію з подальшою чотиритижневою його відміною. $\times 2200$. 1 – збільшення кількості фагосом, що заповнені матеріалом середньої та високої електронної щільності в цитоплазмі пігментного епітелію; 2 – значна кількість дрібних фагосом в цитоплазмі апікальних мікроворсинок; 3 – набухання окремих мітохондрій та просвітлення їх матриксу.

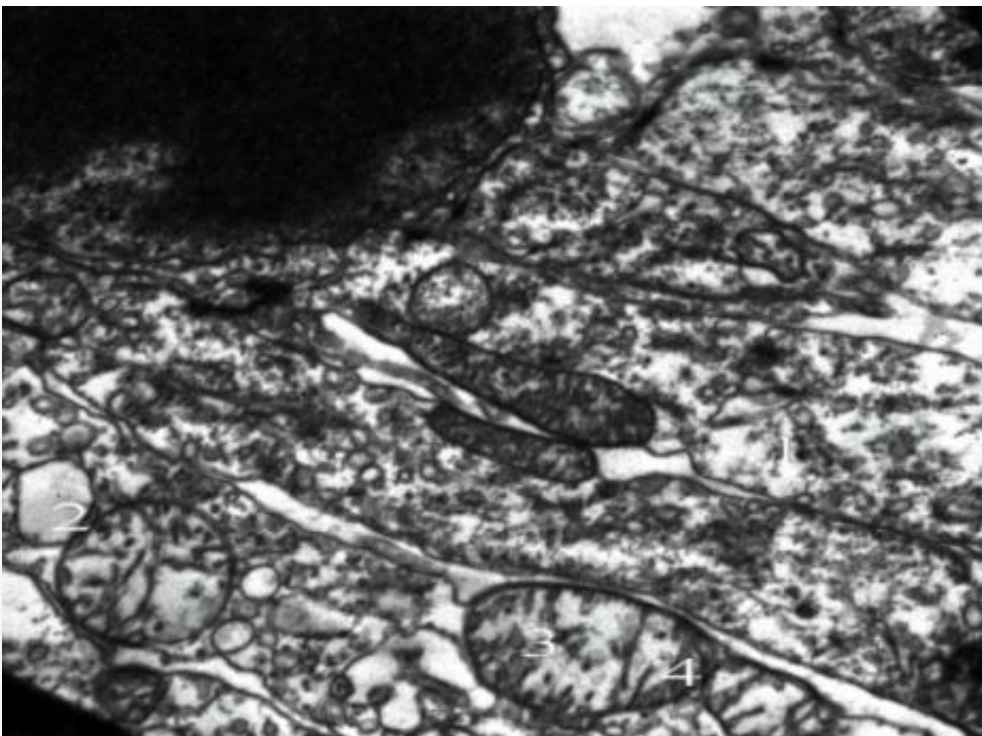


Рис. 2. Ультраструктура сітківки ока щура за умов двотижневого введення опію з подальшою чотиритижневою його відміною. $\times 6000$. 1 – набухання та просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів; 2 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки; 3 – набухання мітохондрій та просвітлення їх матриксу; 4 – вогнищева деструкція крист мітохондрій.

У зовнішньому ядерному шарі зустрічаються поодинокі зменшені в об'ємі ядра з нечіткими контурами та інвагінаціями каріолеми. Між ядрами фоторецепторів візуалізуються дещо набухлі, гіпертрофовані відростки клітин Мюллера. У зовнішньому сітчастому шарі візуалізуються інтенсивноосміофільні синаптичні мембрани, у пресинаптичних відділах дещо зменшується кількість синаптичних везикул, аксоплазма аксонів набухла та просвітлена. Цитоплазма біполярних клітин просвітлена, електроннонещільна, особливо в перинуклеарній зоні. Спостерігається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, руйнування окремих рибосом. Цитоплазма амакринових клітин також набухла і просвітлена. В цитоплазмі амакринових клітин візуалізуються набухлі мітохондрії з просвітленим матриксом та зруйнованими кристами, а також розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки. Поблизу ядер амакринових клітин візуалізуються дещо ущільнені, переповнені інтенсивноконденсованим хроматином ядра клітин Мюллера. У внутрішньому сітчастому шарі відзначається розширення та переповнення еритроцитами судин різного калібру, накопичення помірної кількості електронноосвітлених мас трансудату в перикапілярних ділянках, набухання та просвітлення аксоплазми аксонів біполярних клітин. В окремих ядрах гангліонарних клітин формуються неглибокі інвагінації каріолеми. Також відзначається помірний набряк цитоплазми гангліонарних клітин, розширення та дезорганізація каналців гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, деструкція рибосом. У шарі нервових волокон відзначається просвітлення аксоплазми аксонів гангліонарних клітин.

Через шість тижнів експерименту в щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опію, а згодом було проведена його відміна з подальшою корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів, у щурів даної підгрупи, альтеративні зміни пігментного епітелію, фоторецепторів біполярних та амакринових клітин були незначно виражені у порівнянні з підгрупами тварин на ранньому та пізньому періодах корекції, що одночасно впродовж шести та десяти тижнів отримували налбуфін з пентоксифіліном. Також відзначали тенденцію щодо менш вираженого рівня дисциркуляторних змін (гіперемії, стазів та периваскулярних набряків) в судинах хоріоїдеї, внутрішнього сітчастого та гангліонарного шарів. Окремі судини хоріоїдеї мали незначно збільшені просвіти, переповнені еритроцитами. Переваскулярні набряки мали тенденцію до зменшення. Епітеліальний пласт пігментного епітелію переважно збережений. Спостерігаються помірно виражені альтеративні зміни пігментного епітелію. В цитоплазмі пігментного епітелію нагромаджуються інтенсивноосміофільні фагозоми різного розміру (рис.3). В багатьох пігмен-

тних епітеліоцитів ядра зміщуються в середні та апікальні відділи цитоплазми. В окремих ядрах наявні інвагінації каріолеми, а в каріоплазмі таких ядер збільшується вміст гетерохроматину. Поодинокі ядра у стані пікнозу. Канальці гладкої ендоплазматичної сітки незначно розширені. Базальна складчатість в пігментних епітеліоцитах виражена помірно. Окремі мітохондрії набухають, їх матрикс просвітлюється. Відзначається деструкція та розшарування окремих апікальних мікроворсинок. На апікальній поверхні пігментного епітелію місцями візуалізуються об'ємні фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів (рис. 3).

У фотосенсорному шарі реєструються помірно виражені дегенеративні зміни зовнішніх сегментів фоторецепторів, що характеризувались деструкцією окремих мембранних дисків та просвітленням цитоплазми зовнішніх сегментів фоторецепторів (рис. 4). Цитоплазма внутрішніх сегментів фоторецепторів в окремих ділянках неоднорідна, місцями набухла та просвітлена (рис. 4). Також відзначали розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки внутрішніх сегментів фоторецепторів. Унаслідок пікноморфних змін окремих ядер фоторецепторів у зовнішньому ядерному шарі трапляються невеликі зони без ядер, які заповнені гіпертрофованими відростками клітин Мюллера.

Зовнішній сітчастий шар неоднорідної товщини. Аксоплазма аксонів фоторецепторів, дещо просвітлена, кількість синаптичних везикул у таких ділянках незначна. Також відзначається неоднорідне набухання синаптичних мембран (рис. 5). У внутрішньому ядерному шарі подекуди візуалізуються біполярні клітини в яких розвиваються дегенеративні зміни. Цитоплазма біполярних клітин виразно набухла, просвітлена, відзначається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та вогнищева дегрануляція каналців унаслідок деструкції рибосом. Дегенеративні зміни окремих амакринових клітин характеризуються просвітленням цитоплазматичного матриксу, розширенням каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, з деструкцією рибосом, набуханням мітохондрій, просвітленням матриксу та руйнуванням крист.

Унаслідок розвитку некротичних змін ядра окремих амакринових клітин зменшені в об'ємі, ущільнені, переповнені інтенсивноконденсованим хроматином. У горизонтальних клітинах виявили помірно виражені дегенеративні зміни, що характеризуються розширенням каналців гранулярної ендоплазматичної сітки (рис. 6). Відростки клітин Мюллера дещо набухлі, ядра збережені, містять значну кількість гетерохроматину. Окремі капіляри внутрішнього сітчастого шару розширені, переповнені еритроцитами. Навколо розширених капілярів нагромаджуються електронноосвітлі маси трансудату.

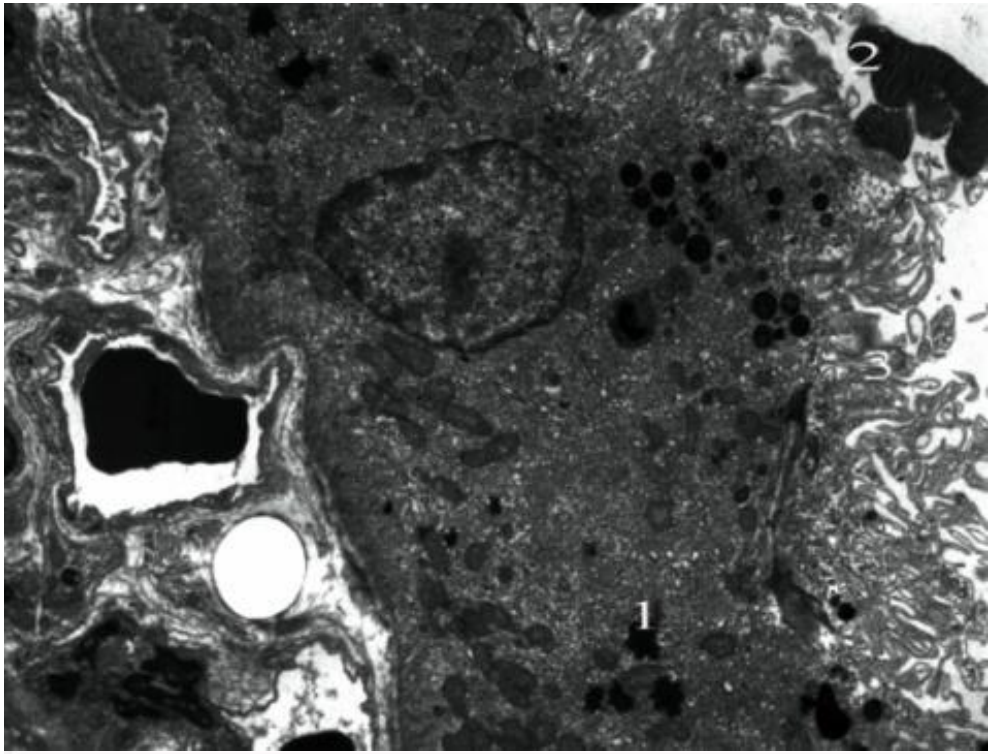


Рис. 3. Ультраструктура сітківки ока щура за умов двохтижневого введення опіюїду, з подальшою його відміною та корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів. $\times 6000$. 1 – осміюфільні фагосоми різного розміру в цитоплазмі пігментного епітелію; 2 – фрагменти зовнішніх сегментів фоторецепторів на апікальній поверхні пігментного епітелію; 3– деструкція та розшарування апікальних мікроворсинок.

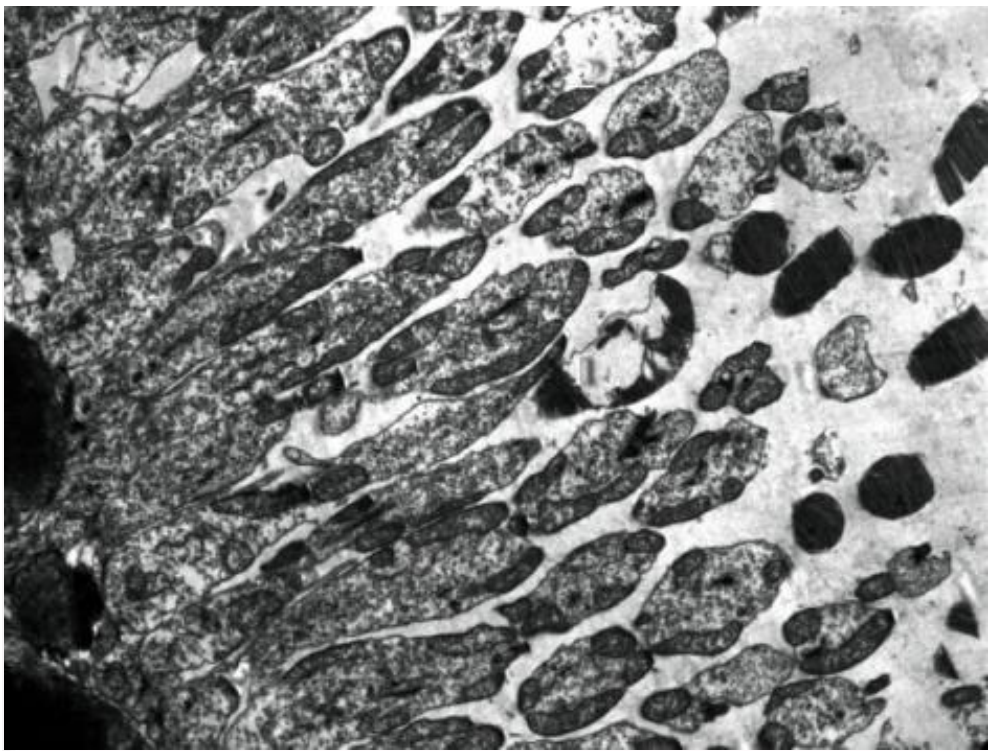


Рис. 4. Ультраструктура сітківки ока щура за умов двохтижневого введення опіюїду, з подальшою його відміною та корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів. $\times 2200$. 1 – деструкція мембранних дисків та просвітлення цитоплазми зовнішніх сегментів фоторецепторів; 2 – набухання та просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів.

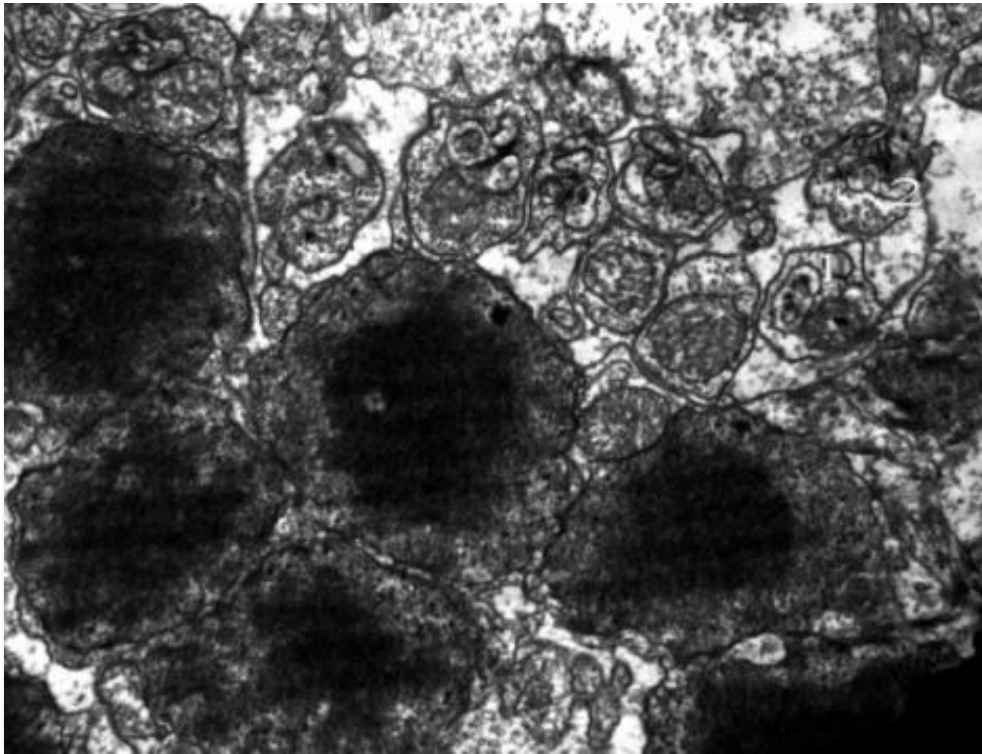


Рис. 5. Ультраструктура сітківки ока щура за умов двотижневого введення опію, з подальшою його відміною та корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів. $\times 3800$. 1 – набухання та просвітлення аксоплазми аксонів зовнішнього сітчастого шару; 2 – неоднорідне набухання синаптичних мембран.

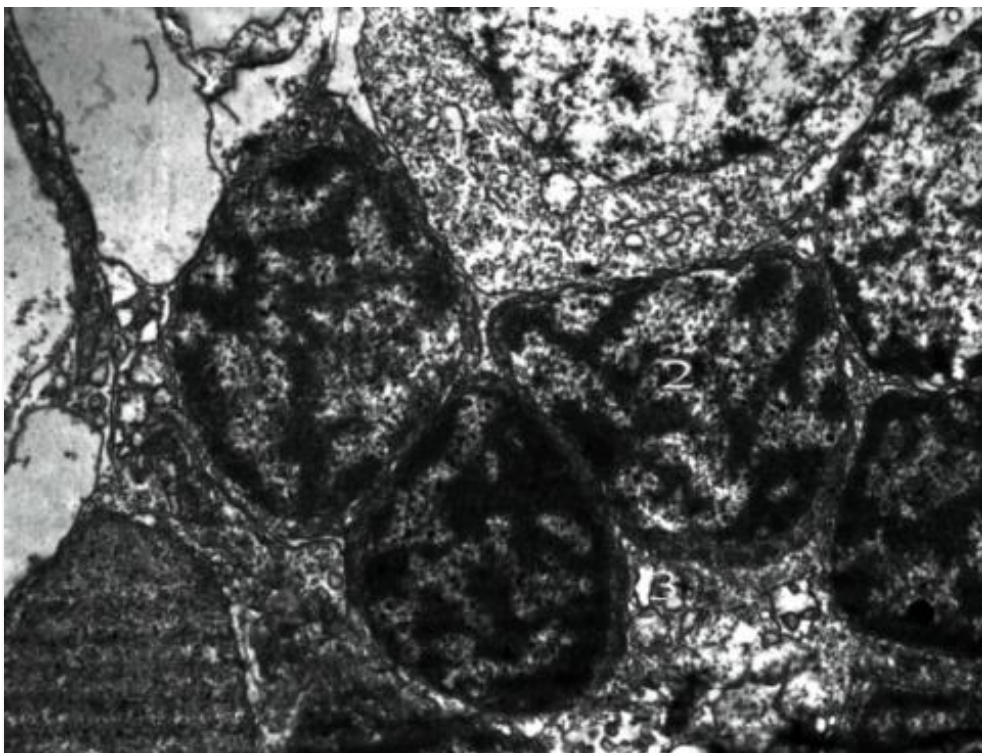


Рис. 6. Ультраструктура сітківки ока щура за умов двотижневого введення опію, з подальшою його відміною та корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів. $\times 3000$. 1 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки цитоплазми горизонтальної клітини внутрішнього ядерного шару; 2 – ядра біполярних клітин; 3 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки цитоплазми біполярних клітин.

Дегенерація синапсів внутрішнього сітчастого шару помірно виражена, характеризується неоднорідним розташуванням синаптичних міхурців, просвітленням аксоплазми аксонів, розпушенням окремих синаптичних мембран.

У гангліонарних нейронах виявили помірно виражені дегенеративні зміни, які характеризувалися просвітленням цитоплазми, розширенням каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та деструкцією окремих рибосом. Окремі мітохондрії набухають, їх матрикс просвітлюється. У судинах гангліонарного шару та шару нервових волокон помірно виражена гіперемія. Капіляри мали незначно розширенні просвіти, та були переповнені еритроцитами. Цитоплазма окремих ендотеліальних клітин містила надмірну кількість дрібних везикул. Також відзначалося розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки цитоплазми ендотеліоцитів. Довкола судин з розширеними просвітами нагромаджується помірна кількість трансудату. Відростки мікрогліальних клітин незначно набухли, їх цитоплазма просвітлена. Мікротрубочки у мікрогліальних клітинах розташовуються хаотично, відзначається вогнищева дегрануляція каналців гранулярного ендоплазматичного ретикулуму. Внутрішня погранична мембрана незначно набухла, неоднорідної електронної щільності.

Через шість тижнів експерименту у щурів,

яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну, нами було виявлено розвиток виражених дисциркуляторних процесів та альтеративних змін. Значна кількість судин хоріоїдеї розширені, переповнені еритроцитами та плазмою крові. В капілярах реєструються стази. Також спостерігається розвиток периваскулярних набряків. Мембрана Бруха неоднорідно набухла, просочена трансудатом, колагенові волокна розташовуються хаотично. Значна кількість пігментних епітеліоцитів зазнає дегенеративних та некротичних змін. У цитоплазмі пігментного епітелію нагромаджується значна кількість інтенсивноосміфільних фагосом, відзначається набухання мітохондрій, просвітлення матриксу та вогнищеве руйнування крист мітохондрій, деструкція та розшарування апікальних мікроворсинок (рис. 7). Унаслідок розвитку некротичних змін ядра пігментного епітелію зменшуються в об'ємі, ущільнюються (рис.7), заповнюються інтенсивно конденсований хроматином. В деяких клітинах пігментного епітелію цитоплазма неоднорідної електронної щільності: переважно інтенсивноосміофільна, а місцями просвітлена. Базальна складчатість в таких клітинах неоднорідна, матрикс мітохондрій дещо ущільнений.

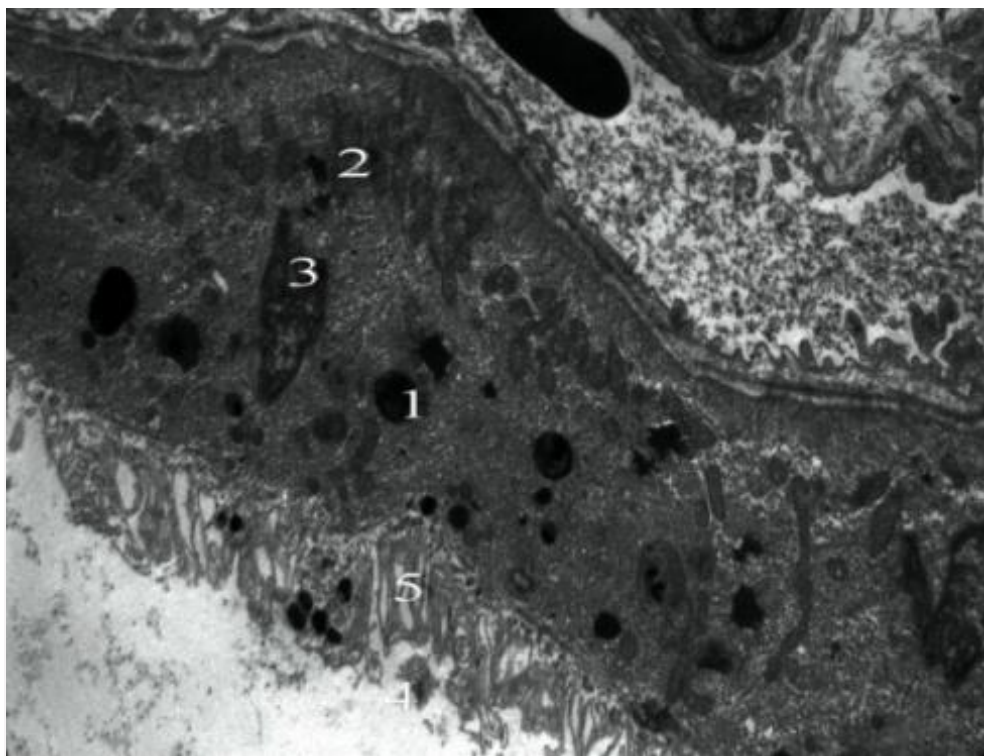


Рис. 7. Ультраструктура сітківки ока щура яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну. $\times 3000$. 1 – фагосоми з інтенсивноосміофільним вмістом в цитоплазмі пігментного епітелію; 2 – набухання мітохондрій, просвітлення матриксу та вогнищеве руйнування крист мітохондрій; 3 – зменшення в об'ємі та ущільнення ядра пігментного епітелію; 4 – вогнищева деструкція апікальних мікроворсинок; 5 – вогнищеве розшарування апікальних мікроворсинок.

В епітеліоцитах у яких відзначається просвітлення цитоплазми базальна складчатість згладжується, відзначається розширення каналців гладкого ендоплазматичного ретикулуму. Міжклітинні проміжки у шарі пігментного епітелію розширені. Унаслідок каріолізу в окремих пігментних епітеліоцитах відсутні ядра. У фотосен-

сорному шарі реєструються виражені альтеративні зміни в зовнішніх сегментах фоторецепторів, що супроводжуються деструкцією мембранних дисків, їх хаотичним розташуванням та лізосом (рис. 8). В зовнішніх сегментах фоторецепторів з'являлись вакуолі (рис. 8).

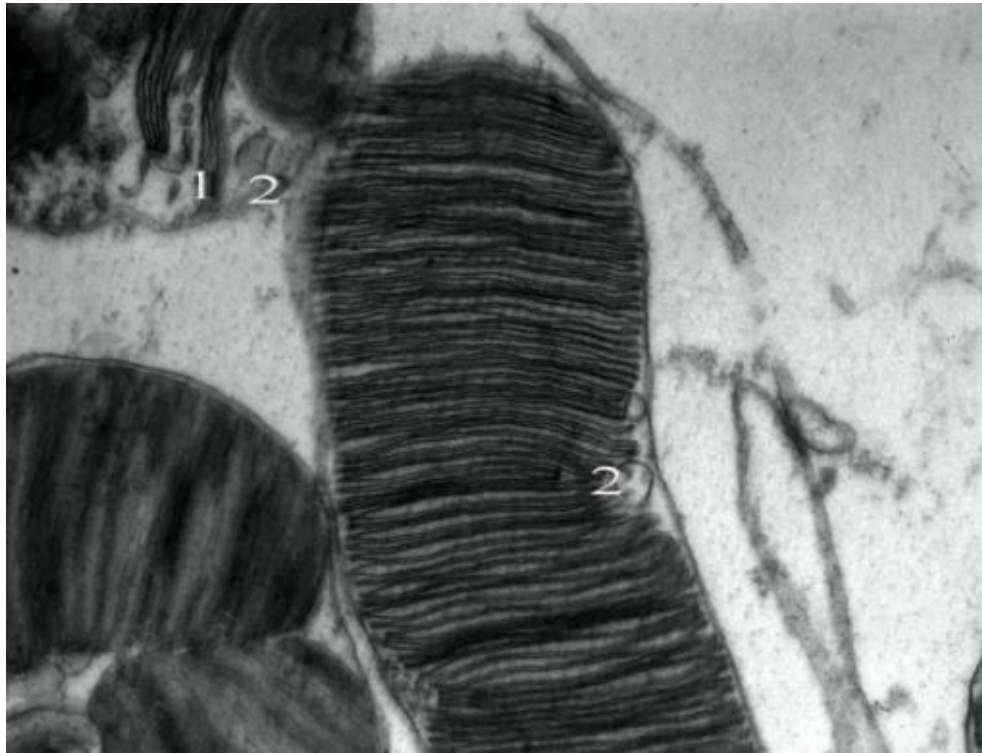


Рис. 8. Ультраструктура сітківки ока щура яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну. $\times 15000$. 1 – деструкція окремих мембранних дисків; 2 – вакуолі в цитоплазмі зовнішнього сегменту фоторецептора.

Деякі зовнішні сегменти фоторецепторів відриваються від внутрішніх сегментів та втрачають з ними зв'язок розташовувались хаотично. Це відбувається унаслідок руйнування вузького цитоплазматичного перешийку між зовнішнім та внутрішнім сегментами фоторецепторів. Внутрішні сегменти фоторецепторів набухають, їх цитоплазма просвітлюється, відзначається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, деструкція рибосом. Також відзначається набухання мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів, просвітлення їх матриксу, вкорочення та руйнування крист (рис. 9).

У зовнішньому ядерному шарі розвиваються дегенеративні та некротичні зміни фоторецепторів. Цитоплазма фоторецепторів у перинуклеарній зоні просвітлена та набухла. У місцях контакту цитоплазматичної мембрани дегенеративно змінених тіл фоторецепторів та відростків клітин Мюллера з'являються інтенсивноосміофільні мієліноподібні нитчасті структури. Зустрічаються пікнотичні зменшені ядра фоторецепторів з

нечіткими контурами каріолеми, переповнені інтенсивно конденсованим хроматином. Без'ядерні ділянки у зовнішньому сітчастому шарі заповнені гіпертрофованими відростками клітин Мюллера. У зовнішньому сітчастому шарі відзначали розвиток вираженого периваскулярного набряку (рис. 10), а також дегенерацію синапсів світлого типу. Унаслідок розвитку периваскулярного набряку навколо судин нагромаджується значна кількість електронноосвітлого транссудату.

В ядрах ендотелію візуалізуються глибокі інвагінації каріолеми. На люмінальній поверхні ендотелію локалізуються видовжені мікроворсинки різної довжини. Аксоплазма аксонів набухла, просвітлена (рис. 10), синаптичні мембрани розпушені, фрагментовані, матрикс мітохондрій вакуолізований. Мітохондрії аксонів набухли, їх матрикс просвітлюється, кристи зазнають деструкції.

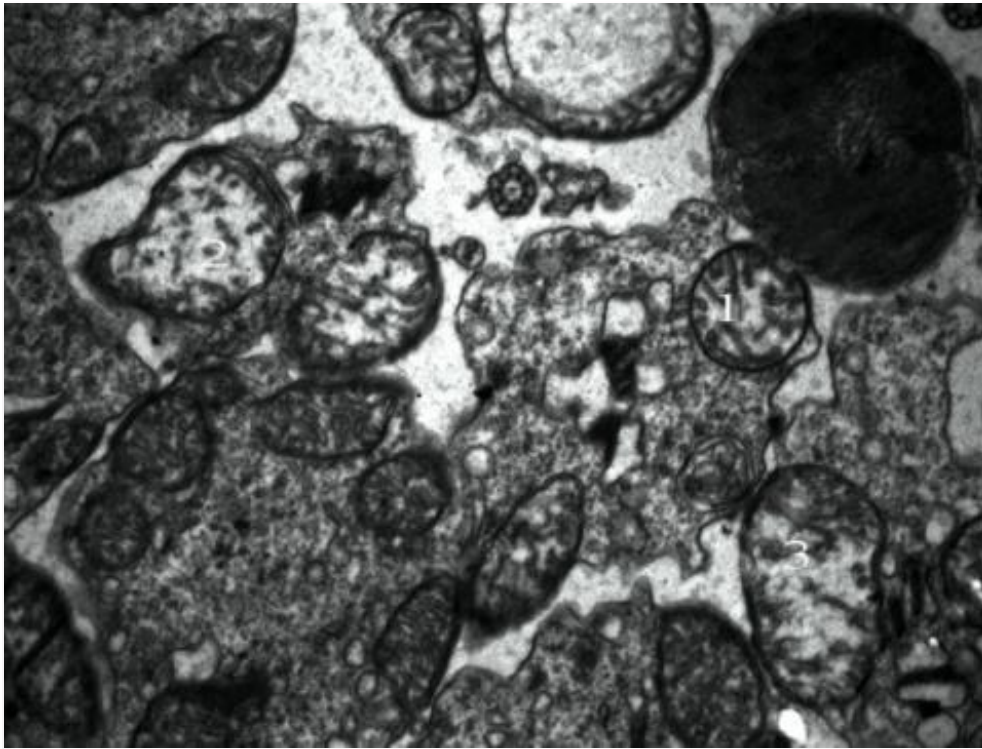


Рис. 9. Ультраструктура сітківки ока щура яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну. $\times 4500$. 1 – набухання мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів; 2 – просвічення матриксу мітохондрій; 3 – вкорочення та руйнування крист мітохондрій.

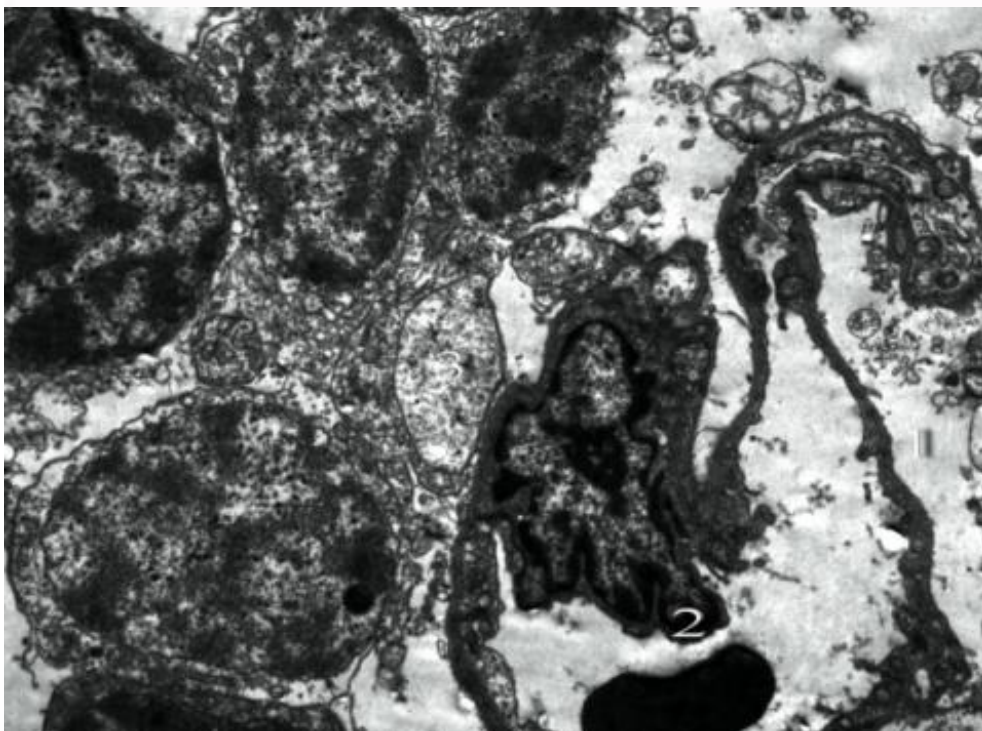


Рис. 10. Ультраструктура сітківки ока щура яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну. $\times 3000$. 1 – периваскулярний набряк у зовнішньому сітчастому шарі; 2 – глибокі інвагінації каріолеми ендотеліоцита; 3 – набухання та просвітлення цитоплазми аксонів зовнішнього сітчастого шару.

Виразені альтеративні зміни виявили в амакринових та біполярних нейронах. Цитоплазма біполярних нейронів виразно просвітлена, біль-

шість органел зруйновані. Ядра таких біполярних нейронів зменшені в об'ємі, ущільнені, з нечіткими контурами, у стані пікнозу (рис. 11).

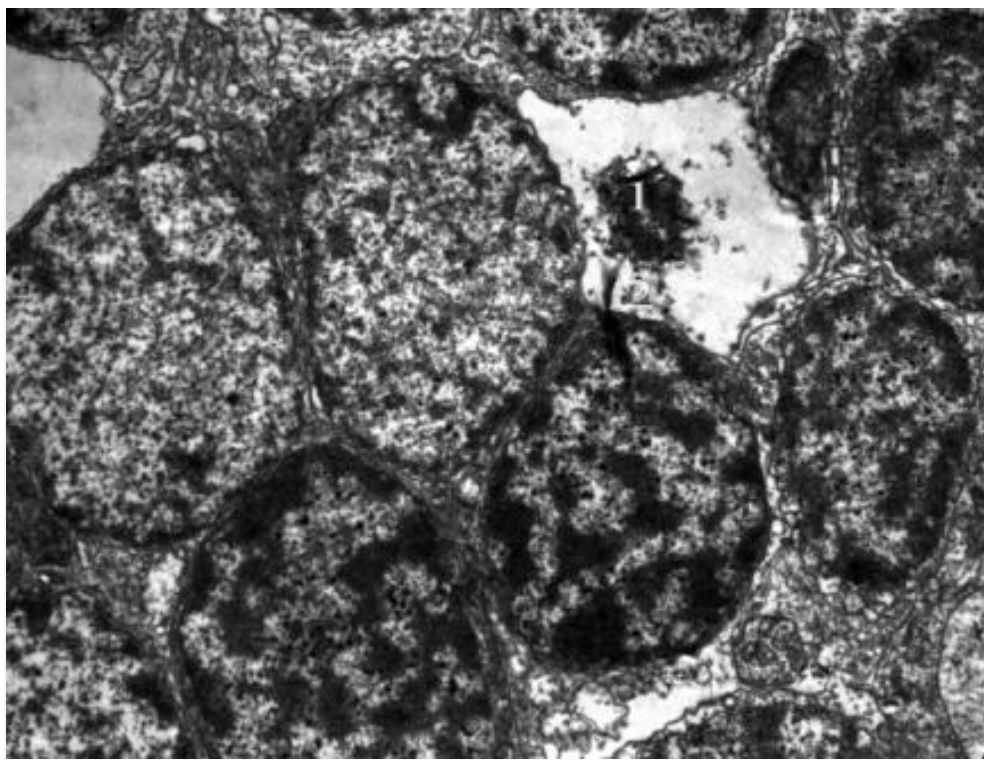


Рис. 11. Ультраструктура сітківки ока щура яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну. $\times 3000$. 1 – некротичні зміни біполярних клітин (каріопікноз ядра біполярного нейрона); 2 – просвітлена цитоплазма та фрагменти зруйнованих органел.

Значна частина амакринових клітин також зазнає некротичних змін, що супроводжуються деструкцією органелл, просвітленням цитоплазми та пікнозом ядра. Перикаріони клітин Мюллера набухають, їх цитоплазма просвітлюється, ядра окремих клітин Мюллера також перебувають у стані пікнозу. Виразені дисциркуляторні зміни виявили у внутрішньому сітчастому шарі. Більшість гемокапілярів внутрішнього сітчастого шару мали збільшені просвіти, переповнені еритроцитами. В цитоплазмі ендотелію капілярів нагромаджуються піноцитозні міхурці. На люменальній поверхні ендотеліоцитів візуалізуються видовжені мікроворсинки. В ядрах ендотеліоцитів збільшується вміст гетерохроматину. Перикапілярні ділянки просочені електроннопрозорими масами трансудату. Аксони внутрішнього сітчастого шару набухли, їх аксоплазма просвітлена, а місцями гомогенізована (рис. 12). Спостерігається набухання мітохондрій аксонів, просвітлення їх матриксу та деструкція крист. Значна кількість синаптичних міхурців зруйнована, синаптичні мембрани неоднорідної осміофільної щільності, розпушені, фрагментовані (рис. 13).

У гангліонарних нейронах реєструються дегенеративні зміни, що супроводжуються просві-

тленням цитоплазми перинуклеарних ділянок, розширенням каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та деструкцією рибосом. Плазматична мембрана гангліонарних клітин вогнищево фрагментована (рис. 13). В окремих гангліонарних клітинах розвиваються некротичні зміни. У судинах гангліонарного шару та шару нервових волокон також відзначали розвиток гіперемії, стазів та периваскулярних набряків. Цитоплазматичні відростки мікрогліальних клітин, які локалізуються поблизу капілярів гіпертрофопані, їх цитоплазма неоднорідно просвітлена, каналці гранулярної ендоплазматичної сітки неоднорідно розширені, рибосоми розміщені неоднорідно.

Висновки

1. На ультраструктурному рівні при експериментальному опіоїдному впливі за умов двотижневого введення опіоїду з подальшою чотиритижневою його відміною нами спостерігалися, дегенеративні зміни в пігментному епітелії, зовнішніх та внутрішніх сегментах фоторецепторів, аксонах зовнішнього сітчастого шару, амакринових, біполярних та гангліонарних клітинах сітківки. Було присутнє явище гіперемії та помірний периваскулярний набряк у судинах внутрішнього сітчастого шару.

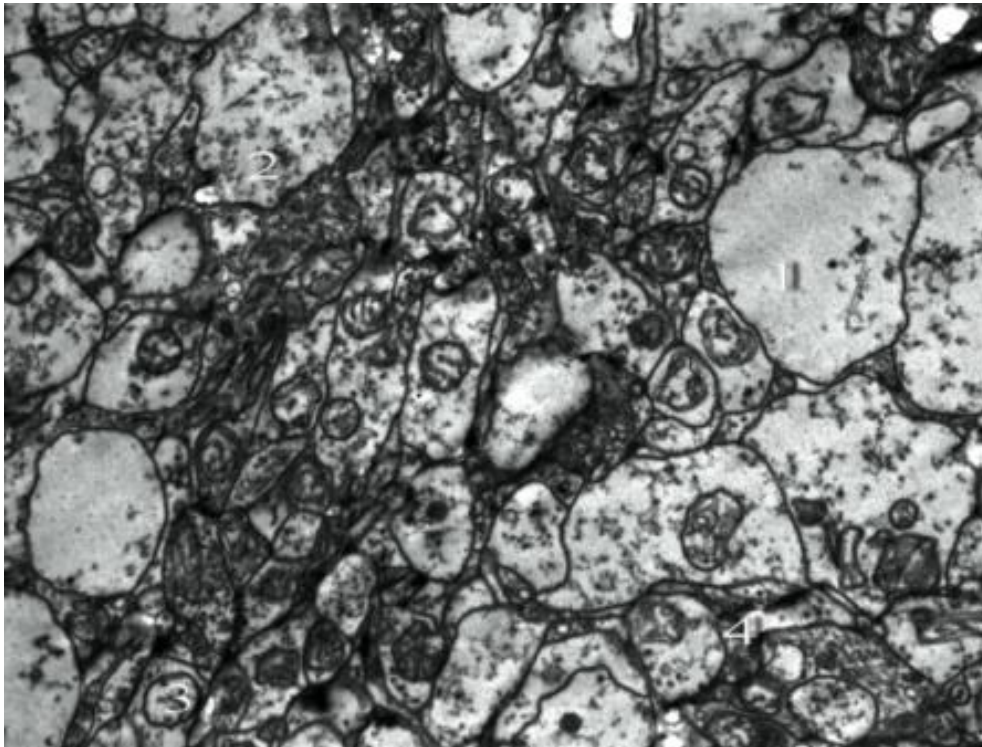


Рис. 12. Ультраструктура сітківки ока щура яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну. $\times 4500$. 1 – набухання аксоплазми аксонів внутрішнього сітчастого шару; 2 – просвітлення та гомогенізація аксоплазми аксонів внутрішнього сітчастого шару; 3 – набухання мітохондрій та фрагментація їх крист; 4 – фрагментація синаптичних мембран.

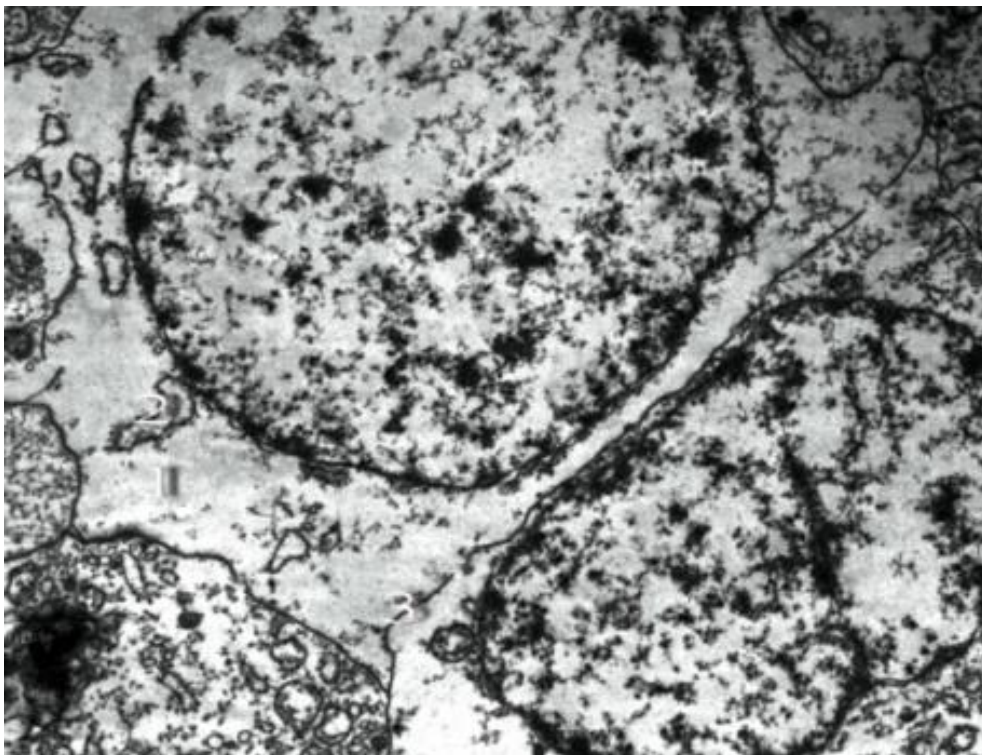


Рис. 13. Ультраструктура сітківки ока щура яким впродовж двох тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну. $\times 3000$. 1 – просвітлення перинуклеарних ділянок цитоплазми гангліонарної клітини; 2 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки; 3 – фрагментація цитоплазматичної мембрани.

2. Через шість тижнів експерименту у щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опіюїд, а згодом було проведена його відміна з подальшою корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів, ми спостерігали прояви загальної тенденції до покращення, що проявлялися незначними дегенеративними змінами пігментного епітелію та деструкцією мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів. Були присутні поодинокі ділянки дегенерації та некротичних змін окремих фоторецепторів, дегенерація окремих біполярних та амакринових нейронів, помірна дегенерація окремих гангліонарних нейронів. В судинних шарах сітківки були присутні незначні прояви дисциркуляторних змін, зокрема в судинах внутрішнього сітчастого шару а також помірні дегенеративні зміни синапсів зовнішнього та внутрішнього сітчастого шарів.

3. Через шість тижнів експерименту у щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опіюїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіюїд з паралельним введенням пентоксифіліну, нами було виявлено гіперемію та периваскулярні набряки в судинах хоріоїдеї. Дегенерація та некрози пігментного епітелію, дегенерація та деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, відрив окремих зовнішніх сегментів, дегенерація внутрішніх сегментів фоторецепторів, дегенерація та некротичні зміни фоторецепторів, дегенерація та некротичні зміни біполярних та амакринових нейронів,

дегенерація гангліонарних нейронів, гіперемія, стази та периваскулярні набряки в судинах гангліонарного шару, шару нервових волокон, у внутрішньому сітчастому шарі, реактивні та місцями некротичні зміни клітин Мюллера.

Перспективи подальших досліджень

Патоморфологічні прояви в шарах сітківки через два тижні експериментального опіюїдного впливу стали морфологічним підґрунтям для подальшого вивчення проявів динаміки опіюїдної ретинопатії в експерименті у субхронічний період. Отримані нами результати дали можливість проведення медикаментозної корекції результати якої в подальшому ми зможемо порівняти з результатами корекції у хронічний період експериментального опіюїдного впливу. В майбутньому це надасть більш широке патоморфологічне розуміння та можливість окреслити оптимальні терміни та тривалість корегуючого впливу проявів опіюїдної ретинопатії.

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 теми «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіюїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» (номер державної реєстрації 0120U002129).

Літературні джерела References

1. Fik V, Paltov Y, Lohash M, Kryvko Y. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short – term effect of opioid analgesic. *Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald*. 2017;2:54–58.
2. Fik V, Paltov Y, Kryvko Y. Pathomorphological changes of periodontium at early terms of opioid effect *Natural Science Readings abstracts booc*. Bratislava. 2017;1:78–79.
3. Fik V, Paltov Y, Kryvko Y. [Morphological pattern of tissues of the periodontal complex during the four-week effect of an opioid analgesic]. *Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine*. 2017;1:136–139. Ukrainian.
4. Fik V. [Morphology of rat periodontal tissues after six-week opioid exposure]. *Svit medysyny ta biolohii*. 2018;4(66):218–222. Ukrainian.
5. Onysko RM, Onysko IO. [Microstructural organization of tongue tissues 28 days after opioid withdrawal]. *Novyny stomatolohii*. 2013;3(76):101–106. Ukrainian.
6. Onysko IO, Korol AP, Maievskiy OIe,

- Onysko RM. [Changes at the electron microscopic level in tongue tissues under the influence of small doses of opioid at the end of 6 and 8 weeks (experimental study)]. *Biomedical and Biosocial Antropology*. 2013;2:13–19. Ukrainian.
7. Popyk PM. [Morphometric characteristics of changes in the links of the hemomicrocirculatory channel of the pancreas under the influence of nalbuphine]. *Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2013;13(4):158–161. Ukrainian.
8. Vilkhova I. [Morphological changes of the renal corpuscle during two-, four- and six-week exposure to nalbuphine (experimental study)]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*. 2014;12(1):13–16. Ukrainian.
9. Vilkhova I. [Pathomorphological changes of the renal corpuscle in the late stages of chronic opioid exposure]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen*. 2015;3(1):25–31. Ukrainian.
10. Vilkhova I. [Changes in the structure of the renal corpuscle at different times of chronic opioid exposure]. *Svit medysyny ta biolohii*.

2014;46(4):78–81. Ukrainian.

11. Vilkhova I. [Morphological changes in nephron tubules during chronic opioid exposure]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2015;49(2):85–88. Ukrainian.

12. Novytskyi Iа, Yakymiv NІа, Yerokhova OM. [Toxic damage to the optic nerves as a result of long-term administration of chloramphenicol against the background of narcotic dependence on code-terpin]. *Oftalmolohichnyi zhurnal*. 2012;3:43–45. Ukrainian.

13. Yakymiv NІа, Kryvko Y. [Microstructural characteristics of the iris-corneal angle of the eyeball of rats under opioid influence]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2013;4:120–124. Ukrainian.

14. Yakymiv NІа. [Ultrastructural characteristics of the structures of the iris-corneal angle of the eyeball of rats on the 35th and 42nd day of opioid exposure]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2014;2:185–188. Ukrainian.

15. Yakymiv NІа. [Ultrastructural characteristics of the structures of the iris-corneal angle of the eyeball of rats on the 7th, 14th, 21st, 28th day of opioid exposure]. *Ukrainskyi morfolohichni almanakh*. 2014;2:28–31. Ukrainian.

16. Pidvalna U. [Morphometric characteristics of the remodeling of the vascular membrane of the eyeball under the influence of nalbuphine]. *Ukrainskyi zhurnal Klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*. 2013;8(3):94–97. Ukrainian.

17. Paltov Y, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka Kh, Pankiv M, Voitsenko K. Dynamics of the onset of pathological changes in the retinal layers at the end of the first week of opioid exposure. *Deutscher Wissenschaftsherold*. German Science Herald. 2016;2:30–33.

18. Paltov Y, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka Kh, Pankiv M, Voitsenko K. Pathomorphological manifestations in the retina layers during one - week of opioid analgesic exposure. *Natural Science Readings abstracts book*. Bratislava. 2016;1:25–27.

19. Paltov Y, Fik V, Vilkhova I, Onysko R, Fitkalo O, Kryvko Y, inventors; Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet imeni Danyla Halytskoho, assignee. A method of modeling chronic opioid exposure. Ukrainian patent UA 76565. 2013 Jan 10. Ukrainian

20. Mulish M, Welsh U. Romeis. Microscopic technics. Heidelberg. 2010;1:127-154.

Пальтов Є.В., Масна З.З., Челпанова І.В., Фік В.Б., Паньків М.В. Вплив корекції на динаміку патоморфологічних змін у шарах сітківки при опіоїдній ретинопатії на ранніх термінах експериментального опіоїдного впливу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. У фаховій вітчизняних та закордонній літературі велике значення приділяється дослідженню сітківки та процесам її структурних змін за умов впливу різних чинників та нозологій. Але і досі лишається невирішеною проблема корекції опіоїдної ретинопатії у субхронічний періоди експериментального опіоїдного впливу. **Мета** дослідження — з'ясувати особливості патологічних змін у шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного русла у субхронічний період корекції опіоїдної ретинопатії при експериментальному опіоїдному впливі. **Методи.** Матеріал дослідження — статеві зрілі, безпородні щури – самці в кількості 34 - ри тварини, масою 160 - 270 г, віком 4,5 – 7,5 місяців. Тваринам проводили ін'єкції препарату налбуфін дом'язово, щоденно 1 раз на добу. Початкова доза налбуфіну впродовж перших 2-х тижнів становила 0,212мг/кг. Ультроструктурні препарати готували за загально-прийнятою методикою. За умов двотижневого введення опіюїду з подальшою чотиритижневою його відміною виявлено, дегенеративні зміни в пігментному епітелії, зовнішніх та внутрішніх сегментах фоторецепторів, аксонах зовнішнього сітчастого шару, амакринових, біполярних та гангліонарних клітинах сітківки. Присутнє явище гіперемії та помірний периваскулярний набряк у судинах внутрішнього сітчастого шару. Через шість тижнів у щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опіюїд, а згодом було проведено на його відміна з подальшою корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів, спостерігали прояви загальної тенденції до покращення, що проявлялися незначними дегенеративними змінами пігментного епітелію та деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів. Через шість тижнів у щурів, яким впродовж двох тижнів вводили опіюїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіюїд з паралельним введенням пентоксифіліну, виявлено гіперемію та периваскулярні набряки в судинах хоріоїдеї. Дегенерація та некрози пігментного епітелію, дегенерація та деструкція мембранних дисків, дегенерація гангліонарних нейронів, гіперемія, стази та перивазальні набряки в судинах гангліонарного шару, шару нервових волокон, реактивні та місцями некротичні зміни клітин Мюллера. **Результати** проведеного дослідження засвідчують, що при двотижневому опіюїдному впливі найбільш прогностично сприятливими були показники у групі де була проведена повна відміна з подальшою корекцією препаратом пентоксифілін. Також можна зробити висновок, що при проведенні корекції опіюїдної ретинопатії ї неможна проводити препаратами антибрадікінінової групи (пентоксифілін) без повної відміни опіюїду бо це сприяє різкому наростанню патоморфологічних проявів у шарах сітківки і є прогностично несприятливим моментом.

Ключові слова: сітківка, опіюїд, субхронічний період, корекція, щур.

В.А. Пастухова¹
Г.В. Лук'янцева¹
В.М. Титаренко²

¹ Національний університет фізичного виховання і спорту України
² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Київ, Україна

Надійшла: 24.08.2023

Прийнята: 15.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.105-111>

УДК 620.187:616.45:599.23:616-00.17

ЕЛЕКТРОННОМІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ В РАННІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ТЕРМІЧНОГО ОПІКУ

Pastukhova V.A. , Lukyantseva G.V. , Tytarenko V.M.  Electron microscopic study of adrenal glands of rats in the early stages after thermal burn.
National University of Physical Education and Sports of Ukraine, National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine.

ABSTRACT. **Background** of the problem of thermal injuries is determined by the relatively high frequency of their occurrence in domestic and industrial conditions, the severity of burn injury, the complexity and duration of treatment of patients with burns, a sharp decrease in the quality of life, frequent disability and high mortality. **Objective** is to investigate the changes in the medulla of the adrenal glands of rats in the early stages after a thermal burn at the electron microscopic level. **Methods.** The study was conducted on white rats of reproductive age, which were simulated thermal skin burn. Pieces of adrenal glands were processed according to the generally accepted method, ultrathin sections were made, which were then examined and photographed under an electron microscope. **Results.** On the 1st day of observation, the integrity of the wall of the sinusoidal hemocapillaries was not disturbed. The endothelium was characterized by local swelling of the cytoplasm. Endotheliocytes were characterized by a relatively intact ultrastructure of the nucleus, but regression of the number of organelles was noted in the cytoplasm. On the 3rd day after the burn, the products of autolysis of cells were recorded in the lumen of some hemocapillaries, which indicates the development of dystrophic changes against the background of the burn, violation of the integrity of blood vessels. The thickness of the peripheral zone of the endothelium of hemocapillaries tended to decrease, i.e. signs of regression of hydropic dystrophy of endotheliocytes were noted. Endocrinocytes with pronounced swelling and reduction of organelles, primarily mitochondria, were recorded around affected and stagnant vessels. During the period of 7-14 days of observation, a state of synthetic exhaustion of endocrinocytes was established, as evidenced by the sharp degranulation of a significant number of epi- and norepinephric cells. Microcirculatory changes were morphologically manifested by swelling of the endothelium of hemocapillaries and, as a result, disorganization of perivascular endocrinocytes with the development of dystrophic disorders. Against the background of disorders of regional hemodynamics and energy deficit, apoptosis of individual endocrine cells was noted. Only individual elements of the endoplasmic reticulum and vesicles are observed. Endocrine activity of epinephrocytes was characterized by sharp activation of synthesis. **Conclusion.** Functional and morphological disorders develop in the medulla of rat adrenal glands after a thermal burn, which lead to dystrophy of the structural components of the gland. Functional changes at the level of microcirculation and secretory activity are noted on the 3rd day, dystrophic processes are registered on the 7th day and progress during the following observation periods.

Key words: adrenal medulla, thermal bn, ultrastructure, rats.

Citation:

Pastukhova VA, Lukyantseva GV, Tytarenko VM. [Electron microscopic study of adrenal glands of rats in the early stages after thermal burn]. Morphologia. 2023;17(3):105-11. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.105-111>

 Pastukhova V.A. 0000-0002-4091-913X

 Lukyantseva H.V. 0000-0002-8054-0108

 Tytarenko V.M. 0000-0003-4346-0421

✉ Pastuhova_V@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Актуальність проблеми термічних уражень визначається відносно високою частотою їх виникнення в побутових і виробничих умовах, тяжкістю опікової травми, складністю і тривалістю лікування хворих з опіками, різким зниженням якості життя, частою інвалідизацією та високою летальністю [1,2]. В Україні щороку реєструють близько 145 тис. випадків опіків різного ступеня і локалізації, що займає третє місце в структурі загального травматизму.

У недостатньо вивченому патогенезі опікової хвороби та вторинного імунodefіциту важливе значення належить органам ендокринної системи. Встановлено, що на тлі опікового шоку відбуваються зміни центральної гемодинаміки, які викликають порушення обміну катехоламінів [3]. Ці гормони беруть участь не тільки в пусковому механізмі, а й у розвитку компенсаторно-приспосувальних реакцій і мобілізації захисних властивостей організму [4]. За таких умов система гіпофіз-надниркова залоза являє собою не тільки проміжну ланку еферентного шляху нервової регуляції, але і є периферичним ендокринним ефектором, що забезпечує регуляцію регенераторних процесів при опіковому шоці.

Мета дослідження – дослідити зміни мозкової речовини надниркових залоз щурів в ранні терміни після термічного опіку на електронномікроскопічному рівні.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на білих щурах репродуктивного віку (3,0-5,0-місячних) масою 125-230 г. В дослідженні була використана модель локального термічного опіку, що полягає у прикладанні до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по 2 пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом 6 хвилин у воді з постійною температурою 100°C. Перед моделюванням опіку дослідним тваринам здійснювали премедикацію шляхом введення тіопенталу натрію (40 мг/кг), попередньо видаляли шерсть в ділянці спини. Всі експериментальні маніпуляції із дослідними тваринами проведено із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, відповідно до протоколів “Regulations on the animal use of in research biomedical research”, “European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes”, “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”, що використовуються в експериментальних наукових дослідженнях.

Для аналізу ультраструктурних змін структурно-функціональних утворень мозкової речовини надниркових залоз невеликі фрагменти залози фіксували 2,5% розчином глютарового альдегіду на фосфатному буфері з дофіксацією у 1% розчині чотирьохокису осмію протягом 2 годин при температурі +4°C. Фрагменти тканин зне-

воднювали в розчинах етилового спирту зростаючої концентрації, в оксипропілені та ацетоні і заливали в суміш епону з аралдитом згідно методики Уіклі. Ультратонкі зрізи одержували на ультратомі Райхарт (Голландія), потім їх контрастували 2% розчином уранілацетату у 70% етанолі і цитратом свинцю. Виготовлені ультратонкі зрізи на мідних сіточках досліджували та фотографували під електронним мікроскопом Tescan Mira 3 LMU (Чехія).

При статистичному аналізі морфометричних даних обчислювали середні значення величин, середнє квадратичне відхилення, похибку середнього арифметичного. Порівняння отриманих результатів проводили за допомогою параметричного критерію Стюдента та непараметричного критерію Вілкоксона [5].

Результати та їх обговорення

При аналізі даних, що отримані методом електронної мікроскопії було встановлено розвиток значних структурних і функціональних змін в мозковій речовині надниркових залоз після опіку. На 1 добу спостереження цілісність стінки синусоїдних гемокапілярів не порушена, відмічено збільшення їх просвіту та електронної щільності плазми крові. Ендотелій характеризувався локальним набряком цитоплазми, який спричинив збільшення його товщини ендотелію. Так, товщина периферійної зони ендотелію, ділянки де реалізується основний трансендотеліальний транспорт, збільшилась з $0,21 \pm 0,02$ мкм до $0,41 \pm 0,05$ мкм, тобто на 95,2% ($p=0,003$). Ендотеліоцити характеризувалися відносно неушкодженою ультраструктурою ядра, що містило еута гетерохроматин, проте в цитоплазмі відмічено регрес кількості органел, зокрема мітохондрій і елементів вакуолярної системи (цистерн ендоплазматичної сітки, апарату Гольджі). Ендотелій щільно контактував з базальною мембраною, некрозу та десквамції ендотелію не спостерігали. Периваскулярний та інтерстиційний простір на ультраструктурному рівні був без проявів гідропічної дистрофії.

Зміни в навколишніх ендокринних клітинах мали поліморфний характер (рис. 1, 2). В більшості епінєфроцитів міститься значна кількість секреторних гранул, відмічено окремі цистерни ендоплазматичної сітки. Епі- та норепінєфроцити щільно контактували між собою та з базальною мембраною мікросудин. Встановлено зміни перерозподілу гормональних гранул: діаметр гранул епінєфроцитів зменшився з $2,23 \pm 0,05$ нм до $1,85 \pm 0,05$ нм ($p<0,001$), а за кількісним співвідношенням встановлено статистично значуще збільшення кількості малих (до $0,5$ нм) і великих гранул ($2,0$ - $3,0$ нм).

Ці дані вказують на те, що реакцією МРНЗ на опікову травму є одночасна різка дегрануляція епінєфроцитів і активація синтезу адреналіну як стресова і адаптаційна реакція наднирників.

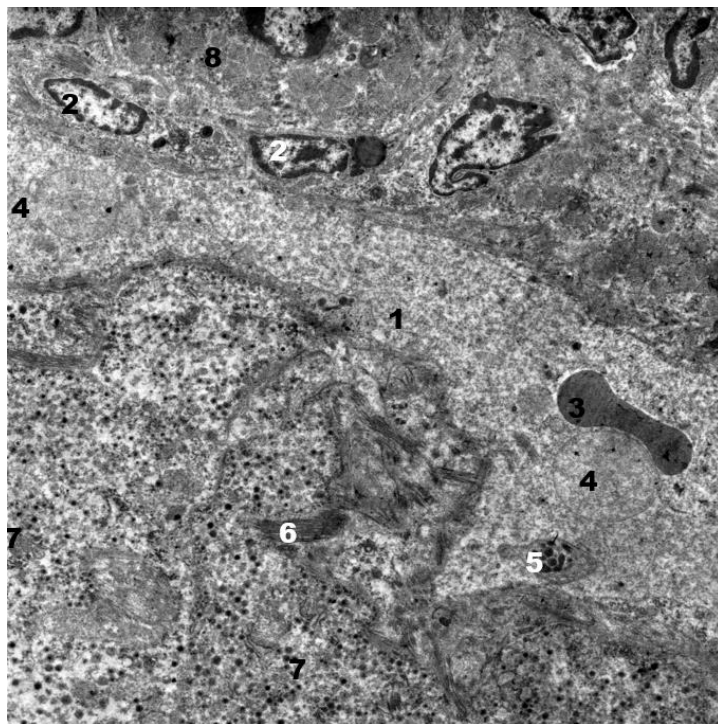


Рис. 1. Ультраструктурна організація мозкової речовини надниркової залози після опіку на 1 добу. Епінефроцити містять значну кількість секреторних гранул, окремі цистерни ендоплазматичної сітки, клітини щільно контактують без ознак перичелюлярного набряку. В різко розширеному синусоїдному гемокапілярі спостерігаються поодинокі еритроцити і тромбоцити, продукти розпаду ушкоджених клітин. Термін спостереження: 1 доба. 1 – просвіт гемокапіляра; 2 – ядро стромальних клітин капсули; 3 – еритроцит; 4 – фрагменти розпаду загублених клітин в просвіті гемокапіляра (деривати); 5 – тромбоцит; 6 – колагенові волокна; 7 – епінефроцит; 8 – адренокортикоцит. Електроннограма. $\times 18000$.

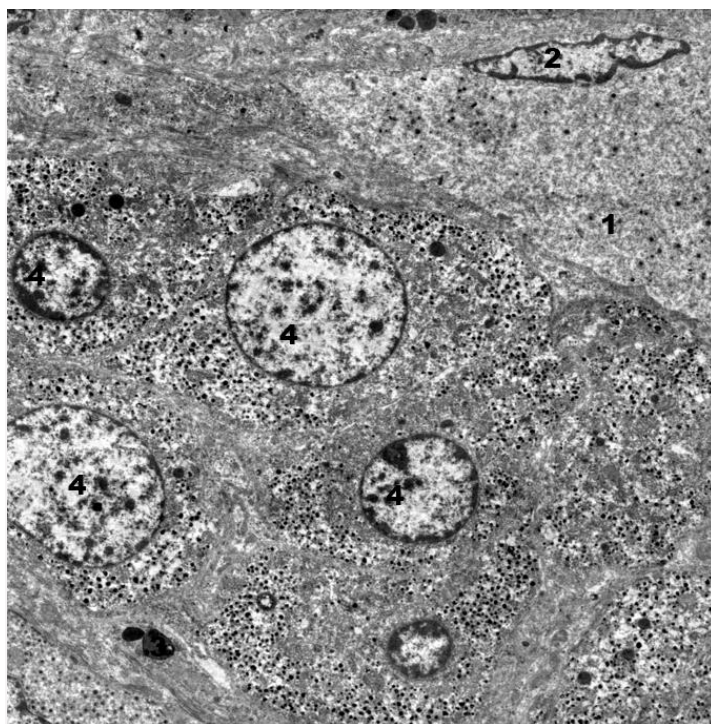


Рис. 2. Ультраструктурна організація мозкової речовини надниркової залози після опіку на 1 добу. Гемокапіляр без ознак некрозу ендотелію та розвитку периваскулярного набряку. Епінефроцити містять різну кількість секреторних гранул, що свідчить про зміни їх функціональної активності. 1 – просвіт гемокапіляра; 2 – ядро ендотеліоцита; 3 – фагосоми; 4 – епінефроцит. Електроннограма. $\times 13600$.

На 3 добу після опіку в просвіті деяких гемокапілярів реєстрували продукти аутолізу клітин, що свідчить про розвиток дистрофічних змін на тлі опіку, порушення цілісності кровоносних судин та вихід некротизованих дериватів уражених тканин у системний кровотік, перенесення по системі мікроциркуляторних русел, гемодинамічні і дистрофічні порушення у віддалених від зони термічного опіку органах і ткани-

нах (рис. 3).

За даними морфометрії товщина периферійної зони ендотелію гемокапілярів мала тенденцію до зменшення (з $0,41 \pm 0,05$ мкм до $0,30 \pm 0,02$ мкм), тобто на 3 добу відмічені перші ознаки регресу гідропічної дистрофії ендотеліоцитів мікросудин мозкової речовини надниркової залози.

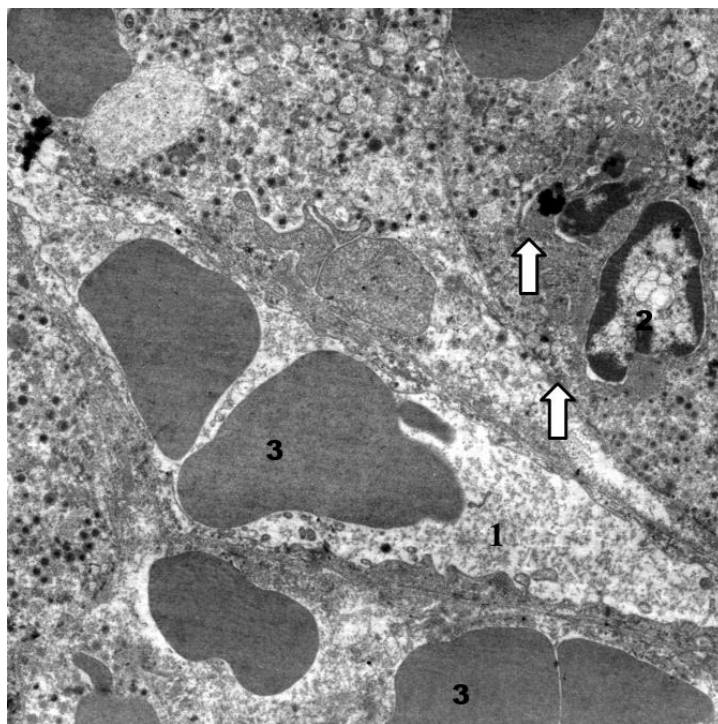


Рис. 3. Ультраструктурна організація мозкової речовини надниркової залози після опіку на 3 добу. Дегрануляція епінефроцитів після опіку. Стаз гемокапілярів, дистрофічні зміни окремих периваскулярних клітин. 1 – просвіт гемокапіляра; 2 – ядро uszkodженого епінефроцита; 3 – еритроцит; ← перинуклеарний набряк. Електроннограма. $\times 28200$.

Навколо уражених і стазованих судин також реєстрували ендокриноцити з вираженим набряком та редукцією органел. В першу чергу ці зміни встановлені на рівні набряку та перерозподілу uszkodжених мітохондрій (рис. 4).

Ультраструктурним проявом змін мітохондрій був набряк матриксу і деструкція крист, що супроводжувалося статистично значущим збільшенням діаметру органел (в середньому на $16,8\%$, $p < 0,001$). При цьому збільшувалася кількість мітохондрій діаметром $0,5-1,0$ мкм порівняно з попереднім терміном спостереження.

Структурно-функціональні зміни епінефроцитів на 3 добу після моделювання термічного опіку характеризувалися прогресуючим зменшенням середнього діаметру гормональних гранул (з $1,85 \pm 0,05$ нм $\times 10^2$ до $1,55 \pm 0,04$ нм $\times 10^2$, $p < 0,01$) і зменшенням кількості гранул $2,0-3,0$ нм $\times 10^2$ ($p < 0,01$). Зазначені дані переконливо свідчать про прогресування післяопікової стресової реакції МРНЗ у терміні опікового шоку.

В період 7-14 доби спостереження встановлено стан синтетичного виснаження ендокриноцитів МРНЗ, про що свідчить різка дегрануляція значної кількості епі- та нореінефроцитів. Мікроциркуляторні зміни морфологічно проявлялися набряком ендотелію гемокапілярів і, як наслідок, дезорганізацією периваскулярних ендокриноцитів із розвитком дистрофічних порушень (рис. 4). Одночасно з цим реєстрували і відносно неушкоджені гемокапіляри без ознак некрозу, еритроцитарного стазу та периваскулярного набряку. На тлі розладів регіонарної гемодинаміки та енергетичного дефіциту відмічено апоптоз окремих ендокринних клітин (рис. 5).

При морфометричному аналізі змін товщини периферійної ділянки ендотелію гемокапілярів встановлений регрес гідропічної дистрофії ендотеліоцитів, а зміни кількісних показників були у межах статистичної похибки контрольної групи.

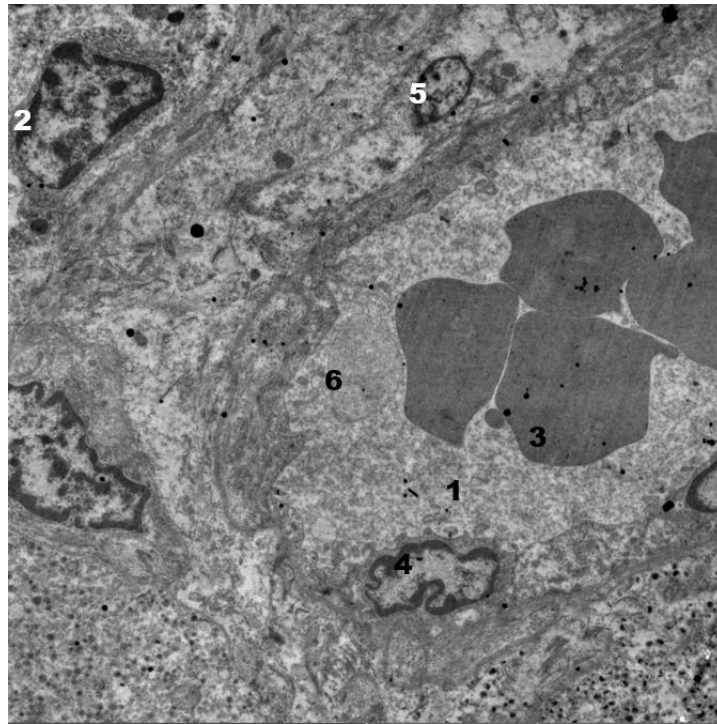


Рис. 4. Ультраструктурна організація мозкової речовини надниркової залози після опіку на 3 добу. Стаз гемокапілярів, дистрофічні зміни окремих периваскулярних клітин. 1 – просвіт гемокапіляра; 2 – ядро ушкодженого епінєфроцита; 3 – еритроцит; 4 – ядро ендотеліюцита; 5 – ядро фібробласта; 6 –фрагменти гемолізованих еритроцитів. Електроннограма. $\times 20500$.

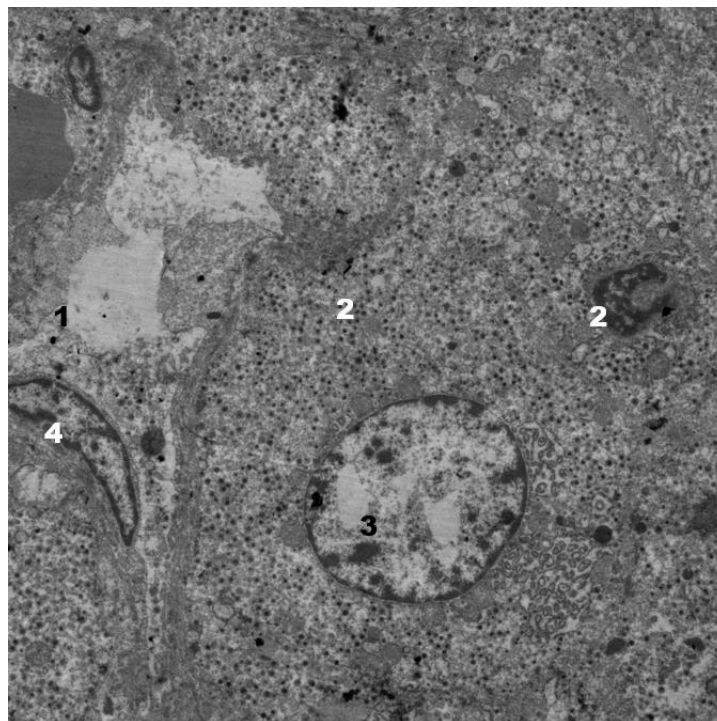


Рис. 5. Ультраструктурна організація мозкової речовини надниркової залози після опіку на 14 добу. Дистрофічні зміни мозкової речовини надниркової залози після опіку. Набряк ендотелію гемокапіляра, редукція органел з вакуолізацією цитоплазми епінєфроцитів. 1 – просвіт гемокапіляра; 2 – деформація ядра епінєфроцита з ознаками апоптозу; 3 – ядро вакуолізованого епінєфроцита; 4 – ядро ендотеліюцита. Електроннограма. $\times 16700$.

Епінефроцити характеризуються розвитком набряку цитоплазми та редукцією органел. Спостерігаються лише окремі елементи ендоплазматичної сітки та везикули. Встановлено збільшення ступеню набряку мітохондрій та числа атипових гіпертрофованих органел. Середній діаметр ушкоджених мітохондрій збільшився щодо контрольних показників на 19,4-24,6% ($p < 0,001$). На 7 добу встановлено збільшення кількості мітохондрій діаметром 1,0-1,5 мкм до 48% від їх загальної кількості, а на 14 добу – зменшилась до 30,0% ($p < 0,05$) (у контрольній групі кількість таких органел у межах 2,0%).

Ендокринна активність епінефроцитів характеризувалася різкою активацією синтезу та накопиченням електроннощільних гормональних гранул. Діаметр гранул статистично значимо збільшився щодо контрольного показника у 2,6 разів ($5,86 \pm 0,35 \text{ нм} \times 10^2$ проти $2,23 \pm 0,05 \text{ нм} \times 10^2$, $p < 0,001$), а порівняно до 1-3 доби експерименту у 3,1-3,6 разів ($p < 0,001$). Функціональна активація супроводжувалася збільшенням кількості гранул великого діаметру.

Узагальнюючи результати досліджень можна стверджувати про розвиток стресової реакції у мозковій речовині в терміни 1-3 доби і розвиток подальшої адаптації на 7-14 доби після термічного ураження.

Підсумок

Таким чином, в мозковій речовині надниркових залоз щурів після локального термічного опіку розвиваються виражені функціональні і морфологічні порушення, які призводять до дистрофії структурних компонентів ендокринної залози. Функціональні зміни на рівні мікроциркуляції та секреторної активності відмічаються на 3 добу, дистрофічні процеси реєструються на 7 добу і прогресують впродовж наступних періодів спостереження.

Перспективи подальших досліджень

В подальших роботах планується висвітлити електронномікроскопічні дослідження надниркових залоз щурів в пізні терміни після термічного опіку та після корекції.

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 проведена в рамках науково-дослідної теми «Створення нових комплексних колоїдних кровозамінників поліфункціональної дії та розчинів для ресуспендування еритроцитів, лабораторно-експериментальне обґрунтування їх застосування в трансфузіології» (номер державної реєстрації 0107U001132).

Літературні джерела

References

1. Valvis SM, Waithman J, Wood FM, Fear MW, Fear VS. The Immune Response to Skin Trauma Is Dependent on the Etiology of Injury in a Mouse Model of Burn and Excision. *Invest Dermatol.* 2015;135(8):2119-2128.
2. Chen X, Feng X, Xie J, Ruan S, Lin Y, Lin Z, Shen R, Zhang F. Application of acellular dermal xenografts in full-thickness skin burns. *Exp Ther Med.* 2013;6(1):194-198.
3. Lu X, Costantini T, Lopez NE, Wolf PL, Hageny AM, Putnam J, Eliceiri B, Coimbra R. Va-

gal nerve stimulation protects cardiac injury by attenuating mitochondrial dysfunction in a murine burn injury model. *Cell Mol Med.* 2013;17(5):664-671.

4. Akmayev IG. [Neuro-immune-endocrine interactions: their role in dysregulatory pathology]. *Patologicheskaya fiziologiya.* 2001;4:3-10. Ukrainian.

5. Oprya AT, author. *Statystyka [Statistics]*. Kyiv: Tsentr uchbovoyi literatury; 2012. 448 p. Ukrainian.

Пастухова В.А., Лук'янцева Г.В., Титаренко В.М. Електронномікроскопічне дослідження надниркових залоз щурів в ранні терміни після термічного опіку.

РЕФЕРАТ. Актуальність проблеми термічних уражень визначається відносно високою частотою їх виникнення в побутових і виробничих умовах, тяжкістю опікової травми, складністю і тривалістю лікування хворих з опіками, різким зниженням якості життя, частою інвалідизацією та високою летальністю. **Мета** - дослідити зміни мозкової речовини надниркових залоз щурів в ранні терміни після термічного опіку на електронномікроскопічному рівні. **Методи.** Дослідження проведено на білих щурах репродуктивного віку, яким моделювали термічний опік шкіри. Шматочки надниркових залоз обробляли по загальноприйнятій методиці, виготовляли ультратонкі зрізи, які потім досліджували та фотографували під електронним мікроскопом. **Результати.** На 1 добу спостереження цілісність стінки синусоїдних гемокапілярів не порушена. Ендотелій характеризувався локальним набряком цитоплазми. Ендотеліоцити характеризувалися відносно неушкодженою ультраструктурою ядра, проте в цитоплазмі відмічено регрес кількості органел. На 3 добу після опіку в просвіті деяких гемокапілярів реєстрували продукти аутолізу клітин, що свідчить про розвиток дистрофічних змін на тлі опіку, порушення

цілісності судин. Товщина периферійної зони ендотелію гемокапілярів мала тенденцію до зменшення, тобто відмічені ознаки регресу гідропічної дистрофії ендотеліоцитів. Навколо уражених і стазованих судин реєстрували ендокриноцити з вираженим набряком та редукцією органел, в першу чергу мітохондрій. В період 7-14 доби спостереження встановлено стан синтетичного виснаження ендокриноцитів, про що свідчить різка дегрануляція значної кількості епі- та норефінефроцитів. Мікроциркуляторні зміни морфологічно проявлялися набряком ендотелію гемокапілярів і, як наслідок, дезорганізацією периваскулярних ендокриноцитів із розвитком дистрофічних порушень. На тлі розладів регіонарної гемодинаміки та енергетичного дефіциту відмічено апоптоз окремих ендокринних клітин. Спостерігаються лише окремі елементи ендоплазматичної сітки та везикули. Ендокринна активність епінефроцитів характеризувалася різкою активацією синтезу. **Підсумок.** В мозковій речовині надниркових залоз щурів після термічного опіку розвиваються функціональні і морфологічні порушення, які призводять до дистрофії структурних компонентів залози. Функціональні зміни на рівні мікроциркуляції та секреторної активності відмічаються на 3 добу, дистрофічні процеси реєструються на 7 добу і прогресують впродовж наступних періодів спостереження.

Ключові слова: мозкова речовина надниркових залоз, термічний опік, ультраструктура, щури.

Ю.О. Поспішіль ¹
О.Ю. Варивода ²
І.В. Челпанова ¹
О.М. Гаврилюк ¹
Л.В. Панкевич ¹

¹ Львівський національний
медичний університет
імені Данила Галицького,
² КНП ЛОР «Львівське
обласне патологоанато-
мічне бюро»
Львів, Україна

Надійшла: 13.09.2023

Прийнята: 11.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.112-119>

УДК: 616.345-006.5-036-091.8-037

ГІСТОПАТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТО- ХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРПЛАС- ТИЧНИХ ПОЛІПІВ ТОВСТОЇ КИШКИ З БЕЗСИМПТОМНИМ ПЕРЕБІГОМ

Pospishil Yu.O. , Varyvoda O.Yu. , Chelpanova I.V.  ✉, Gavrilyuk O.M. , Pankevych L.V.  Histopathological and immunohistochemical features of asymptomatic hyperplastic colon polyps.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv Regional Pathology Bureau, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Timely diagnosis of precancerous conditions and early colon cancer is important, because colorectal cancer ranks second among women and third among men in the structure of oncological pathology. Most colorectal cancers are thought to arise from adenomas. The hyperplastic polyps are benign and considered harmless, and the malignant potential of these colon polyps is still not fully determined. Studies of hyperplastic polyps and the relationship with colorectal cancer are being conducted. **Objective:** to study the histopathological and immunohistochemical features of hyperplastic polyps with an asymptomatic course for to determine the diagnostic signs of potential precancerous lesions and the risk of malignant transformation of hyperplastic polyps. **Methods.** Histological, histochemical and immunohistochemical studies of 22 asymptomatic hyperplastic polyps of the colon were carried out. **Results.** It was established that hyperplastic polyps with an asymptomatic course and increased risk of malignant transformation were characterized by frequent localization in the proximal parts of the large intestine, a topographic change in the proliferation of enterocytes with a shift to the superficial parts, a higher proliferative activity of enterocytes (Ki-67 of the upper part of the crypt - $24.2 \pm 5.5\%$, the lower part - $30.8 \pm 10.3\%$, ratio of Ki-67 indices = 0.82 ± 0.18 , ($p < 0.05$)), increased secretion of mucus and manifestations of microsatellite instability with loss of expression of genes of the unpaired nucleotide repair system (loss of expression of the MSH-6 protein (2.14 ± 0.30), which is an unfavorable prognostic sign. **Conclusion:** The study of structural features and the identification of biomarkers for hyperplastic polyps, which are particularly prone to malignant transformation, will allow to selectively target to patients who have a significantly increased risk of malignancy transformation of hyperplastic polyps based on determination of Ki-67 expression level and immunohistochemical determination of mismatch repair (MMR) protein expression.

Key words: colorectal cancer, hyperplastic polyps, malignant transformation, morphological diagnosis, Ki-67, MMR-s repair.

Citation:

Pospishil YuO, Varyvoda OYu, Chelpanova IV, Gavrilyuk OM., Pankevych LV. [Histopathological and immunohistochemical features of asymptomatic hyperplastic colon polyps]. Morphologia. 2023;17(3):112-9. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.112-119>

 Pospishil Yu.O. 0000-0003-328-4125;  Varyvoda O.Yu. 0000-0003-1824-3820;
 Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X;  Gavrilyuk O.M. 0000-0003-2580-5561;
 Pankevych L.V. 0000-0001-8687-7628

✉ ilona.med75@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Своєчасна діагностика передракових станів

а також раннього раку товстої кишки є актуальним питанням, так як на сьогоднішній день це

найбільш смертоносний вид раку у світі, від якого щорічно помирає майже 900 000 людей [1]. Колоректальний рак (КРР) є третім за поширеністю раком і другою провідною причиною смертності, пов'язаною з раком, у світі з оцінкою 1,8 мільйона нових випадків щорічно [2, 3].

Згідно Бюлетеню Національного канцер-реєстру №24 «Рак в Україні. 2021-2022» питома вага колоректального раку серед основних 10 нозологічних форм у структурі захворюваності населення України на злоякісні пухлини є на четвертому місці і складає 6,7-7,2%; у структурі смертності колоректальний рак поступається у жінок тільки раку молочної залози і складає 8,8%; у чоловіків – раку легені і передміхурової залози і складає 7,0% [4].

Відповідно до результатів досліджень вітчизняних і зарубіжних фахівців рак товстої кишки слід розглядати як гетерогенну, мультифакторно зумовлену групу захворювань з різними варіантами перебігу [5-13]. Клінічно значущими у розвитку КРР прийнято вважати аденоматозні поліпи [14, 15], зокрема, з дисплазією важкого ступеня. Що стосується гіперпластичних поліпів та аденоматозних з різним ступенем дисплазії при їх безсимптомному перебігу, потенціал злоякісності таких поліпів товстої кишки на сьогодні до кінця не визначений [16-18]. Своєчасне виявлення передпухлинних станів і раннього раку товстої кишки розглядається в якості профілактики розвитку інвазивного колоректального раку, який є причиною високої летальності та інвалідизації працездатного населення в розвинених країнах [19]. Визначення достовірних патоморфологічних ознак потенційних передракових уражень товстої кишки дає можливість окреслити групи таких захворювань.

Мета: вивчити гістопатологічних та імуногістохімічних особливостей гіперпластичних поліпів з безсимптомним перебігом для визначення діагностичних ознак потенційних передракових станів і ризику злоякісної трансформації.

Матеріали та методи

Проведено дослідження патоморфологічних, у тому числі гістохімічних та імуногістохімічних, особливостей 22 гіперпластичних поліпів товстої кишки з безсимптомним перебігом, що складало 34% від виявлених 64 поліпів товстої кишки при проведенні 200 поточних аутопсій на базі Львівського обласного патологоанатомічного бюро. Для візуалізації поліпозного ураження було використано метод хромоскопії з індигокарміном. Хромоскопія дозволила точніше запідозрити патологічні зміни і прицільно взяти тканину для дослідження. Для гістологічного дослідження секційного матеріалу поліпи розрізали по найбільшому розміру таким чином, щоб у зріз потрапила вся товща слизової оболонки, включаючи м'язову пластинку.

Матеріал для дослідження піддавали стан-

дартній гістологічній апаратній проводці, включаючи проводку в спиртах зростаючої концентрації і заливку парафіном. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі Leica RM2235 виготовляли серійні зрізи завтовшки 5 ± 1 мкм, які забарвлювали загально оглядовою гістологічною методикою гематоксиліном та еозином. Скельця, забарвлені гематоксиліном та еозином, вивчали за допомогою світлооптичного мікроскопу Leica DM4000B/DFC495.

На гістологічних препаратах, забарвлених альціановим синім за Стідменом, оцінювали локалізацію, форму, насиченість барвником келихоподібних клітин крипт. Проведене імуногістохімічне (ІГХ) дослідження для визначення статусу мікросателітної нестабільності з використанням антитіл: Rabbit anti-human PMS2 Monoclonal Antibody (Clone EP51), Anti-human MSH2 (Muts Protein Homolog2) Mouse Monoclonal Antibody (Clone FE11), Mouse anti-human MLH1 Monoclonal Antibody (Clone BS29), Rabbit anti-human MutS homologue 6 protein (MSH6) Monoclonal Antibody (Clone EP49). Використано систему детекції Master Polymer Plus Detection System (Peroxidase), хромоген ДАБ (master diagnostica (Гранада, Іспанія)). Позитивною реакцією вважали забарвлення клітин у коричневий колір з різною інтенсивністю від «0» до «+++» (виразна) за візуально-аналоговою шкалою. Проліферативну активність визначали з використанням моноклональних антитіл Мо а-Ну Ki-67 Antigen, Clone SP6 («ДАКО»). Експресію Ki-67 підраховували в кожному випадку у вигляді відсотка імунопозитивних клітин у п'яти полях гістологічних зрізів. Рівень експресії Ki-67 розцінювали як низький за наявності менше 25 % імунопозитивних клітин у стандартизованому полі зору, як середній – за наявності 25–75 % імунопозитивних клітин і як високий – за наявності більш 75 % імунопозитивних клітин у полі зору. Статистичну обробку отриманих результатів проводили в ліцензованій програмі «Statistica 10.0». У процесі обробки отриманих даних щодо оцінки експресії білків системи репарації середні показники наведені як середнє та його стандартна помилка ($M \pm m$), відносні – як відсоток та його стандартна помилка ($P \pm mp$). Порівняння середніх величин здійснено за методом Манна-Уїтні. Порівняння відносних величин здійснювали за методом χ^2 -квадрату (χ^2 тест) Пірсона (Chi-square test). Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Гіперпластичні поліпи з безсимптомним перебігом характеризувалися частішою локалізацією в проксимальних відділах товстої кишки, були розміром від 1 до 4 мм, мали округлу форму з гладкою поверхнею, за кольором не відрізнялись від поверхні слизової оболонки кишки. Частина поліпів ($n = 6$) мали коротку ніжку, інші поліпи

були без видимої ніжки ($n = 16$).

Ознаками гіперпластичного поліпа вважали наявність зубчастості на поверхні слизової оболонки і в верхній половині крипти; наявність подовжених не деформованих крипт, базальні відділи яких мали тубулярну структуру без ознак розгалуження, дилатації, горизонтального росту; відсутність вогнищ псевдостратифікації ядер, еозинофільних змін епітелію, ознак клітинної атиpii.

При мікроскопічному дослідженні гіперпластичні поліпи в основному складалися з великої кількості видовжених крипт з незначним розширенням їх просвіту, без його деформації (рис. 1).



Рис. 1. Гіперпластичний поліп, базальні відділи тубулярного типу, апікальні відділи розширені. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$.

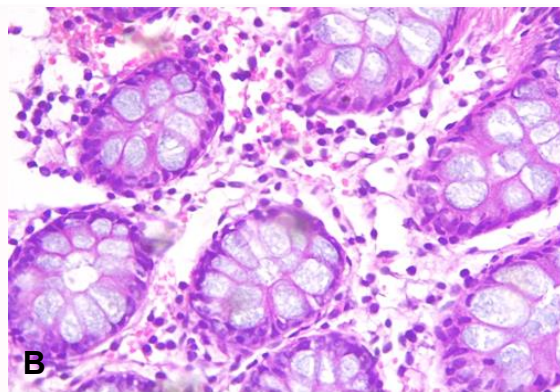
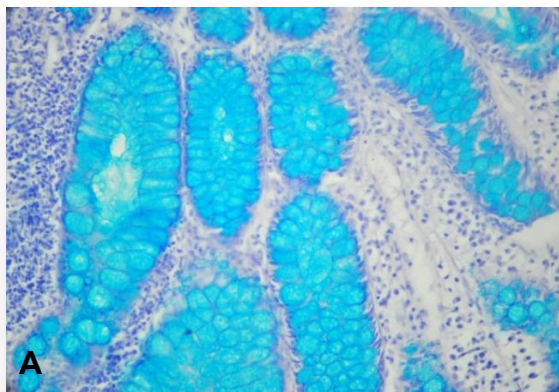


Рис. 2. Гіперпластичні поліпи: а) з наявністю значної кількості келихоподібних клітин округлої форми, що синтезують муцин, забарвлення альціановим-синім, $\times 400$; б) мікроевезикулярний тип, наявність у цитоплазмі більшості клітин дрібних крапель муцину, забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 600$.

У всіх гіперпластичних поліпах оцінювалося поширення зубчастості. При поперечному або поздовжньому зрізах апікальна частина деяких гіперпластичних поліпів мала зірчастий вигляд за рахунок набухання апікальної частини цитоплазми клітин у просвіт крипти і при наповзанні клітин одна на одну. У 31,8 % гіперпластичних поліпів зубчастість була виявлена тільки у верхній половині крипт. У 13,6 % гіперпластичних поліпів зубчастість була виявлена як у верхній,

У класифікації ВООЗ виділяють наступні морфологічні типи гіперпластичних поліпів: 1) мікроевезикулярний; 2) з наявністю келихоподібних клітин і 3) з незначним нагромадженням муцину.

Серед 22 досліджених гіперпластичних поліпів утвори мікроевезикулярного типу склали 77,3% ($n = 17$). Серед інших 5 гіперпластичних поліпів у 3 випадках (13,6%) було виявлене келихоподібне диференціювання, у 2 випадках (9,1%) відзначалися ознаки гіперпластичного поліпу з незначним нагромадженням муцину. Так, гіперпластичні поліпи, багаті келихоподібними клітинами, характеризувалися наявністю типових келихоподібних клітин зі збереженою продукцією слизу. Внаслідок інтенсивного нагромадження секреторних продуктів апікальна поверхня була розширеною, а самі клітини – грушоподібної форми. Вони були більш об'ємними, круглішої форми та інтенсивнішого голубувато-синього (альціанофільного) забарвлення, що свідчило про зростання вмісту в муцині глікозаміногліканів (рис. 2а). Мікроевезикулярний тип гіперпластичних поліпів характеризувався наявністю в цитоплазмі більшості клітин дрібних крапель муцину (рис. 2б).

У деяких випадках гіперпластичних поліпів поверхневий епітелій крипт містив світлі й округлі келихоподібні клітини, а на дні крипт виявлялася гіперплазія епітеліальних клітин (рис. 3).

так і в нижній половині крипт, але не поширювалася на всю глибину крипти. Нами не виявлено крипт з виразними архітектурними порушеннями (дилатація базальних відділів, горизонтальне розростання базальних відділів уздовж м'язової пластинки з утворенням розширень у вигляді букви L або перевернутої букви T) (рис. 4).

У гіперпластичних поліпах зона проліферації обмежена нижньою третьою або половиною крипти, тобто зберігається нормальне співвідно-

шення проліферуючих і непроліферуючих зон крипти, що відображається у низькому співвідношенні індексу Ki-67 для верхньої частини крипти і її основи. Маркер Ki-67 експресувався в ядрах ентероцитів у кишкових криптах. Нами оцінювався відсоток прореагованих клітин. Проліферативна активність ентероцитів верхньої частини крипти була дуже низька і складала $Ki-67 = 8,5 \pm 3,5\%$, нижньої – $30,5 \pm 12,3\%$, співвідношення індексів Ki-67 дорівнювало $0,27 \pm 0,08$ (рис. 5).



Рис. 3. Гіперпластичний поліп з переважанням келихоподібних клітин. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 400$.

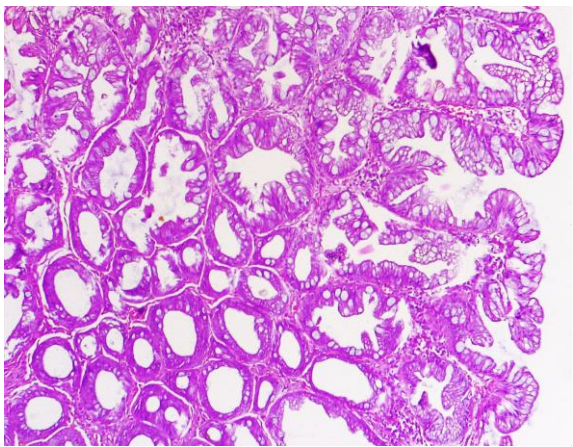


Рис. 4. Гіперпластичний поліп, зубчастість виявлена у верхній половині крипти. Фарбування гематоксилином та еозином, $\times 100$.

В одиничних гіперпластичних поліпах відзначалася вища проліферативна активність ентероцитів верхньої частини крипти, яка складала $Ki-67 = 15,5 \pm 1,3\%$, нижньої – $30,6 \pm 5,4\%$, співвідношення індексів Ki-67 було вищим і дорівнювало $0,51 \pm 0,12$. Глибокі проліферативні зони гіперпластичних поліпів та реактивних процесів імітують аденоматозні зміни, тому потрібна чітка диференціація з зубчастими сидячими аденомами.

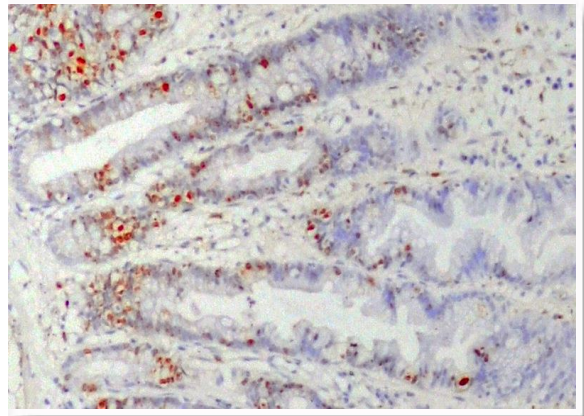


Рис. 5. Гіперпластичний поліп, локалізація проліферуючих ентероцитів в нижній третині і в половині крипти. Імуногістохімічне дослідження експресії маркера проліферуючих клітин Ki-67. $\times 400$.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що не всі гіперпластичні поліпи мали однакову гістологічну структуру. Деякі з них без ознак неоплазії відрізнялися за морфологічною будовою від класичних гіперпластичних поліпів. Але потрібно зауважити, що дані гіперпластичні поліпи не були зубчастими поліпами, для яких характерна інша гістологічна будова. Поліпи в нашому дослідженні характеризувалися поширенням зубчастості на значну глибину крипти, включаючи частково базальні відділи, але не на всю глибину. Крипти були дещо деформованими, частково патологічно розгалуженими, базальні відділи незначно дилатованими (рис. 6).

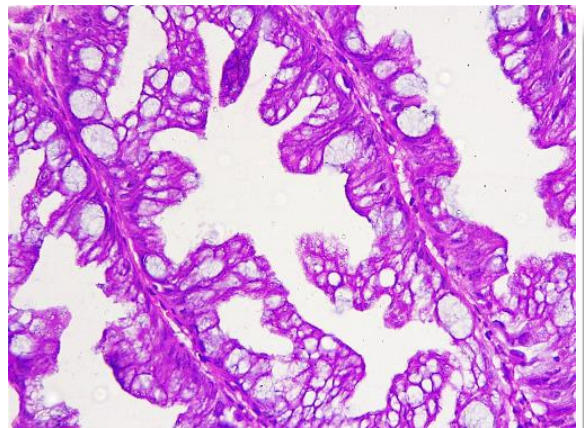


Рис. 6. Гіперпластичний поліп. Крипти дещо деформовані, частково патологічно розгалужені, базальні відділи незначно дилатовані, зміщення зони проліферації з нижньої третини крипти у поверхневий відділ поліпа. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 600$.

Деякі поліпи характеризувалися топографічною зміною проліферації ентероцитів. Відзначалося зміщення зони проліферації з нижньої третини крипти у поверхневий відділ поліпа. Проліферативна активність ентероцитів верхньої

частини крипти складала Ki-67 = $24,2 \pm 5,5$ %, нижньої – $30,8 \pm 10,3$ %, співвідношення індексів Ki-67 було вищим (Ki-67 = $0,82 \pm 0,18$), ніж у класичних гіперпластичних поліпах, і вказувало на порушення топографії проліферативного компартмента (рис. 7).

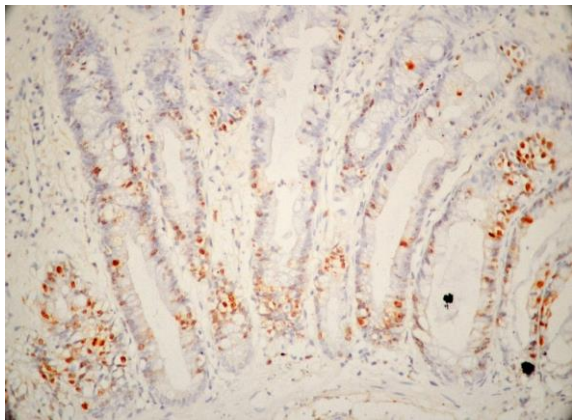


Рис. 7. Гіперпластичний поліп, експресія маркера клітинної проліферації Ki-67 в базальних та апікальних частинах залоз, IHC Clone SP6. $\times 100$.

Гіперпластичні поліпи, багаті келихоподібними клітинами, характеризувалися будовою з переважанням типових келихоподібних клітин зі значною продукцією густого муцину. Зубчастість виражена в меншій мірі, проліферативна зона слабо виразна, представлена поодинокими проліферуючими ентероцитами.

Клінічне значення таких поліпів дотепер не встановлено, проте існують теорії, що такі поліпи є попередниками традиційної зубчастої аденони. При фарбуванні альціановим синім такі гіперпластичні поліпи демонстрували виражену продукцію муцину з ослизненням строми поліпу (рис. 8).

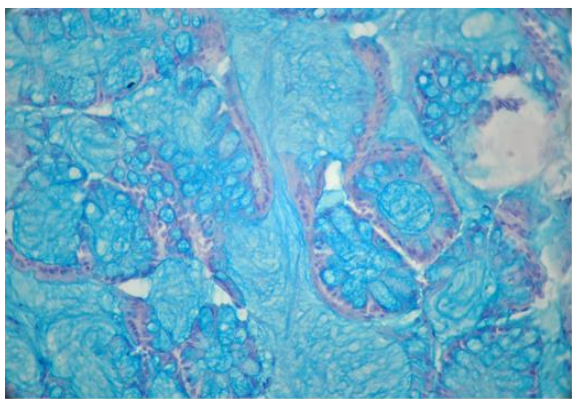


Рис. 8. Гіперпластичний поліп, гіперпродукція слизу келихоподібними клітинами з ослизненням строми поліпу. Забарвлення альціановим синім, $\times 400$.

Поодинокі публікації, які з'явилися останнім часом, наводять на думку про можливий злоякісний потенціал гіперпластичних поліпів, хоча

достовірної інформації немає. У 2003 році Goldstein N.S. зі співавторами [20] описує ряд випадків раку товстої кишки, попередниками якого були новоутвори, подібні за будовою з гіперпластичними поліпами і не мали ознак дисплазії епітелію. Human N.H. et al. [21] провели проспективне дослідження гіперпластичних поліпів і вивчали ризик виникнення раку, пов'язаного з гіперпластичним поліпозом. Вони дійшли висновку, що деякі з цих гіперпластичних поліпів можуть бути морфологічно і генетично відмінними від класичних гіперпластичних поліпів і здатні привести до розвитку колоректального раку. На їх думку, пацієнти з гіперпластичним поліпозом мають ризик розвитку колоректального раку і неспроможність на сьогодні ідентифікувати цю групу пацієнтів може мати тяжкі наслідки. Ferrández A. зі співавтор. (2004) також вивчали гіперпластичні поліпи і ризик розвитку колоректального раку [18]. За даними дослідників гіперпластичні поліпи частіше зустрічалися в дистальному відділі товстої кишки, ніж у проксимальному (74 % проти 26 %; $p < 0,001$). Середній розмір поліпа становив 4 мм (1 – 40 мм). За їхніми дослідженнями у пацієнтів не було діагностовано колоректального раку протягом 3 років спостереження. Колоноскопичне спостереження з інтервалом 1 – 3 роки, в залежності від кількості і розміру гіперпластичних поліпів, на їх думку виявляється дуже корисним у плані профілактики колоректального раку.

Виходячи з даних літератури, існують різні шляхи канцерогенезу товстої кишки (хромосомної нестабільності, мікросателітної нестабільності і метилювання CpG – острівців), і новоутвори, наприклад, гіперпластичні поліпи, які багатьма авторами раніше не розглядалися як передракові стани, можуть мати злоякісний потенціал. Шлях мікросателітної нестабільності відіграє роль у 15 % випадків спорадичного колоректального раку [22, 23]. Цей генетичний процес виникає внаслідок некомпетентності системи MMR (mismatch repair) репарації ділянок ДНК, в результаті метилювання в промоутерних областях MLH1 або соматичних мутацій генів місметч репарації ділянок ДНК (MLH1, MSH2, MSH6 або PMS2) [24]. Під цю категорію підпадають також пацієнти з вродженою мутацією одного з генів MMR (mismatch repair) репарації ділянок ДНК при синдромі Лінча [25].

З метою можливого виявлення статусу мікросателітної нестабільності гіперпластичних поліпів нами було проведено ІГХ дослідження і отримано наступні результати: у 5 випадках при ІГХ дослідженні була знижена експресія білка MSH6, в 4 з них забарвилось до 60 % ядер епітеліальних клітин та в одному випадку цей показник дорівнював 30 %. Експресія PMS2 також була знижена до 60 % ще в одному новоутворі. І лише у двох випадках було позитивне забарв-

лення на всі чотири білки, що вказувало на стабільність утвору і це були гіперпластичні поліпи

зі звичайною гістологічною структурою (рис. 9).

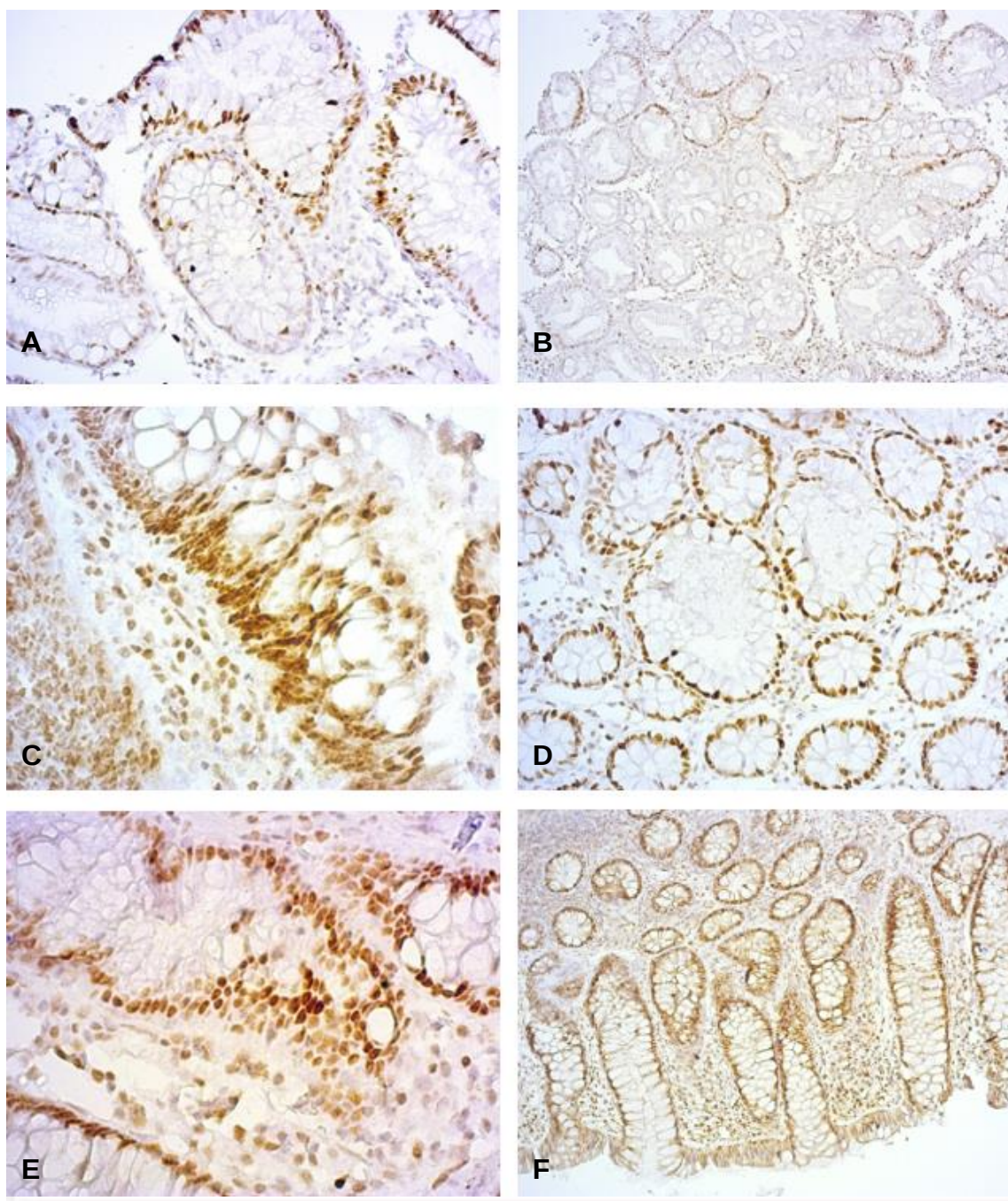


Рис. 9. ІГХ дослідження мікросателітної нестабільності гіперпластичних поліпів: а) знижена експресія MSH6, $\times 400$; б) знижена експресія MSH6, $\times 100$; в) виражена експресія MLH1, $\times 400$; д) виражена експресія MSH2, $\times 200$; е) виражена експресія PMS2, $\times 400$; ф) виражена експресія MSH6, $\times 100$.

Підсумок

Встановлено, що гіперпластичні поліпи з безсимптомним перебігом характеризувалися клініко-морфологічними особливостями, зокрема частішою локалізацією в проксимальних відділах товстої кишки, топографічною зміною проліферації ентероцитів зі зміщенням у поверхневі від-

діли, вищою проліферативною активністю ентероцитів (Ki-67 верхньої частини крипти – $24,2 \pm 5,5$ %, нижньої – $30,8 \pm 10,3$ %, співвідношення індексів Ki-67 = $0,82 \pm 0,18$, ($p < 0,05$)), підвищеною секрецією слизу і проявами мікросателітної нестабільності з випадінням експресії генів системи репарації неспарених нуклеотидів

(випадає експресія білка MSH-6 ($2,14 \pm 0,30$), що є несприятливою прогностичною ознакою.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати дозволять підвищити як якість преморбідної діагностики розвитку КРР у пацієнтів з безсимптомним перебігом поліпозного ураження товстої кишки та, в подальшому, впровадити рекомендації щодо прогнозування розвитку злоякісних трансформацій гіперпластичних поліпів на підставі визначення рівня експресії Ki-67 як маркера ранньої діагностики і прогнозу перебігу а також на підставі імуногістохімічного визначення експресії генів системи MMR-s (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2), що може

бути застосовано при первинному скринінгу пацієнтів з синдромом Лінча, всіх випадків поліпозного ураження товстої кишки.

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 теми «Морфофункціональні та імуногістохімічні особливості тканин і органів в нормі та при патологічних станах» (номер державної реєстрації 0132U000168).

Літературні джерела References

1. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467-1480. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
2. Baidoun F, Elshiw K, Elkerai Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, Gad M, Al-Husseini M, Saad A. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):998-1009. doi: 10.2174/1389450121999201117115717.
3. Sullivan BA, Noujaim M, Roper J. Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(2):177-194. doi: 10.1016/j.giec.2021.12.001.
4. [Cancer in Ukraine, 2021-2022. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. National cancer register of Ukraine. Bulletin No. 24. Kyiv; 2023. Ukrainian. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm
5. Fetsych TH, Revura AP, Zubariev MH, Yarema RR. [Modern management of metastatic colorectal cancer]. *Oncologia*. 2012;14(2):93-96. Ukrainian.
6. Chekhun VF. [From system biology of cancer to methodology of personalized treatment]. *Oncologia*. 2012;14(2):84-88. Ukrainian.
7. Shchepotin IB, Kolesnik YA, Lukashenko AV, Burlaka AA, Pryimak VV. [Surgical treatment of rectal cancer with synchronous liver metastasis]. *Clinical Oncology*. 2014;1(13):6-11. Russian.
8. Rusyn VI, Sochka AV. [Chromocolonoscopy in diagnostics of colon pathology]. *Scientific Bulletin of Uzhhorod University. Ser. Medicine*. 2012;1:103-106. Ukrainian.
9. Yakimova TP, Svyarenko AV. [Clinical and morphological description of rectal cancer]. *Bulletin of Charkiv National University*. 2007;774:76-80. Russian.
10. Bardhan K, Liu K. Epigenetics and colorectal cancer pathogenesis. *Cancers (Basel)*. 2013;5(2):676-713. doi: 10.3390/cancers5020676.
11. Coppède F, Lopomo A, Spisni R. Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(4):943-956.
12. Kulendran M, Stebbing J, Marks C. Predictive and prognostic factors in colorectal cancer: a personalized approach. *Cancers (Basel)*. 2011;29:1622-38.
13. Linnekamp JF, Hooff SRV, Prasetyanti PR. Consensus molecular subtypes of colorectal cancer are recapitulated in in vitro and in vivo models. *Cell Death Differ*. 2018;25(3):616-633. doi: 10.1038/s41418-017-0011-5.
14. Yurgelun MB, Goel A, Boland R, Stoffel EM. Microsatellite instability in colorectal adenomas and hyperplastic polyps in Lynch syndrome. *Hered Cancer Clin Pract*. 2011;9(1). doi: 10.1186/1897-4287-9-S1-O4.
15. Yamazaki D, Hashizume O, Taniguchi S, Funato Y, Miki H. Role of adenomatous polyposis coli in proliferation and differentiation of colon epithelial cells in organoid culture. *Sci Rep*. 2021;11(1):3980. doi: 10.1038/s41598-021-83590-6.
16. Sullivan BA, Noujaim M, Roper J. Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(2):177-194. doi: 10.1016/j.giec.2021.12.001.
17. Jass JR. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(1):1-8. doi: 10.1016/s1542-3565(03)00284-2.
18. Ferrández A, Samowitz W, DiSario JA, Burt RW. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *Am J Gastroenterol*. 2004 Oct;99(10):2012-8.
19. Grabovoy AN, Antoniuk SA, Vorobey EA. [Mitotic activity and nucleic acids content in the cells' nuclei of epithelial colon tumors]. *Pathologia*.

2013;2(28):13–16. Ukrainian.

20. Goldstein N. Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasia in sessile serrated adenoma. *Am J Clin Pathol.* 2006;125:132–145.

21. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2004 Dec;47(12):2101–4.

22. Vilar E, Gruber S. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2010; 7(3): 153–162.

23. Jin Z, Sinicrope FA. Mismatch Repair-

Deficient Colorectal Cancer: Building on Checkpoint Blockade. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(24):2735–2750. DOI: 10.1200/JCO.21.02691.

24. Bellizzi A, Frankel W. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv. An. Path.* 2009;16(6):405–417.

25. Taieb J, Svrcek M, Cohen R, Basile D, Tougeron D, Phelip JM. Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: Diagnosis, prognosis and treatment. *Eur J Cancer.* 2022;175:136–157. doi: 10.1016/j.ejca.2022.07.020.

Поспішіль Ю.О., Варивода О.Ю., Челпанова І.В. Гаврилюк О.М., Панкевич Л.В. Гістопатологічні та імуногістохімічні особливості гіперпластичних поліпів товстої кишки з безсимптомним перебігом.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Своєчасна діагностика передракових станів, а також раннього раку товстої кишки є вкрай актуальним питанням сучасності, оскільки колоректальний рак (КРР) посідає друге місце серед жінок і третє серед чоловіків у структурі онкологічної патології. Вважається, що більшість колоректальних раків (КРР) виникають у вже існуючих поліпах, які називаються аденомами. Другий тип колоректального поліпа, відомий як гіперпластичний поліп, десятиліттями вважався нешкідливим, потенціал злоякісності таких поліпів товстої кишки на сьогодні до кінця не визначений. Проводяться дослідження гіперпластичних поліпів і зв'язку з КРР. **Мета.** Основною метою даного дослідження стало вивчення гістопатологічних та імуногістохімічних особливостей гіперпластичних поліпів з безсимптомним перебігом для визначення діагностичних ознак потенційних передракових уражень і ризику злоякісної трансформації гіперпластичних поліпів. **Методи.** Проведено гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні дослідження 22 гіперпластичних поліпів товстої кишки з безсимптомним перебігом. **Результати.** Встановлено, що гіперпластичні поліпи з безсимптомним перебігом і підвищеним ризиком злоякісної трансформації характеризувалися частішою локалізацією в проксимальних відділах товстої кишки, топографічною зміною проліферації ентероцитів зі зміщенням у поверхневі відділи, вищою проліферативною активністю ентероцитів (Ki-67 верхньої частини крипти – $24,2 \pm 5,5$ %, нижньої – $30,8 \pm 10,3$ %, співвідношення індексів Ki-67 = $0,82 \pm 0,18$, ($p < 0,05$)), підвищеною секрецією слизу і проявами мікросателітної нестабільності з випадінням експресії генів системи репарації неспарених нуклеотидів (випадає експресія білка MSH-6 ($2,14 \pm 0,30$), що є несприятливою прогностичною ознакою. **Підсумок.** Вивчення структурних особливостей та ідентифікація біомаркерів гіперпластичних поліпів, які особливо схильні до злоякісного перетворення, дозволить вибірково націлити на пацієнтів, які мають значно підвищений ризик злоякісної трансформації гіперпластичних поліпів на підставі визначення рівня експресії Ki-67 та імуногістохімічного визначення експресії генів системи MMR-s.

Ключові слова: колоректальний рак, гіперпластичні поліпи, злоякісна трансформація, морфологічна діагностика, Ki-67, MMR-s репарація.

О.Г. Родинський
О.І. Селезньова

Дніпровський державний
медичний університет
Дніпро, Україна

Надійшла: 18.09.2023

Прийнята: 15.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.120-124>

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

НЕЙРОСПЕЦИФІЧНІ БІЛКИ В ОЦІНЦІ СТАНУ ТКАНИНИ СПИННОГО МОЗКУ ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Rodynsky O.G.  , Seleznyova O.I. Neurospecific proteins in the assessment of the condition of the spinal cord tissue under the conditions of the metabolic syndrome.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The results of the conducted research made it possible to reveal the general patterns of changes that occur after the formation of the metabolic syndrome in the nervous tissue of the spinal cord in young and old rats, which is accompanied primarily by a pathological condition, which at the cellular level was proven by changes in the indicators of neurotransmitters. **Objective.** The purpose of the work was to analyze the indicators of spinal cord neurotransmitters — nitrotyrosine, glutathione reductase, iNOS — inducible nitric oxide synthase and S-100 using the immunofluorescence method. **Results.** All indicators of these chemicals showed what changes occur in the spinal cord after the formation of metabolic syndrome. Against the background of the activity of metabolic processes in young rats, we observed an increase in the indicator of nitrotyrosine and inducible nitric oxide synthase, as an indicator of a pathological state, but against the background of intensive activity of metabolic processes, which are more pronounced in young rats, and the indicators of glutathione reductase sharply decreased in comparison with the control group. **Conclusion.** Thus, in our study, the indicators of neurotransmitters of spinal cord cells — nitrotyrosine, glutathione reductase, iNOS — inducible nitric oxide synthase and S-100 were analyzed using the immunofluorescence method. That is, against the background of the activity of metabolic processes in young rats, we observed an increase in the indicator of nitrotyrosine and inducible nitric oxide synthase, as an indicator of a pathological state, but against the background of intensive activity of metabolic processes, which are more pronounced in young rats, and the indicators of glutathione reductase sharply decreased in comparison with the control group, which indicated the processes of hypoxic phenomena, which were the worst in young rats, which we interpreted as the activity of the reaction at the metabolic level, and S-100, a binding protein that participates in the processes of cell growth, was increased in comparison with the control group, which we interpreted as a more pronounced pathological condition in metabolic syndrome at the cellular level.

Key words: metabolic syndrome, spinal cord, neuron, immunofluorescent analysis, neurotransmitters.

Citation:

Rodynsky OG, Seleznyova OI. [Neurospecific proteins in the assessment of the condition of the spinal cord tissue under the conditions of the metabolic syndrome]. Morphologia. 2023;17(3):120-4. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.120-124>

 Rodynsky O.G. 0000–0002–8011–6104

 a.rodinsky@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Метаболічний синдром є однією з найбільш актуальних проблем нашого суспільства, який пов'язаний насамперед із введенням неправильного образу життя. Цей синдром — це сукупність порушень обміну речовин, який характеризується комплексом клінічних, метаболічних і гормональних порушень, які призводять до ожиріння, гіпертонії, підвищення рівня холестерину (дисліпідемії). Порушення також викликає збільшення рівня глюкози, що поєднується з підвищенням збільшенням тканини до впливу

інсуліну — інсулінорезистентності й порушенням толерантності до глюкози, що значною мірою збільшує ризик цукрового діабету другого типу, що призводить до зниження працездатності та порушення когнітивних функцій (від латинського «cognoscere» — знання, впізнання, процеси мислення) [1,2,3]. Існує зв'язок між цукровим діабетом і порушенням когнітивних функцій, які знижують здатність хворих на цукровий діабет, як один із захворювань метаболічного синдрому, і збільшують ризик розвитку типових ускладнень. Це призводить до інвалідизації та загрози

життю [4]. «Метаболічний синдром» — термін введено у 80-х роках XX століття, був захворюванням тільки людей старшого віку, але тепер відсоток молодих людей збільшився [5,6]. Крім серцево-судинних захворювань і цукрового діабету, метаболічний синдром веде до неалкогольного стеатогепатиту, низки онкологічних захворювань, таких як онкозахворювання молочної залози та простати. Метаболічний синдром, особливо в сучасному середовищі та в умовах постійного стресу, насамперед впливає на нервову систему та все частіше зустрічається в сучасній медицині, люди частіше звертаються до лікарів із поодинокими симптомами, які складаються в метаболічний синдром.

Тому виникає потреба поглибленого вивчення симптомів метаболічного синдрому та можливих ускладнень, а також адаптивних механізмів нервової системи в таких умовах на клітинному рівні за допомогою нейрофізіологічних методів. Від своєчасної діагностики, зокрема, і навіть за допомогою імунофлюоресцентного аналізу й показників нейромедіаторів та кваліфікованих дій медичного персоналу на догоспітальному етапі, багато в чому залежить зниження відсотка ускладнень та можливої інвалідації у хворих на метаболічний синдром [7,8]. Експериментальні моделі в поєднанні з клінічними та морфологічними дослідженнями дають нам можливість оцінити нейропротекторну дію нервової системи в пацієнтів із метаболічним синдромом. Ці результати можуть становити важливі перспективи для терапії і адаптаційних можливостей нервової системи в пацієнтів з описаним нами синдромом на фоні неврологічної симптоматики [9].

Мета

Встановити динаміку змін показників нейроспецифічних білків в оцінці стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому.

Матеріали та методи

У морфологічному дослідженні було залучено 82 білих безпородних статевозрілих щури, але з різною вагою, з огляду на експериментальні групи — від 180 до 200 г. (контрольна група) та від 320 до 530 грам в експериментальних групах. Весь період підготовки до експерименту та під час його проведення щури були розташовані у віварії «ДМУ», при температурі 20–25 °C, вологості не менше 50 %, у добре провітрюваному приміщенні та світовому режимі день / ніч, у стандартних пластикових клітках із розмірами, не більш ніж п'ять особин у кожній. Стандартний раціон харчування в контрольній групі — добова потреба дорослої тварини становить у середньому 30–32 г (25 г сметанного корму, 5–7 г овочів (контрольна група) та щурів двох експериментальних груп годували дуже калорійною їжею для формування метаболічного синдрому в

експерименті. Усі щури, які взяли участь в експерименті, мали здоровий вигляд і були більш-менш активними, але по-різному, враховуючи ожиріння та цукровий діабет. Експериментальні тварини були розподілені ще на 2 експериментальні групи (молоді та старі групи щурів) по 30 об'єктів та по 20 об'єктів — у контрольній групі (їх було дві для кожної з експериментальних груп). Тканини для дослідження вилучали у тварин після евтаназії через інгаляцію етиловим ефіром, потім проводили декапітацію, брали спинний мозок при температурі 0 — $\pm 2^{\circ}\text{C}$. Відібрані тканини обробляли рідким азотом. Далі спинний мозок подрібнювали в цьому азоті до порошкоподібного стану та гомогенізували в пропорції 1:9 в охолоджену розчину, який містив (у ммольях): сахарозу — 250, трис-НCl буфер — 20, EDTA — 1 (pH 7,4). Мікросомальну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування. 10 % гомогенату центрифугували в рефрижераторній центрифугі (4°C) при 10000 g упродовж 10 хвилин для осадження ядер і мітохондрій. Супернатант піддавали повторному центрифугуванню протягом 20 хвилин при 17000g: зливали та зберігали при -80°C . Визначення концентрації медіаторів у гомогенаті мозку проводили методом тонкошарової хроматографії [10]. Отримані результати опрацьовували статистично з визначенням середнього (M), помилки середнього (m), середньоквадратичного відхилення (σ) для подальшого аналізу за критерієм Стюдента з визначенням рівня достовірності (p) [11]. Дотримувалися «Загально-етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) та «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, використовуваних для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Зв'язуючий специфічний білок S — 100 присутній у високих концентраціях у гліальних та шванівських клітинах та є маркером оцінки та прогнозу ушкоджень структур центральної нервової системи, який бере участь у процесах диференціації та росту клітин, фосфолізування та транскрипції м'язових волокон та регуляції апоптозу (запрограмованої загибелі клітин). Він складається з двох субодиниць (альфа та бета) та 17-ти тканинно-специфічних мономерів, високий рівень якого міститься в допоміжних клітинах нервової тканини — леммоцитах, нейроглії, і медіаторах спинного мозку щурів — нітротирозин та глутатионредуктаза. Нітротирозин — є продуктом нітрування тирозину, опосередкованих реакційно здатних форм азоту, такими як пероксинітрит — аніон і діоксид азоту. Нітротирозин ідентифікується як індикатор або маркер пошкодження клітин, запалення, а також вироблення NO. Чому? Більшість патологічних процесів супроводжується розвитком оксидативного стресу, який розглядається як надлишкове нако-

пичення активних форм кисню та азоту, які збільшуються в більш патологічному стані.

Результати та їх обговорення

У нашому дослідженні ми спостерігали зміни показників нейромедіаторів у тканині спинного мозку після формування метаболічного синдрому у двох експериментальних групах — різного віку — молодий та старий, порівнюючи з контрольними групами. Але методом ІФА було доказово досліджено кількість специфічних медіаторів як показників реакції спинного мозку на метаболічний синдром. Були досліджені специфічні медіатори центральної нервової системи, а в нашій науковій роботі — спинний мозок та його середні показники, порівняно з контрольною групою. На сьогодні відомо, що більшість патологічних процесів супроводжується розвитком оксидативного стресу, який розглядається як надлишкове накопичення активних форм кисню та азоту, які збільшуються в більш патологічному стані. Тому ми дослідили медіатор **нітротирозин**, як маркер пошкодження клітин та запального процесу. Так, у контрольної групи цей показник складав — 1,603 нг/мл; у старих щурів — перша експериментальна група — 6,146 нг/мл; у молодих щурів — друга експериментальна група — 7,308 нг/мл (рис. 1).

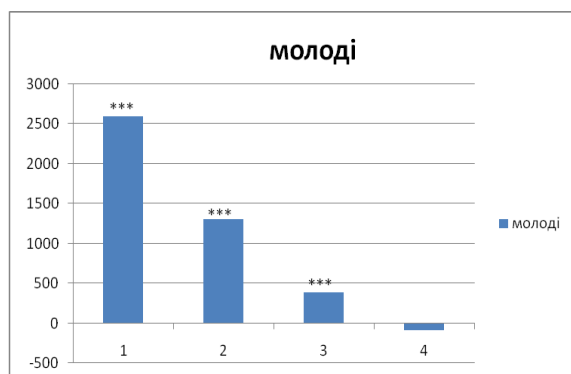


Рис. 1. Процентні зміни вмісту нейромедіаторних амінокислот і білків у спинному мозку щурів молодого віку відносно контрольної групи. Примітки: *** — вірогідність результату порівняно з контролем при рівні достовірності $p < 0,001$; 1 — iNOS; 2 — S 100; 3 — нітротирозин; 4 — глутатіонредуктаза.

Як ми в нашому дослідженні інтерпретували ці показники? Так, за умов метаболічного синдрому, цій показник різко збільшився у двох експериментальних групах, що свідчило про виражений процес ушкодження клітин та запального процесу (формування метаболічного синдрому). Однак, у першій експериментальній групі (старі щури) цей показник був менший на одиниці в середньому значенні, ніж у другій експериментальній групі — молоді щури, але різко збільшений відносно контрольних груп, що підтверджуються показниками цього нейромедіатора в патологічному стані з метаболічним синдромом у молодих та старих щурів, але, що

зрозуміло, не приходять у норму (рис. 2).

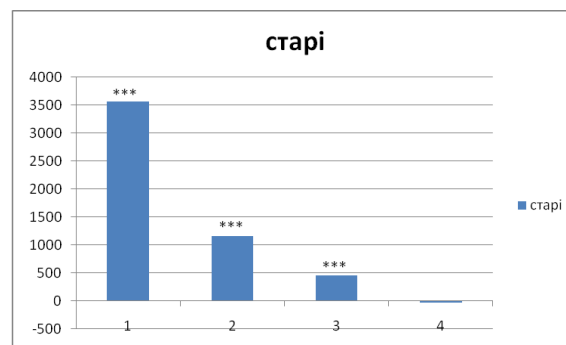


Рис. 2. Процентні зміни вмісту нейромедіаторних амінокислот і білків у спинному мозку старих щурів відносно контрольної групи. Примітки: *** — вірогідність результату порівняно з контролем при рівні достовірності $p < 0,001$; 1 — iNOS; 2 — S 100; 3 — нітротирозин; 4 — глутатіонредуктаза.

Другий нейромедіатор, який ми дослідили — це глутатіонредуктаза (GR), що є найбільш важливим клітинним антиоксидантом та відіграє важливу роль у захисті клітини від оксидативного стресу спричиненого активними формами кисню. Встановлено, що на початковій стадії гіпоксії в тканинах щурів знижується вміст глутатіону та підвищується активність глутатіонредуктази, а в аганальній стадії вміст глутатіону підвищується, а активність глутатіонредуктази падає. Усі ці процеси доказово були підтверджені в нашому дослідженні показниками глутатіонредуктази — у контрольної групи — 7,525 нг/мл; у першій експериментальній групі (старі щури) — 6,402 нг/мл; а в другій експериментальній групі (молоді щури) — 1,948 нг/мл.

Тобто, у другій експериментальній групі — молоді щури, показники глутатіонредуктази різко падали, що свідчило про підвищення глутатіону, що відбувається в аганальній стадії гіпоксичних явищ, але в першій експериментальній групі (старі щури) показник глутатіонредуктази навпаки різко підвищився, що характерно для початкової стадії гіпоксії. Отже, ми можемо зробити висновок, що в молодих щурів процеси гіпоксичних явищ були найгіршими, що нами інтерпретувалось як активність реакції на метаболічному рівні, а в старих щурів, логічно, активність метаболічних процесів на фоні більш вираженого метаболічного синдрому був різко знижений, тому ми і спостерігали вищезазначені результати (рис. 3). У роботі було досліджено iNOS — індукційну синтазу оксиду азоту, яка теж є показником ступеню патологічного стану в нейронах спинного мозку після формування метаболічного синдрому.

У контрольної групи цей показник був — 0,278 нг/мл; у першій експериментальній групі (старі щури) — 7,243 нг/мл; у другій експериментальній групі (молоді щури) — 9,902 нг/мл. У більш патологічному стані оксид азоту (iNOS)

збільшується, що й було підтверджено в нашому дослідженні, особливо, у другій експериментальній групі — молоді щури, у якої цей показник був найбільш виражений, та зменшення цього показника в першій експериментальній групі — старі щури, порівнюючи з між двома експериментальними групами. Проте в обох групах ці показники були в 7 та 9 разів більш, ніж у контрольних групах.

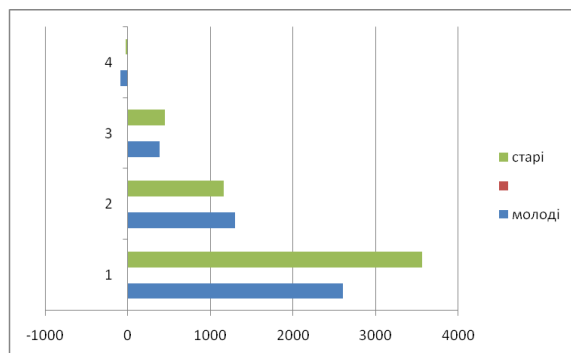


Рис. 3. Процентні зміни вмісту нейромедіаторних амінокислот і білків у спинному мозку молодих і старих щурів відносно контрольних груп. 1 — iNOS; 2 — S100; 3 — нітротирозин; 4 — глутатіонредуктаза.

Наступний медіатор, який ми дослідили, це S-100, зв'язуючий білок, який бере участь у процесах диференціації та росту клітин, м'язових волокон та регуляції запрограмованої гибелі клітин. Тому в результаті нашого дослідження ми спостерігали: у контрольній групі показник S-100 був — 0,257 нг/мл; у першій експериментальній групі — старі щури, він підвищувався до 3,351 нг/мл; а в другій експериментальній групі цей показник зменшувався, порівняно з першою експериментальною групою до 2,990 нг/мл; та був підвищений в обох експериментальних групах, як порівняти з контрольними групами. Високий рівень якого свідчив про збільшення процесів росту клітин, що під час метаболічного синдрому свідчить про більш виражений патологічний стан на клітинному рівні.

Підсумок

Отже, у нашому дослідженні за допомогою імунофлюоресцентного методу було проаналізовано показники нейромедіаторів клітин спинного мозку — нітротирозин, глутатіонредуктаза, iNOS — індукційна синтаза оксиду азота і S-100. Усі результати цих хімічних речовин доказово підтвердили ті процеси, які ми простежили після проведення експерименту на макроскопічному та мікроскопічному рівні, що відбуваються в спинному мозку після формування метаболічного синдрому. Тобто, на фоні активності метаболічних процесів у молодих щурів ми спостерігали збільшення показника нітротирозину та індукційної синтази оксиду азота, як ознака патологічного стану. Проте на фоні інтенсивної активності процесів метаболізму, які більш виражені в молодих щурів, показники глутатіонредуктази різко зменшилися, порівнюючи з контрольною групою, що свідчило про процеси гіпоксичних явищ, які були найгіршими в молодих щурів, а нами інтерпретувалися як активність реакції на метаболічному рівні. Показник S-100, зв'язуючий білок, який бере участь у процесах росту клітин, був збільшений порівняно з контрольною групою, що пояснювалося нами як більш виражений патологічний стан за умов метаболічного синдрому на клітинному рівні.

Перспективи подальших досліджень.

Планується дослідити корелятивні зв'язки різних медіаторів впливу. Дослідити реакцію периферійної нервової системи з метаболічним синдромом та зіставити зі змінами нейромедіаторів.

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 «Механізми компенсаторно-адаптивних реакцій центральної і периферичної нервової системи в нормальних і змінених умовах» (номер державної реєстрації 0119U100957).

Літературні джерела References

1. Cortez M, Singleton JR, Smith AG. Glucose intolerance, metabolic syndrome, and neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:109–122. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00009-6. PMID: 25410218.
2. Kannan MA, Sarva S, Kandadai RM, Paturi VR, Jabeen SA, Borgohain R. Prevalence of neuropathy in patients with impaired glucose tolerance using various electrophysiological tests. *Neurol India*. 2014;62(6):656–661. doi: 10.4103/0028-3886.149393. PMID: 25591680.
3. Kurisu S, Sasaki H, Kishimoto S, Hirayasu

- K, Ogawa K, Matsuno S, Furuta H, Arita M, Naka K, Nanjo K, Akamizu T. Clinical polyneuropathy does not increase with prediabetes or metabolic syndrome in the Japanese general population. *J Diabetes Invest*. 2019;10(6):1565–1575. doi: 10.1111/jdi.13058. Epub 2019 May 14. PMID: 30980464; PMCID: PMC6825938.
4. Kryvenko VI, Fedorova OP, Pakhomova SP, Kolesnyk MY, Nepryadkina IV, Kachan IS, authors. Osnovni syndromy, pov'yazani z metabolichnymu porushennyamy, u praktysi likarya zahal'noyi praktyky [Main syndromes associated with metabol-

ic disorders in the practice of a general practitioner]. Zaporizhzhya: ZDMU; 2016. 98 p. Ukrainian.

5. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, Satterfield S, Schwartz AV, Vinik AI, Feldman EL, Strotmeyer ES. Health ABC Study. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. *Diabetes Care*. 2016;39(5):801–7. doi: 10.2337/dc16-0081. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26965720; PMCID: PMC4839175.

6. Zhetpisbayev BB, Kerimbayev TT, Aleynikov VG, Kozhakhmetova AO, Umbetaliyev SG, Useyeva MS. [Clinical and morphological assessment of regeneration of spinal cord injury in an experiment in rats]. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. 2018;2(51):37-42. Russian.

7. Rodyns'kyi OH, Basysta KI, Huz' IV. [Neurochemical and behavioral processes in heron-tohenesis for experimental conditions]. *Medychni perspektyvy*. 2018;23(2):4-13. Ukrainian.

8. Fedets' OM. [Glutathione transferase, glutathione reductase and glutathione peroxidase of cae-

cum and liver of horse and sheep]. *Naukovyy visnyk L'vivs'koho natsional'noho universytetu veterinarnoyi medytsyny ta biotekhnolohiy imeni SZ Gzhyts'koho*. 2010;12(2-2(44)):349-352. Ukrainian.

9. Chelyshev YUA, Shaymardanova HF, Mashutov RF, Mashutova HA, Ryzvanov AA, Rubashkina YAO. [Cellular technologies for stimulation of post-traumatic spinal cord regeneration]. In: [RAMS International Association of Morphologists. VI Congress anatomists, histologists and embryologists of Russia; 2009 Sep 23-25; Saratov, Russia]. *Morphology*; 2009. p. 150-151. Russian.

10. Chekman IS, Bjelenichev IF, Nagorna OO, authors. *Doklinichne vyvchennja specyficnoi' aktyvnosti potencijnyh likars'kyh zasobiv pervynnoi' ta vtorynnoi' nejroprotekcii'* [Preclinical study of the specific activity of potential drugs for primary and secondary neuroprotection]. Kyiv: Osvita; 2016. 93 p. Ukrainian.

11. Lakin GV, author. *Biometriya* [Biometrics]. Moscow: Vysshaya shkola; 1990. 352 p. Russian.

Родинський О. Г., Селезньова О.І. Нейроспецифічні білки в оцінці стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Результати проведених досліджень дали змогу виявити загальні закономірності змін, які відбуваються після формування метаболічного синдрому в нервовій тканині спинного мозку в молодих та старих щурів, що супроводжується насамперед патологічним станом, за умов якого на клітинному рівні були доказово підтверджені змінами в показниках нейромедіаторів. **Метою роботи** було проаналізувати за допомогою імунофлюоресцентного методу показники нейромедіаторів спинного мозку — нитротирозин, глутатіонредуктази, iNOS — індукційна синтаза оксиду азота і S-100. **Результати.** Усі показники цих хімічних речовин показали, які зміни відбуваються в спинному мозку після формування метаболічного синдрому. На фоні активності метаболічних процесів у молодих щурів ми спостерігали збільшення показників нитротирозину та індукційної синтази оксиду азота, як ознака патологічного стану. Однак, за умов інтенсивної активності процесів метаболізму, які більш виражені в молодих щурів, показники глутатіонредуктази різко зменшувалися, порівнюючи з контрольною групою. **Висновки.** Отже, у нашому дослідженні за допомогою імунофлюоресцентного методу було проаналізовано показники нейромедіаторів клітин спинного мозку — нитротирозин, глутатіонредуктази, iNOS — індукційна синтаза оксиду азота і S-100. Тобто, під час активності метаболічних процесів у молодих щурів ми спостерігали збільшення показників нитротирозину та індукційної синтази оксиду азота, як ознака патологічного стану. У той час на фоні інтенсивної активності процесів метаболізму, які більш виражені в молодих щурів, показники глутатіонредуктази різко зменшувалися, порівнюючи з контрольною групою. Цей процес є свідченням гіпоксичних явищ, які були найгіршими в молодих щурів, що нами інтерпретувалось як активність реакції на метаболічному рівні, а S-100, зв'язуючий білок, який бере участь у процесах росту клітин, був збільшений, порівнюючи з контрольною групою, що було пояснено нами як більш виражений патологічний стан за умов метаболічного синдрому на клітинному рівні.

Ключові слова: метаболічний синдром, спинний мозок, нейрон, імунофлюоресцентний аналіз, нейромедіатори.

О.А.Тюленєва
І.С.Давиденко
В.О.Тюленєва

ЗВО «Буковинський
державний медичний
університет»
Чернівці, Україна

Надійшла: 14.09.2023
Прийнята: 29.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.125-130>

УДК: 618.214+618.36]-091:616.155.194.8:618.3-06

МОРФОМЕТРИЧНА ТА ГІСТОХІМІЧНА ОЦІНКА ЛЕЙОМІОЦИТІВ У ПРОЕКЦІЇ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДІЛЯНКИ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ ВАГІТ- НИХ

Tiulienieva O.A. , Davydenko I.S. , Tiulienieva V.O.  ✉ Morphometric and histochemical evaluation of leiomyocytes in the projection of the utero-placental area in iron-deficiency anemia of pregnancy.

Institution of higher education Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ABSTRACT. Background. With iron-deficiency anemia of pregnancy (IDA), the uteroplacental area (UPA) morphologically shows signs of gestational immaturity, there are prerequisites for a violation of hemodynamics in its projection and myometrial tone. **Objective:** to evaluate the morpho-functional state of leiomyocytes in the projection of UPA at IDA by establishing the quantitative characteristics of free radical damage. **Methods.** 74 biopsies of the myometrium in the UPA projection were studied during physiological pregnancy and gestation on the background of I, II and III degrees of IDA. By histochemical methods using the reaction with the chromotrope water-blue according to N.Z.Slinchenko, bromophenol blue for "acidic" and "basic" proteins according to Mikel Calvo and the ninhydrin-Schiff reaction for free amino groups of proteins according to A.Yasuma and T.Ichikava, in combination with computer microspectrophotometry and microdensitometry, quantitative parameters of free radical damage to leiomyocytes were established. **Results.** A significant increase in signs of free-radical damage to proteins was noted with IDA. The values of the studied parameters increased according to the degree of anemia and agreed with each other in the context of the interpretation of the phenomenon: specific volume of leiomyocytes in the state of chromotropophilia ($P<0.001$), indicators of oxidative modification of proteins ($P<0.001$) and limited proteolysis in the cytoplasm of muscle cells ($P<0.001$) significantly exceeded the indicators of the physiological gestation group. **Conclusions.** 1. In cases of pregnancy with iron deficiency anemia, the degree of intensification of the processes of oxidative modification of proteins and limited proteolysis in the cytoplasm of leiomyocytes in the projection of the uteroplacental area correlates with the degree of severity of anemia. 2. Depending on the degree iron-deficiency anemia significantly affects the morpho-functional state of leiomyocytes in the projection of the utero-placental area creating prerequisites for the development of myometrial tone pathology, its contractile dysfunction and loss of myometrial control on the intensity of blood flow in the placental bed of the uterus.

Key words: utero-placental area, leiomyocytes, chromotropophilia, protein oxidative modification, limited proteolysis, iron deficiency anemia of pregnancy.

Citation:

Tiulienieva OA, Davydenko IS, Tiulienieva VO. [Morphometric and histochemical evaluation of leiomyocytes in the projection of the utero-placental area in iron-deficiency anemia of pregnancy]. Morphologia. 2023;17(3):125-30. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.125-130>

 Olena Tiulienieva 0000-0003-2961-4076

 Igor Davydenko 0000-0001-6712-3396

 Viallanta Tiulienieva 0000-0001-7600-2940

✉ tuleneva@bsmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Матково-плацентарна ділянка (МПД) або плацентарне ложе формується в місці прикріплення плідного яйця до стінки матки і є осередком гестаційно зміненого ендометрію. Упродовж всього періоду вагітності у МПД та міометрії в її

проекції з різною інтенсивністю відбуваються процеси ангиогенезу та васкулогенезу, які забезпечують постійне оновлення капілярного русла і добудову нових судин матково-плацентарного контуру кровообігу [1].

Залізодефіцитна анемія вагітних (ЗДАВ) –

одна з найактуальніших проблем сучасного акушерства. У попередніх дослідженнях нами встановлено, що при гестації на фоні ЗДАВ, залежно від ступеня залізодефіциту, матково-плацентарна ділянка морфологічно має ознаки гестаційної незрілості [2]; виявлено зростання імуноекспресії віментину та фактору von Willebrand як маркерів посилення ангіогенезу, васкулогенезу, інтенсифікації ендотеліальної дисфункції і процесів тромбоутворення у різних типах кровоносних судин у проекції плацентарного ложа матки [2, 3].

Тонус міометрію багато в чому визначається структурно-функціональними особливостями окремих його волокон, а скоротлива активність міоцитів супроводжується суттєвими змінами ряду спектроскопічних характеристик. В деяких випадках зміни розмірів міоцитів, оцінені із використанням кореляційної спектроскопії, корелюють із даними досліджень скоротливої активності, одержаними іншими методами. Проте при математичному їх аналізі та інтерпретації корелограм виникає низка питань, пов'язаних із високою гетерогенністю клітинної популяції за розмірами та нетривіальною геометрією міоцитів (еліпс, подвійний конус або більш складна форма) [4, 5].

З огляду на викладене, вивчення гістохімічних характеристик лейоміоцитів здатне розширити уявлення щодо їхньої функційної спроможності та з'ясувати можливі морфологічні передумови для розвитку скоротливої дисфункції міометрію при залізодефіцитній анемії вагітних.

Мета дослідження: оцінити морфофункційний стан лейоміоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних шляхом встановлення кількісних характеристик вільнорадикального ушкодження м'язових клітин.

Матеріали та методи

Морфологічні дослідження проводили в період 2016–2021 рр. на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету (Чернівці, Україна) на біоматеріалі, отриманому під час операції кесаревого розтину на підставі інформованої добровільної згоди вагітної на забір посліду та МПД. Дослідження виконано з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, які використовують у експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.) «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964 – 2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), відповідно до Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Критерієм ступеня тяжкості ЗДАВ за матеріалами медичної документації була концен-

трація гемоглобіну в крові вагітної: I ступінь ЗДАВ відповідав зниженню концентрації гемоглобіну до 100–91 г/л, II ступінь – 90–71 г/л, III ступінь – нижче 71 г/л. У всіх спостереженнях анемія була гіпохромною. Досліджено 74 біоптати міометрію у проекції МПД спостережень фізіологічної вагітності та гестації на фоні ЗДАВ I, II та III ступенів тяжкості. Термін пологів 37–40 тижнів. Кількість спостережень у конкретних групах дослідження надана у таблиці 1.

Матеріал фіксували у 10% водному нейтральному розчині формаліну 24–48 годин, проводили етанолову дегідратацію та заливку в парафін за стандартною процедурою. На серійних гістологічних зрізах товщиною 5 мкм виконували гістохімічні методики: 1) за Н.З.Сліпченко з хромотропом водним блакитним для оцінки хромотропофілії лейоміоцитів; 2) з бромфеноловим синім на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo для візуалізації окиснювальної модифікації білків; 2) за А. Yasuma та Т. Ichikawa нінгідриново-шифовську реакцію на вільні аміногрупи білків для оцінки ступеня обмеженого протеолізу.

У середовищі комп'ютерної програми ImageJ (1.48, W. Rasband, National Institutes of Health, USA, 2015) у системі оцінки кольору RGB на цифрових копіях зображень визначали коефіцієнт R/B за алгоритмом [6]. Коефіцієнт R/B, як показник співвідношення між аміно- та карбоксильними групами в білках конкретної локалізації, був мірою окиснювальної модифікації білка. Кількісною мірою обмеженого протеолізу служила величина оптичної густини, яку вимірювали у відносних одиницях (в.од.опт. густини) на цифрових копіях монохромного зображення шляхом комп'ютерної мікроденситометрії.

Для кожного показника обраховували середню арифметичну та її похибку, розбіжності у середніх тенденціях перевіряли за допомогою непарного критерію Стьюдента після перевірки вибірки на нормальність розподілу за критерієм Shapiro-Wilk. Для статистичної оцінки вірогідності розбіжностей був застосований однофакторний дисперсійний аналіз та метод множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса, оскільки ступені анемії з позиції статистики є градаціями фактора. Основні статистичні характеристики, наведені в описі результатів дослідження, включають: кількість спостережень (n), середню арифметичну (M), стандартну похибку середньої величини (m), рівень статистичної значущості (p). Статистичні розрахунки виконували у середовищі ліцензійної копії комп'ютерної програми Paleontological Statistics (PAST) v4.05. (Hammer Ø. PAST: Paleontological Statistics, Version 4.05. 2021) [7].

Результати та їх обговорення

В гістологічних препаратах м'язову тканину

зазвичай оцінюють, використовуючи ті ж методи фарбування, як і для візуалізації компонентів сполучної тканини – дво- і триколірні методики, при яких контрастно забарвлюються колагенові волокна та м'язові елементи [8]. Наприклад, при використанні методики за Сельє для виявлення змін міоцитів, суть дистрофічних змін заключається в появі у цитоплазмі фуксинофільного субстрату: зміни виникають спочатку поблизу ядра, а далі поширюються на більшу частину м'язового волокна, в результаті чого воно перетворюється на однорідну різко фуксинофільну масу. Фуксинофілія згасає при розвитку некробіотичних змін міоцитів.

У цьому дослідженні для ідентифікації фібрину, волокнистого компонента стромы та лейкоцитів використано методику за Н.З.Слінченко з хромотропом водним блакитним після протравки фосфорно-вольфрамовою кислотою. Отож, аналіз стану м'язових клітин здійснено на підставі оцінки їх хромотропофілії як міри альтерації, зміни властивостей внутрішньоклітинного білка внаслідок інтенсифікації вільнорадикальних процесів в умовах залізодефіциту.

Показники морфометричної та гістохімічної оцінки морфо-функційного стану лейкоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки подані у таблиці 1.

Таблиця 1

Морфометрична та гістохімічна оцінка морфо-функційного стану лейкоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних (M±m)

Показник / одиниці вимірювання	Фізіологічна вагітність (n=20)	Основні групи		
		ЗДАВ I ст (n=20)	ЗДАВ II ст (n=18)	ЗДАВ III ст (n=16)
Питомий об'єм лейкоцитів у стані хромотропофілії при гістохімічному забарвленні за Н.З.Слінченко (%)	0,8±0,22	17,5±0,21 Рф=0,011	26,4±0,22 Рф=0,001 РІ=0,006	32,5±0,22 Рф<0,001 РІ<0,001 РП=0,003
Коефіцієнт R/B при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo	1,03±0,012	1,22±0,013 Рф=0,018	1,26±0,012 Рф<0,001 РІ=0,005	1,36±0,014 Рф<0,001 РІ<0,001 РП=0,001
Вільні аміногрупи білків при гістохімічному забарвленні за A.Yasuma та T.Ichikava (в.о.опт.густини)	0,146±0,0014	0,193±0,0012 Рф=0,015	0,199±0,0014 Рф<0,001 РІ=0,014	0,218±0,0012 Рф<0,001 РІ<0,001 РП=0,001

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь середніх Ньюмена-Кейлса. Рф – величина вірогідності відмін у порівнянні з фізіологічною вагітністю, РІ – із ЗДАВ I ст., РП – із ЗДАВ II ст.

Надзвичайно цікавим виявився підхід до оцінки морфо-функційного стану лейкоцитів в аспекті ЗДАВ шляхом співставлення результатів визначення питомого об'єму лейкоцитів в стані хромотропофілії при гістохімічному забарвленні за Н.З.Слінченко з показниками вільнорадикального ушкодження м'язових клітин – коефіцієнту R/B при гістохімічному забарвленні на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo та оптичної густини забарвлення на вільні аміногрупи білків за A.Yasuma та T.Ichikava.

При співставленні з показниками фізіологічної гестації у групах спостережень із ЗДАВ відмічене суттєве наростання відсотку питомого об'єму лейкоцитів в стані хромотропофілії (Рф<0,001), коефіцієнту R/B (Рф<0,001) та значень оптичної густини забарвлення на вільні аміногрупи білків в цитоплазмі міоцитів (Рф<0,001).

Типовий вигляд лейкоцитів у стані хромотропофілії у проекції плацентарного ложа матки

при фізіологічній вагітності та гестації при ЗДАВ проілюстровано за допомогою рисунку 1.

В основних групах – випадках вагітності при ЗДАВ значення досліджуваних параметрів збільшувалися відповідно до ступеня анемії та узгоджувалися між собою в контексті тлумачення явища: питомий об'єм лейкоцитів у стані хромотропофілії (Рф<0,001, РІ<0,001, РП=0,003), показники окиснювальної модифікації білків (Рф<0,001, РІ<0,001, РП=0,001) та обмеженого протеолізу у цитоплазмі м'язових клітин (Рф<0,001, РІ<0,001, РП=0,001) суттєво перевищували показники групи фізіологічної гестації.

Особливо примітним було різке зростання питомого об'єму хромотропофільних лейкоцитів при ЗДАВ III ступеня: у 1,9 рази порівняно зі ЗДАВ I ступеня та майже у 40 разів порівняно з фізіологічною вагітністю.

Зображення гістохімічного забарвлення міометрію у проекції матково-плацентарної ділянки на співвідношення «кислих» та «основних»

білків за Mikel Calvo та вільні аміногрупи білків за A.Yasuma та T.Ichikava проілюстровані на ри-

сунках 2 і 3.

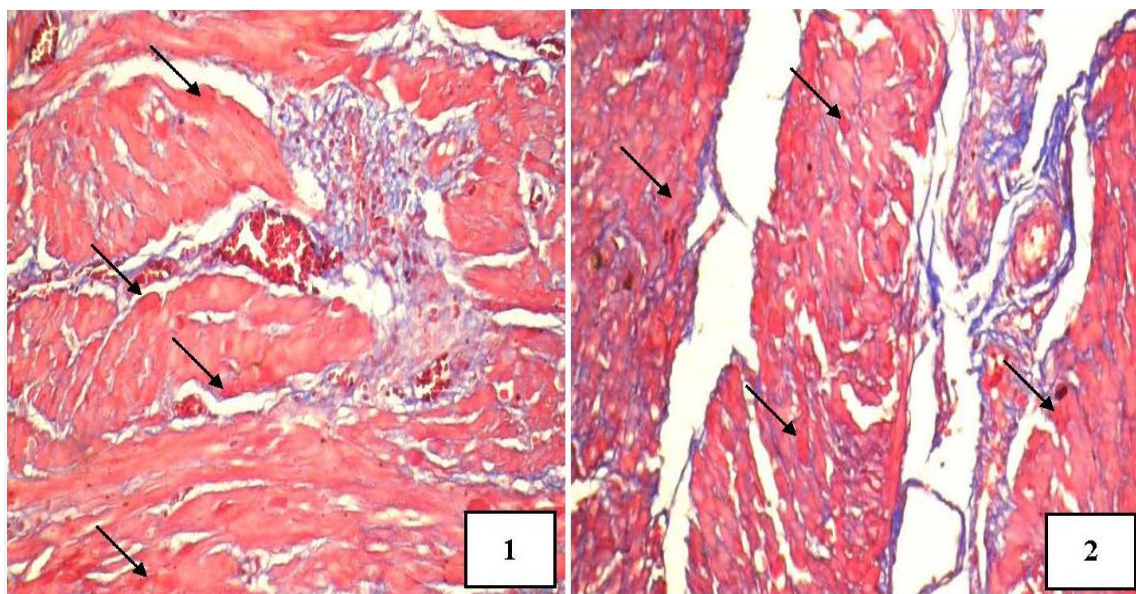


Рис. 1. Міометрій у проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів, лейоміоцити у стані хромотропофілії: 1 – фізіологічна вагітність, 2 – вагітність при ЗДАВ. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченко. $\times 100$.

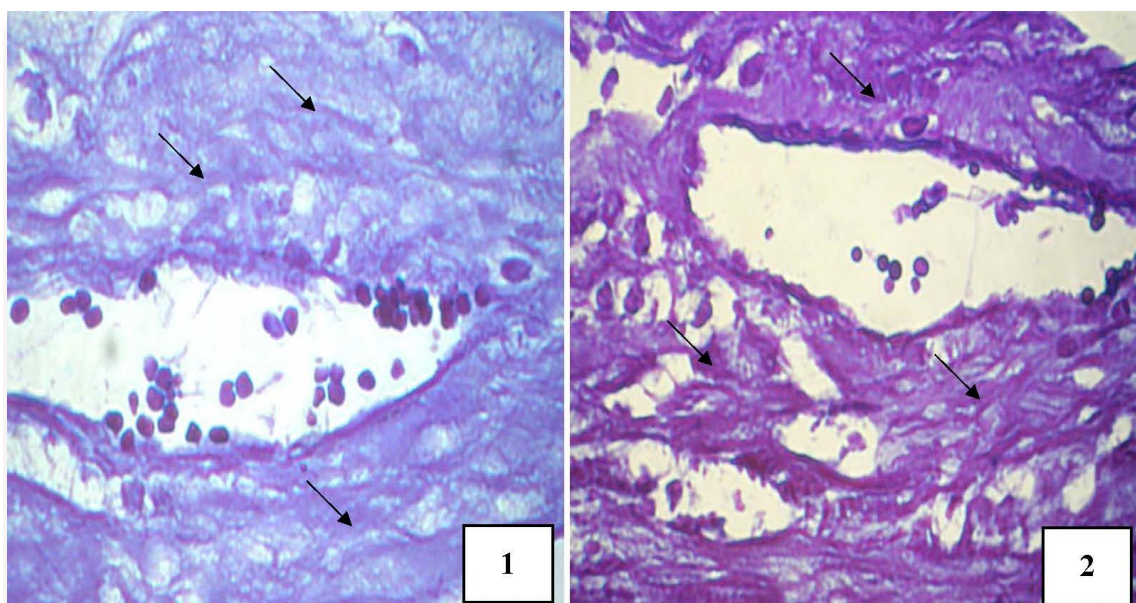


Рис. 2. Міометрій в проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів: 1 – спостереження фізіологічної гестації; 2 – спостереження вагітності при ЗДАВ. Забарвлення на «кислі» та «основні» білки бромфеноловим синім за Mikel Calvo. $\times 600$.

Низкою опублікованих праць з різнопланової патології матково-плацентарної гемодинаміки виявлені прямі кореляційні залежності між доплерометричними показниками артеріального тиску у маткових артеріях, перфузійного тиску в судинах міометрію, інтенсивністю кровотоку в судинах матково-плацентарної ділянки, інтервільозному просторі і величинами тонічної напру-

ги міометрію [9, 10, 11, 12].

Таким чином, у цьому дослідженні описані кількісними параметрами інтенсифікація процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу, зміни гістохімічних властивостей білків цитоплазми лейоміоцитів (хромотропофілія) у проекції матково-плацентарної ділянки як ознаки вільнорадикального ушкодження,

дозволяють вважати, що у проекції плацентарного ложа матки в умовах залізодефіциту та гіпоксії наявні морфологічні передумови для розвитку

дисфункції міометрію, яка визначається ступенем анемії.

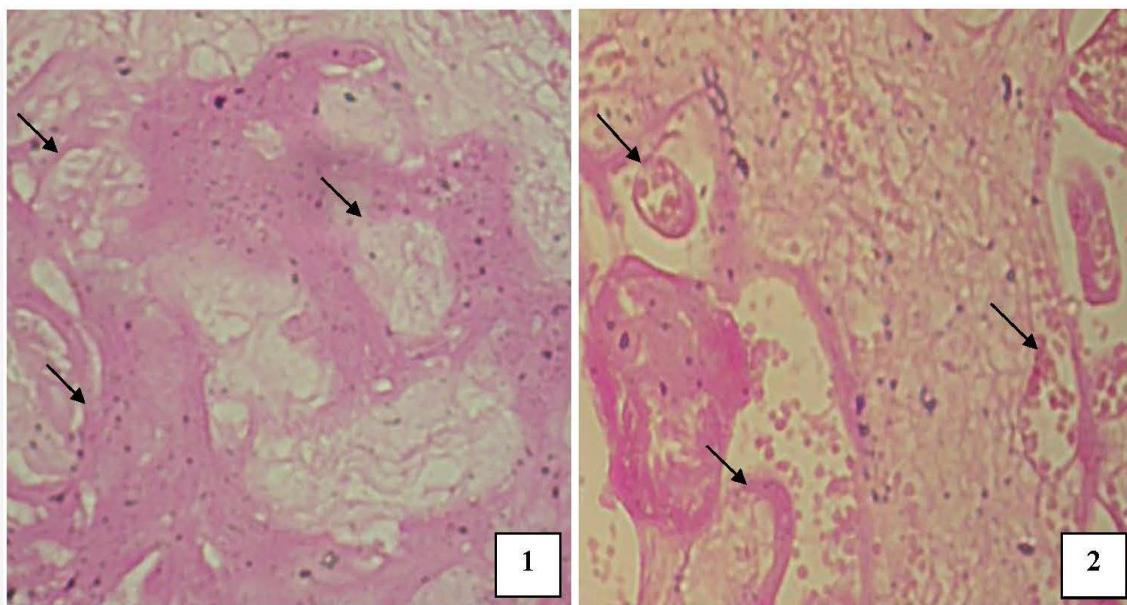


Рис. 3. Міометрій у проекції матково-плацентарної ділянки у 39 – 40 тижнів: 1 – спостереження фізіологічної гестації; 2 – спостереження вагітності при ЗДАВ. Нінгідриново-шифовська гістохімічна реакція на вільні аміногрупи білків за A.Yasuma та T.Ichikava. $\times 400$.

Висновки

1. У випадках гестації при залізодефіцитній анемії ступінь інтенсифікації процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в цитоплазмі лейоміоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки корелює зі ступенем тяжкості анемії.

2. Залежно від ступеня, залізодефіцитна анемія суттєво впливає на морфо-функційний стан лейоміоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки, створюючи передумови для розвитку патології тону міометрію, його скоротливої дисфункції і втрати міометріального контролю над інтенсивністю кровотоку у плацентарному ложі матки.

Перспективи подальших розробок пов'я-

зані з оцінкою морфо-функційного стану лейоміоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки в аспекті морфогенезу матково-плацентарної форми хронічної недостатності посліду залежно від ступеня залізодефіцитної анемії вагітних.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних чи 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 теми «Удосконалення патологоанатомічної діагностики різних форм недостатності плаценти» (номер державної реєстрації 0119U101347).

Літературні джерела References

1. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci.* 2015;370(1663):20140066. DOI: 10.1098/rstb.2014.0066
2. Tiulienieva OA, Davydenko IS. [Morphological evaluation of gestational changes of the vascular bed of the uterine-placental area in iron deficiency anemia in pregnant women in terms of chronic insufficiency of manure]. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya.* 2019;4(18):47-53. Ukrainian.
3. Figueiredo ACMG, Gomes-Filho IS, Silva

- RB, Pereira PPS, Mata FAFD, Lyrio AO. Maternal Anemia and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(5):601. DOI: 10.3390/nu10050601
4. Jordans IPM, Vissers J, de Leeuw RA, Hehenkamp WJK, Twisk JWR, Groot CJMD, Huirne JAF. Change of the residual myometrial thickness during pregnancy after laparoscopic niche resection in comparison to controls without niche surgery; a prospective comparative cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.*

2022;1:35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog>. 2022.07.011

5. Otun HA, Innes BA, Lash GE, Schiessl B, Ball E, Searle RF, Robson SC, Bulmer JN. Quantification of spiral artery remodelling using an Adobe Photoshop-based technique. *Reproduction*. 2019;158(5):389-397. DOI: 10.1530/REP-19-0133

6. Ilika VV. [Chemiluminescent Studying of Nitro-Peroxides in Placental Structures in Chori-onamnionitis and Basal Deciduitis in Pregnant Women with Iron Deficiency Anemia]. *Ukrayinskyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2018;5(14):36-40. Ukrainian. DOI: 10.26693/jmbs03.05.036

7. Hammer Ø, author. PAST: Paleontological Statistics. Version 4.05. Reference Manual. Oslo: Natural History Museum University of Oslo; 2021. 284 p.

8. Bahriy MM, Dibrova VA, Popadynets' OH, Hryshchuk MI, authors. [Metodyky morfolohich-

nykh doslidzhen': monohrafiya]. Vinnytsya: Nova Knyha; 2016. 328 p. Ukrainian.

9. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS*. 2018;126(7):551-560. DOI: 10.1111/apm.12833

10. Levytska K, Higgins M, Keating S, Melamed N, Walker M, Sebire NJ, Kingdom JC. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol*. 2017;34(5):451-457. DOI: 10.1055/s-0036-1592347

11. Tian Y, Yang X. A Review of Roles of Uterine Artery Doppler in Pregnancy Complications. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:813343. DOI: 10.3389/fmed.2022.813343

12. Woo J, Kahn B. Enhanced myometrial vascularity: case presentation and review. *Fertil Steril*. 2021;116(3):912-914. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.097

Тюленсва О.А., Давиденко І.С., Тюленсва В.О. Морфометрична та гістохімічна оцінка лейоміоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних.

РЕФЕРАТ. Актуальність. При залізодефіцитній анемії вагітних (ЗДАВ) матково-плацентарна ділянка (МПД) морфологічно має ознаки гестаційної незрілості, наявні передумови для порушення гемодинаміки в її проекції і тонусу міометрію. **Мета** дослідження: оцінити морфо-функційний стан лейоміоцитів у проекції МПД при ЗДАВ шляхом встановлення кількісних характеристик вільнорадикального ушкодження. **Методи.** Досліджено 74 біоптати міометрію у проекції МПД при фізіологічній вагітності та гестації на фоні ЗДАВ I, II та III ступенів тяжкості. Гістохімічними методами за допомогою реакції з хромотропом водним-блакитним за Н.З.Слінченко, бромфеноловим синім на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo та нінгідриново-шифовської реакції на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikava, у поєднанні з комп'ютерною мікроспектрофотометрією та мікроденситометрією були встановлені кількісні параметри вільнорадикального ушкодження лейоміоцитів. **Результати.** При ЗДАВ відмічене суттєве наростання ознак вільнорадикального ушкодження білків. Значення досліджуваних параметрів наростали відповідно до ступеня анемії та узгоджувалися між собою в контексті тлумачення явища: питомий об'єм лейоміоцитів у стані хромотропофілії ($P_f < 0,001$, $P_I < 0,001$, $P_{II} = 0,003$), показники окиснювальної модифікації білків ($P_f < 0,001$, $P_I < 0,001$, $P_{II} = 0,001$) та обмеженого протеолізу у цитоплазмі м'язових клітин ($P_f < 0,001$, $P_I < 0,001$, $P_{II} = 0,001$) суттєво перевищували показники групи фізіологічної гестації. **Висновки.** 1. У випадках гестації при залізодефіцитній анемії ступінь інтенсифікації процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в цитоплазмі лейоміоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки корелює зі ступенем тяжкості анемії. 2. Залежно від ступеня, залізодефіцитна анемія суттєво впливає на морфо-функційний стан лейоміоцитів у проекції матково-плацентарної ділянки, створюючи передумови для розвитку патології тонусу міометрію, його скоротливої дисфункції і втрати міометріального контролю над інтенсивністю кровотоку у плацентарному ложі матки.

Ключові слова: матково-плацентарна ділянка, лейоміоцити, хромотропофілія, окиснювальна модифікація білків, обмежений протеоліз, залізодефіцитна анемія вагітних.

О.В. Цигикало
Р.Р.Дмитренко

ЗВО «Буковинський
державний медичний
університет»
Чернівці, Україна

Надійшла: 10.09.2023
Прийнята: 27.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.131-139>

УДК: 611.714/.716.068.013

ОСОБЛИВОСТІ 3D-РЕКОНСТРУЮВАННЯ ЗАЧАТКІВ КІСТОК ЧЕРЕПА У ПРЕНА- ТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮ- ДИНИ

Tsyhykalo O.V.  , Dmytrenko R.R.  Peculiarities of 3D reconstruction of the rudiments of skull bones in the prenatal period of human ontogenesis.

Institution of higher education Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ABSTRACT. Background. 3D reconstruction of microscopic structures is a valuable method of morphological research of the early period of human ontogenesis. Much smaller than that of an adult organism, the size of the organs and structures of fetuses makes it technically possible to embedding them into a single paraffin block and reconstruct them in serial sections in anatomical continuity to study the form and syntopy. **Objective** is to find out the effectiveness of 3D reconstruction methods of bone tissue in the prenatal period of human development. **Methods.** The research was carried out on 6 series of consecutive histological sections of human embryos aged from 4 to 6 weeks of intrauterine development (IUD), 15 specimens of the head of human prefetuses aged from 7 to 12 weeks of IUD, human fetuses aged from 4 to 9 months of IUD by the method of creating histological (5), as well as histotopographic sections (10) directly from the paraffin block and their digitization, and 14 CT of human fetuses aged from 4 to 9 months of IUD. **Results.** 3D reconstruction of series of consecutive histological sections is effective for the study of embryo specimens, organocomplexes, in particular, regions of the head of prefetuses and human fetuses due to easy identification of histological structures, however, methods of comparing histological sections need to be improved. 3D-reconstruction of histotopographic sections is appropriate for the study of specimens of organocomplexes of human prefetuses and fetuses, allows identification of separate bone rudiments (cartilage tissue and ossification centers), as well as adjacent structures. 3D reconstruction of serial CT sections is effective for studying X-ray contrast anatomical structures in the fetal period of human development (bone tissue, contrasted blood vessels). **Conclusion.** The choice of the technique of 3D-reconstruction of embryological structures depends on the age period of the material for research: 3D-reconstruction of series of histological sections is advisable to use when studying embryos and prefetuses, as well as separate structures and organs of fetuses; 3D-reconstruction of a series of histotopographical sections – for the study of organ complexes of human fetuses and fetuses; 3D reconstruction of CT slices – for studying separate structures of human fetuses.

Key words: 3D reconstruction, intrauterine development, skull bones, anatomy, human.

Citation:

Tsyhykalo OV, Dmytrenko RR. [Peculiarities of 3D reconstruction of the rudiments of skull bones in the prenatal period of human ontogenesis]. Morphologia. 2023;17(3):131-9. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.131-139>

 Tsyhykalo O.V. 0000-0003-2302-426X

 Dmytrenko R.R. 0000-0002-1657-0927

 tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Тривимірне комп'ютерне реконструювання (3D-реконструювання) органів та анатомічних структур надійно увійшло до комплексу методів морфологічного дослідження [1, 2]. Цей метод надзвичайно інформативний для вивчення та відтворення просторової будови мікроскопічних структур, зокрема, у тих випадках, коли мікропрепарування не ефективно або неможливе через малі розміри та тісну синтопію структур, які досліджуються. Запровадження методик 3D-

реконструювання пов'язано з розвитком комп'ютерних технологій. Раніше для отримання та обробки зображень вчені анатоми використовували графічне та об'ємне (пластичне, або воскове) реконструювання [3]. Графічне, або 2D-реконструювання здійснюється шляхом перенесення контурів анатомічних структур на плоску поверхню за допомогою збільшувального проєкційного апарата, у результаті чого створювався рисунок із зображенням рельєфу поверхні. Це дозволяло відтворювати зовнішню форму мікро-

скопичних структур в одній з проєкцій. Пластичне реконструювання передбачає також перенесення збільшених контурів мікроскопічних структур, але на окремі воскові пластини з подальшим їх накладанням [4]. У результаті дослідник отримував об'ємну модель, яку можна вивчати під будь-яким кутом зору.

3D-реконструювання є полягає у перетворенні серії послідовних зрізів (гістологічних, макроскопічних, анатомічних розпилів, комп'ютерних томограм тощо) у віртуальне (цифрове) об'ємне зображення, яке можна вивчати під різним кутом зору, проводити морфометрію та редагувати. Отже, за допомогою спеціального програмного забезпечення створюється віртуальна копія реальної анатомічної структури, органокomплексу і навіть цілого тіла у певному масштабі – реконструктивна модель [5, 6]. Останню за допомогою певних комп'ютерних програм застосувати для комп'ютерного моделювання, яке реалізує уявлення про предмет у формі, відмінній від реальної, але наближеної до неї за алгоритмічним описом та включає набір даних, що характеризують властивості об'єкта та динаміку його змін у часі. Отже, реконструкція є джерелом для створення наочного приладдя, моделювання анатомічних варіантів будови, перебігу патологічного процесу, вікових змін, рухів органа тощо [7].

Слід зазначити, що технологія 3D-реконструювання відповідає основним принципам сучасної діагностичної медичної візуалізації, тому 3D-реконструкції реальних анатомічних структур мертвої людини сприяють удосконаленню інтерпретації неінвазивних діагностичних методик (КТ, МРТ, УЗД). Їх інтерпретація потребує вичерпних відомостей про реальну анатомічну будову, особливо для об'єктивного моніторингу внутрішньоутробного розвитку плода.

3D-реконструювання мікроскопічних структур є цінним методом морфологічного дослідження раннього періоду онтогенезу людини [8]. Набагато менші, ніж у дорослого організму, розміри органів і структур плодів зумовлюють технічну можливість залити їх в один парафіновий блок і реконструювати за серійними зрізами в анатомічній безперервності для вивчення форми та синтопії [9]. Подібний метод дослідження надзвичайно технічно важко застосувати для дорослого організму, оскільки подібний органокomплекс занадто великий для мікротомії [10-12]. Між тим, вже у плодів 4-го місяця внутрішньоутробного розвитку (ВУР) визначаються всі варіанти будови та топографії структур [13-15].

Існують певні технічні труднощі під час виконання 3D-реконструювання, тому цей метод дослідження потребує подальшого удосконалення [16].

Мета – з'ясувати ефективність методик 3D-реконструювання кісткової тканини в пренаталь-

ному періоді розвитку людини.

Матеріали та методи

Досліджено 6 серій послідовних гістологічних зрізів зародків людини віком від 4 до 6 тижнів ВУР, 15 препаратів голови передплідів людини віком від 7 до 12 тижнів ВУР, плодів людини віком від 4 до 9 місяців ВУР методом виготовлення гістологічних (5), а також гістотопографічних зрізів (10) безпосередньо з парафінового блоку та їх оцифровки, а також 14 КТ плодів людини віком від 4 до 9 місяців ВУР.

Гістологічні препарати зародків людини фарбували гематоксиліном і еозином, оцифровували за допомогою фотографічного пристрою, який кріпиться до мікроскопу МБР-1 на місці тубуса та окуляра (рис. 1). Поверхню зрізів парафінових блоків з залитими препаратами передплідів людини фотографували за допомогою фотокамери Canon G7 і макролінзи (Індустар-100У 4/110), закріплених на механізмі подачі об'єктотримача мікротому. Цифрові зображення гістологічних зрізів зіставляли за допомогою графічного редактора.

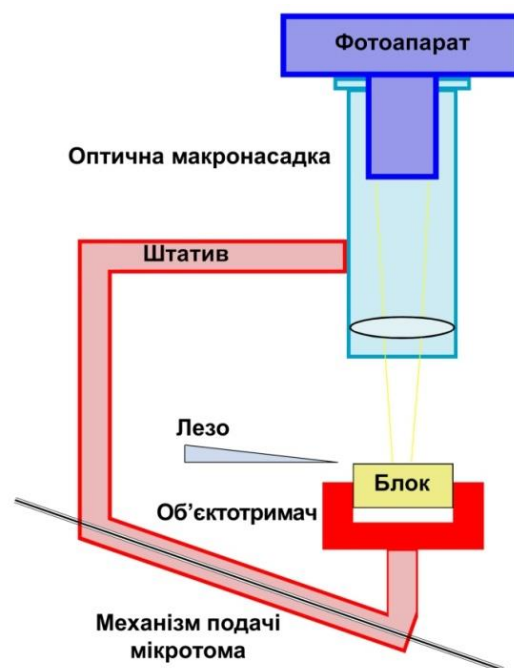


Рис. 1. Схема програмно-апаратного комплексу для 3D-реконструювання мікроскопічних структур за серією мікротомних зрізів.

За технологією отримання цифрових зображень серії послідовних зрізів, матеріал був розділений на три групи: 1) серії мікрофотографій гістологічних зрізів; 2) серії мікрофотографій поверхні парафінового блоку; 3) серії DICOM-файлів КТ плодів.

Сегментацію та рендерінг серійних зрізів (цифрових мікрофотографій і DICOM-файлів КТ) здійснювали за допомогою програмного забезпечення 3D-DOCTOR (Able Software

Corporation).

Дослідження проводилося відповідно до основних положень Резолюції Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001), ICH GCP (1996), Конвенції Європейського Союзу про права людини та біомедицину (1997), а також Гельсінської декларації про етичні принципи медичних досліджень із залученням людей (1964-2008), Директив ЄС №609 (1986), Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 944 від 14.12.2009, № 616 від 03.08.2012.

Результати та їх обговорення

Виготовлення 3D-реконструкцій із серій гістологічних зрізів складалось з послідовних етапів: 1) підготовка препарата (ін'єкція кровоносних судин, розміщення спрямовуючих орієнтирів); 2) отримання серії послідовних зрізів (мікротомія); 3) оцифрування зрізів (фотографуван-

ня); 4) зіставлення зображень гістологічних зрізів серії у природньому положенні за допомогою графічного редактора; 5) відбір зрізів для реконструювання за діапазоном, кількістю та кроком; 6) калібрування програмного забезпечення для реконструювання; 7) сегментація (ручне окреслення контурів анатомічних структур); 8) рендерінг (побудова реконструкційної моделі засобами програмного забезпечення, використовуючи інформацію про контури об'єкта); 9) вивчення, морфометрія та анімування реконструкційної моделі для демонстрації.

Суттєвою перевагою використання гістологічних препаратів для 3D-реконструювання є їх висока деталізація та інформативність, яка дозволяє легко ідентифікувати різні тканини, органи і структури (рис. 2) відповідно їх класичному опису і вигляду, який наводиться в атласах з гістології, цитології та ембріології.

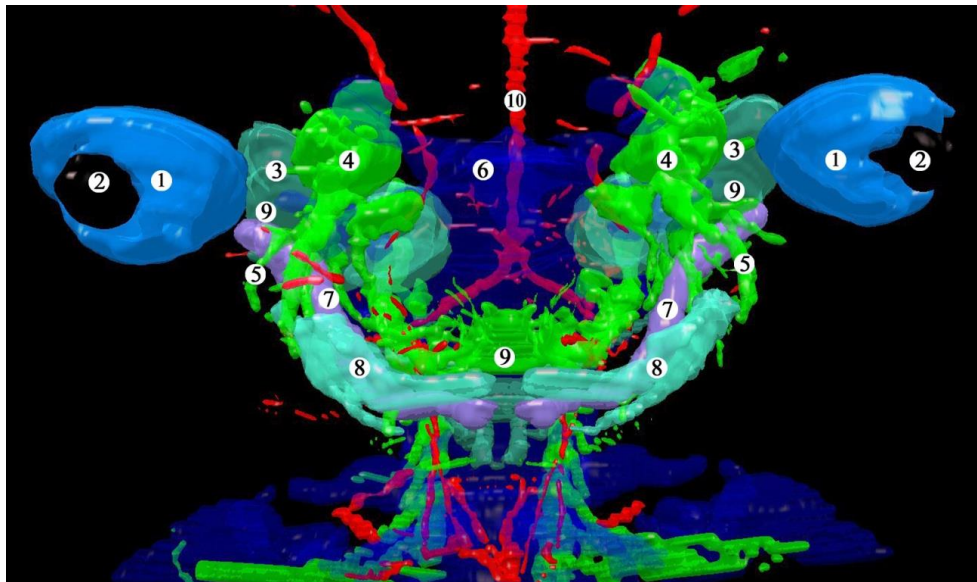


Рис. 2. Тривимірна комп'ютерна реконструкція голови передпліда людини 13,0 мм ТКД (6-й тиждень ВУР). Передня проекція. $\times 25$. 1 – очні яблука; 2 – кришталик; 3 – зоровий нерв; 4 – трійчастий нерв; 5 – лицевий нерв; 6 – зачаток кісток черепа; 7 – хрящ Меккеля; 8 – зачаток нижньої щелепи; 9 – спинний мозок; 10 – основна артерія.

Для диференціації кровоносних судин використали їх ін'єкцію поліхромними та рентгеноконтрастними сумішами. Цю методику можна застосовувати під час гістологічного дослідження органокмплесів плодів людини, починаючи з 4-го місяця ВУР. Ін'єкцію артеріальних кровоносних судин здійснювали через катетер, уведений у грудну аорту з боку лівої плевральної порожнини через задньо-бічну торакотомію у VI міжребровому просторі. У 4-5 місячних плодів рентгеноконтрастну суміш вводили через катетер, уведений у проксимальну частину верхньої порожнистої вени. Використовували доступ – передньобічну торакотомію справа в VI міжребровому просторі. У плодів віком більше 6 місяців ВУР суміші вводили через пупкову вену.

На фото з препаратів зародків і передплідів

людини під час їх сегментації (окреслення контурів структур вручну) ідентифікуються пласти епітелію, скелетні м'язи та серце, хрящова тканина та осередки скостеніння, залози, кровоносні судини, нервова тканина, порожнисті та паренхіматозні органи, прошарки мезенхіми (рис. 3, 4). Це дозволяє отримувати деталізовані 3D-реконструкції для вивчення особливостей форми і будови зачатків кісток голови та суміжних структур.

Якість реконструкцій із серії гістологічних зрізів залежить від низки факторів: 1) зміни тканини під час збереження, фіксації, зневоднення, просвітлення та заливки у парафін; 2) спотворення тканин внаслідок мікротомії (зазвичай гістологічний зріз вкорочується у напрямку руху мікротомного леза, що частково або повністю

усувається під час розправлення зрізів у водній бані; 3) точність формування серії у правильній послідовності зрізів; 4) точність вирівнювання (зіставлення) зрізів у їх природній орієнтації; 5)

якість генерації поверхні, яка залежить від точності ручного окреслення контурів анатомічних структур.

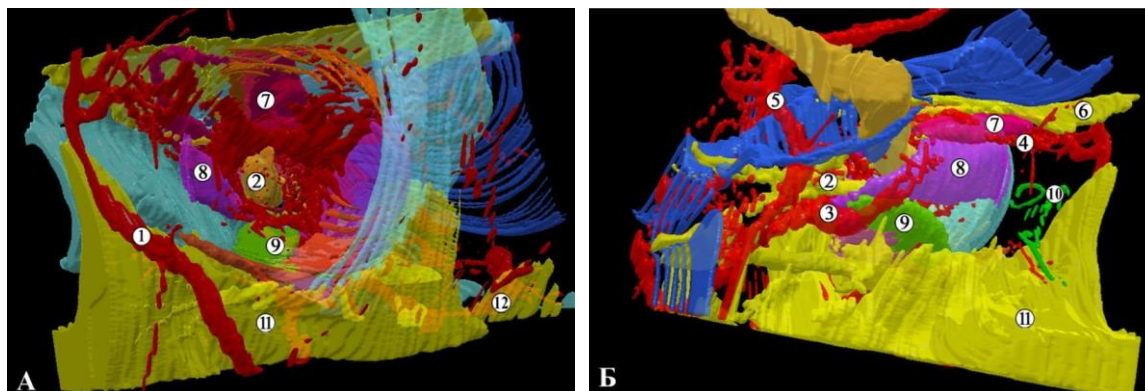


Рис. 3. Тривимірна комп'ютерна реконструкція лівої половини голови 8-тижневого передпліда людини (22,0 мм ТКД). А – передньо-бічна проекція, Б задньо-верхня проекція. $\times 25$. 1 – лицева артерія; 2 – зоровий нерв; 3 – внутрішня сонна артерія; 4 – передня гілка стремінцевої артерії; 5 – верхня очна артерія; 6 – лобова кістка; 7 – верхній косий м'яз; 8 – бічний прямий м'яз; 9 – нижній прямий м'яз; 10 – слъзовивідні шляхи; 11 – верхня щелепа; 12 – вилична кістка.

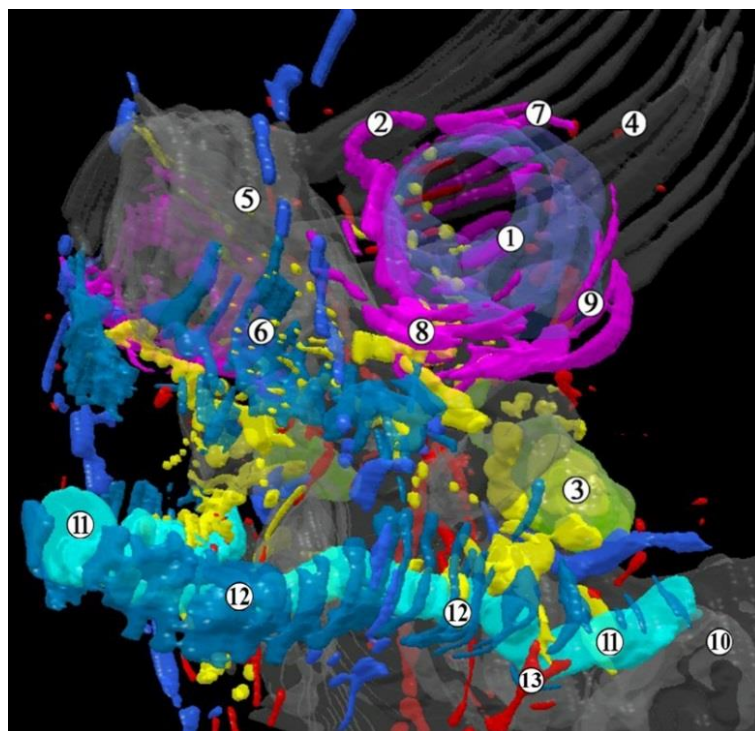


Рис. 4. 3D-реконструкція голови 7-тижневого зародка людини (19,0 мм ТКД). Ліва передньо-бічна проекція. $\times 25$. 1 – зачаток очного яблука; 2 – верхній косий м'яз; 3 – трійчастий вузол; 4 – зачаток лобової кістки; 5 – носова капсула; 6 – осередки скостеніння верхньої щелепи; 7 – верхній прямий м'яз; 8 – нижній прямий м'яз; 9 – бічний прямий м'яз; 10 – вушна капсула; 11 – хрящ Меккеля; 12 – осередки скостеніння нижньої щелепи.

3D-реконструювання структур передплідів та органокомплексів плодів людини із серій гістологічних препаратів має певні технологічні обмеження, характерні для класичної гістотехніки: 1) максимальний розмір парафінового блоку із залитим органокомплексом не повинен перевищувати у ширину або довжину 15 мм внаслідок труднощів з мікромомією та отримання неякісних

зрізів; 2) потрібне більш тривала флотація зрізів у водній бані для повного їх вирівнювання та уникнення деформації, яка виникає під час мікромомії; 3) необхідна автоматизація фарбування гістологічних зрізів внаслідок їх великої кількості, тобто є потреба у використанні стейнера або касет для 10-20 предметних скелець; 4) можливі помилки у маркуванні чи правильній послідов-

ності розміщення зрізів на скельцях, що призводить до спотворень 3D-реконструкційної моделі, виникнення ефекту «сходинки» внаслідок зміщення об'єктотримача під час перезапуску механізму його подачі; 5) промислові мікроскопи із вмонтованими цифровими камерами зазвичай не захоплюють великі площі гістологічних зрізів, тому у випадку фотографування зрізів розмірами понад 5,0х5,0 мм використовували мікроскоп з об'єктивами х2-х4 та адаптером з бездзеркальною фотокамерою, яка встановлювалась на місце кріплення тубусу з окуляром, при цьому зображення з мікрооб'єктиву проектувалось безпосередньо на фотоматрицю без додаткових оптичних елементів. Фотоматриця цифрових дзеркальних або бездзеркальних фотоапаратів, у яких є можливість від'єднання об'єктиву, має набагато більші фізичні розміри, ніж CCD-камери мікроскопів, що дозволяє вмістити в кадр більше структур або навіть всю поверхню парафінового блоку. Це важливо для дослідження органокомплексів плодів, частин тіла передплідів або цілих ембріонів, де є потреба у захопленні мікрооб'єктивом відносно великих площ препарата.

Незалежно від розмірів препарата та кількості зрізів у серії, які були отримані з нього під час мікротомії, остаточною кількістю відібраних цифрових зображень для реконструювання не повинна бути більшою 90 (оптимальна кількість – 30-70). Максимальна кількість графічних файлів пов'язана не скільки з обчислювальними обмеженнями комп'ютера чи програмного забезпечення, скільки з доцільністю витрат праці по трасуванню (ручного окреслення) анатомічних структур та принципами рендерінга – побудови 3D-моделі шляхом «складання» створених контурів анатомічних об'єктів за правилом растеризації трикутників. Тобто найближчі точки двох прилеглих сегментів (трасерів) повинні складати

трикутник, максимально наближений до правильного (рівностороннього) [16].

Методика 3D-реконструювання мікроскопічних структур за серією послідовних зображень поверхні парафінового блоку передбачає фотографування поверхні блоку після здійснення кожного мікротомного зрізу. Фактично оцифровуються гістотопографічні зрізи за допомогою спеціального фотографічного устаткування.

Цей метод 3D-реконструювання має певні переваги: 1) так як фотографічний пристрій жорстко закріплений на механізмі подачі санного мікротому, це унеможливує зміщення оптичної осі, тим самим забезпечується точне зіставлення зрізів, чого практично неможливо досягти при фотографуванні окремих серійних гістологічних препаратів; 2) одночасно можна виготовляти також гістологічні препарати з мікротомних парафінових зрізів; 3) можливість досліджувати відносно великі органокомплекси, залиті у парафіновий блок з габаритами до 40 мм у довжину і до 25 мм у ширину (при використанні звичайного санного мікротому); 4) можливість фотографування поверхні парафінового блоку в напівавтоматичному режимі з дистанційним керуванням за допомогою відповідного програмного забезпечення та персонального комп'ютера.

Головний недолік метода 3D-реконструювання гістотопографічних зрізів полягає в низькій чіткості та деталізації отриманих зображень, що ускладнює ідентифікацію гістологічних структур та вимагає досвіду та володіння професійними знаннями з ембріології, гістології та анатомії. Для покращення якості і чіткості зображень зазвичай проводиться їх пакетна обробка у графічному редакторі. Попри недоліки, ця методика дозволяє ідентифікувати мікроскопічні анатомічні структури (рис. 5), вивчати їх форму та синтопію, проводити морфометрію.

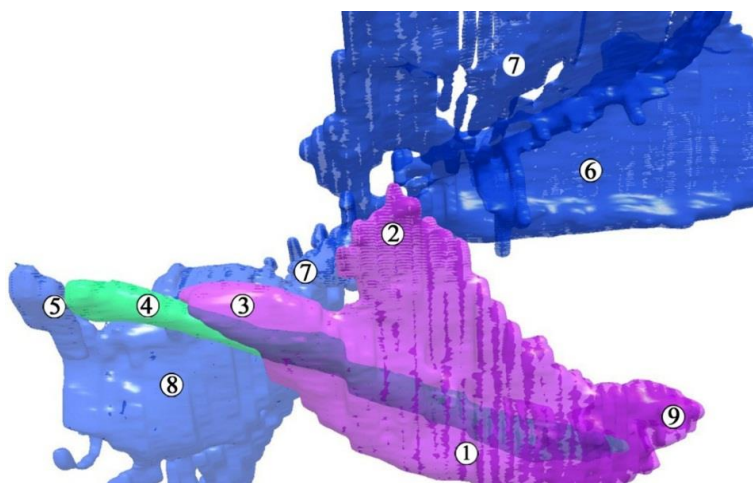


Рис. 5. Тривимірна комп'ютерна реконструкція структур лицевого відділу голови 11-тижневого передпліда людини (55,0 мм ТҚД). Права проекція. $\times 25$. 1 – тіло нижньої щелепи; 2 – віничевий відросток; 3 – виростковий відросток нижньої щелепи; 4 – хрящ Меккеля; 5 – головка молоточка; 6 – носова перегородка; 7 – зачатки кісток основи черепа; 8 – вушна капсула; 9 – підборідний симфіз.

Суттєвою перевагою метода є можливість автоматичної сегментації контрастованих фарбниками кровоносних судин, що здійснюється засобами програми 3D-DOCTOR та подібних. Під час ручної сегментації добре ідентифікуються, крім порожнистих та паренхіматозних органів, також нервова, хрящова, кісткова тканини, м'язи, залози. Під час вивчення розвитку кісток, вдається чітко визначити зовнішні контури хрящових зачатків кісток та осередки остеогенезу.

Для виготовлення 3D-реконструкції з КТ використовуються серії DICOM-файлів, які несуть інформацію про кожен віртуальний зріз анатомічного препарата. Сучасні комп'ютерні томографи дозволяють ідентифікувати рентгенконтрастні структури з роздільною здатністю до 0,5 мм, тому цей метод доцільно застосовувати для дослідження відносно великих макропрепаратів

плодів людини. На КТ препаратів плодів людини, контрастованих сумішшю на основі свинцевого сурику, можна вивчати не тільки кісткову тканину, а й прилеглі кровоносні судини. Крім спеціалізованого програмного забезпечення для вивчення КТ та автоматизованого створення 3D-реконструкцій, наприклад RadiAnt Dicom Viewer (Medixant), ми використовували 3D-DOCTOR, яка має можливість роботи з DICOM-файлами. Інтерактивна сегментація різних за рентгенологічною щільністю структур плода дозволяє визначати контрастовані структури, просторову форму зачатків кісток, а також локалізацію та форму осередків скостеніння (рис. 6). Програма автоматично визначає контури зачатків кісток за градієнтами шкали Гаунсфілда, що дозволяє візуалізувати та проводити морфометрію як всього зачатка кістки, так і осередків скостеніння.

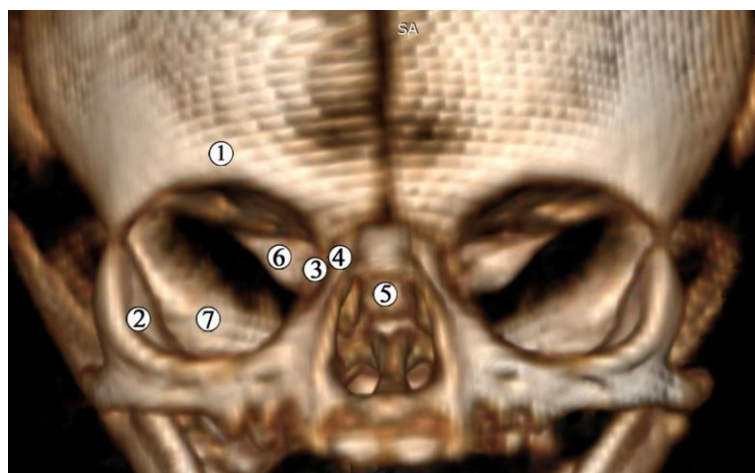


Рис. 6. Комп'ютерна томограма голови 6-місячного плода людини (200,0 мм ТКД). Передня проекція. $\times 3$. 1 – лобова кістка; 2 – вилична кістка; 3 – решітчаста кістка; 4 – лобовий відросток верхньої щелепи; 5 – тіло клиноподібної кістки; 6 – мале крило клиноподібної кістки; 7 – велике крило клиноподібної кістки.

Серед переваг методу 3D-реконструювання із серії DICOM-файлів КТ є точність зіставлення, автоматичне калібрування зрізів, деталізація структур з високою рентген-щільністю, інтерактивність, а отже і швидкість рендерінгу. Серед недоліків – ті, які характерні для рентгенологічних методик. Відносно низька роздільна здатність не дозволяє досліджувати препарати передплодів. Але, беручи до уваги особливості процесів скостеніння у пренатальному періоді ВУР людини, метод достатньо ефективний та інформативний для дослідження плодового періоду ВУР.

Найскладнішим етапом 3D-реконструювання є окреслення контурів анатомічних структур, які вивчаються. Цей процес вимагає витрат часу, професійних знань та навичок, графічного маніпулятора-пера або спеціального комп'ютера із сенсорним екраном. Цей етап є найскладнішим під час 3D-реконструювання серії послідовних зображень поверхні парафінового блоку. Завершальним етапом створення 3D-реконструкції є

рендеринг (застосування алгоритму візуалізації). Виконується автоматично засобами програмного забезпечення. Створена реконструктивна модель вивчається у різних проекціях та вимірюються її окремі елементи.

Подальшим етапом роботи з 3D-реконструкцією може бути її 3D-друк та створення 3D-моделі за допомогою відповідного програмного забезпечення. Слід зауважити, що 3D-моделювання передбачає інші цілі, відповідно до поставлених завдань, наприклад навчальних, моделювання патологічного процесу, рухів тощо. Під час моделювання 3D-реконструкція редагується і тому втрачає тотожність з оригіналом.

Перспективи удосконалення методів 3D-реконструювання, на нашу думку, полягають у наступному: 1) 3D-реконструювання серії послідовних гістологічних зрізів потребує використання ефективних спрямовуючих орієнтирів для правильного зіставлення зрізів; 2) 3D-реконструювання серії послідовних зображень поверхні парафінового блоку вимагає застосу-

вання тотального забарвлення препарата до заливки його у парафіновий блок для більш контрастного зображення органів і гістологічних тканин; 3) 3D-реконструювання серії DICOM-файлів КТ потребує збільшення роздільної здатності (товщини КТ-зрізів менше 1,0 мм). Зважаючи на те, що трасування анатомічних структур залишається найбільш складним етапом виготовлення 3D-реконструкції, доцільно й далі розви-

вати програмне забезпечення з використанням елементів штучного інтелекту, зокрема, для ідентифікації та автоматизації сегментації зрізів певних анатомічних структур і тканин.

Враховуючи всі переваги та недоліки застосованих методик 3D-реконструювання, їх можна представити у вигляді таблиці за критеріями об'єктивності та аподактильності виконання (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика методів 3D-реконструювання

Етапи	Зіставлення зрізів	Калібрування зрізів (визначення розмірів пікселя і вокселя)	Розпізнавання мікро-структур	Сегментація (виділення контурів мікроструктур)	Деталізація	Точність морфометрії
3D-реконструювання серійних гістологічних зрізів	–	–	+	–	+	+
3D-реконструювання серійних зображень поверхні парафінового блоку	+	–	–	–	–	–
3D-реконструювання серійних КТ	+	+	–	+	–	+

Примітки: (+) – високий критерій об'єктивності, автоматичне виконання; (–) – низький критерій об'єктивності, ручне виконання.

Висновки

1. 3D-реконструювання серій послідовних гістологічних зрізів ефективно для дослідження препаратів зародків, органокомплексів, зокрема, ділянок голови передплідів і плодів людини завдяки легкій ідентифікації гістологічних структур, однак потребує удосконалення способів зіставлення гістологічних зрізів як в правильній послідовності серії, так і в природній позиції у двовимірній системі координат.

2. 3D-реконструювання гістотопографічних зрізів (зображень поверхні парафінового блоку) доцільно застосовувати для дослідження препаратів органокомплексів передплідів і плодів людини, дозволяє ідентифікувати окремі зачатки кісток (хрящову тканину та осередки скостеніння), а також суміжні структури, зокрема, кровоносні судини, особливо якщо виконана їх ін'єкція барвником перед фіксацією препарата.

3. 3D-реконструювання серійних КТ-зрізів ефективно для дослідження рентгенконтрастних анатомічних структур у плодовому періоді ВУР людини (кісткової тканини, контрастованих кровоносних судин), дозволяє при використанні певного алгоритму дослідження виявляти та вимірювати осередки скостеніння та синтопію кровоносних судин з кістками.

4. Вибір методики 3D-реконструювання мікроскопічних структур у пренатальному періоді онтогенезу людини залежить від вікового періо-

ду матеріалу для дослідження, що зумовлене певними технологічними обмеженнями конкретної методики: 3D-реконструювання серій гістологічних зрізів доцільно застосовувати при вивченні зародків та передплідів, а також окремих структур і органів плодів; 3D-реконструювання серій гістотопографічних зрізів – для дослідження органокомплексів передплідів та плодів людини; 3D-реконструювання КТ-зрізів – для вивчення окремих структур плодів людини.

Перспективи подальших розробок

Для широкого застосування в морфології метод вимагає технічного удосконалення програмно-апаратного комплексу для реконструювання, а саме: автоматизації етапів реконструкції, зокрема, сегментації зрізів, а також удосконалення методик поліхромного маркування структур анатомічного препарату для їхнього чіткого диференціювання.

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 «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статеві-вікової та порівняльної морфології людини» (номер державної реєстрації 0121U110121).

Літературні джерела References

1. Akhtemiychuk YUT, Tsyhykalo OV, Antonyuk OP, Kashperuk-Karpyuk IS. [Three-dimensional computer reconstruction of microscopic anatomical structures]. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya*. 2013;12(2):106-109. Ukrainian.
2. Machin GA, Sperber GH, Ongaro I, Murdoch C. Computer graphic three-dimensional reconstruction of normal human embryo morphogenesis. *Anatomy and embryology*. 1996;194:439-444.
3. Haas A, Fischer MS. Three-Dimensional Reconstruction of Histological Sections Using Modern Product-Design Software. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 1997;249:510-516.
4. Caon M. Voxel-based computational models of real human anatomy: a review. *M. Caon. Radiat. Environ. Biophys.* 2004;42:229-235.
5. Nagaoka T, Watanabe S, Sakurai K, Kunieda E, Watanabe S, Taki M, Yamanaka Y. Development of realistic high resolution wholebody voxel models of Japanese adult male and female of average height and weight, and application of models to radio-frequency electromagnetic-field dosimetry. *Physics in Medicine & Biology*. 2003;49(1):1.
6. Moons T, Van Gool L, Vergauwen M. 3D reconstruction from multiple images part 1: Principles. *Foundations and Trends® in Computer Graphics and Vision*. 2010;4(4):287-404.
7. Azkue JJ. External surface anatomy of the postfolding human embryo: computer-aided, three-dimensional reconstruction of printable digital specimens. *Journal of Anatomy*. 2021;239(6):1438-1451.
8. Alomar A, Morales A, Vellvé K, Porras AR, Crispi F, Linguraru MG, Sukno F. Reconstruction of the fetus face from three-dimensional ultrasound using a newborn face statistical shape model. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2022;221:106893.
9. Ogoke O, Guiggey D, Mon T, Shamul C, Ross S, Rao S, Parashurama N. High resolution, serial imaging of early mouse and human liver bud morphogenesis in three dimensions. *bioRxiv*. 2019;1:803478. DOI: <https://doi.org/10.1101/803478>.
10. Utsunomiya N, Katsube M, Yamaguchi Y, Yoneyama A, Morimoto N, Yamada S. The first 3D analysis of the sphenoid morphogenesis during the human embryonic period. *Scientific Reports*. 2022;12(1):5259.
11. Katsube M, Yamada S, Yamaguchi Y, Takakuwa T, Yamamoto A, Imai H, Suzuki S. Critical growth processes for the midfacial morphogenesis in the early prenatal period. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2019;56(8):1026-1037.
12. Takakuwa T. Skeletal System Analysis during the Human Embryonic Period Based on MCA. *Multidisciplinary Computational Anatomy: Toward Integration of Artificial Intelligence with MCA-based Medicine*. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2022;2:113-119. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-981-16-4325-5>
13. Grzonkowska M, Baumgart M, Badura M, Wiśniewski M, Szpinda M. Quantitative anatomy of the fused ossification center of the occipital squama in the human fetus. *Plos one*. 2021;16(2):247601. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247601>
14. Liu W, Wang X, Wang Y, Wang Y, Zhang J, Shi B, Li C. Three-dimensional reconstruction of systematic histological sections: Application to observations on palatal shelf elevation. *International Journal of Oral Science*. 2021;13(1):17.
15. Balaya V, Guimiot F, Bruzzi M, El Batti S, Guedon A, Lhuair M, Uhl JF. Feasibility of a fetal anatomy 3D atlas by computer-assisted anatomic dissection. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2020;49(9):101880.
16. Holroyd NA, Walsh C, Gourmet L, Walker-Samuel S. Quantitative Image Processing for Three-Dimensional Episcopic Images of Biological Structures: Current State and Future Directions. *Biomedicine*. 2023;11(3):909.

Цигикало О.В., Дмитренко Р.Р. Особливості 3D-реконструювання зачатків кісток черепа у пренатальному періоді онтогенезу людини.

РЕФЕРАТ. Актуальність. 3D-реконструювання мікроскопічних структур є цінним методом морфологічного дослідження раннього періоду онтогенезу людини. Набагато менші, ніж у дорослого організму, розміри органів і структур плодів зумовлюють технічну можливість залити їх в один парафіновий блок і реконструювати за серійними зрізами в анатомічній безперервності для вивчення форми та синтопії. **Мета** – з'ясувати ефективність методик 3D-реконструювання кісткової тканини в пренатальному періоді розвитку людини. **Методи.** Досліджено 6 серій послідовних гістологічних зрізів зародків людини віком від 4 до 6 тижнів ВУР, 15 препаратів голови передплідів людини віком від 7 до 12 тижнів ВУР, плодів людини віком від 4 до 9 місяців ВУР методом виготовлення гістологічних (5), а також гістотопографічних зрізів (10) безпосередньо з парафінового блоку та їх оцифровки, а також 14 КТ плодів людини віком від 4 до 9 місяців ВУР. **Результати.** 3D-реконструювання серій послідовних гістологічних зрізів ефективно для дослідження препаратів зародків, органоконструкцій, зокрема, ділянок голови передплідів і плодів людини завдяки легкій ідентифікації гістологічних структур, однак потребує удоскона-

лення способів зіставлення гістологічних зрізів. 3D-реконструювання гістотопографічних зрізів доцільне для дослідження препаратів органокомплексів передплідів і плодів людини, дозволяє ідентифікувати окремі зачатки кісток (хрящову тканину та осередки скостеніння), а також суміжні структури. 3D-реконструювання серійних КТ-зрізів ефективно для дослідження рентгенконтрастних анатомічних структур у плодовому періоді розвитку людини (кісткової тканини, контрастованих кровоносних судин).

Підсумок. Вибір методики 3D-реконструювання ембріологічних структур залежить від вікового періоду матеріалу для дослідження: 3D-реконструювання серій гістологічних зрізів доцільно застосовувати при вивченні зародків та передплідів, а також окремих структур і органів плодів; 3D-реконструювання серій гістотопографічних зрізів – для дослідження органокомплексів передплідів та плодів людини; 3D-реконструювання КТ-зрізів – для вивчення окремих структур плодів людини.

Ключові слова: 3D-реконструювання, внутрішньоутробний розвиток, кістки черепа, анатомія, людина.

Я.І. Юрик
О.Є. Кузів
І.І. Юрик

Тернопільський національ-
ний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України
Тернопіль, Україна

Надійшла: 11.09.2023

Прийнята: 05.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.140-146>

УДК 611.127-018.6-02:616/748.5-007.271:543.645.6]-092.9

СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ СЕКРЕ- ТОРНИХ КАРДІОМІОЦИТІВ В РАННЬ- ОМУ ПОСТКОМПРЕСІЙНОМУ ПЕРІОДІ СИНДРОМУ ТРИВАЛОГО СТИСНЕННЯ

Yuryk Ya.I. , Kuziv O.E. , Yuryk I.I.  Submicroscopic changes of secretory cardiomyocytes in the early postcompression period of crush syndrome.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Crush syndrome is manifested by the activation of the pituitary-hypothalamic-adrenal system, what is confirmed by a significant increase in the blood levels of catecholamines, cortisol and corticosterone. Its antagonist is the atrial natriuretic peptide, which is synthesized by the myoendocrine cells of the heart, but the question of its participation in the implementation of the adaptation syndrome under the conditions of the postcompression period of crush syndrome remains unresolved. **Objective:** to establish submicroscopic changes atrial myoendocrinocytes in the early postcompression period of crush syndrome. **Methods.** The study was conducted on 24 white male laboratory rats weighing 240–270 grams. The experimental group consisted of 16 animals, divided into 2 to 8 animals each, which were removed from the experiment after 1 and 3 days. The control group included 8 intact male rats. Crush syndrome was simulated by compression the soft tissues of the thigh of the right pelvic extremity. Analgesia was performed by intraperitoneal injection of ketamine hydrochloride (100 mg/kg of body weight), the compression force was 7 kg/cm², the area of the compressive surface – 5 cm² for 6 hours. The withdrawal of experimental animals from the experiment was performed by bloodletting after intraperitoneal injection of sodium thiopental. Ultrathin tissue sections of the right and left auricles of the heart were studied using a PEM – 125 K electron microscope. **Results.** 1 day after decompression a submicroscopic examination of the auricles of the heart revealed a significant increase the number of secretory granules, among which mature and diffusing types predominated, which were localized in large groups in the paranuclear zone, as well as between mitochondria, myofibrils and near the endotheliocytes of hemocapillaries. After 3 days of the study destructive changes in the nuclei, energy, contractile and secretory apparatuses of myoendocrinocytes, young and diffusing secretory granules were rarely found. **Conclusion.** In the early postcompression period of crush syndrome 1 day after decompression hyperplasia of mature and diffusing secretory granules occurs in the myoendocrinocytes of the auricles of experimental rats, which is a morphological manifestation of the accumulation and secretion of atrial natriuretic peptide and significant decrease the number of secretory granules, alterative changes in the myoendocrinocytes of the heart after 3 days of the study, which indicates suppression endocrine function of the heart. **Key words:** heart, myocardium, myoendocrinocytes of the auricles of the heart.

Citation:

Yuryk YaI, Kuziv OE, Yuryk II. [Submicroscopic changes of secretory cardiomyocytes in the early postcompression period of crush syndrome]. Morphologia. 2023;17(3):140-6. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.140-146>

 Yuryk Ya.I. 0000-0001-5097-6667

 Kuziv O.E. 0000-0001-6185-928X

 Yuryk I.I. 0000-0002-0008-6276

✉ yuryk@tdmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Синдром тривалого стиснення (СТС) викликає активацію гіпофізарно-гіпоталамо-наднирникової системи, що проявляється значним зростанням в крові рівнів катехоламінів, кортизолу та кортикостерону. Її антагоністом є перед-

сердний натрійуретичний пептид (ПНУП), який синтезується міоендокриноцитами передсердь серця. ПНУП приймає участь в регуляції багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесів. Так, його рівень змінюється при серцевій недостатності, гіпертензії, дефіцит ПНУП сприяє де-

цидуалізації ендометрія та ремоделюванню спіральних артерій, що є причиною розвитку прееклампсії [1, 2, 3].

Останнім часом увага вчених звернена до вивчення ролі ПНУП за гострої ниркової недостатності, легеневого серця, цукрового діабету, опікової травми, але невирішеним залишається його роль у розвитку адаптаційного синдрому у посткомпресійному періоді СТС [4, 5].

Мета дослідження – встановити субмікроскопічні зміни міоендокриноцитів передсердь у ранньому посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на 24 білих лабораторних щурах-самцях масою 240–270 грам. Експериментальну групу склали 16 тварин, розподілених на 2 по 8 тварин у кожній, яких виводили з експерименту через 1 та 3 доби. В контрольну групу входило 8 інтактних щурів-самців.

СТС моделювали шляхом стискання м'яких тканин стегна правої тазової кінцівки. Знеболення проводили шляхом внутрішньо-очеревинного введення кетаміну гідрохлориду (100 мг/кг маси тіла), сила компресії становила 7 кг/см² на 5 см² протягом 6 годин. Виведення піддослідних тварин з експерименту здійснювали шляхом кровопускання після внутрішньо-очеревинного введення тіопенталу натрію у дозі 50 мг/кг. Для електронно-мікроскопічного дослідження забирали шматочки передсердь та вушок серця. Для фіксації використовували забуферний 2,5 % розчин глютаральдегіду, а після фіксації піддо-

слідний матеріал гострим лезом ділили на частинки розмірами до 1 мм³ та промивали у трьох порціях 0,1 молярного фосфатного буфера. Повторно проводили фіксацію у 2 % розчині чотириокису осмію протягом 2 годин. Після цього тканини серця повторно промивали в трьох порціях 0,1 молярного фосфатного буфера по 10 хвилин і зневоднювали в серії спиртів та абсолютному ацетоні. Підготовлені тканини заливали в суміш епону 812 і аралдиту. Виготовляли ультратонкі зрізи на мікромомі та забарвлювали їх 1 % водним розчином уранілацетату, контрастували цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125K [6].

Утримання щурів і експеримент виконані відповідно до вимог "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986), правил поводження з експериментальними тваринами згідно з директивою Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання постанов, законів, адміністративних положень Держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [7].

Результати та їх обговорення

Субмікроскопічне дослідження міокарда вушка серця інтактних щурів засвідчило, що міоендокриноцити містять у цитоплазмі осміофільні, різні за величиною та будовою секреторні гранули, які переважно локалізуються біля одного із полюсів ядра та контактують із цистернами пластинчастого комплексу Гольджі (рис. 1).

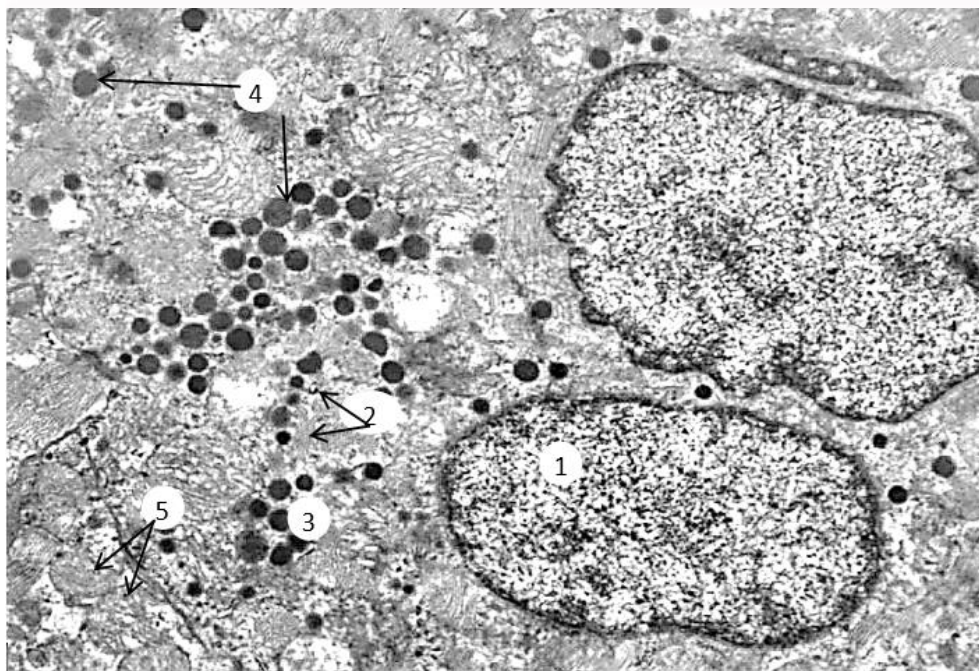


Рис. 1. Фрагмент міоцита правого вушка серця інтактного щура. Електронна мікрофотографія. $\times 13000$. 1 – ядро, 2 – секреторні гранули 1 типу, 3 – секреторні гранули 2 типу, 4 – секреторні гранули 3 типу, 5 – мітохондрії.

Відповідно до стадій секреторного процесу розрізняли три типи гранул: перший – молоді, другий – зрілі та гранули третього типу – дифундуєчі. Дрібні гранули з тонкозернистим щільним матриксом і світлою облямівкою під мембраною ідентифікуються як молоді, крупні гранули з електроннощільним гомогенним матриксом без облямівки – як зрілі, а дифундуєчі гранули відрізнялися розмитими контурами без цілісної мембрани та матриксом меншої щільності [4, 5].

У ранньому посткомпресійному періоді СТС через 1 добу виявляли гетерогенні зміни органел ендокринних кардіоміоцитів (рис. 2).

Так, привертало увагу різке збільшення чисельності секреторних гранул, серед яких переважали зрілі та дифундуєчі, які великими групами локалізувалися в парануклеарній зоні (рис. 2), а також між мітохондріями, міофібрилами та біля ендотеліоцитів гемокапілярів.

Ядра міоендокриноцитів зберігали округлу форму, каріолема яких утворювала чисельні інвагінації різної глибини. В каріоплазмі переважав еухроматин, гетерохроматин дрібними грудками лягав вздовж внутрішнього листка каріолеми, ядерце невелике щільної будови знаходилося в центрі каріоплазми. Чітко контурувались ядерні пори.

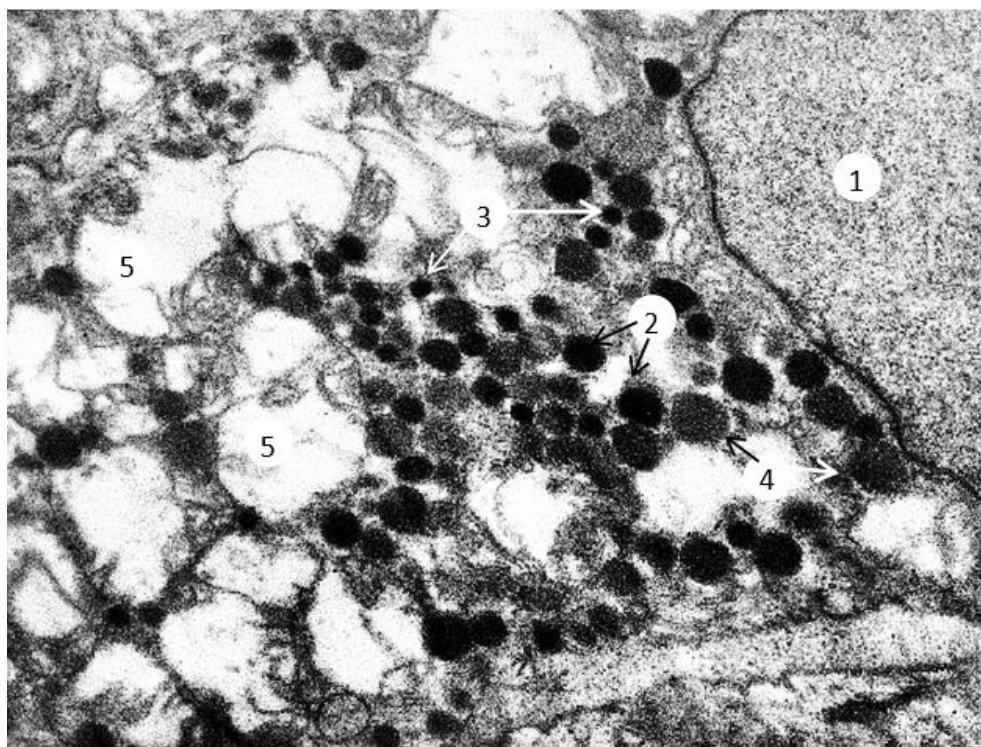


Рис. 2. Фрагмент міоцита правого вухка серця щура через 1 добу у ранньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія. $\times 22000$. 1 – ядро, 2 – зрілі секреторні гранули, 3 – молоді секреторні гранули, 4 – дифундуєчі секреторні гранули, 5 – мітохондрії.

Більшість міофібрил зберігали паралельну орієнтацію. Проте, виявляли міофібрили з нерівномірними саркомерами та порушенням їх впорядкованого розташування за контрактурним типом, що проявлялось зближенням анізотропних дисків і вкороченням саркомерів. Канальці ендоплазматичного ретикулуму різко розширені, вакуолізовані, в окремих ділянках фрагментовані. Структурні компоненти пластинчастого комплексу значно гіперплазовані, а його вакуолі та цистерни виявлялись не тільки біля ядра, а між міофібрилами та під сарколемою (рис. 3).

Електронномікроскопічні дослідження вухок серця експериментальних тварин через 3 доби у ранньому посткомпресійному періоді

СТС показали наростання деструктивних змін в ядрах, енергетичному, скоротливому та секреторному апаратах міоендокриноцитів, обумовлених порушеннями кровоплину та гематоцелюлярного бар'єру. Так, у експериментальних щурів у вухках серця спостерігали різке зменшення усіх типів секреторних гранул проти попереднього терміну дослідження. Необхідно зазначити, що серед гранул виявляли зрілі, які локалізувались між мітохондріями та міофібрилами міоендокриноцитів, рідко зустрічались молоді та дифундуєчі секреторні гранули (рис. 4). Субмікроскопічні зміни в ядрах інкреторних кардіоміоцитів характеризувались наростанням вмісту гетерохроматину, який крупними грудка-

ми лягав не тільки вздовж внутрішнього листка каріолеми, а по всій нуклеоплазмі, що створюва-

ло її плямистий рисунок і свідчило про розвиток каріопікнозу.

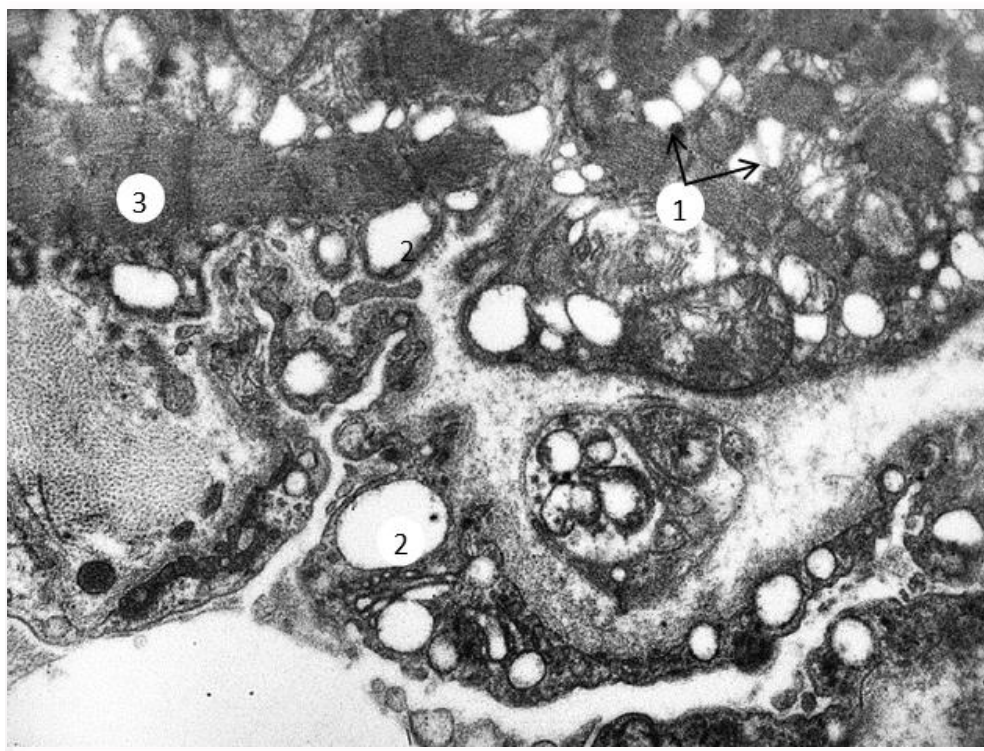


Рис. 3. Фрагмент міоцита правого вухка серця щура через 1 добу у ранньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія. $\times 14000$. 1 – гіпертрофовані та вакуолізовані структурні компоненти комплексу Гольджі, 2 – вакуолізовані мітохондрії, 3 – міофібрили.

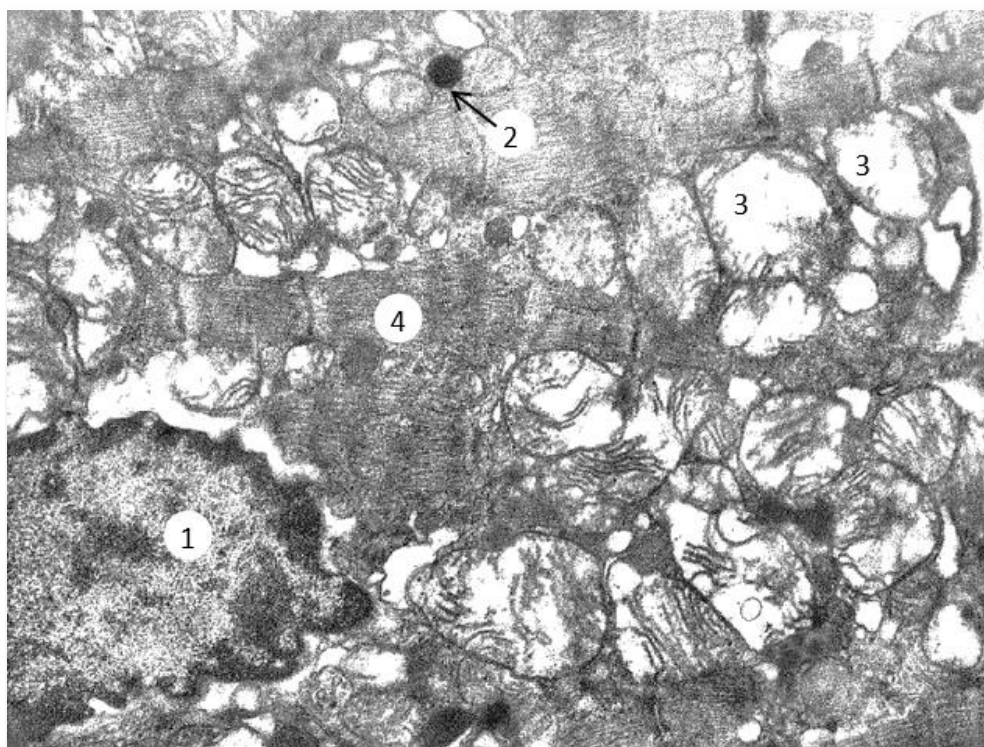


Рис. 4. Фрагмент міоцита правого вухка серця щура через 3 доби у ранньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія. $\times 14000$. 1 – ядро з хвилястими контурами та грудками гетерохроматину в нуклеоплазмі, 2 – поодинокі секреторні гранули, 3 – вакуолізація мітохондрій, 4 – контрактири міофібрил.

Контури ядер були хвилястими внаслідок частих, але неглибоких інвагінацій, ядраця зустрічались рідко. Виявляли вузькі зони набряку навколо ядер клітин (рис. 4). Деструктивні зміни енергетичного апарату були більш глибокими проти попереднього терміну дослідження. Більшість мітохондрій великі з різко просвітленим матриксом внаслідок набряку із вкороченими, або повністю зруйнованими кристами, в

окремих із них виявляли деструкцію зовнішньої мембрани (рис. 5). Значні деструктивні зміни мали місце і в скоротливому апараті інкреторних КМЦ. Для міофібрил характерним було їх перекорочення, що поєднувалось із розволокненням, гомогенізацією і частковим їх лізісом. Вставні диски в окремих ділянках були зруйновані, а в інших – дещо потовщеними з електроннощільними міжклітинними контактами (рис. 5).

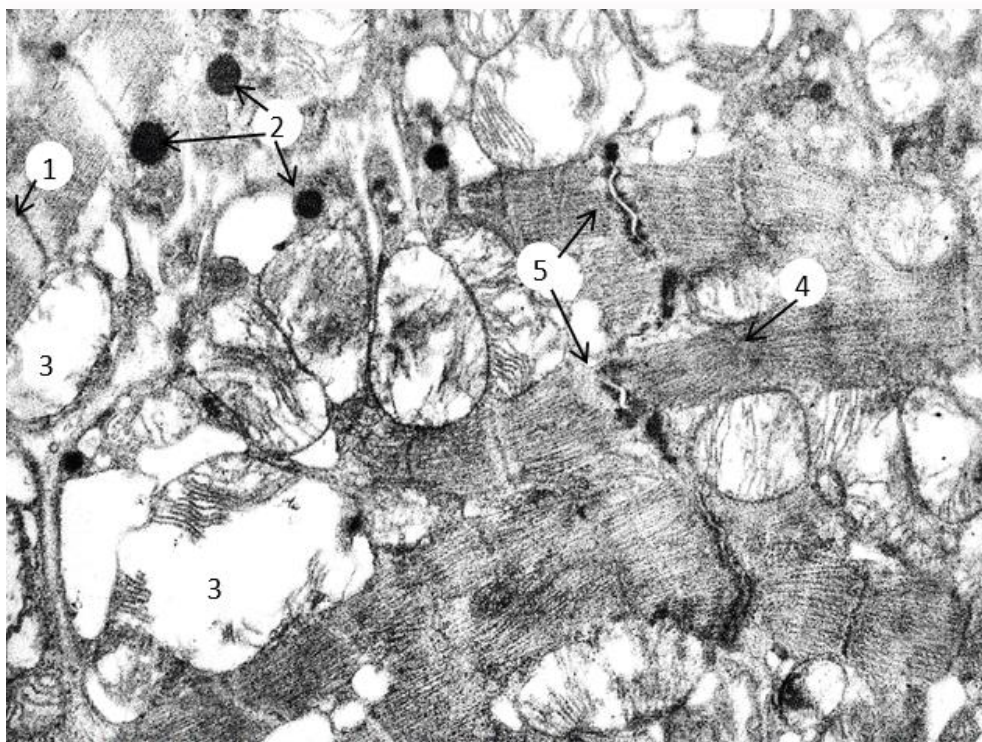


Рис. 5. Фрагмент міоцита правого вухка серця щура через 3 доби у ранньому посткомпресійному періоді СТС. Електронна мікрофотографія. $\times 16000$. 1 – вставний диск, 2 – секреторні гранули, 3 – вакуолізовані мітохондрії, 4 – контрактири міофібрил, 5 – розширені вставні диски.

Подібні зміни з боку міоендокриноцитів передсердь описані за іммобілізаційного стресу та артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, за умов постреперфузійного періоду, цукрового діабету [8-12]. Виявлені зміни свідчать про пригнічення ендокринної функції серця. Отримані нами дані підтверджують і результати досліджень Жураківської О.Я., які показали зменшення кількості секреторних гранул через 3 доби після загальної глибокої гіпотермії [13].

Висновки

1. У ранньому посткомпресійному періоді СТС через 1 добу після декомпресії в міоендокриноцитах вухок серця експериментальних щурів має місце гіперплазія зрілих та дифундуючих секреторних гранул, що є морфологічним проявом накопичення та секреції ПНУП.

2. Через 3 доби після декомпресії в ранньому посткомпресійному періоді СТС субмікроскопічна організація секреторних кардіоміоцитів характеризується значним зменшенням кількості

секреторних гранул, альтеративними змінами міоендокриноцитів серця, що свідчить про пригнічення ендокринної функції серця та зменшення надходження в кров ПНУП.

Перспективи подальших досліджень

Планується проведення мофометричних досліджень для вивчення кількісної характеристики секреторної функції міоендокриноцитів вухок серця за умов СТС.

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 теми «Особливості перебудови судинних русел внутрішніх органів при моделюванні гемодинамічних розладів різного генезу та раптового усуненні патогенетичних чинників у експерименті» (номер державної реєстрації 0121U100070).

Літературні джерела References

1. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(11):698-717. DOI: 10.1038/s41569-020-0381-0.
2. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides.* 2019;111:18-25. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.05.012.
3. Wu Q. Natriuretic Peptide Signaling in Uterine Biology and Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12309. DOI: 10.3390/ijms241512309.
4. Zhurakivska OYa, Mykulets TI, Dutchak UM, Klypych YaI, Miskiv VA, Hrechyn AB, Klypych OO. [Structural Changes of Endocrine System of Myocardium during the Streptozotocin Diabetes Mellitus]. *World of Medicine and Biology.* 2018;1:126–130. Ukrainian. DOI: 10.26.724/2079-8334-2018-1-63-126-130.
5. Tatarchuk LV, Holovatskyi AS. [Peculiarities of secretory activity myoendocrine cells of atrial in the heart with different types of the vegetative regulation at arterial hypertension in small circle of circulation of blood]. *Scientific bulletin of Uzhhorod university. Series Medicine.* 2017;1(55):33–36. Ukrainian.
6. Horalskyi LP, Khomych VT, Kononskyi OI, authors. *Osnovy histolohichnoi tekhniky i morfofunktsionalni metody doslidzhen u normi ta pry patolohii* [Fundamentals of histological technique and morphofunctional research methods in normal and pathology]: textbook. 4th rev. enl. ed. Zhytomyr: Polissia; 2019. 288 p. Ukrainian.
7. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union.* 2010;53(276):33-79. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>
8. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(2):57-77. DOI: 10.1042/CS201504693.
9. Slavikova J, Mistrova E, Klenerova V, Kruzliak P, Caprnda M, Hynie S, Sida P, Dvorakova MC. Effects of immobilizations stress with or without water immersion on the expression of atrial natriuretic peptide in the hearts of two rat strains. *Am J Transl Res.* 2016;8(7):3148-58. PMID: 27508036; PMCID: PMC4969452.
10. Sergeeva IA, Hooijkaas IB, Ruijter JM, van der Made I, de Groot NE, van de Werken HJ, Creemers EE, Christoffels VM. Identification of a regulatory domain controlling the Nppa-Nppb gene cluster during heart development and stress. *Development.* 2016;143(12):2135-46. DOI: 10.1242/dev.132019.
11. Sánchez-Aguilar M, Ibarra-Lara L, Cano-Martínez A, Soria-Castro E, Castrejón-Téllez V, Pavón N, Osorio-Yáñez C, Díaz-Díaz E, Rubio-Ruiz ME. PPAR Alpha Activation by Clofibrate Alleviates Ischemia/Reperfusion Injury in Metabolic Syndrome Rats by Decreasing Cardiac Inflammation and Remodeling and by Regulating the Atrial Natriuretic Peptide Compensatory Response. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5321. DOI: 10.3390/ijms24065321.
12. Trach Rosolovska SV, Nebesna ZM, Bodnar YY, Kulbitska VV. [Submicroscopic changes of secretory cardiomyocytes under the experimental hyperglycemia in rats of different age group]. *Bulletin of Medical and Biological Research.* 2021;4:88-94. Ukrainian. DOI: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12768>
13. Zhurakivska OYa. [Morphofunctional state of cardiomyocytes and myoendocrine cells of the heart at the height of the action of general deep hypothermia]. *Reports of morphology.* 2003;9(1):85-87. Ukrainian.

Юрик Я.І., Кузів О.С., Юрик І.І. Субмікроскопічні зміни секреторних кардіоміоцитів в ранньому посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Синдром тривалого стиснення проявляється активацією гіпофізарно-гіпоталамо-наднирникової системи, що стверджується значним зростанням в крові рівнів катехоламінів, кортизолу та кортикостерону. Її антагоністом є передсердний натрійуретичний пептид, який синтезується міоендокринними клітинами серця, але невирішеним залишається питання стосовно його участі в реалізації адаптаційного синдрому за умов посткомпресійного періоду синдрому тривалого стиснення. **Мета:** встановити субмікроскопічні зміни міоендокриноцитів передсердь у ранньому посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення. **Методи.** Дослідження проведено на 24 білих лабораторних щурах-самцях масою 240–270 грам. Експериментальну групу склали 16 тварин, розподілених на 2 по 8 тварин у кожній, яких виводили з експерименту через 1 та 3 доби. В контрольну групу входило 8 інтактних щурів-самців. Синдром тривалого стиснення моделювали шляхом внутрішньо-очеревинного введення кетаміну гідрохлориду (100 мг/кг маси тіла), сила компресії становила 7 кг/см², площа стискаючої поверхні – 5 см² протягом 6 годин. Виведення піддослідних тварин з експерименту здійснювали шляхом кровопускання після внутрішньо-очеревинного введення тіопенталу натрію. Ультратонкі зрізи тканини правого і лівого вухок

серця вивчали на електронному мікроскопі ПЕМ – 125 К. **Результати.** Через 1 добу після декомпресії при субмікроскопічному дослідженні вушок серця відмічено суттєве збільшення кількості секреторних гранул, серед яких переважали зрілі та дифундуючі типи, які великими групами локалізувалися в парануклеарній зоні, а також між мітохондріями, міофібрилами та біля ендотеліоцитів гемокапілярів. Через 3 доби дослідження наростали деструктивні зміни в ядрах, енергетичному, скоротливому та секреторному апаратах міоендокриноцитів, спостерігали різке зменшення усіх типів секреторних гранул. Серед гранул виявляли зрілі, які локалізувалися між мітохондріями та міофібрилами міоендокриноцитів, рідко зустрічались молоді та дифундуючі секреторні гранули. **Підсумок.** В ранньому посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення через 1 добу після декомпресії в міоендокриноцитах вушок серця експериментальних щурів має місце гіперплазія зрілих та дифундуючих секреторних гранул, що є морфологічним проявом накопичення та секреції передсердного натрійуретичного пептиду та значне зменшення кількості секреторних гранул, альтеративні зміни міоендокриноцитів серця через 3 доби дослідження, що свідчить про пригнічення ендокринної функції серця.

Ключові слова: серце, міокард, міоендокриноцити вушок серця, синдром тривалого стиснення.

Д.В. Якимович

Львівський національний
медичний університет
імені Данила Галицького
Львів, Україна

Надійшла: 24.08.2023

Прийнята: 15.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.147-150>

УДК 611.314-018.4:612.015.31]-073.75

ПОРІВНЯННЯ МІНЕРАЛЬНОГО СКЛАДУ ТА ЩІЛЬНОСТІ ТВЕРДИХ ТКАНИН СФОРМОВАНИХ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ

Yakymovych D.V.  Comparison of mineral composition and density of hard tissues of formed permanent teeth.
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Modern scientific medical literature contains numerous publications devoted to the study of mineral composition of the hard tissues of teeth. However, only individual works are devoted to the comprehensive study and comparison of the mineral composition of enamel, dentin, and cementum. **Aim:** to study the features of mineral composition of the hard tissues of the tooth and find out the content ratio of the main mineral elements in the dentin, enamel and cementum of permanent teeth. **Methods.** We used 20 fully formed permanent teeth without pathology of hard tissues, removed for orthodontic indications or as a result of trauma, for the study. The mineral composition of the hard tissues of the teeth was studied by atomic absorption and emission spectral analysis performed on an atomic absorption spectrophotometer AAS-1N (CarlZeissJena, Germany) using a propane-butane-air flame. The content of seven mineral elements (Ca, P, Mg, Na, K, Sr and Zn) was studied. To objectify the findings, the content of the studied elements in the solid tissue samples was determined as a percentage. The density of hard tissues of 40 permanent teeth was determined on a Siemens dental radiography device with Trophy Radiology software. **Results.** The obtained results of the spectral analysis of the mineral composition of hard tissues of permanent teeth proved the content of all investigated mineral elements in enamel, dentin and cementum in quantities sufficient for determination. It has been established that calcium and phosphorus are the most represented in all hard tissues of the teeth, while the smallest parts belong to potassium and strontium. The calcium content in enamel is twice as high as in dentin and almost twice as high as in cementum. The amount of phosphorus is the highest in cementum and the lowest in enamel, but the difference in the content of this element in all three tissues is insignificant. The magnesium content in enamel is only slightly higher than in dentin and three times higher than in cementum. The amount of sodium in dentin is five times lower than in enamel, and three times lower in cementum than in enamel. The content of potassium is the same in dentin and cementum and is significantly lower in enamel. The amount of zinc in enamel is twice as high as in cementum and almost five times higher than in dentin. The content of strontium in enamel is twice as high as in cementum, but 1.5 times lower than in dentin. The ratio of the density of enamel, dentin and cementum is similar to the ratio of their magnesium content and is inversely related to the phosphorus content. **Conclusion.** The ratio of the studied mineral elements is different in enamel, dentin and cementum, which obviously has an effect on their quality characteristics.

Key words: enamel, dentin, cementum, mineral elements, atomic absorption spectral analysis, mineral density.

Citation:

Yakymovych DV. [Comparison of mineral composition and density of hard tissues of formed permanent teeth]. Morphologia. 2023;17(3):147-150. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.147-150>

 0000-0003-0334-0329

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Дані наукової медичної літератури свідчать, що на карієс та його ускладнення припадає сьогодні близько 95,5% в структурі стоматологічної захворюваності [1]. Тому проблема збереження і якісного відновлення цілісності твердих тканин зубів залишається сьогодні особливо актуальною не лише з точки зору стоматології та естетичної медицини, але й має загальномедичне та соціальне значення для збереження здоров'я та якості життя населення. Пошук та обґрунтування ефек-

тивних методів профілактики та лікування одонтопатології вимагає глибокого та досконалого знання особливостей будови і мінерального складу твердих тканин зуба, що є необхідним як для обрання засобів догляду і профілактики, так і для вибору оптимальних пломбувальних матеріалів в залежності від локалізації, глибини та поширеності патологічного процесу [1-6].

Вивчення твердих тканин зубів – дентину, емалі, цементу – вже давно привертає увагу фахівців різних спеціальностей – стоматологів та

морфологів, біохіміків, матеріалознавців тощо. Такий інтерес зумовлений унікальними властивостями досліджуваних тканин, що дозволяють їм пристосовуватись до різних видів навантажень, швидкої зміни їх сили та направленості в процесі мовної та жувальної артикуляції, зберігаючи при цьому цілісність і не втрачаючи форми. Збереження цих властивостей, особливо в ділянках контакту тканин різної структури та мінерального складу – вздовж емалево-дентинного з'єднання, в ділянці шийки зуба – є одним з основних завдань стоматолога при лікуванні карієсу та реставрації зубів.

Сучасна наукова медична література містить численні публікації, присвячені вивченню структури і мінерального складу твердих тканин зубів. З'ясуванню особливостей мінералізації емалі одразу після прорізування зубів і впродовж наступних 12-18 місяців присвячені дослідження Хоменко Л.О., Сороченко Г.В. (2015) [5]. Результати досліджень, проведених Гуртовою Я. М., та співавт. (2018) засвідчують подібність мінерального складу топографічно різних ділянок коронок постійних зубів людини та його особливості у різних шарах емалі [6]. Проте лише поодинокі праці присвячені комплексному вивченню мінерального складу різних тканин зуба, хоча результати саме таких досліджень можуть стати теоретичним підґрунтям для оптимізації складу мінерального компонента лікувальних препаратів та пломбувальних матеріалів, рекомендованих до використання при корекції патологічних процесів твердих тканин зубів різної локалізації.

Метою нашого дослідження стало вивчення особливостей мінерального складу та співвідно-

шення вмісту основних мінеральних елементів у дентині, емалі та цементі постійних зубів та з'ясування їх впливу на мінеральну щільність твердих тканин зуба.

Матеріали та методи

Для дослідження використано 20 повністю сформованих постійних зубів без патології твердих тканин, видалених за ортодонтічними показами або в результаті травми. Кожен зуб розпилювали і за допомогою стоматологічних борів та дисків розділяли і окремо подрібнювали емаль, дентин та цемент.

Мінеральний склад твердих тканин зубів досліджували шляхом проведення атомно-абсорбційного та емісійного спектрального аналізу, виконаного на атомно-абсорбційному спектрофотометрі AAS-IN (CarlZeissJena, Німеччина) із використанням полум'я пропан-бутан-повітря.

Досліджували вміст семи мінеральних елементів (кальцій (Ca), фосфор (P), магній (Mg) і натрій (Na), калій (K), стронцій (Sr) і цинк (Zn)). Для об'єктивізації отриманих результатів вміст досліджуваних елементів у зразках твердих тканин визначали у відсотках.

Щільність твердих тканин 40 постійних зубів визначали на апараті для дентальної радіовізіографії фірми Siemens з програмним забезпеченням Trophy Radiology. Одиниця виміру щільності – умовна одиниця сірості (УОС).

Результати та їх обговорення

Отримані результати спектрального аналізу мінерального складу твердих тканин постійних зубів засвідчили вміст всіх досліджуваних мінеральних елементів у емалі, дентині та цементі у кількостях, достатніх для визначення (табл. 1).

Таблиця 1
Вміст мінеральних елементів в твердих тканинах постійних зубів.(%)

	Емаль	Дентин	Цемент
Кальцій	10,9 ± 1,1	5,1 ± 0,6	6,6 ± 0,7
Магній	0,22 ± 0,01	0,18 ± 0,01	0,070 ± 0,005
Натрій	1,4 ± 0,1	0,27 ± 0,02	0,44 ± 0,04
Фосфор	41,8 ± 2,7	44,8 ± 1,1	47,2 ± 1,2
Калій	(8,6 ± 0,9) × 10 ⁻³	(1,2 ± 0,1) × 10 ⁻²	(1,1 ± 0,1) × 10 ⁻²
Цинк	0,075 ± 0,006	0,016 ± 0,002	0,043 ± 0,002
Стронцій	(11,3 ± 5,9) × 10 ⁻³	(18,3 ± 5,5) × 10 ⁻³	(5,3 ± 2,9) × 10 ⁻³

Аналіз отриманих даних дозволив з'ясувати певні закономірності мінерального складу та співвідношення досліджуваних елементів для емалі, дентину та цементу зуба. Зокрема встановлено, що найбільш представленими у всіх твердих тканинах зубів є кальцій і фосфор, найменші частки належать калію і стронцію. Частка кальцію в емалі є удвічі більшою, ніж в дентині і майже удвічі більшою, ніж в цементі. Частка фосфору найвища в цементі, а найнижча в емалі, але різниця вмісту даного елемента у всіх трьох тканинах є неістотною.

Відсоток вмісту магнію в емалі лише незначно вищий, ніж в дентині і утричі більший, ніж в цементі. Частка натрію в дентині у п'ять разів менша, ніж в емалі, а в цементі утричі менша, ніж в емалі.

Відсоток калію однаковий в дентині та цементі та істотно нижчий в емалі. Частка цинку в емалі удвічі вища, ніж в цементі та майже у п'ять разів вища, ніж в дентині.

Вміст стронцію в емалі удвічі вищий, ніж в цементі, але у 1,5 раза нижчий, ніж у дентині.

Для з'ясування зв'язків між особливостями

мінерального складу емалі, дентину та цементу і їх якісними характеристиками, методом рентгеновської радіовізіографії було проведено визначення щільності кожної з досліджуваних тканин.

Результати проведеного радіовізіографічного дослідження засвідчили істотно вищий рівень щільності емалі у порівнянні з іншими твердими тканинами зуба – $189 \pm 8,62$ УОС для емалі та $163 \pm 6,83$ УОС, $152 \pm 11,62$ УОС для дентину і цементу відповідно (рис. 1).

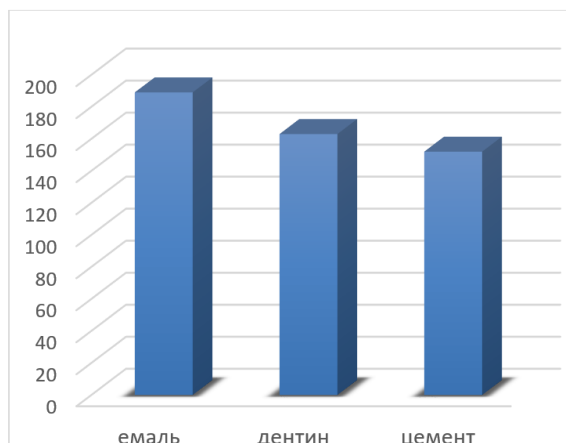


Рис. 1. Співвідношення щільності твердих тканин зубів за даними радіовізіографії (УОС).

При порівнянні результатів аналізу мінерального складу та щільності твердих тканин зубів було встановлено подібність співвідношення мінеральної щільності емалі, дентину та цементу з вмістом магнію та обернений зв'язок з вмістом фосфору.

Таким чином, отримані результати засвідчують наявність різних співвідношень мінеральних елементів у кожній з досліджуваних тканин, що, у поєднанні з структурними особливостями емалі, дентину та цементу забезпечує їх якісні характеристики та певний рівень карієсрезистентності.

Сьогодні існують різні точки зору на домінування структурних особливостей твердих тканин зубів чи їх мікроелементного складу при формуванні певних механічних властивостей [2-5]. При значно більших можливостях впливу (як патологічного, так і коригуючого) на мінеральний компонент твердих тканин зуба, зокрема –

емалі, ніж на структурний, очевидно, що тільки комплексний підхід до детального вивчення мінерального складу емалі, дентину та цементу з урахуванням характерних особливостей кожної з досліджуваних тканин дозволить ефективно запобігти розвитку каріозних і некаріозних уражень зубів та проводити їх якісне лікування [3, 7].

Висновки

1. Всі досліджувані мінеральні елементи: кальцій (Ca), фосфор (P), магній (Mg), натрій (Na), калій (K), стронцій (Sr) і цинк (Zn) присутні у емалі, дентині та цементі сформованих постійних зубів у кількостях, достатніх для визначення.

2. Найбільш представленими у всіх твердих тканинах зубів є кальцій і фосфор, найменші частки належать калію і стронцію.

3. Співвідношення досліджуваних мінеральних елементів є різним в емалі, дентині та цементі, що, очевидно, має вплив на їх механічні властивості.

4. Співвідношення щільності емалі, дентину та цементу є подібним до співвідношення вмісту в них магнію і має обернений зв'язок з вмістом фосфору.

Перспективи подальших досліджень.

Оскільки на думку численних дослідників рівень мінералізації твердих тканин зуба є провідним чинником для прогнозування розвитку карієсу, результати подальших досліджень особливостей їх мінерального складу дозволять патогенетично обґрунтувати підвищення ступеня їх мінералізації шляхом місцевого застосування засобів які містять у своєму складі кальцій, фосфор, магній та інші мікроелементи. як важливий та ефективний напрямок профілактики карієсу

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 «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. Kovalenko VV, Tkachenko IM. [Micro-elemental composition and morphological features of enamel and dentin in teeth with increased abrasion, caries and lesions of periodontal tissues]. Visnyk VDNZU Ukrainska medychna stomatologichna akademiia. 2015;15(1(49)):223-227. Ukrainian.

2. Hasiuk PA, Hasiuk AP, Danylchenko SI, Hasiuk NV, authors. [Morpho- and histogenesis of the main stomatological diseases]. Ternopil. 2016. 104 p. Ukrainian.

3. Tiron OI, Kuvshynova II, Breus VIe, Todorova AV. [Hierarchy of tooth enamel structure as the main factor causing anisotropy of its mechanical

properties]. *Intehratyvna Antropolohiia*. 2017;2(30):47-52. Ukrainian.

4. Vorobets AB, Hasiuk PA, Kostyrenko OP. [Peculiarities of the structural organization around the pulpal dentin of large angular teeth depending on gender]. *Klinichna stomatolohiia*. 2016;1:5-10. Ukrainian.

5. Khomenko LO, Sorochenko HV. [Changes in the chemical composition of the enamel of permanent teeth under the influence of modern means of exogenous caries prevention]. *Klinichna stoma-*

tolohiia. 2015;1:120-124. Ukrainian.

6. Hurtova YaM, Shnaider SA, Breus VIe, Ulianov VO. [Peculiarities of the chemical composition of the enamel of permanent human canines]. *Intehratyvna antropolohiia*. 2018;2(32):48-51. Ukrainian.

7. Hasiuk AP, Novoseltseva TV, Roiko NV, Pysarenko EA. [Structural and biochemical organization of dentin]. *Visnyk problem biolohii ta medytsyny*. 2014;4(3(115)):11-15. Ukrainian.

Якимович Д.В. Порівняння мінерального складу та щільності твердих тканин сформованих постійних зубів.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Сучасна наукова медична література містить численні публікації, присвячені вивченню мінерального складу твердих тканин зубів, Проте лише поодинокі праці присвячені комплексному вивченню та порівнянню мінерального складу емалі, дентину та цементу. **Мета:** вивчення особливостей мінерального складу твердих тканин зуба та з'ясування співвідношення вмісту основних мінеральних елементів у дентині, емалі та цементі постійних зубів. **Методи.** Для дослідження використано 20 повністю сформованих постійних зубів без патології твердих тканин, видалених за ортодонтичними показами або в результаті травми. Мінеральний склад твердих тканин зубів досліджували шляхом проведення атомно-абсорбційного та емісійного спектрального аналізу, виконаного на атомно-абсорбційному спектрофотометрі AAS-1N (CarlZeissJena, Німеччина) із використанням полум'я пропан-бутан-повітря. Досліджували вміст семи мінеральних елементів (Ca, P, Mg, Na, K, Sr і Zn). Для об'єктивізації отриманих результатів вміст досліджуваних елементів у зразках твердих тканин визначали у відсотках. Щільність твердих тканин 40 постійних зубів визначали на апараті для дентальної радіовізіографії фірми Siemens з програмним забезпеченням Trophy Radiology. **Результати.** Отримані результати спектрального аналізу мінерального складу твердих тканин постійних зубів засвідчили вміст всіх досліджуваних мінеральних елементів у емалі, дентині та цементі у кількостях, достатніх для визначення. Встановлено, що найбільш представленими у всіх твердих тканинах зубів є кальцій і фосфор, найменші частки належать калію і стронцію. Вміст кальцію в емалі є удвічі більшим, ніж в дентині і майже удвічі більшим, ніж в цементі. Кількість фосфору найвища в цементі, а найнижча в емалі, але різниця вмісту даного елемента у всіх трьох тканинах є неістотною. Вміст магнію в емалі лише незначно вищий, ніж в дентині і утричі більший, ніж в цементі. Кількість натрію в дентині у п'ять разів менша, ніж в емалі, а в цементі утричі менша, ніж в емалі Вміст калію однаковий в дентині та цементі та істотно нижчий в емалі. Кількість цинку в емалі удвічі вища, ніж в цементі та майже у п'ять разів вища, ніж в дентині. Вміст стронцію в емалі удвічі вищий, ніж в цементі, але у 1,5 раза нижчий, ніж у дентині. Співвідношення щільності емалі, дентину та цементу є подібним до співвідношення вмісту в них магнію і має обернений зв'язок з вмістом фосфору. **Підсумок.** Співвідношення досліджуваних мінеральних елементів є різним в емалі, дентині та цементі, що, очевидно, має вплив на їх якісні характеристики.

Ключові слова: емаль, дентин, цемент, мінеральні елементи, атомно-абсорбційний спектральний аналіз, мінеральна щільність.

Є.І. Верба
О.Г. Куш

Запорізький національ-
ний університет
Запоріжжя, Україна

Надійшла: 10.09.2023
Прийнята: 22.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.151-154>

УДК: 57.085:[599.323.452:591.411]

МЕТОДИКА ЗАБОРУ ПЛІВКОВИХ ПРЕ- ПАРАТІВ ОСЕРДЯ У ЩУРІВ. ОСОБЛИ- ВОСТІ АНАТОМІЇ ТА ТОПОГРАФІЇ ОСЕРДЯ ЩУРІВ

Verba E.I. , Kushch O.G. Methodology of collecting membrane samples of pericardium from rats. Anatomical and topographical features of rat pericardium.

Zaporizhzhia National University, Zaporizhzhia, Ukraine.

ABSTRACT. Background. While the anatomy of all mammalian species is generally similar, there are significant differences that have not been sufficiently explored. During embryogenesis, two cavities, thoracic and peritoneal, are formed from the primary celom. The mediastinum is primarily formed within the thoracic cavity, and only then does organogenesis occur. It makes the structure of pericardium similar to the primary celom. Despite advancements in the study of human pericardium anatomy, pericardium of laboratory animals have not received adequate attention. This fact motivated further research of rat pericardium. **Objective.** The objective of this study is to refine the methodology of collecting membrane samples of rat pericardium for subsequent histological studies. Develop an algorithm and provide a detailed description of the procedure. Additionally, it aims to identify and study the anatomical and topographical characteristics of rat pericardium. **Methods.** This research was conducted on 5 sexually mature male laboratory rats from the vivarium of the Biology Department at Zaporizhzhia National University. An improved methodology of collecting membrane samples is described in the form of an algorithm, allowing to take an exactly isolation membrane of pericardium for research, rather than studying it as part of a complex of organs. **Results.** The research revealed anatomical, topographical, and morphological features of rat pericardium, including their topographical location within the mediastinum, absence of adhesions to other pleural organs, and the presence of a single sterno-pericardial ligament. **Conclusions.** The obtained research data can significantly impact the course of experimental scientific studies related to the heart. Therefore, it should be considered in developing scientific experimental models with laboratory animals.

Key words: heart, rats, morphology, experiment, membrane samples.

Citation:

Verba EI, Kushch OG. [Methodology of collecting membrane samples of pericardium from rats. Anatomical and topographical features of rat pericardium]. Morphologia. 2023;17(3):151-4. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.151-154>

 Verba E.I. 0009-0002-7874-5654

 eliz.verba@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Анатомія всіх видів ссавців подібна, однак варто зазначити, що є достатня кількість відмінностей в топографії внутрішніх органів або їх відсутності, наприклад, відсутність жовчного міхура у деяких видів ссавців [1-3]. Отож треба звертати увагу на такі відмінності при використанні лабораторних тварин для моделювання наукового експерименту [4, 5].

Середостіння (mediastenum) – комплекс органів, що знаходиться між лівим і правим плевральними порожнинами. На етапі ембріогенезу

утворюються грудна (cavitas thoracis) і перитонеальна (cavitas peritonealis) порожнини первинного целому, між якими є поперечна перегородка (septum transversum), з якої надалі формується вентральна частина діафрагми. Надалі у грудній порожнині формується середостіння і наступним етапом відбувається органогенез грудної порожнини. Науковцями доведено, що осердя, як плівковий орган, має структуру, подібну до первинного целому [6, 7]. Неважаючи на значні досягнення науковців у дослідженні анатомії органів середостіння, залишаються ділянки цього

комплексу, що потребують більш детального вивчення, такі, як осердя [8-10].

За останні десятиліття осердя і осердна порожнина (cavitas pericardialis) людини вивчалися за допомогою таких прижиттєвих методів, як томографія, рентген і ультразвукове дослідження, однак цими методами можна візуалізувати лише частково топографію і морфологію [11-13]. Проте вивченню анатомії і особливостей топографії осердя лабораторних тварин не було приділено достатньої уваги, що і спонукало до більш детального вивчення анатомо-топографічних і морфологічних особливостей цих органів у щурів, а також до удосконалення забору плівкових препаратів для подальших досліджень.

Мета

Розробити алгоритм забору плівкових препаратів осердя у щурів, описати методологію забору і підготовку матеріалу до гістологічного дослідження. Описати макроскопічні препарати осердя і його топографію у лабораторних тварин.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на 5 статевозрілих самцях лабораторних щурів віварію біологічного факультету ЗНУ вагою 265 – 298 г, що є показником норми для даних щурів [14]. Відібрані для експерименту тварини були активними і мали здоровий вигляд. Евтаназія проводилась методом передозування парами хлороформу. Дослідження проведено з дотриманням біоетичних норм згідно основних положень Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», Директиви ЄС про захист тварин, що використовуються з науковою метою № 63 (від 22.09.2010 р.), наказів МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. та МОН України № 249 від 01.03.2012 р. Під час дослідження було використано такі методи як препарування, фіксація препаратів і фотографування.

Алгоритм забору препаратів осердя:

1. Розріз шкірного покриву щурів проводився по серединній лінії від анального сфінктеру до краніального кінця трахеї.

2. Після розрізу шкірного покриву розтин грудної порожнини відбувався латерально з обох боків для полегшення доступу до досліджуваного органу. Латеральні розрізи м'яких тканин робили перпендикулярно діафрагмі і вентрально до грудини вздовж ребер.

3. Ребра з обох боків частково видалялись з латеральних кінців до середини, щоб відкрити грудну порожнину, не травмуючи осердя.

4. Після відкриття обох плевральних порожнин медіастенальну плевру разом з грудиною видаляли, щоб не пошкодити осердя. Розрізи робили краніально – від яремної вирізки, каудально – від діафрагми і дорсально – вище рівня осердя, також перерізали грудинно-осердну зв'язку (lig. sternopericardium).

5. Фіброзне осердя (pericardium fibrosum)

розрізали вентрально і краніально, підставивши під нього дезінфікований прямокутний шматок тонкого пенопласту, змочений у фізіологічному розчині розміром 1×1 см² і розтягували на пенопласті для того, щоб препарат не скрутився у тонкий джгут і був придатний для подальших гістологічних досліджень. Відрізали шматок матеріалу з латерально-каудальної частини.

6. Матеріал одразу переносили на предметне скло, змочене фізіологічним розчином і закріплювали дезінфікованою безворсовою ниткою.

7. Препарат фіксували в 10% розчині формаліну для подальших гістологічних досліджень.

Для забору внутрішнього листка серозного осердя (pericardium serosum), або епікарду (epicardium), серце відділяли, перерізавши аорту і верхню порожнисту вену. Для гістологічного дослідження було вибрано частину лівого шлуночка серця. Препарат фіксували в розчині Бюєна.

Результати і їх обговорення

Особливістю удосконаленої методики забору осердя є можливість безпосереднього отримання матеріалу без вилучення комплексу органів. Описана методика дозволяє виокремити плівкову частину осердя і проводити більш детальні гістологічні дослідження поверхні як фіброзного шару, так і серозного.

У досліджених тварин осердя топографічно знаходиться у частині середнього середостіння і має два листки: зовнішній – фіброзне осердя і внутрішній – серозне осердя, що представлене замкненим мішком навколо серця і вистеляє фіброзне осердя з середини та серце зовні, що являє собою епікард. При макроскопії відмінності фіброзного і серозного шарів фіброзного листка осердя не візуалізуються. Осердя покриває не тільки серце, але і початок великих кровоносних судин – аорта, легеневий стовбур, устя легеневої і верхньої порожнистої вен. Краніальна частина осердя знаходиться на рівні III ребра, а каудальна – VI-VII ребер. Фіброзне осердя бере краніальний початок із внутрішньогрудної фасції, що знаходиться в дорсальній частині грудної порожнини. Воно повністю повторює овоїдно-сферичну форму серця і має об'єм 2,9-3 мм³. До грудини осердя прикріплене лише однією грудинно-осердною зв'язкою, яка з'єднує каудальну частину осердя і грудини.

Вентральна частина осердя покрита правою і лівою медіастенальними плеврами (рис. 1). Варто зазначити, що при дослідженні виявилось, що ці органи не є зрощеними між собою, однак сам зовнішній листок осердя не є міцною структурою і легко деформується. З діафрагмою осердя безпосередньо не контактує. З парієтальною плеврою, що вистілає дорсальну частину грудної порожнини, осердя знаходиться у щільному контакті, проте теж не є зрощеним з нею.

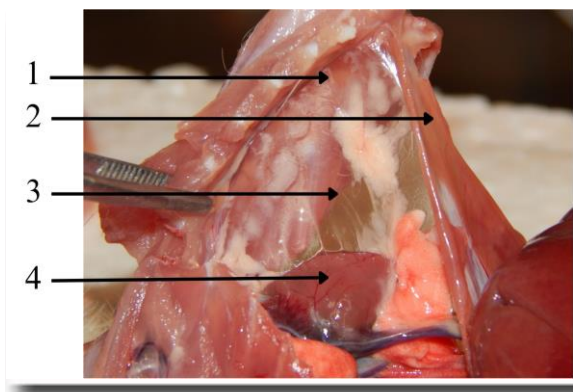


Рис. 1. Макропрепарат серця, вкритого осердям, що знаходиться під медіастенальною плеврою. 1 – грудина (з видаленими частинами ребер), 2 – діафрагма (з обрізаними латеральними кінцями), 3 – медіастенальна плевра, 4 – серце, вкрите осердям.

Епікард, як внутрішній листок осердя, представлений зовнішньою оболонкою серця, яка в краніальній частині з'єднана з фіброзним осердям.

На макропрепаратах видно, що фіброзне осердя щура являє собою вологу, блискучу і дуже тонку плівку, що є слабкоеластичною і при мінімальній напрузі пошкоджується та згортається, утворюючи щільно скручений джгут. Вона проявляє адгезію до гладких поверхонь (метал, скло), однак когезивна до такої поверхні, як пенопласт (рис. 2). На рисунку 2 добре видно, як при натягненні плівковий препарат починає скручуватись у верхній його частині. При макроскопії фіброзне осердя за своєю структурою подібне до парієтальної плеври грудної порожнини [15]. Кровоносні судини фіброзного осердя не візуалізуються при макроскопії, як і компоненти лімфоїдної системи.

При заборі епікарду у досліджуваних тварин було виявлено, що серце повернене вентрально до грудини лівим шлуночком. Верхівка серця також направлена вентрально до грудини, це обумовлено фізіологічним положенням тіла щура.

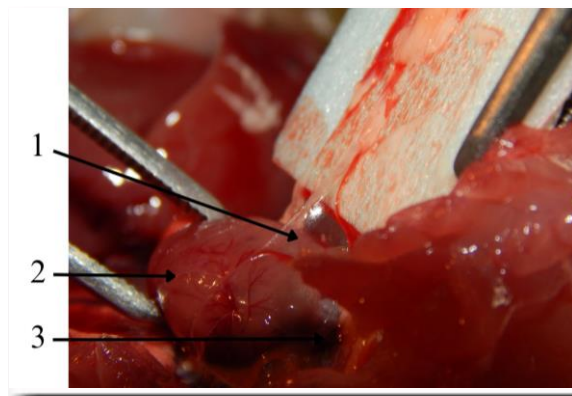


Рис. 2. Макроскопія забору фіброзного осердя у лабораторного щура. 1 – фіброзне осердя, 2 – серце, 3 – аорта.

Підсумок

Розроблено алгоритм забору плівкових препаратів осердя, що дозволяє взяття фіброзного осердя не у комплексі органів, а безпосередньо окремо. Це дає можливість для більш детальних гістологічних досліджень фіброзного осердя.

Анатомо-топографічними особливостями осердя у щурів є наявність лише однієї нижньої грудинно-осердної зв'язки, краніальна частина органа починається від внутрішньогрудної фасції з дорсальної сторони грудної порожнини, а також відсутнє зрощення осердя з діафрагмою і парієтальною плеврою грудної порожнини.

Результати, отримані у цьому дослідженні, можуть кардинально вплинути на перебіг експериментального наукового дослідження, пов'язаного з осердям щурів. Отже, при розробці наукових експериментальних моделей з використанням лабораторних тварин можна враховувати результати нових досліджень.

Перспективи подальших розробок пов'язані з гістологічним дослідженням препаратів на предмет лімфоїдного компоненту в середостінній і осердній порожнинах (якісного та кількісного складу).

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. Treuting PM, author; Dintzis S, Montine KS, editors. Comparative anatomy and histology: a mouse, rat, and human atlas. 2nd Edition. Cambridge: Elsevier Inc. Academic Press; 2018. 570 p.
2. Gushchin YaA. [Comparative anatomy of human and experimental animals hearts]. Laboratory animals for scientific research. 2021;1:56-67. Russian
3. Starck JM, Wyneken J. Comparative and

- functional anatomy of the ectothermic sauropsid heart. Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice. 2022;25(2):337-366.
4. Smith AJ, Clutton RE, Lilley E, Hansen KEA, Brattelid T. Prepare: guidelines for planning animal research and testing. Laboratory animals. 2018;52(2):135-141.
5. Percie du Sert N, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, Browne WJ, Clark A, Cuthill

- IC, Dirnagl U, Emerson M, Garner P, Holgate ST, Howells DV, Hurst V, Karp NA, Lazic SE, Lidster K, MacCallum CJ, Macleod M, Pearl EJ, Petersen OH, Rawle F, Reynolds P, Rooney K, Sena ES, Silberberg SD, Steckler T, Würbel H. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the arrive guidelines 2.0. *PLOS biology*. 2020;18(7):3000411.
6. Pykalyuk VS, Osmanov AY, authors. Philo-, ontogenes organiv i system lyudyny [Phylo-, ontogenesis of human organs and systems]. Simpheropol: Dolya; 2011. 312 p. Ukrainian.
7. Jobsis PD, Ashikaga H, Wen H, Rothstein EC, Horvath KA, McVeigh ER, Balaban RS. The visceral pericardium: macromolecular structure and contribution to passive mechanical properties of the left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(6):3379-87.
8. Frank H, Netter MD, authors. Atlas of human anatomy. 7th edition. Cambridge: Elsevier Inc. Academic Press; 2019. 791 p.
9. Thacker PG. Magnetic resonance imaging of the pediatric mediastinum: updates, tips and tricks. *Pediatr Radiology*. 2022;52(2):323-333.
10. Fujiwara H, Kanamori J, Nakajima Y, Kawano T, Miura A, Fujita T, Akita K, Daiko H. An anatomical hypothesis: a “concentric-structured model” for the theoretical understanding of the surgical anatomy in the upper mediastinum required for esophagectomy with radical mediastinal lymph node dissection. *Diseases of the Esophagus*. 2018;32(8):1-9.
11. Occhipinti M, Heidinger BH, Franquet E, Eisenberg RL, Bankier AA. Imaging the posterior mediastinum: a multimodality approach. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2015;21:293–306.
12. Hmara TV, Pakholcuk IO, Halychanska OM, Ryznychuk MO. [Ultrasound diagnosis as a method of intravital visualization in perinatal anatomy]. In: [Morphological research - challenges of modernity: a collection of theses of reports of a scientific and practical conference; 2015 April 23-24; Sumy, Ukraine]. Sumy State University; 2015. p. 7-9. Ukrainian.
13. Cheirsilp R, Bascom R, Allen TV, Higgins WE. Thoracic cavity definition for 3D PET/CT analysis and visualization. *Computers in Biology and Medicine*. 2015;62:222-238.
14. Verba E. [Methodology for calculating morphometric parameters of the population of laboratory rats of the vivarium of the Faculty of Biology of ZNU]. In: [X regional scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists "Actual problems and prospects for the development of natural, medical and pharmaceutical sciences"; 2022 December 3; Zaporizhzhia, Ukraine]. Zaporizhzhia National University; 2022. p. 47-48. Ukrainian.
15. Verba E. [Characteristics of pleura sampling from rats]. In: ["Tissue reactions in the norm, experiment and clinic" All-Ukrainian scientific and practical conference with international participation dedicated to the memory of professor Yu. B. Chaikovsky; 2023 June 8-9; Kyiv, Ukraine]. Bogomolets National Medical University; 2023. p. 79. Ukrainian.

Верба Є.І., Куш О.Г. Методика забору плівкових препаратів осердя у щурів. Особливості анатомії та топографії осердя щурів.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Анатомія усіх видів ссавців подібна, проте є важливі відмінності, які ще не були достатньо досліджені. На етапі ембріогенезу утворюються дві порожнини з первинного целому – грудна і перитонеальна. У грудній порожнині спочатку формується середостіння і наступним етапом відбувається органогенез, тож осердя являє собою структуру, подібну до первинного целому. Незважаючи на досягнення у вивченні анатомії осердя людини, осердя лабораторних тварин не було приділено достатньої уваги, що і спонукало до проведення дослідження. **Мета.** Метою цієї роботи є удосконалення методології забору плівкових препаратів осердя у щурів для подальших гістологічних досліджень, формування алгоритму і детальний опис проведення. Виявлення і вивчення анатомічних і топографічних особливостей осердя щурів. **Методи.** Дослідження було проведено на 5 статевозрілих самцях лабораторних щурів виварію біологічного факультету ЗНУ. Покращена методологія забору плівкових препаратів і описана у вигляді алгоритму. Вона дозволяє виокремити безпосередньо плівкову частину осердя для досліджень, а не у комплексі органів. **Результати.** При проведенні дослідження було виявлено анатомо-топографічні особливості осердя у щурів, зокрема його топографічне розташування у частині середнього середостіння, відсутність зрощення з іншими плевральними органами і наявність єдиної грудинно-осердної зв'язки. **Підсумок.** Отримані дані дослідження можуть кардинально вплинути на перебіг експериментального наукового дослідження, пов'язаного з осердям. При розробці наукових експериментальних моделей з використанням лабораторних тварин можна враховувати результати нових досліджень. **Ключові слова:** осердя, щури, морфологія, експеримент, плівкові препарати.

Hanna Zviahina
Olena Pototska
Olena Kirsanova
Lyudmyla Makyeveva

Zaporizhzhia State Medical and
Pharmaceutical University
Zaporizhzhia, Ukraine

Надійшла: 08.09.2023

Прийнята: 25.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.155-159>

УДК: 37-042.4:004

OPTIMIZATION OF EDUCATIONAL ACTIVITIES OF THE DEPARTMENTS OF MORPHOLOGICAL PROFILE OF THE ZAPORIZHZHIA STATE MEDICAL AND PHARMACY UNIVERSITY

Zviahina H.O. , Pototska O.I. , Kirsanova O.V. , Makyeveva L.V.  Optimization of educational activities of departments of morphological profile of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The process of optimizing educational activities as a phenomenon that allows to achieve maximum results with minimal time expenditure is a widely used phenomenon in various fields of science. It has been used in pedagogy since the last century. But forms and methods of optimization constantly need improvement and selection depending on the specific learning situation. **Objective.** Departments of morphological profile working with students of the 1st-2nd year of medical universities during the martial law have developed their optimal teaching methods. It was their activity that formed the basis of our research. **Methods.** Among the methods used by us in the article, there are theoretical ones - the descent from the abstract to the concrete, complex ones - practical direction - analysis, synthesis, induction; among special - component analysis. **Results.** Application of the principle of optimality allows balancing all elements of the educational process. Such work has several main stages, such as: assessment of the state of the existing educational process; selection of the goal and tasks of optimization; selection of forms and methods of conducting lectures, practical classes, current and intermediate control, making corrections according to the goal. And, of course, evaluating the results from the point of view of the optimality of the time used and the efforts made. Therefore, organizational forms of work in the learning process can be adjusted. The methodical and educational materials used must correspond to the training program, be informative, logical and consistent. Only such materials will successfully complement the technical means of ensuring the educational process. Modern technologies, such as the Anatomage anatomical table, 3D Ogranon Anatomy VR, virtual laboratory simulator "Labster" play a major role in optimizing the learning process. **Conclusion.** Optimization of educational activities at departments of morphological profile of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University is carried out systematically and continuously. Distance learning, which was implemented during the martial law, forced to review the forms and methods of optimization that were used in the learning process. Therefore, the improvement of the existing and the development of new methods of optimizing the educational process at the departments of morphological profile will constantly change according to the circumstances.

Key words: optimization, optimality principle, morphological profile, optimality criteria.

Citation:

Zviahina HO, Pototska OI, Kirsanova OV, Makyeveva LV. Optimization of educational activities of departments of morphological profile of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. Morphologia. 2023;17(3):155-9.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.155-159>

 Zviahina H.O. 0000-0002-9778-6833;  Pototska O.I. 0000-0002-7635-5129;
 Kirsanova O.V. 0000-0001-5337-2439;  Makyeveva L.V. 0000-0002-3188-2638
✉ a_zvjagina@ukr.net
© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Background

The problem of optimizing education at all levels and its application in the educational process of Ukrainian universities will never lose its relevance, especially in specific conditions. The coronavirus pandemic and the declaration of martial law became such challenges for Ukrainian education, which

forced to review the methods and forms of education, applying the principle of optimization.

According to scientists, optimization (from the Latin optimum - the best) is the process of choosing the best options from many possible ones [1].

Its task is to find the correspondence of the pedagogical system to the goals for which it was

created. This is the selection of all possible options for building, implementing and organizing educational activities to achieve the goal of learning by comparing possible options and evaluating available alternatives [2].

Disciplines such as histology, cytology, embryology and human anatomy, which are studied in the 1st-2nd year of a medical university, traditionally belong to the morphological profile, as they are related to knowledge of the structure, development, and functions of the organs and systems of the human body on a macro- and microscopic level levels. Traditional methods of checking what has been learned are oral, written survey and test control.

However, the change in learning conditions requires the optimization of educational activities of departments of morphological profile with the aim of "achieving the maximum possible results with the minimum required expenditure of time and effort" [1]. Therefore, **the objective** of our research is to consider the forms and methods of optimizing education in a medical university using *the example* of the educational activity of the departments of the morphological profile.

The aim of the article substantiates the *task* of the research: consideration of ways to optimize the educational process at the departments of morphological profile at the Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University during the martial law.

The **methods** chosen by us for research were both *theoretical* - going from the abstract to the concrete, and *complex* - practical direction - analysis, synthesis, induction; among *special* ones, we use the method of component analysis.

Results and discussion

Yu. Babansky proposed to introduce the principle of optimality into pedagogy, which requires the process to reach the best level of functioning for the given situation. The principle of optimality demands reasonableness, rationality, and a sense of proportion in the application of all elements of the educational process [2].

Since each topic of class has its own learning goal, task, features of the content of the educational material, the teacher's task is to select the necessary optimal method. At the same time, at each stage of the class, the method of student motivation and the necessary teaching tools are selected.

An important step in optimizing training is the choice of organizational forms that will help to achieve the goal as soon as possible. At the same time, attention is paid to the difficulties that may arise for students in the process of studying the topic. If necessary, forms and methods should be adjusted.

The last, already final stage is the analysis of the results of studying the discipline using the criterion of optimality.

A distinction is made between the theoretical

and practical levels of the optimization process, where the first is the calculation, and comparison of proposed forms and methods, and the second is the reorganization of the entire pedagogical system in order to fulfill the tasks in specific conditions.

Among the researchers of the first level of optimization, we can name Yu. Babanskyi, V. Besspal'ko, A. Makarenko, I. Ogorodnikov, V. Sukhomlynskyi, M. Skatkin, N. Talizina, H. Shchukin and many other scientists, who were engaged in substantiating the theoretical foundations of the process.

The practical application of optimization due to the use of the latest technologies in the pedagogical process was considered by V. Besspal'ko, P. Husak [3], A. Nisimchuk [4], O. Pehota, I. Pidlasy [5], S. Sysoeva, I. Smoliuk, I. Yakymanska, and others; principles, methods, forms, means, types in education: L. Vygotskyi, I. Zimnia, I. Lerner, S. Rubinstein, and others.

The methodological basis of the optimization of the pedagogical system is a holistic and systematic approach to the consideration of all components, taking into account all rules and laws, as well as the use of the latest technologies.

The solution of optimization problems begins with the selection of criteria. In pedagogy, they are always complex, since it is impossible to separate the causes and consequences of the processes that simultaneously exist in the pedagogical system. Optimality criteria are signs (indicators) on the basis of which evaluation of possible options (alternatives) of process development is carried out, their comparison and selection of the best among them [2].

The learning process is considered optimal if it simultaneously meets the following criteria: a) the content, structure and logic of the functioning of the process ensures an effective and high-quality solution to learning, and development tasks in accordance with the requirements of state standards; b) the achievement of the set goals is ensured without exceeding the maximum time expenditure.

At the same time, it is important to observe the following indicators: achieving maximum results under the condition of observing the established time standards, taking into account classroom and extra-curricular work.

Summarizing the opinions of scientists regarding the necessary pedagogical actions to optimize the educational process, we highlight the following: integration and specification of tasks; generalization (selection of the main); interdisciplinary coordination; selection of options based on their comparative evaluation; differentiation and individualization of the educational process; creating the necessary conditions; monitoring; operational regulation and adjustment of the process; evaluation of its results according to established criteria [6].

Work on optimizing the learning process takes place in several stages: assessment of the state of activity and principles of functioning of the educa-

tional process; formulation of the purpose and tasks of the work; selection of appropriate forms and methods of work and control; determining the sequence of their use, taking into account the working time, making corrections to the developed forms of activity; analysis of training effectiveness using the necessary criteria.

Of course, the methodical and educational materials used in the training process must meet all the requirements for this type of publications, namely, correspond to the curriculum, be informative, logical and consistent. Only such materials will successfully complement the technical means of ensuring the educational process and provide an opportunity to acquire the necessary knowledge, skills and abilities, all that form various types of competence, both general and professional.

During the coronavirus pandemic, and later, after the declaration of martial law, a system of distance or mixed education was introduced in Ukraine.

By definition, distance learning is a form of learning using computer and telecommunication technologies that provide interactive interaction between teachers and students at different stages of learning, and independent work with information network materials [7].

It is hard not to agree that such an education has many advantages, which have long been appreciated in many countries. Among them: *flexibility; topicality; convenience; modularity; economic efficiency; the possibility of simultaneous use of a large amount of educational information* by any number of students; *interactivity; greater opportunities to control the quality of education; absence of geographical boundaries* for obtaining an education.

However, in addition to the obvious advantages of distance learning, disadvantages were also identified, such as: - lack of direct contact between the teacher and the student; - the need for internal motivation for learning; - the problem of student identity identification; - insufficient level of mastery of modern distance learning platforms; - lack of social interaction, therefore learning becomes more individual [8].

Distance education is most common in the USA, Canada, Great Britain, and Germany. In the countries with the largest population (China and India), there are mega-universities with about 100,000 students.

According to J. Daniel, who is a specialist in the field of distance education, mega-universities are the best for the global education system. Such universities actively use distance educational technologies, are characterized by openness and accessibility of education, and high quality of education.

Mega universities have branches in different countries of the world - Great Britain, Germany, Belgium, France, Switzerland, Italy, the USA, etc. In order to improve the quality of educational services, universities join national and international consortia.

According to the analytical company Ambient Insight, the largest development of the distance education market belongs to India (55%), China (50%), Malaysia (40%) [9].

As shown by the coronavirus pandemic and confirmed by education in Ukraine during martial law, the life and health of both sides of the educational process must be brought to the fore in the educational process. Despite everything, the quality of education should not decrease.

After the declaration of martial law, medical universities in Ukraine chose a distance or mixed form of education, depending on the location. So, located not far from the combat zone, we were forced to switch to a purely remote one. Despite the full readiness for this form of work, having experience teaching during the lockdown, the new circumstances made it necessary to once again review the methods and forms of work, and optimize them.

The reason for choosing a combination of synchronous and asynchronous form was the location of both students and teachers of the Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University in the spring of 2022.

This same year, our university finally chose permanently a platform for learning – MS Teams, which has a number of advantages over others, and allows you to fully conduct classes with full visualization and involvement in addition to the main and additional programs.

In particular, in histology, cytology and embryology classes in offline mode, special attention was paid to working with micropreparations, students of the specialty "Medical diagnosis and treatment technologies" had the opportunity to prepare them.

During online classes, such work turned into looking through of color photos and atlases of slides, it became possible to work simultaneously with several groups, where students ask each other questions in blitz mode. This form of conducting the class helps to more actively involve all present students, to transfer the teacher's role from a managerial one to a controlling one, using the principle of optimality.

Students are particularly interested in preparing reports with presentations on one of the proposed topics followed by asking questions from fellow students and a general discussion. An example of such topics is: "Characteristics of pathological and physiological forms of erythrocytes". Undoubtedly, studying medicine for even 1-2-year students is impossible in isolation from social events taking place in the country, so topics such as "Regeneration of bone and muscle tissue in case of shrapnel injuries" are also present.

Modern technologies, such as the Anatomage anatomical table, which allows you to study the structure of the human body in 3D format, play a major role in optimizing the learning process. It is a state-of-the-art anatomical imaging system in medi-

cal education because it combines hardware and software, that is developed based on clinically accurate cases of real patient examinations. It also provides an opportunity to broadcast images on a large screen.

The latest 3D Ogranon Anatomy VR technology, which uses full virtual reality systems, in particular, a virtual ultrasound sensor, came to the aid of the anatomy department teachers. This technology is an interactive anatomical atlas, that contains 15 systems of the human body, and is enhanced by a human movement module with animation of joints and bones.

Virtual laboratory simulator "Labster" as a platform of an interactive educational environment also allows you to practice laboratory skills and visualize the theory, and certainly contributes to the optimization of the educational process. The platform contains more than 300 simulation scenarios from various educational disciplines of the medical and biological cycle, and 50 educational videos. Thanks to their combination, the teacher can create a small course-scenario from several simulations, containing theoretical information, a video instruction on execution, an algorithm of actions, that the student must perform in the virtual 3D laboratory to successfully complete the task, and several test questions to check his mastery of the simulation topic

Since 2018, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University has operated an interdepartmental training center, which is partially used by departments of the morphological profile, but which will be useful for training in the disciplines of other profiles and senior courses. It houses several units, among them: obstetrics and gynecology; pediatrics and neonatology; resuscitation; hospital; functional diagnostics with the virtual patient simulator Body Interact; disaster medicine with a 3D simulation room of a natural disaster, disaster or war.

During the wartime, the center provided ample opportunities for training various categories of specialists, from teachers to police officers, to practice the skills of triaging victims, and determining the

priority of providing medical assistance.

Conclusion

Therefore, the methodological basis of optimization in general is a systemic approach, which is based on the general theory of management of complex dynamic systems. Applying this concept in the educational process, we consider all components of education in the unity of their natural relationships.

Criteria indicating the correct application of the optimization principle can be considered: the effectiveness of the learning process; quality (as a match between results and tasks, as well as between results and the capabilities of each student); optimal ratio of time expenditure, and efforts of the subjects of the educational process.

Optimization of educational activities at departments of morphological profile of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University is a systematic, and constantly implemented phenomenon. Forced online training, which took place under unfavorable circumstances for medical education, forced to carefully consider the forms and methods of optimization, that were used in the training process.

The modern high-tech equipment, that is available at our university contributes to the optimal results of the study of morphological disciplines such as histology, cytology and embryology, and human anatomy, and topographical anatomy.

Prospects for further development

The optimization process cannot be considered a finite phenomenon, as it is associated with many variable factors. Therefore, we see the improvement of the existing, and the development of methods of optimizing the educational process in medical universities in the departments of the morphological profile, which are appropriate to the learning circumstances, as a perspective for further research.

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.

References

1. Vishnevsky OI, author. Teoretychni osnovy suchasnoyi ukrayins'koyi pedahohiky [Theoretical foundations of today's ukrainian teachers]. Kiev: Znannya; 2008. 568 p. Ukrainian.
2. Fitsula MM, author. Pedahohika [Pedagogy]. Kiev: Academia; 2002. 528 p. Ukrainian.
3. Husak LP, Radzikhovska LM. [Application of computerized learning systems in teaching mathematical disciplines to students of economic specialties]. Scientific Bulletin of Uzhhorod University. Series: Pedagogy. Social work. 2022;1:69-72. Ukrainian.
4. Nisimchuk AS, author. Pedahohika [Pedagogy]. Kiev: Atika; 2007. 344 p. Ukrainian.
5. Pidlasyi I.P, author. Praktychna pedahohika abo try tekhnolohii. interaktyvnyi pidruchnyk dlia pedahohiv rynkovoï systemy osvity [Practical pedagogy or three technologies. Interactive textbook for teachers of the market education system]. Kiev: Slovo; 2004. 616 p. Ukrainian.
6. Kovalchuk ZY. [Criteria for optimizing learning in a higher educational institution]. Scientific notes of the National University «Ostroh Academy». Psychology and pedagogy. 2013;23:112-121. Ukrainian.
7. Myronov UB, Myronova MI. [Advantages

and disadvantages of distance learning] [Internet]. [cited 2023 Aug 29]; Available from: <https://kerivnyk.info/perevahy-ta-nedoliky-dystantsijnohonavchannya>.

8. Baryshnikova VV, Avlasenko-Kanarovych OO. [Osnovni perevahy ta nedoliky dystantsiinoi osvity]. In: [Materialy I Vseukr. nauk.-prakt. konf. «Dystantsiina osvita Ukraini: innovatsiini, nor-

matyvno-pravovi, pedahohichni aspekty»]; 2020 June 16; Ukraine]. NAU; 2020. p. 13-15. Ukrainian.

9. Adkins S. Worldwide Learning Market Executive Overview 2010-2015 [Internet]. 2011 Sept [cited 2023 Aug 29]; Available from: <http://www.ambientinsight.com/Resources/Documents/Ambient-Insight-2010-2015-Worldwide-eLearning-Market-Executive-Overview.pdf>.

Звягіна Г.О., Потоцька О.І., Кірсанова О.В., Макєєва Л.В. Оптимізація навчальної діяльності кафедр морфологічного профілю Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Процес оптимізації навчальної діяльності як явище, що дає можливість досягати максимальних результатів при мінімальних витратах часу є широко застосовуваним явищем у різних галузях наук. Саме у педагогіці він застосовується ще з минулого століття. Але форми і методи оптимізації постійно потребують удосконалення і відбору залежно від конкретної ситуації навчання. **Мета.** Кафедри морфологічного профілю, що працюють зі студентами 1-2 курсу медичних університетів під час військового стану виробили свої оптимальні методи навчання. Саме їх діяльність лягла в основу нашого дослідження. **Методи.** Серед використаних нами у статті методів присутні як теоретичні – сходження від абстрактного до конкретного, комплексні – практичного спрямування – аналізу, синтезу, індукції; серед спеціальних – компонентного аналізу. **Результати.** Застосування принципу оптимальності дозволяє збалансовувати усі елементи навчального процесу. Така робота має декілька основних етапів, таких як: оцінювання стану існуючого освітнього процесу; виділення мети та завдань оптимізації; вибір форм і методів проведення лекційних, практичних занять, поточного та проміжного контролю, внесення коректив відповідно до мети. І, звісно, оцінювання результатів з точки зору оптимальності використаного часу і докладених зусиль. Тож організаційні форми роботи в процесі навчання можуть бути скориговані. Використані методичні та навчальні матеріали мають відповідати програмі навчання, бути інформативними, логічними та послідовними. Лише такі матеріали вдало доповнять технічні засоби забезпечення навчального процесу. Велику роль в оптимізації процесу навчання відіграють сучасні технології, такі як анатомічний стіл Anatomage, 3D Ogranon Anatomy VR, симулятор віртуальних лабораторій «Labster». **Підсумок.** Оптимізація навчальної діяльності на кафедрах морфологічного профілю Запорізького державного медико-фармацевтичного університету проводиться системно і постійно. Дистанційне навчання, яке було впроваджене під час військового стану, примусило переглянути форми і методи оптимізації, які були використані в процесі навчання. Тож вдосконалення існуючих та напрацювання нових методів оптимізації навчального процесу на кафедрах морфологічного профілю постійно змінюватиметься відповідно до обставин.

Ключові слова: оптимізація, принцип оптимальності, морфологічний профіль, критерії оптимальності.

О.В. Кузнецова

Дніпровський державний
медичний університет
Дніпро, Україна

Надійшла: 29.08.2023

Прийнята: 17.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.160-162>

УДК 371.315.3+378.147.31+611.01

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОВЕДЕННЯ ЛЕКЦІЙ- НИХ ЗАНЯТЬ З АНАТОМІЇ ЛЮДИНИ В ПЕРІОД ВОЄННОГО СТАНУ

Kuznetsova O.V.   Optimization of lectures on human anatomy during martial law.
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Lectures occupy a significant place in the educational process at all levels of education. Their teaching during the long military conflict in Ukraine and with a decrease in the number of hours in the curricula of higher educational medical institutions requires from the teaching staff certain scientific and pedagogical knowledge and skills, using the maximum creative potential of each lecturer. Lectures on the discipline "Human anatomy" are basic in the system of training specialists of medical institutions of all countries in the world and aimed at the ability of students to perform a comprehensive analysis of the structure of the human body, the formation of clinical thinking abilities as a basis for subsequent courses. Higher educational medical institutions have already learned how to satisfactorily solve the organizational measures of online teaching of lectures and the presence of students in distance learning, but at the same time the most important remain methodological issues and the issue of the student's active participation in mastering the material of the discipline. The overall effect of the lecture is determined, firstly, by its content, secondly, by the way of organizing joint activities and those means of communication that ensure active and meaningful interaction between the lecturer and the audience. There is a big difference between "dry" teaching of a topic and a teacher's conversation with a student. In the first case, the student loses the knowledge-interest chain and becomes a passive listener, and at the end of such a lecture, he loses the motivation to attend. In my opinion, one of the means of activating listeners during lectures, their mental activity and interest, generalization of previously studied and new material, focusing attention on the issues to be solved is a lecture-conversation. Any conversation provokes thinking, analysis, the ability to correctly formulate one's opinion, opens up the student's potential and understanding and knowledge of the topic. The questions asked during the lecture encourage the search for the correct answer, activate the student's work, serve as an activator for understanding and support the interest in listening to theoretical material. Such lectures contribute to the students' acquisition of not only theoretical knowledge, but also the development of abstract thinking, the formation of motivation for educational, cognitive and future professional activities.

Key words: medical education, pedagogical methods, teaching of lectures, lecture-conversation.

Citation:

Kuznetsova OV. [Optimization of lectures on human anatomy during martial law]. Morphologia. 2023;17(3):160-2. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.160-162>

 0000-0002-5157-3672

 olgatoubien1410@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Важливою складовою національної безпеки країни під час тривалого воєнного конфлікту, в якому опинилась Україна, є можливість проведення безпечного, кваліфікованого навчання з виконанням усіх поставлених цілей якісної освіти та підготовки майбутніх спеціалістів.

Дисципліна «Анатомія людини» є базовою у системі підготовки фахівців медичних закладів усіх країн світу. Всебічні знання з анатомії людини лежать в основі розуміння основних засад практичної медицини, створюють підґрунтя для подальшого опанування клінічних дисциплін [3]. Будь-які вдосконалення системи фундаментальних анатомічних знань повинні бути направлені

на здатність студентів здійснювати комплексний аналіз будови організму людини, формування клінічних здібностей мислення як основи для наступних курсів [2].

Лекції посідають суттєве місце у навчальному процесі на всіх рівнях освіти, не тільки у вищих учбових медичних закладах. Метою лекції є сприяння обміну знаннями, досвідом відповідності сучасним дидактичним і виховним цілям, формування інтересу і прагнення до навчання, наближення навчального процесу до умов професійної діяльності. Підготовка до лекцій вимагає від професорсько-викладацького складу певних педагогічних знань та навичок із викори-

станням максимального творчого потенціалу особисто кожного викладача. На жаль, кількість лекцій у навчальних планах вищих учбових медичних закладів різко зменшилась. У зв'язку з цим від педагогів вимагається творче ставлення до них, щоб за максимально короткий час викласти основні засади знань, розуміння, компетенцій з певної теми дисципліни та зрозуміти рівень сприйняття матеріалу студентом. З цією метою використовуються як класичні, так і інноваційні, індивідуальні методичні прийоми та способи активізації класичних лекцій.

Починаючи з колективного карантинного періоду пандемії у світі, пов'язаного з COVID та на теперішній час тривалої війни, в якому опинилась Україна після вторгнення Росії, унеможливилось традиційне аудиторне проведення лекційних занять. Науково-педагогічними колективами почали розроблятися технології дистанційної подачі матеріалу з використанням тих чи інших освітніх форматів он-лайн навчання, які можуть бути застосовні у роботі медичних вузів під час викладання фундаментальних дисциплін [1].

На кафедрі анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету лекційний матеріал подається у форматі он-лайн презентацій, зроблених у програмних пакетах Microsoft Power Point, з коментуванням викладачем кожного представленого слайду. Заняття проводиться у Google Meet конференціях у визначений розкладом час. Кожна лекція обов'язково представлена на сайті кафедри. Враховуючи необхідність перебування в укриттях під час оголошених тривог повітряної небезпеки, відсутності студента, виклад таким чином лекційної теми можна переглянути в свій власний визначений час, навіть кілька разів, зупинившись на важливих моментах, освоюючи новий матеріал з дисципліни чи повторюючи вже прослуханий, готуючись до практичних, семінарських занять або вивчаючи теми самостійних занять.

Таким чином, організаційні заходи викладання лекцій вирішуються задовільно, але при цьому найважливішими залишаються методичні питання та питання активної участі студента у опануванні матеріалу. Загальний ефект лекції визначається, по-перше, її змістом, по-друге, способом організації спільної діяльності й тими засобами спілкування, які забезпечують активну і змістовну взаємодію педагога з аудиторією. Дуже часто на он-лайн лекційному занятті студенти, використовуючи можливість безконтактної присутності «очима» з лектором просто «виснуть» на зв'язку, не вникаючи в розповідь лектора.

Одним з засобів активізації та зацікавленості студентів під час лекційних занять, їх активної участі у опануванні матеріалу з дисци-

пліни є, на мій погляд, лекція-бесіда – «діалог з аудиторією». Вона передбачає безпосередній контакт педагога з аудиторією, що дає змогу зосередити увагу учнів, визначити темп викладу навчального матеріалу з урахуванням рівня підготовленості та освіти аудиторії.

Є велика різниця між «сухим» викладанням теми та бесідою викладача зі студентом. У першому випадку студент втрачає ланцюг знання-зацікавленості і стає пасивним слухачем, а наприкінці такого лекційного заняття втрачає мотивацію присутності. Тому і подальша підготовка стає більш незрозумілою, коли з великого об'єму матеріалу треба вибрати необхідну інформацію і конкретизувати нові знання. Студент вже розгублюється і вчить «все підряд», не розуміючи зв'язку викладеного лекційного матеріалу, практичного та семінарського заняття.

Будь яка бесіда викликає мислення, аналіз, здатність правильно формулювати свою думку, відкриває потенціал студента та розуміння і знання теми. Питання, які ставляться на лекційному занятті, підштовхують до пошуку правильної відповіді, активізують роботу студента, слугують активатором до осмислення та підтримують інтерес слухання теоретичного матеріалу.

Участь учнів у лекції-бесіді можна забезпечити різними прийомами. Поширені в педагогічній практиці, наприклад, *запитання до аудиторії (спантеличення)* [4]. Вони можуть носити інформаційний характер, тобто бути спрямованими не на контроль, а на з'ясування думок і рівнів поінформованості студентів з проблеми, що вивчається, актуалізації знань, необхідних для її розуміння, визначення ступеня готовності до сприйняття матеріалу лекції. При цьому варто включати матеріал попередніх тем, що є базою для засвоєння та розуміння наступного нового матеріалу. Запитання адресуються всій аудиторії. З метою заощадження часу, запитання слід формулювати так, щоб можна було дати однозначну відповідь. З урахуванням змісту відповідей, лектор будує свої подальші дії.

Безумовно, лекція стає проблемною тоді, коли має певні інтелектуальні труднощі, низький рівень підготовленості та пізнавальні можливості студента. Коли рівень підготовленості слухачів досить високий, можна ставити проблемні запитання, спонукати до обмірковування ситуації. В такому випадку добре підходять приклади з життя або клінічної практики, що відповідають тематиці лекції. Студенти, замислюючись над змістом ситуації, виявляють інтерес до теми лекції, позитивно ставляться до матеріалу, який підлягає вивченню, намагаються самостійно або разом з лектором розв'язати проблемну ситуацію.

Підсумок

Грунтуючись на отриманому досвіді слід за-

значити, що лекції діалогового характеру найкраще розкривають основну їх мету:

1) академічного викладення теми з досягненнями науки з питань, що розглядаються; 2) з'ясування невирішених і дискусійних проблем; 3) узагальнення раніше вивченого та нового матеріалу; 4) основних форм засвоєння матеріалу; 5) подання рекомендацій щодо використання основних висновків з теми лекції на практичних заняттях; 6) зосередження уваги студентів на питаннях, які вирішуються; 7) активна участь студента у лекції; 8) активізація розумової діяль-

ності аудиторії; 9) залучення слухачів до творчого пошуку не лише в науковому плані, але і як майбутніх практичних працівників.

Такі лекції сприяють набуттю студентами не тільки теоретичних знань, а й розвиткові абстрактного мислення, формуванню мотивації навчально-пізнавальної та майбутньої професійної діяльності.

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.Kuznetsova O, Nefedova O, Shevchenko I. The introduction of innovative technologies in the remote presentation of the material of practical classes in a medical university. *Modern Science Moderní věda*. 2021;3:115-121.

2.Mota MF, Mata FR, Aversi-Ferreira TA. Constructivist pedagogic method used in the teaching of human anatomy. *Morphologia*. 2010;28(2):369-374.

3.Orsini E, Quaranta M, Adalgisa MG, Mongiorgi S, Cocco L, Billi AM, Manzoli L, Ratti S. Near-Peer Teaching in Human Anatomy from a Tutors' Perspective: An Eighteen-Year-Old Experience at the University of Bologna. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(398):1-17.

4.Yagupov VV, author. [Pedagogy: Education. manual]. Kyiv: Lybid; 2002. 560 p. Ukrainian.

Кузнецова О.В. Оптимізація проведення лекційних занять з анатомії людини в період воєнного стану.

РЕФЕРАТ. Лекції посідають суттєве місце у навчальному процесі на всіх рівнях освіти. Їх викладання під час тривалого воєнного конфлікту в Україні та при зменшенні кількості годин у навчальних планах вищих учбових медичних закладів вимагають від професорсько-викладацького складу певних науково-педагогічних знань та навичок із використанням максимального творчого потенціалу особисто кожного лектора. Лекції з дисципліни «Анатомія людини» є базовими у системі підготовки фахівців медичних закладів усіх країн світу та направлені на здатність студентів здійснювати комплексний аналіз будови організму людини, формування клінічних здібностей мислення як основи для наступних курсів. Вищі учбові медичні заклади вже навчилися задовільно вирішувати організаційні заходи он-лайн викладання лекцій та присутності студентів при дистанційному навчанні, але при цьому найважливішими залишаються методичні питання та питання активної участі студента у опануванні матеріалу з дисципліни. Загальний ефект лекції визначається, по-перше, її змістом, по-друге, способом організації спільної діяльності й тими засобами спілкування, які забезпечують активну і змістовну взаємодію лектора з аудиторією. Є велика різниця між «сухим» викладанням теми та бесідою викладача зі студентом. У першому випадку студент втрачає ланцюг знання-зацікавленість і стає пасивним слухачем, а наприкінці такого лекційного викладання втрачає мотивацію присутності. Одним з засобів активізації слухачів під час лекційних занять, їх розумової діяльності та зацікавленості, узагальнення раніше вивченого та нового матеріалу, зосередження уваги на питаннях, які вирішуються, на мій погляд, є лекція-бесіда. Будь яка бесіда викликає мислення, аналіз, здатність правильно формулювати свою думку, відкриває потенціал студента та розуміння і знання теми. Питання, які ставляться на лекційному занятті, підштовхують до пошуку правильної відповіді, активізують роботу студента, слугують активатором до осмислення та підтримують інтерес слухання теоретичного матеріалу. Такі лекції сприяють набуттю студентами не тільки теоретичних знань, а й розвиткові абстрактного мислення, формуванню мотивації навчально-пізнавальної та майбутньої професійної діяльності.

Ключові слова: медична освіта, педагогічні методики, викладання лекцій, лекція-бесіда.

А.П. Пайдаркіна
О.Г. Куш

Запорізький національний
університет
Запоріжжя, Україна

Надійшла: 12.09.2023

Прийнята: 03.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.163-167>

УДК: 57.085:[599.323.452:591.438]

ДОСЛІДЖЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ОЧЕРЕВИНИ БІЛИХ ЩУРІВ Й МЕТОДИКА ЇЇ ЗАБОРУ

Paydarkina A.P. , Kushch O.G. Study of the morphological features of the peritoneum of white rats and the method of its extraction.

Zaporizhzhia National University, Zaporizhzhia, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Objective data on topographic pictures of internal organs and their structures are important for the development of effective manipulations of surgical interventions. Despite significant achievements in the field of surgery, anesthesiology and resuscitation and the introduction of the latest technologies into medical practice, the results of treatment of patients with acute diseases of the abdominal cavity remain unsatisfactory. **Objective.** To study the morphological features of the components of the peritoneum, their topography and features of the absorption of film material in normal white rats for further histological studies. **Methods.** The morphological study of the mesentery of the small intestine included a macroscopic, histological and morphometric study. The area of the mesentery of the small and large intestines was calculated by the planimetric method. Film samples of the mesentery of the small and large intestines, as well as the large cap, were taken from the studied group of rats and carefully transferred to the prepared, disinfected surface of thin foam. Staining was carried out with hematoxylin and eosin by a generally accepted method. The finished painted samples were immersed in a gelatin-glycerol medium with the addition of carbolic acid as a preservative and studied at different magnifications of the microscope. **Results.** The parietal peritoneum is one of the leaves of the abdominal wall and is a very thin and transparent membrane, through which small capillaries and a thin layer of adipose tissue localized in separate areas of the peritoneal space are clearly visible. Macroscopic examination allows us to characterize it as a set of dense folds of the peritoneum covering the loops of the small and large intestines, separating them from the back wall of the abdominal cavity, and containing blood vessels. The mesentery is a continuous organ with a characteristic fan-like conformation. A mesentery of the small and large intestine can be characterized as a thin, elastic, smooth, almost transparent, moist and shiny formation of the peritoneum of uniform density, in which blood vessels are located closer to the hollow structure of the small and large intestine. Between the two visceral leaves of the peritoneum of the big cap are localized accumulations of adipose tissue, a large number of blood and lymphatic vessels and nerve fibers. **Conclusion.** The macroscopic and microscopic structure of the peritoneum and its derivatives were studied, and the topography of the peritoneum leaves was comprehensively considered. A method of taking biological material was developed, based on the peculiarities of individual film structures of the abdominal cavity, and means of taking film material for further morphological studies were proposed.

Key words: peritoneum, film preparations, lymphocytes, abdominal cavity, intestinal mesentery, greater omentum.

Citation:

Paydarkina AP, Kushch OG. [Study of the morphological features of the peritoneum of white rats and the method of its extraction]. Morphologia. 2023;17(3):163-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.163-167>

 Paydarkina A.P. 0009-0001-4436-1532

✉ nastasia.p.nikolskaya97@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Розуміння будови організму, його морфологічних і функціональних особливостей дає змогу усвідомити закономірності життєдіяльності і патологічні процеси різних органів, тканин і всього організму. Об'єктивні дані про топографічні картини внутрішніх органів і їх структур важливі для розробки ефективних маніпуляцій хірургічних втручань [1].

Незважаючи на вагомі досягнення в галузі хірургії, анестезіології та реаніматології та впровадження в медичну практику новітніх технологій, результати лікування хворих на гострі захворювання органів черевної порожнини залишаються незадовільними через високу летальність від наступних станів: деструктивний холецистит – 35%, непрохідність – 20%, панкреонекроз – 15-47%, генералізований перитоніт – 40%. Гострі

захворювання органів черевної порожнини часто супроводжуються розвитком серйозних ускладнень, у тому числі поліорганної недостатності, яка є одною з основних причин летальних наслідків у 95-97% випадків [2].

Сьогодні значно зросла роль прикладної морфології у розумінні причин і механізмів виникнення варіантів будови внутрішніх органів. Актуальність даної роботи пояснюється необхідністю комплексного дослідження топографічних і анатомічних особливостей черевної порожнини та її похідних, що має важливе значення для розробки нових більш раціональних методів хірургічної корекції [3].

Очеревина має велике біологічне значення і залишається недостатньо вивченим органом. Існують істотні розбіжності її гістологічних особливостей, морфології щодо наявності в її структурах лімфатичних вузликів, топографії «молочних плям» [4]. Дискусійним також залишається питання чи відноситься великий чепець людини до периферійних органів імунної системи [5]. Тому із вивченням аспектів структурної організації очеревини і її складових як імунокомпетентного органу, тісно пов'язано вирішення і практичної задачі – пошуку і виділення із нього факторів, які регулюють імунні реакції в організмі [6].

Цікавість багатьох дослідників до анатомо-фізіологічних властивостей очеревини та її похідних не є випадковою. Активна участь у захисних реакціях черевної порожнини з одного боку, вирішальна роль у розвитку тривалого запалення та спайкоутворення після запалення – з іншого, обґрунтовують постійну підвищену увагу багатьох морфологів, клініцистів тощо [7].

Базуючись на даних літератури про те, що у всіх ссавців, включаючи і людину, очеревина з її похідними є унікальним утворенням, було поставлено першочергове завдання всебічно вивчити їх макроскопічну і мікроскопічну будову, а також дослідити топографію листків очеревини, запропонувати засоби забору плівкового матеріалу для морфологічних досліджень.

Мета дослідження

Дослідити морфологічні особливості компонентів очеревини, їх топографію та особливості забору плівкового матеріалу у білих щурів в нормі для подальших гістологічних досліджень.

Матеріали та методи

Матеріалом дослідження слугували 5 дорослих статевозрілих 4,0-5,0-місячних самців білих щурів масою 270-310 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію кафедри фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини біологічного факультету Запорізького національного університету. Перед початком препарування черевної порожнини тварин присипляли наркозом з використанням хлороформу.

Оскільки очеревина представлена парієтальним, вісцеральним листками, брижами внутрішніх органів, великим і малим чепцем, матеріал з черевної порожнини забирали різними способами.

Морфологічне дослідження брижі тонкого кишечника включало в себе макроскопічне, гістологічне і морфометричне дослідження.

При макроскопічному дослідженні визначали форму брижі кишечника, його довжину, ширину і площу. Лінійні розміри органу визначали лінійкою з точністю до 1 мм. Площу брижі тонкого і товстого кишечника обчислювали планиметричним способом, помістивши її на планиметричну сітку на рівній поверхні, розкреслену горизонтальними і вертикальними лініями з періодом 1 см, у природньому положенні. Далі вівся підрахунок клітин сітки: заповнені клітини, які повністю заповнені брижею, приймали за 1 см². Клітини, що перетинають межу досліджуваного об'єкту незалежно від того, де клітини пересікаються, вважали рівними 0,5 см². Обчислену площу брижі кишечника вважали рівною сумі площ заповнених повністю і заповнених частково клітин планиметричної сітки.

Існуючі методи забору плівкового матеріалу і отримання плівкових препаратів на сьогоднішній момент вимагають доопрацювання і удосконалення. У досліджуваній групі щурів забирали плівкові зразки брижі тонкого і товстого кишечника, а також великий чепець і обережно переносилися на підготовлену продезінфіковану поверхню тонкого пінопласту розмірами 1×1 задля запобігання скручування специфічної тонкої структури плівкового матеріалу.

Фіксація плівкових препаратів відбувалася в 10% нейтральному формаліні 24 години. Промивали зібраний матеріал в проточній воді протягом 2 годин. Фарбування проводилося гематоксиліном і еозином загальноприйнятим методом. Готові пофарбовані зразки занурювали в желатин-гліцерин середовище із додаванням карболової кислоти як консерванту і вивчали на різних збільшеннях мікроскопа.

Дослідження було проведено відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментах (Страсбург, 1986), Директива Європейської Ради 86/609/ЄЕС (1986), Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001).

Результати та їх обговорення

Результати досліджень дозволяють охарактеризувати очеревину (лат. peritoneum) як тонку напівпрозору оболонку, що покриває стінки черевної порожнини (парієтальна) і поверхню внутрішніх органів (вісцеральна) [8]. Між цими двома шарами локалізований простір черевної

порожнини, повністю замкнутий і заповнений лише невеликою кількістю (близько 50 мл) серозної рідини, яка діє як мастило та забезпечує ковзання двох листів черевної порожнини без надмірного тертя [9].

Для дослідження парієтального листка очеревини (лат. *peritoneum parietale*) вирізали шматочок передньої очеревинної стінки поблизу білої лінії розміром 1×1 (Рис. 1).

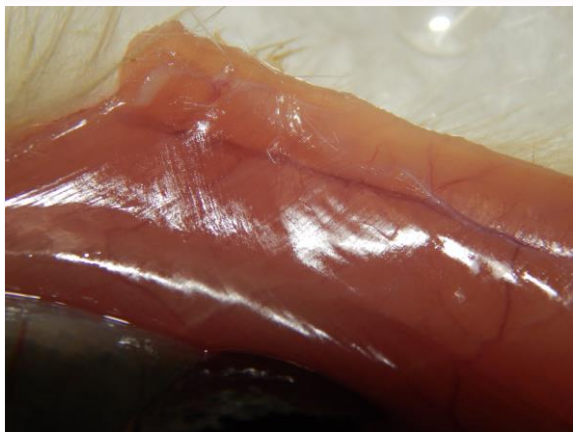


Рис. 1. Парієтальний листок очеревини передньої стінки черевної порожнини щура в нормі.

Парієтальна очеревина є одним із листків черевної стінки і представляє собою дуже тонку і прозору оболонку, крізь яку добре проглядаються дрібні капіляри і тонкий шар жирової тканини, що локалізований в окремих ділянках очеревинного простору.

Парієтальна очеревина здатна до дуже швидкої регенерації клітин [10]. Парієтальний шар очеревини є надзвичайно гладким з боку його контакту із внутрішніми органами, завдяки чому запобігається прилипання внутрішніх органів до черевної стінки. Її блискуча і хвиляста структура обумовлюється наявними колагеновими й еластичними волокнами.

Як одна із похідних очеревини, брижа кишечника має плівкову прозору структуру. Макроскопічне дослідження дозволяє охарактеризувати її як сукупність щільних складок черевної оболонки, що охоплюють петлі тонкого і товстого кишечника, відокремлюють їх від задньої стінки черевної порожнини, і містять кровоносні судини (Рис. 2, 3).

З брижею пов'язані відділи тонкого і товстого кишківника. Зазвичай анатомами брижа розглядається в напрямку зверху вниз, зліва направо [11]. Таким чином, дуплікатура листків очеревини, яка забезпечує фізіологічну фіксацію кишкових петель, зафіксована задніми краями до черевної стінки. Ця частина є відносно короткою, складає не більше 15-17 см в довжину, і підтримує більшу частину кишечника в черевній порожнині, запобігаючи його зміщенню і опусканню.



Рис. 2. Макроскопічна структура брижі тонкого кишечника. 1 – петля тонкого кишечника, 2 – плівкова структура брижі тонкого кишечника, 3 – кровоносні судини, 4 – скупчення жирової тканини між дуплікатурою листків очеревини.

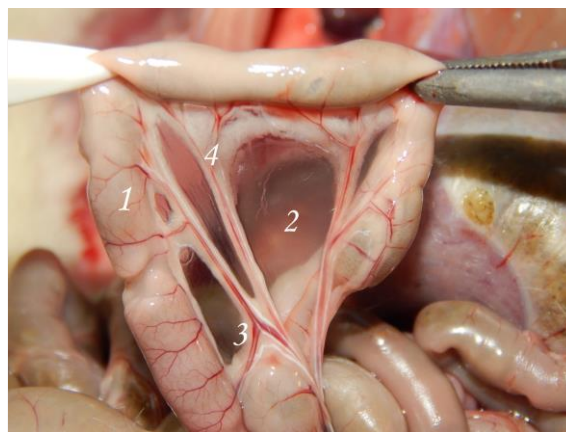


Рис. 3. Макроскопічна структура брижі товстого кишечника. 1 – петля товстого кишечника, 2 – плівкова структура брижі товстого кишечника, 3 – кровоносні судини, 4 – скупчення жирової тканини між дуплікатурою листків очеревини.

Брижа являє собою безперервний орган, якому притаманна віялоподібна конформація, що пов'язано із переходом парієтального листа на органи і формуванню внаслідок цього вісцерального листка очеревини.

Дослідження демонструє два різних за довжиною та функціональністю краї брижі: перший забезпечує з'єднання брижі з очеревиною задньої стінки, другий з'єднує брижу з краєм кишечника. Брижа тонкої і клубової кишок візуально нагадує віяло через різницю довжин двох протилежних її сторін, які при вертикальному положенні утворюють складки.

За методикою макроскопічного дослідження основних лінійних параметрів зарубіжного вченого [12], було отримано власні результати довжини, ширини і площі брижі кишечника досліджуваної групи тварин.

Таблиця 1

Морфометрія (в см) брижі тонкого і товстого
кишечнику у щурів в нормі

Показники	Середнє значення
Довжина, см	10,0±1,3
Ширина, см	8,5±0,8
Площа, см ²	55,5±2,4

Брижу тонкого і товстого кишечника можна охарактеризувати як тонке, еластичне, гладке, майже прозоре, вологе і блискуче утворення очеревини рівномірної щільності, в якій кровоносні судини локалізуються ближче до порожнистої структури тонкого і товстого кишечника.

Великий чепець (лат. omentum majus), який на вигляд нагадує великий фартух, є специфічним утворенням очеревини, яке формується внаслідок подвоєння вісцеральної очеревини спочатку з нижньої поверхні печінки до малої кривизни шлунку і дванадцятипалої кишки.

Згідно з даними літератури [13], великий чепець білого щура є втіленням великого чепця людини. У білих щурів великий чепець утворюється за рахунок вільного росту дуплікатур очеревини, які відходять з великої кривизни шлунку і поширюються на певну глибину черевної порожнини.

Між двома вісцеральними листками очеревини великого чепця локалізовані скупчення жи-

рової тканини, велика кількість кровоносних, лімфатичних судин та нервових волокон.

Гістологічно великий чепець складається з мезотелію та сполучнотканинної пластинки, що містить пухку мережу еластичних та колагенових волокон. У місцях, де проходять судини та нерви, сполучна тканина щільнішає. Між трабекулами сполучної тканини локалізуються жирові часточки, а також скупчення макрофагів і лімфоцитів, що утворюють молочні плями [14].

Підсумок

Досліджено макроскопічну і мікроскопічну будову очеревини з її похідними, всебічно розглянуто топографію листків очеревини. Розроблено методику забору біологічного матеріалу, спираючись на особливості окремих плівкових структур черевної порожнини, запропоновано засоби забору плівкового матеріалу для подальших морфологічних досліджень.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження очеревини та її похідних спрямовані на вивчення закономірностей їх гістологічної структури, визначення різними методологічними способами ролі лімфоїдного компонента в ньому.

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

- Stepanchuk AP, Fedorchenko IL, Tarasenko YaA. [Histostructure of the human cap in normal and peritonitis]. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports. 2021;6:5-33. Ukrainian.
- Murando F, Peloso A, Cobiauchi L. Experimental Abdominal Sepsis: Sticking to an Awkward but Still Useful Translational Model. Mediators of Inflammation. 2019;3:8-10.
- Daisuke S, Ji HK, Shunichi S, Gen M, José FR. Topographical anatomy of the greater omentum and transverse mesocolon: a study using human fetuses. Anatomy and Cell Biology. 2019;52:443-454.
- Kim JH, Han EH, Jin ZW, Lee HK, Fujimiya M, Murakami G, Cho BH. Fetal topographical anatomy of the upper abdominal lymphatics: its specific features in comparison with other abdominopelvic regions. The Anatomical Record. 2012;295:91-104.
- Schurink B, Cleypool CGJ, Bleys RL. A rapid and simple method for visualizing milky spots in large fixed tissue samples of the human greater omentum. Biotechnic&Histochemistry. 2019;94(6):429-434.
- Cleypool CGJ, Schurink B, Horst DE, Bleys R. Sympathetic nerve tissue in milky spots of the human greater omentum. Journal of Anatomy pub-

lished by John Wiley&Sons Ltd on behalf of Anatomical Society. 2020;236(1):156-164.

- Krishnan V, Tallapragada S, Schaar B, Kamat K, Chanana AM, Zhang Y. Omental macrophages secrete chemokine ligands that promote ovarian cancer colonization of the omentum via CCR. Communications Biology. 2020;223(1):524-529.

- Maksimenko OS, Gryn VG. [Big cap of white rats: structural and functional characteristics and its role in peritonitis]. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports. 2023;8:22-29. Ukrainian.

- Solass W, Struller F, Horvath P, Königsrainer A, Sipos B, Weinreich FJ. Morphology of the peritoneal cavity and pathophysiological consequences. Pleura and Peritoneum. 2016;1(4):193-201.

- Struller F, Weinreich FJ, Horvath P, Kokkalis MK, Beckert S, Königsrainer A, Reymond MA. Peritoneal innervation: embryology and functional anatomy. Pleura and Peritoneum. 2017;2(4):153-161.

- Nurov JR, Ahmadova MA. Features of Anatomy of the Greater Omentum. International journal on orange technology. 2021;3(9):66-68.

12. Felix MD. Observation on the surface cells of the mouse omentum as studied with the Phase-contrast and Electron Microscopes. Journal of the National Cancer Institute. 1961;27:713-745.

13. Maksymenko OS. [Structural organization of vascular-fatty arcades of the big cap of white

rats]. Morphologia. 2022;16(3):61-68. Ukrainian.

14. Stepanchuk AP. [Morphology of human adipose tissue]. Actual problems of modern medicine. Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2020;2(70):171-175. Ukrainian.

Пайдаркіна А.П., Куш О.Г. Дослідження морфологічних особливостей очеревини білих щурів й методика її забору.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Об'єктивні дані про топографічні картини внутрішніх органів і їх структур важливі для розробки ефективних маніпуляцій хірургічних втручань. Незважаючи на вагомі досягнення в галузі хірургії, анестезіології та реаніматології та впровадження в медичну практику новітніх технологій, результати лікування хворих на гострі захворювання органів черевної порожнини залишаються незадовільними. **Мета.** Дослідити морфологічні особливості компонентів очеревини, їх топографію та особливості забору плівкового матеріалу у білих щурів в нормі для подальших гістологічних досліджень. **Методи.** Морфологічне дослідження брижі тонкого кишечника включало в себе макроскопічне, гістологічне і морфометричне дослідження. Площу брижі тонкого і товстого кишечника обчислювали планиметричним способом. У досліджуваній групі щурів забирали плівкові зразки брижі тонкого і товстого кишечника, а також великий чепець і обережно переносилися на підготовлену продезінфіковану поверхню тонкого пінопласту. Фарбування проводилося гематоксиліном і еозином загальноприйнятим методом. Готові пофарбовані зразки занурювали в желатин-гліцерин середовище із додаванням карболової кислоти як консерванту і вивчали на різних збільшеннях мікроскопа. **Результати.** Парієтальна очеревина є одним із листків черевної стінки і представляє собою дуже тонку і прозору оболонку, крізь яку добре проглядаються дрібні капіляри і тонкий шар жирової тканини, що локалізований в окремих ділянках очеревинного простору. Макроскопічне дослідження дозволяє охарактеризувати її як сукупність щільних складок черевної оболонки, що охоплюють петлі тонкого і товстого кишечника, відокремлюють їх від задньої стінки черевної порожнини, і містять кровоносні судини. Брижа являє собою безперервний орган, якому притаманна віялоподібна конформація. Брижу тонкого і товстого кишечника можна охарактеризувати як тонке, еластичне, гладке, майже прозоре, вологе і блискуче утворення очеревини рівномірної щільності, в якій кровоносні судини локалізуються ближче до порожнистої структури тонкого і товстого кишечника. Між двома вісцеральними листками очеревини великого чепця локалізовані скупчення жирової тканини, велика кількість кровоносних, лімфатичних судин та нервових волокон. **Підсумок.** Досліджено макроскопічну і мікроскопічну будову очеревини з її похідними, всебічно розглянуто топографію листків очеревини. Розроблено методику забору біологічного матеріалу, спираючись на особливості окремих плівкових структур черевної порожнини, запропоновано засоби забору плівкового матеріалу для подальших морфологічних досліджень.

Ключові слова: очеревина, плівкові препарати, лімфоцити, черевна порожнина, брижа кишечника, великий чепець.

Т.В. Процак
Д.В. Проняєв
О.С. Забродська

Буковинський державний
медичний університет
Чернівці, Україна

Надійшла: 11.09.2023

Прийнята: 03.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.168-173>

УДК 378.018.43:355.271

АКТУАЛЬНІСТЬ ДИСТАНЦІЙНОГО НА- ВЧАННЯ В УМОВАХ ВОЄННОГО ЧАСУ

Protsak T.V. , Proniaev D.V. , Zabrodsk O.S.  ✉ Relevance of distance learning in wartime conditions.
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. The beginning of martial law on the territory of Ukraine on February 24, 2022, accompanied by a full-scale armed aggression, posed great challenges to the education system. The transition to distance learning made it possible to resume the educational process and complete the 2022-2023 academic year in difficult conditions of martial law. An analysis of the world experience in implementing distance learning using Internet technologies shows that it has many advantages over traditional methods, such as constant access to educational materials, choosing one's own pace of learning, cost-effectiveness, etc. The combination of conventional and distance learning is a more effective medical education hall. Thus, distance learning is not just a set of infrastructure for the implementation of distance learning, but a learning concept that includes various technologies and learning tools. Higher educational institutions, regardless of the chosen form of education, continue to implement the educational program chosen and approved at the beginning of the academic year. For temporarily displaced students studying in an educational program that is different from that implemented in other educational institutions, teachers are guided by distance learning, providing modern material that students have mastered before. **Conclusion.** So, distance learning under martial law solves many problems that education in Ukraine faces. At the same time, distance learning requires the joint efforts of parents, students and teachers to achieve the necessary learning outcomes, as well as government support. The combination of traditional and distance learning methods has shown the greatest effectiveness in medical education. Thus, the introduction of distance learning will solve the following problems: - create a flexible infrastructure to provide e-learning opportunities to all students and teachers; increase the level of digital literacy of the academic community; provide high educational standards for students and teachers. The classic synchronous learning model has many disadvantages, especially the geographic distance of individual students and teachers (e.g., different time zones) during an air raid.

Key words: armed military conflict, war, distance learning, students, learning efficiency.

Citation:

Protsak TV, Proniaev DV, Zabrodsk O.S. [Relevance of distance learning in wartime conditions]. Morphologia. 2023;17(3):168-73. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.168-173>

 Protsak T.V. 0000-0002-9620-3667

 Proniaev D.V. 0000-0001-8096-4640

 Zabrodsk O.S. 0000-0001-9880-2113

✉ Oliazab1998@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Війни в історії всього світу завжди непередбачувані, ніхто не знає, коли почнеться війна, коли вона закінчиться, і мало хто знає, що до того часу робити та як вижити. Так було і є в нашій країні – як почалися військові дії, батьки не знали, як навчатимуть дітей під час війни як в школах, так і в університетах [1-2]. Пізніше майже всі навчальні заклади перейшли на дистанційну модель навчання, що стало справжнім

стресом для батьків і викладачів, студентів, які насилу адаптувалися до нових реалій. З часом деякі заклади освоїли онлайн-навчання, але деякі досі не можуть повноцінно перекваліфікуватися. Ніколи в історії війна не створювала перешкод для навчання молодого покоління. Наш час не виняток, і ось приклади найпоширеніших труднощів у воєнний час: стрес, який відчувають люди від пострілів, вибухів і невпевненості у завтрашньому дні. Студентам важко вчитися, коли

вони постійно думають про те, що буде завтра і чи повернеться їхній батько живим, від обов'язків захистити країну. Відсутність навчальних матеріалів, шкільного приладдя та умов для навчання теж грає роль [3-4].

Результати та їх обговорення

Студенти, які раптово змушені навчатися дистанційно вдома чи за кордоном, часто не мають необхідного для навчання: робочого місця, навіть електрики, мобільного зв'язку та Інтернету. Існує також чимала складність самостійного засвоєння тем курсу, особливо це стосується медичних вузів. Через погані засоби зв'язку викладачі не завжди можуть спілкуватися з студентами і навпаки. Багато предметів вони змушені вивчати вдома самостійно, що не кожному під силу без допомоги та пояснень викладача чи лектора. Однією із низки проблем є ще відсутність самодисципліни [5]. Студентам може бути важко сісти і закінчити підготовку до практичних занять, а змусити себе сісти і зробити домашнє завдання вдома може бути подвійно важко.

В Україні датою офіційного початку запровадження дистанційної освіти можна вважати 21 січня 2004 року, коли наказом МОН України № 40 було затверджено «Положення про дистанційну освіту, що поклало початок впровадження нових технологій у сферу освіти». В умовах воєнного часу особливістю дистанційного навчання є можливість проведення онлайн-зустрічей для ознайомлення з ситуацією при спрацьовуванні повітряного сигналу попередження [6-7].

У цьому випадку МОН рекомендує викладачам наступний алгоритм дій: спокійно повідомити студентам про те, що подано повітряний попереджувальний сигнал і тому необхідно призупинити заняття, акцентувати увагу студентів на тому, що їм потрібно прямувати до сховища у безпечне місце, створене їхніми родинами.

Дистанційний формат навчання надає студентам можливість продовжувати здобуття освіти в Україні, незалежно від місця їхнього проживання, у тому числі і за кордоном, відповідно до державних гарантій, передбачених статтею 1. Стаття 57-1 Кодексу про освіту України. Враховуючи тривалу загрозу безпеці учасників освітнього процесу, малоймовірно, що у першому півріччі 2022/23 н.р студенти навчалися очно [8-9]. Лише 15% навчальних закладів навчають очно, 33% навчають дистанційно, а 51% навчають за гібридною формою, поєднуючи очне та дистанційне навчання. Дистанційне навчання переважає на сході та півдні України, змішане навчання – у центральній та північній Україні, змішане навчання – у містах, а очне навчання більше у сільській місцевості на заході України.

Під час планування та організації навчально-виховного процесу у навчальних закладах в період воєнного стану необхідно було враховувати особливості кожного конкретного регіону, а

саме: близькість до окупованих територій, кількість працівників у закладі, які перебувають в Україні, кількість працівників, які знаходяться за кордоном; техніка та постійне підключення до Інтернету для організації навчального процесу; чи студенти мають пристрої для використання цифрових технологій та постійне підключення до Інтернету для організації навчального процесу [10]. Тому найкращим варіантом для організації буде один із режимів дистанційного навчання: синхронний, асинхронний або подвійний. Водночас слід зазначити, що одночасний режим роботи можливий лише в окремих регіонах України, оскільки передбачає одночасне підключення всіх учасників навчального процесу в режимі реального часу [11].

Велика кількість повітряних тривог унеможливує класичний навчальний процес у синхронному режимі, оскільки при оголошенні повітряних сирен буде вимушена тимчасова перерва. У цьому випадку можливі кілька сценаріїв. Перший передбачає те, що навчальний процес триває в синхронізованому режимі роботи з урахуванням тривалості повітряної тривоги. Очевидно, що в даному випадку всі предмети були зміщені за часом і мають бути скориговані [12-13]. А в іншому випадку, після оголошення повітряної тривоги студенти можуть продовжувати навчання в асинхронному режимі. Після зникнення сигналу тривоги всі відновлюють режим синхронного навчання. Однак, таке поєднання різних режимів роботи більшою мірою характеризується двочасовим режимом, що дозволяє продовжувати процес навчання в будь-якому місці.

Однією з можливостей використання електронного виду навчання є безперервне післядипломне навчання, наприклад у випадку медичного персоналу. Враховуючи швидкий розвиток біомедичних технологій, існує потреба в постійному доступі до нової інформації, щоб запобігти використанню застарілих діагностичних і терапевтичних методів. У багатьох країнах підвищення кваліфікації лікарів є структурованим і обов'язковим [14-15]. Використання новітніх електронних технологій й ресурсів у безперервній освіті – це можливість інтерактивного обміну знаннями, позиціями та досвідом. Частіше дистанційне навчання використовується для самоосвіти, індивідуальної здачі заліків та підготовки до іспитів. У тестовому режимі можна додавати ілюстрації, відео та аудіофайли, щоб зробити самостійну роботу якіснішою та цікавішою.

Статистичний пакет, який додається до модулів тестування під час дистанційного навчання, дозволяє знаходити кореляції між отриманими результатами, диференціювати важливість окремих курсів і розробляти стандарти якості навчальних матеріалів [16]. Постійне оновлення та розширення навчальних матеріалів, удоскона-

лення навчальних програм, активне збільшення телеконференцій у дистанційному навчанні дозволяють створити ефективне віртуальне навчальне середовище. Останні дослідження показали [17], що сам формат навчання не впливає на успішність учнів, якщо учні мають доступ до інформаційних технологій із відповідним змістом. Крім того, при розгляді дистанційного навчання слід звернути увагу на наступні аспекти: під час дистанційного навчання студенти більш активні та зосереджені на підготовленому лекційному матеріалі та краще виконують тестові завдання на основі поданого матеріалу; існують труднощі з організацією дистанційного навчання, яке є недостатньо чітким у порівнянні з традиційними формами; правильна та відповідальна організація дистанційного навчання дозволяє викладачам також покращити організацію традиційних аудиторій; різноманітні варіанти навчання роблять дистанційне навчання можливим в різних ситуаціях; такий формат дозволяє забезпечити освіту з максимальним географічним розподілом [18].

У порівнянні з традиційною освітою дистанційна освіта має багато переваг і недоліків. Серед переваг – економічні чинники, цілодобовий доступ до інформації для студентів, можливість обирати власний темп навчання, доступність навчальних матеріалів незалежно від місця та часу, можливість навчатися і працювати самостійно. Суттєвими перевагами дистанційної освіти є: можливість навчатися в будь-який час. Студенти, які навчаються дистанційно, можуть самостійно вирішувати, коли і коли приділяти навчальному матеріалу протягом семестру. Студент створює для себе особистий навчальний план. Можливість навчатися де завгодно. Студенти можуть навчатися в будь-якій точці світу, не виходячи з дому чи офісу [19]. Для початку навчання потрібен лише комп'ютер із доступом до Інтернету. Відсутність щоденного відвідування навчального закладу, безумовно, є перевагою для людей з обмеженими можливостями здоров'я, тих, хто проживає у важкодоступних місцях, та батьків з маленькими дітьми. Під час навчання студент чи інша особа, що навчається не відривається від основної діяльності. Для навчання не обов'язково брати відпустку і їздити за основним місцем роботи. Також є можливість проводити дистанційне навчання на кількох курсах або в кількох навчальних закладах одночасно. Здатність навчатися у власному темпі [20-21]. Немає необхідності навчатися синхронно з іншими учнями. Студент завжди може повернутися до роботи над складнішими питаннями, кілька разів переглянути відеолекції, перечитати листування з викладачем, пропустити вже відомі йому теми. Головне – успішно пройти проміжну та підсумкову атестації чи модульні контролі для подальшого закріплення здобутих знань. Наявність навчальних матеріалів. Після реєстрації в системі

дистанційного навчання студенти мають доступ до всієї необхідної літератури, або отримують навчальні матеріали електронною поштою [22]. Зникають проблеми з відсутніми або неіснуючими навчальними матеріалами, навчальними посібниками чи методиками. Спілкування з викладачами та студентами здійснюється різними способами, як онлайн, так і офлайн. Консультація з викладачем електронною поштою інколи може бути ефективнішою та швидшою, ніж особиста домовленість про особисте або заочне навчання. Існує хороша можливість навчання в спокійних умовах без зайвого хвилювання. Проміжна сертифікація для слухачів дистанційного курсу проходить у формі онлайн-тесту. Тому студентам хвилюватися не варто [23]. Виключається можливість суб'єктивного оцінювання: на систему перевірки правильності відповідей на запитання тесту не впливають оцінки учня з інших предметів, його соціальний статус та інші фактори.

Персональний підхід в навчанні є важливим моментом в здобутті освіти. У традиційному навчанні викладачам важко приділяти достатньо уваги всім студентам у групі, щоб врахувати прогрес у навчанні кожного студента. Використання дистанційних технологій відповідає індивідуальному підходу організації. Крім того, що студент може сам вибрати темп навчання, він також може отримати швидкі відповіді на запитання викладача [24]. Дистанційна освіта є значно дешевішою. Якщо порівняти вартість заочного навчання та дистанційного навчання, то дистанційне, швидше за все, буде дешевше. Студентам не потрібно платити за транспорт і проживання, а для іноземних університетів їм не потрібно витрачатися на візи та паспорти. Це зручно і для викладача. Педагоги репетитори, викладачі, які займаються викладацькою діяльністю дистанційно, можуть стежити за великою кількістю студентів і працювати навіть під час подорожі чи відвідування конференцій за кордоном [25].

Критика дистанційного навчання включає нездатність створити особистий зв'язок між студентами та викладачами. Проте використання технологій телеконференцій, чату, тощо дає студентам можливість прояснити будь-які незрозумілі питання з мінімальною втратою інформації. Звичайно, включення дистанційного навчання в офіційні стандарти освіти можливе лише за умови зваженого рішення вищих навчальних закладів з урахуванням усіх технічних і людських можливостей [26-27]. Вносити зміни до освітньої програми можна лише після врахування всіх переваг і недоліків запровадження дистанційної освіти.

Крім того, для кожного курсу вирішується форма подачі матеріалу: синхронна, коли всі студенти разом отримують інформацію в режимі реального часу, навчаються під керівництвом викладача, мають можливість спілкуватися між

собою та з викладачем. Коли передача і засвоєння інформації не збігаються за часом, учні повністю відповідають за своє навчання. Крім того, для розвитку дистанційного навчання у вищих навчальних закладах настійно рекомендується створювати центри, які надають широкий спектр послуг, таких як розгортання та управління системою, навчання викладачів та адміністраторів, допомога в розробці контенту, обслуговування, дослідження та консалтинг, тощо [28].

У той же час дистанційне навчання має і деякі недоліки: в будь-якому випадку отрібен сильний драйв та мотивація до навчання. Практично весь навчальний матеріал студенти дистанційної форми вивчають самостійно. Це вимагає великої сили волі, відповідальності та самовладання. Швидше за все, ніхто не буде студента штовхати і спонукати до навчання. Не кожен може підтримувати необхідний темп навчання без зовнішнього контролю. Відсутність практичних умінь і навичок. Організація якісного дистанційного навчання є досить проблематичною за освітньо-професійними напрямками, які включають велику кількість практичних курсів [29]. Навіть найсучасніші комп'ютерні тренажери не можуть замінити «живу» практику майбутніх лікарів, медсестер, фармацевтів та інших молодих медичних фахівців.

Дистанційна освіта не підходить для розвитку комунікативних навичок. У дистанційному навчанні особистий контакт між студентами та викладачами незначний, якщо взагалі відсутній. Тому така форма навчання не підходить для розвитку комунікативних навичок, впевненості в собі, навичок роботи в команді. Існують проблеми ідентифікації студентів. Безумовно, найефективнішим методом контролю за складанням іспитів чи заліків є відеоспостереження, але це не завжди можливо. Тому для підсумкової атестації студенти повинні особисто прибути до університету чи його філії вузу.

Підсумок

Отже, дистанційне навчання в умовах воєнного стану вирішує багато завдань, які постають перед освітою в Україні. Водночас дистанційне навчання потребує спільних зусиль батьків, студентів та викладачів для досягнення необхідних результатів навчання, а також підтримки держави. Найбільшу ефективність у медичній освіті показало поєднання традиційних і дистанційних методів навчання. Таким чином, впровадження дистанційного навчання дозволить вирішити наступні завдання: створити гнучку інфраструктуру для надання можливостей електронного навчання всім студентам і викладачам; підвищити рівень цифрової грамотності академічної спільноти; забезпечити високі освітні стандарти для студентів і викладачів. Класична модель синхронного навчання має багато недоліків, особливо географічну відстань окремих студентів і викладачів (наприклад, різні часові пояси) під час повітряної тривоги.

Перспективи подальших досліджень

Дистанційне навчання під час війни викликає численні виклики і вимагає пошуку нових способів забезпечення освіти та розвитку в умовах конфлікту. Перспективи подальших досліджень у цій області можуть включати наступні аспекти: дослідники можуть досліджувати та розробляти більш ефективні технологічні інструменти для дистанційного навчання під час війни, зокрема, забезпечення доступу до інтернету в зоні конфлікту, розроблення низькобюджетних пристроїв для навчання; Дослідження можуть допомогти визначити найбільш вразливі групи учнів та забезпечити їм можливість отримувати якісну освіту, навіть в умовах конфлікту.

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. Niu S, Liu M, Liu Y, Wang J, Song H. Distant Domain Transfer Learning for Medical Imaging. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2021;25(10):3784-3793. doi: 10.1109/JBHI.2021.3051470. Epub 2021 Oct 5. PMID: 33449887.
2. Addimando L. Distance Learning in Pandemic Age: Lessons from a (No Longer) Emergency. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23):16302. doi: 10.3390/ijerph192316302. PMID: 36498375; PMCID: PMC9737831.
3. Dost S, Hossain A, Shehab M, Abdelwahed A, Al-Nusair L. Perceptions of medical students towards online teaching during the COVID-19 pandemic: a national cross-sectional survey of 2721 UK

- medical students. *BMJ Open.* 2020;10(11):2378. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042378. PMID: 33154063; PMCID: PMC7646323.
4. Olmes GL, Zimmermann JSM, Stotz L, Takacs FZ, Hamza A, Radosa MP, Findeklee S, Solomayer EF, Radosa JC. Students' attitudes toward digital learning during the COVID-19 pandemic: a survey conducted following an online course in gynecology and obstetrics. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(4):957-963. doi: 10.1007/s00404-021-06131-6. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34355284; PMCID: PMC8341044.
5. Mortagy M, Abdelhameed A, Sexton P, Olken M, Hegazy MT, Gawad MA, Senna F,

- Mahmoud IA, Shah J; Egyptian Medical Education Collaborative Group (EGY MedEd); Aiash H. Online medical education in Egypt during the COVID-19 pandemic: a nationwide assessment of medical students' usage and perceptions. *BMC Med Educ.* 2022;22(1):218. doi: 10.1186/s12909-022-03249-2. PMID: 35354406; PMCID: PMC8966850.
6. Peters R, Wijeratne N, Bowman M, Wijeratne DT. Five practical strategies to get a grip on large group cooperative virtual learning in medical education. *Can Med Educ J.* 2023;14(4):116-119. doi: 10.36834/cmej.74240. PMID: 37719405; PMCID: PMC10500389.
7. Baqir SM, Mustansir F. Online Medical Education and Examinations during COVID-19: Perspectives of a Teaching Associate. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;30(1):16-18. doi: 10.29271/jcpsp.2021.01.16. PMID: 33650417.
8. Kremer P, Richter L, Melms L, Vogelmeier CF, Schaefer JR. Teaching medicine web-based with the help of interactive audience response systems. *PLoS One.* 2023;18(8):89417. doi: 10.1371/journal.pone.0289417. PMID: 37582078; PMCID: PMC10427006.
9. Chaudhry H, Rana S, Bhatti MI, Al-Ansari N, Al Theyab A, Almutairi T, Kazani B, Almasri M, Sadiq Z, Hussein R, Kim D, Chung D, Khalil O, Alroobi H, Aly A, Raoof A. Utility of the Anatomage Virtual Dissection Table in Creating Clinical Anatomy and Radiology Learning Modules. *Adv Med Educ Pract.* 2023;14:973-981. doi: 10.2147/AMEP.S417831. PMID: 37701425; PMCID: PMC10493096.
10. Aluri K, Sow M, Amieva M, Chen S. Approaches to integrating online videos into health professions curricula: educators' perspectives from multiple institutions. *MedEdPublish.* 2022;29:12-52. doi: 10.12688/mep.19179.2. PMID: 37588412; PMCID: PMC10425914.
11. Neupane HC, Sharma K, Joshi A. Readiness for the Online Classes during COVID-19 Pandemic among Students of Chitwan Medical College. *J Nepal Health Res Counc.* 2020;18(2):316-319. doi: 10.33314/jnhrc.v18i2.2725. PMID: 32969401.
12. Ruthberg JS, Queresby HA, Ahmadmehrabadi S, Trudeau S, Chaudry E, Hair B, Kominsky A, Otteson TD, Bryson PC, Mowry SE. A Multimodal Multi-institutional Solution to Remote Medical Student Education for Otolaryngology During COVID-19. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(4):707-709. doi: 10.1177/0194599820933599. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32515642.
13. Boetig B, Kumpf J, Jindal RM, Lawry LL, Baines L, Cullison TR. The USU Global Health Distance Learning Program: An International Educational Consortium for Global Health Engagement. *Mil Med.* 2020;185(1-2):6-7. doi: 10.1093/milmed/usz375. PMID: 31829422.
14. Enoch LC, Abraham RM, Singaram VS. Factors That Enhance and Hinder the Retention and Transfer of Online Pre-Clinical Skills Training to Facilitate Blended Learning. *Adv Med Educ Pract.* 2023;14:919-936. doi: 10.2147/AMEP.S398376. PMID: 37645657; PMCID: PMC10461612.
15. Alsoufi A, Alsuyihili A, Msherghi A, Elhadi A, Atiyah H, Ashini A, Ashwieb A, Ghula M, Ben Hasan H, Abudabuos S, Alameen H, Abokhdhir T, Anaiba M, Nagib T, Shuwayyah A, Benothman R, Arrefae G, Alkhwayildi A, Alhadi A, Zaid A, Elhadi M. Impact of the COVID-19 pandemic on medical education: Medical students' knowledge, attitudes, and practices regarding electronic learning. *PLoS One.* 2020;15(11):42905. doi: 10.1371/journal.pone.0242905. PMID: 33237962; PMCID: PMC7688124.
16. Al-Balas M, Al-Balas HI, Jaber HM, Obeidat K, Al-Balas H, Aborajoo EA, Al-Taher R, Al-Balas B. Distance learning in clinical medical education amid COVID-19 pandemic in Jordan: current situation, challenges, and perspectives. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):341. doi: 10.1186/s12909-020-02257-4. PMID: 33008392; PMCID: PMC7530879.
17. Chandrasinghe PC, Siriwardana RC, Kumaraage SK, Munasinghe BNL, Weerasuriya A, Tillakaratne S, Pinto D, Gunathilake B, Fernando FR. A novel structure for online surgical undergraduate teaching during the COVID-19 pandemic. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):324. doi: 10.1186/s12909-020-02236-9. PMID: 32962691; PMCID: PMC7506821.
18. Khalil R, Mansour AE, Fadda WA, Almisnid K, Aldamegh M, Al-Nafeesah A, Alkhalifah A, Al-Wutayd O. The sudden transition to synchronized online learning during the COVID-19 pandemic in Saudi Arabia: a qualitative study exploring medical students' perspectives. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):285. doi: 10.1186/s12909-020-02208-z. PMID: 32859188; PMCID: PMC7453686.
19. Wang C, Xie A, Wang W, Wu H. Association between medical students' prior experiences and perceptions of formal online education developed in response to COVID-19: a cross-sectional study in China. *BMJ Open.* 2020;10(10):1886. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041886. PMID: 33122327; PMCID: PMC7597486.
20. Ahmed SA, Hegazy NN, Abdel Malak HW, Cliff Kayser W 3rd, Elrafie NM, Hassanien M, Al-Hayani AA, El Saadany SA, Ai-Youbi AO, Shehata MH. Model for utilizing distance learning post COVID-19 using (PACT)TM a cross sectional qualitative study. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):400. doi: 10.1186/s12909-020-02311-1. PMID: 33138818; PMCID: PMC7605338.
21. Amir LR, Tanti I, Maharani DA, Wimaradhani YS, Julia V, Sulijaya B, Puspitawati R. Student perspective of classroom and distance learning during COVID-19 pandemic in the undergraduate dental study program Universitas Indonesia. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):392. doi: 10.1186/s12909-020-02312-0. PMID: 33121488;

PMCID: PMC7594975.

22. Schlenz MA, Schmidt A, Wöstmann B, Krämer N, Schulz-Weidner N. Students' and lecturers' perspective on the implementation of online learning in dental education due to SARS-CoV-2 (COVID-19): a cross-sectional study. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):354. doi: 10.1186/s12909-020-02266-3. PMID: 33036592; PMCID: PMC7545382.

23. Khalaf K, El-Kishawi M, Moufti MA, Al Kawas S. Introducing a comprehensive high-stake online exam to final-year dental students during the COVID-19 pandemic and evaluation of its effectiveness. *Med Educ Online.* 2020;25(1):1826861. doi: 10.1080/10872981.2020.1826861. PMID: 33000704; PMCID: PMC7580847.

24. Jaap A, Dewar A, Duncan C, Fairhurst K, Hope D, Kluth D. Effect of remote online exam delivery on student experience and performance in applied knowledge tests. *BMC Med Educ.* 2021;21(1):86. doi: 10.1186/s12909-021-02521-1. PMID: 33530962; PMCID: PMC7851803.

25. De Ponti R, Marazzato J, Maresca AM, Rovera F, Carcano G, Ferrario MM. Pre-graduation medical training including virtual reality during COVID-19 pandemic: a report on students' perception. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):332. doi:

10.1186/s12909-020-02245-8. PMID: 32977781; PMCID: PMC7517753.

26. Mergen M, Meyerheim M, Graf N. Reviewing the current state of virtual reality integration in medical education - a scoping review protocol. *Syst Rev.* 2023;12(1):97. doi: 10.1186/s13643-023-02266-6. PMID: 37337293; PMCID: PMC10280972.

27. Srinivasan DK. Medical Students' Perceptions and an Anatomy Teacher's Personal Experience Using an e-Learning Platform for Tutorials During the Covid-19 Crisis. *Anat Sci Educ.* 2020;13(3):318-319. doi: 10.1002/ase.1970. Epub 2020 May 13. PMID: 32374937.

28. Karki P. My E-learning Experience as a Medical Student during the COVID-19 Pandemic. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020;58(228):624-626. doi: 10.31729/jnma.5124. PMID: 32968303; PMCID: PMC7580375.

29. Andersen S, Leon G, Patel D, Lee C, Simanton E. The Impact of COVID-19 on Academic Performance and Personal Experience Among First-Year Medical Students. *Med Sci Educ.* 2022;32(2):389-397. doi: 10.1007/s40670-022-01537-6. PMID: 35342657; PMCID: PMC8935261.

Процак Т.В., Проняєв Д.В., Забродська О.С. Актуальність дистанційного навчання в умовах воєнного часу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Початок воєнного стану на території України 24 лютого 2022 року, що супроводжувалося повномасштабною збройною агресією, поставило перед системою освіти великі виклики. Перехід на дистанційне навчання дав змогу відновити навчальний процес та завершити 2022-2023 навчальний рік у складних умовах воєнного стану. Широкий аналіз світового досвіду впровадження дистанційного навчання з використанням Інтернет-технологій показує, що воно має багато переваг порівняно з традиційними методами, такими як постійний доступ до навчальних матеріалів, вибір власного темпу навчання, економічність тощо. Поєднання традиційних і дистанційних методів навчання є найефективнішим медичним освітнім залом. Таким чином, дистанційне навчання – це не просто набір інфраструктури для реалізації дистанційного навчання, а концепція навчання, яка включає різні технології та засоби навчання. Вищі навчальні заклади незалежно від обраної форми навчання продовжують реалізацію обраної та затвердженої на початку навчального року освітньої програми. Для тимчасово переміщених студентів, які навчаються за освітньою програмою, відмінною від тієї, що реалізується в інших навчальних закладах, викладачі орієнтуються на дистанційне навчання, надаючи сучасний матеріал, який студенти опанували раніше. **Підсумок.** Отже, дистанційне навчання в умовах воєнного стану вирішує багато завдань, які постають перед освітою в Україні. Водночас дистанційне навчання потребує спільних зусиль батьків, студентів та викладачів для досягнення необхідних результатів навчання, а також підтримки держави. Найбільшу ефективність у медичній освіті показало поєднання традиційних і дистанційних методів навчання. Таким чином, впровадження дистанційного навчання дозволить вирішити наступні завдання: створити гнучку інфраструктуру для надання можливостей електронного навчання всім студентам і викладачам; підвищити рівень цифрової грамотності академічної спільноти; забезпечити високі освітні стандарти для студентів і викладачів. Класична модель синхронного навчання має багато недоліків, особливо географічну відстань окремих студентів і викладачів (наприклад, різні часові пояси) під час повітряної тривоги.

Ключові слова: озброєний військовий конфлікт, війна, дистанційне навчання, студенти, ефективність навчання.

**І.С. Хріпков
А.А. Голікова
Д.О. Сутирін**

Дніпровський державний
медичний університет
Дніпро, Україна

Надійшла: 24.08.2023

Прийнята: 15.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.174-183>

УДК 616-002.18:612.176.

ШЛЯХИ ТА МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ В КАРДІОМІО- ЦИТАХ

Khripkov I.S.  ✉, Golikova A.A., Sutyurin D.O. Pathways and mechanisms of cell cycle regulation in cardiomyocytes.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Diseases of the cardiovascular system occupy a leading place among morbidity and mortality in all countries of the world. Understanding the cellular mechanisms of development, functioning and compensatory-adaptive changes of the cardiovascular system has become indispensable both for fundamental research and for attempts to invent new and more effective methods of treatment. In our opinion, a promising direction of influence on the processes of cell cycle regulation in static cell populations is the use of micro-RNA, which involve several intracellular molecular mechanisms in the realization of their effect. Micro-RNAs (miRNAs) are short, single-stranded, non-coding RNAs that regulate gene expression at the post-transcriptional level. Generally, miRNAs negatively regulate gene expression by interacting with the 3' untranslated region (NTO) of specific target mRNAs in sequence. MiRNAs play an important role in the prenatal and postnatal heart. Cardiac deletion of the Dicer gene, which is required to process pre-miRNA into active mature forms, leads to embryonic mortality due to developmental defects and cardiac dysfunction. Targeted removal of cardio- and skeletal-muscle-specific miRNA-1 in mice has shown that a subtle change in the dosage of this miRNA leads to a striking abnormality in the cell cycle in cardiomyocytes and has a profound effect on heart development and maintenance. It has recently been reported that cardiomyocyte proliferation can be stimulated by exogenous siRNA administration, which adds a new dimension to the regulation of cardiomyocyte proliferation. Previous studies have shown that miRNA-204 regulates the division and differentiation of human progenitor cells into cardiomyocytes. Experiments have also shown both in vitro and in vivo models support the critical involvement of miRNA-204 in cardiomyocyte proliferation. The pro-proliferative effects of miRNA-204 overexpression on cardiomyocytes were mediated through the Jarid2 signaling pathway.

Key words: micro-RNA, cardiomyocytes, proliferation.

Citation:

Khripkov IS, Golikova AA, Sutyurin DO. [Pathways and mechanisms of cell cycle regulation in cardiomyocytes]. Morphologia. 2023;17(3):174-83. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.174-183>

 Khripkov I.S. 0000-0003-0378-8414

✉ histoexpert@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Захворювання серцево-судинної системи посідають провідне місце серед захворюваності та смертності у всіх країнах світу. Розуміння клітинних механізмів розвитку, функціонування та компенсаторно-адаптаційних змін серцево-судинної систем стало незамінним як для фундаментальних досліджень, так і для спроб винайти нові та більш ефективні способи лікування. Після серйозних ушкоджень міокард не відновлюється, на відміну від інших органів, таких як печінка, шкіра або кістки. Дослідження ізольованих клітин серцевого м'яза стало необхідним для встановлення фармакологічних і хірургічних методів лікування. Проте вони діють лише на

перевантажені кардіоміоцити і все одно можливий розвиток термінальної стадії серцевої недостатності [1].

Метою нашого дослідження є аналіз наукової літератури присвячений вивченню молекулярних механізмів та шляхів регуляції клітинного циклу в кардіоміоцитах.

Кардіоміоцити демонструють очевидну варіацію їх проліфераційних показників протягом ембріонального та постнатального періодів [2]. Ці клітини швидко діляться під час розвитку серця, що призводить до морфогенезу серця. Після народження проліферація кардіоміоцитів припиняється, і міоцити проходять термінальне виве-

дення з клітинного циклу. Згодом ріст серцевого м'яза досягається збільшенням у розмірах, але не кількістю клітин [3]. Кардіоміоцити дорослої людини мають дуже обмежений потенціал для самовідновлення та входження до клітинного циклу. Останнім часом вивчено оновлення клітин серцевого м'яза, а індукція проліферації кардіоміоцитів стала потенційним втручанням стратегії регенерації серця та відновлення після значних ушкоджень. Проліферація кардіоміоцитів може бути стимульована для відновлення маси серцевого м'яза після ураження у дорослих тварин [4]. Проте відсутні ефективні стратегії для керування проліферації термінально диференційованих кардіоміоцитів.

В основі регуляції мітотичного циклу клітин лежить взаємодія між циклінами та циклін – залежними кіназами під час проходження точок рестрикції. Під час клітинного циклу існують так звані контрольні точки (чекпоінти), в яких контролюється та регулюється проходження клітинного циклу. Завдання контрольних точок – запобігти продовженню клітинного циклу за наявності порушень в його процесах. У клітинному циклі є три (5) основні контрольні точки: G₁-чекпоінт (точка рестрикції), G₂/М-чекпоінт та М-чекпоінт (точка контролю веретена або кінетохорна точка) [5].

У точці рестрикції пресинтетичний період поділяється на постмітотичну та пресинтетичну частини, а клітина приймає «остаточне рішення» про подальше просування в клітинному циклі. Клітина входить в синтетичний період або, навпаки, довгий час залишається в інтерфазі, зупиняючись у фазі G₀. Щоб пройти точку G₁ та перевести клітину у другу частину періоду з подальшим входом у синтетичний період необхідна постійна стимуляція мітогенними сигналами (ендогенними або екзогенними). Крім того, в точці рестрикції перевіряються цілісність ДНК та розмір клітин. Після проходження контрольної точки вплив мітогенних сигналів більше не є необхідним. Клітина стає повністю рефрактерною до мітогенних сигналів до завершення циклу поділу. У разі недостатнього впливу мітогенних сигналів, наявності пошкодження ДНК або недостатнього розміру клітин, клітина зупиняється в інтерфазі з можливістю виведення з нього при достатній кількості мітогенних сигналів.

Контрольна точка G₂/М відповідає за перевірку репліки ДНК у синтетичний період. Перевіряється цілісність ДНК, що залишилася після попередньої контрольної точки. У разі помилок поділ клітини забороняється, а ДНК або дореплікується, якщо вона не була повністю реплікована, або відбувається її відновлення, якщо ДНК пошкоджена.

У контрольній точці М, яку також називають контрольною точкою метафази, перевіряється якість кріплення хромосом до волокон верете-

на поділу. Хромосоми, в свою чергу, більш не обмежені ядерною оболонкою та можуть вільно пересуватися по цитоплазмі. Тому при незакріпленні хромосом після поділу клітини виникне анеуплоїдія. Якщо всі хромосоми якісно фіксовані, ініціюється протеолітична реакція, що призводить до руйнування білків когезинів. Водночас з цим відбувається скорочення прікріплених до кінетохор мікротрубочок, що і призводить до розходження хроматид. [6].

Клітинний цикл контролюється за допомогою білків, зокрема циклінів та циклінозалежних кінази (cyclin-dependent kinases), які запускають процеси фосфорилування. Циклін-залежні кінази – білки, що активуються спочатку фосфорилуванням шляхом з'єднання з цикліном, а далі активацією за допомогою CDK-активуючої кінази. Окрім безпосередньої участі в регуляції клітинного циклу, циклін-залежні кінази також беруть участь у регуляції транскрипції та процесінгу мРНК. Циклін-залежні кінази, зв'язуючись з цикліном, утворюють комплекс CYC/CDK, тим самим активуючись. Регулювання циклін-залежних кіназ проводиться шляхом використанням протеїнкінази Wee1 та CDC25 фосфатази. Зв'язування фосфатів з активними ділянками циклін-залежних кіназ з використанням протеїнкінази Wee1, яка фосфорилує активні сайти Cdk, знижує активність циклін-залежної кінази. CDC25 фосфатаза, яка дефосфорилує активні сайти циклін-залежної кінази, збільшуючи її активність. За інактивацію циклін-залежних кіназ відповідають білки інгібітори циклін-залежних кіназ (Cdk inhibitor protein, CKI).

У людей було виявлено такі інгібітори білків-інгібіторів циклін-залежних кіназ: p21, p27, p57, p15, p16, p18 та p19. Також у людей є білки супресори пухлин p53, p63, p73. Кожна циклін-залежна кіназа має власні цикліни, з якими може зв'язуватись. На даний момент ідентифікуються дві основні групи циклінів, що беруть участь у регуляції клітинного циклу: G₁/S і G₂/М, які відповідають за моніторинг переходу клітини з пресинтетичного періоду до синтетичного та переходу від постсинтетичного періоду до мітозу. Група циклінів G₁/S включає: А, D, Е цикліни. Група циклінів G₂/М включає циклін В. Так, дві циклін-залежні кінази CDK4 та CDK6 можуть зв'язуватися з цикліном D, а з цикліном Е та А зв'язується циклін-залежна кіназа CDK2, з цикліном В зв'язується циклін-залежна кіназа CDK1 [7, 8].

Першим етапом підготовки клітини для подальшого поділу є складання пререплікативного комплексу (preRC), яке ініціюється в кінці пізнього мітозу та на початку пресинтетичного періоду. Збірка здійснюється під дією білкового комплексу APC/C (anaphase promoting complex/cyclosome) і інгібується активністю CDK. Оскільки в кінці мітозу та початку пресин-

тетичного періоду активність циклін-залежних кіназ низька, нічого не заважає побудові пререплікативного комплексу. Далі клітина клітина приймає рішення щодо подальшого проходження по клітинному циклу. Через вплив на клітину мітогенних сигналів (факторів росту), представлених пептидами або стероїдними гормонами, сигнал передається за допомогою мітоген активуємих протеїнкіназ (Mitogen active protein kinase – MAPK) за допомогою MAPK-сигнального шляху. Фактори росту, що з'єднуються з тирозинкіназними рецепторами на поверхні мембрани, активують сигнальний білок Ras, який у результаті, запускає каскад активації MAPK (МАРККК (кіназа кінази кінази МАРК)- МАРКК (кіназа кінази МАРК) - МАРК). МАРК фосфорилує білки-мішені ініціюючи побудову білків та білкових комплексів, у тому числі циклінів. [9].

Під час фази G1 у клітині підвищена концентрація цикліну D, який утворює комплекс із циклін-залежними кіназами Cdk4 та Cdk6. Утворений комплекс CycD/CDK4/6 фосфорилує білок ретинобластоми [10] (Retinoblastoma protein, pRb), тим самим інактивує його. Білок ретинобластоми відповідає за блокування просування клітини через клітинний цикл шляхом супресії фактору транскрипції E2F, який керує експресією генів цикліну E що забезпечує перехід у S-фазу. pRb з'єднується з геном, привертаючи деацетилази гістонів до хроматину, що призводить до зменшення відстані між пістоном та намотаною на нього ДНК. Це унеможливує проникнення транскрипційних факторів тому і супресує експресію. [8]

Після активації фактора транскрипції E2F стимулюється транскрипція цикліну E, із яким згодом з'єднується з циклін-залежним кіназою CDK2. Цей комплекс в кінцевому підсумку повністю завершує фосфорилування білка ретинобластоми, формуючи петлю позитивного зв'язку, що дозволяє клітині проходити далі по клітинному циклу далі по клітинному циклу.

Комплекс ДНК-протеїнази (ДНК-РС) та АТМ відповідає за пошук помилок у ланцюгах ДНК. Ці комплекси спрямовані на подвійні розриви ланцюга ДНК. Знайти подвійні розриви ДНК допомагають допоміжні білкові комплекси: MRN (MRE11-RAD50-NBS1) для АТМ та комплекс Ku70-Ku80 для ДНК-РС. Комплекси АТМ додатково активує білок p53 за допомогою фосфорилування. Фосфорилування білка також стабілізує його, захищаючи від взаємодії з убіквітин-лігази E3 MDM2, яка шляхом приєднання білка убіквітину призводить до деградації білку у рибосомі. Білок ARF, що з'єднується з MDM2, відповідає за непряму активацію p53, що призводить до його деградації. Також активація білка P53 може відбуватися за допомогою ацетилювання гістонацетильтрансферази (НАТ), зокрема, НАТ 10. За процес інактивації, у свою чергу,

відповідають білки HDAC1 та SIRT1. Зупинка клітинного циклу досягається непрямою активацією p53 за допомогою комплексу АТМ [8] ст 284. Білок p53 активує одну з нижчих цілей - p21cip1/waf1. p21 асоціюється з комплексами CDK2/цикліну та інгібує їх, тим самим зупиняючи клітини під час переходу G1/S [3].

Під час пресинтетичного періоду, до моменту активації комплексу цикліну D та циклін-залежних кіназ Cdk4 та Cdk6, у клітині відбувається складання пререплікативного комплексу. Це можливе лише за активності білкового комплексу APC/3 відсутності активності циклін-залежних киназ, тобто у період між закінченням пізнього мітозу і початковими етапами пресинтетичного періоду.

Пререплікативний комплекс формується шляхом послідовного рекрутування комплексу розпізнавання ориджину реплікації (ORC1–ORC6), білка CDC6, ліцензування хроматину та фактора реплікації ДНК 1 (CDT1) та хеліказного комплексу, що включає білки, що підтримують мініхромосоми (MCM2-MCM7). За рекрутування елементів пререплікативного комплексу відповідає комплекс із цикліну K та циклін-залежної кінази Cdk12. Зокрема, комплекс CycK/Cdk12 відповідальний за завантаження білка Cdt1, який у результаті завантажує хеліказний комплекс, представлений білками MCM2-MCM7. Однак вплив на білок Cdc6 комплекс CycK/Cdk12 не має [10].

Після зв'язування циклін залежної кінази Cdk2 з цикліном E клітина переходить у синтетичний період. Основним завданням клітини в цей час є реплікація ДНК. Під дією циклін-залежної кінази Cdk2 і білка Cdc7 ініціюється перескладання пререплікативного комплексу в преініціаторний, відповідальний за рекрутинг ДНК-полімераз. За активацію білка Cdc7, в свою чергу, відповідає Dbf4. Білок Dbf4 перешкоджає убіквітінуванню зі строни комплексу APC/C, активність якого падає на пізніх етапах пресинтетичного періоду, що й пояснює можливість побудови преініціаторного комплексу лише після закінчення пресинтетичного періоду.

Одночасно з цим відбувається часткове розбирання пререплікативного комплексу, а повторне його складання до закінчення клітинного циклу стає неможливим. Відсутність активності білкового комплексу APC/C пов'язана з активністю циклін залежних кіназ, які інгібують його активність. Інгібування активності білкового комплексу APC/C призводить до підвищення концентрації білка гемініну, що вступає у зв'язок з білком Cdt1, відповідального за складання пререплікативного комплексу, та інгібуючи його. Після чого білок Cdt1 піддається убіквітінуванню за допомогою білка Skp2, що і призводить до його деградації. [11].

В той же час циклін-залежні кінази фосфо-

рилюють білок Cdc6, що так само входить у пре-реплікативний комплекс, тим самим інгібуючи його. Завантажені ж білки МСМ і точка початку реплікації (ориджин реплікації) залишаються, оскільки потрібні у преініціаторному комплексі. Комплекс білків МСМ виконує роль ДНК-хеліази, розплітає спіраль ДНК, розриваючи водневі зв'язки між комплементарними парами за допомогою енергії АТФ. З точки початку реплікації починається реплікація ДНК у одному чи двох напрямках. Вхромосомі еукаріотів та людини, зокрема, в міститься безліч точок початку реплікації, цим і обумовлюється висока швидкість реплікації ДНК.

Разом зі складанням преініціаторного комплексу під дією фактора транскрипції NPAT (nuclear protein activator of histon transcription), фосфорильованого цикліну залежною кіназою Cdk2, продукуються гістонові білки, на які згодом буде намотуватись ДНК, утворюючи нуклеосоми.

Після остаточного складання преініціаторного комплексу та завантаження ДНК полімераз починається реплікація. А вже через короткий проміжок часу комплекс розпізнавання точки початку реплікації ORC піддається фосфорилуванню за допомогою циклін залежної кінази Cdk2, тим самим інактивуючись, щоб уникнути повторної реплікації ДНК. Повторна реплікація ДНК призводить до анеуплоїдії.

Після закінчення реплікації ДНК, кожна хромосома являє собою дві з'єднані сестринські хроматиди. За поєднання цих двох сестринських хроматид відповідає білок когезин, що складається з двох субодиниць. Субодиниці когезину представлені білковим комплексом SMC (structural maintenance of chromosomes), який утворює кільця навколо сестринських хроматид, тим самим перешкоджаючи їх передчасній розходженню.

Під час синтетичної фази в клітині синтезується велика кількість нових молекул ДНК, які утворюють нуклеосоми шляхом намотування на гістонові білки. Тому одночасно з реплікацією ДНК підвищується синтез гістонових білків. У геномі людини ідентифіковано близько 60 генів, згрупованих у двох хромосомах, відповідальних за транскрипцію гістонових білків. Ці гени згруповані в так звані тільця Кахалія. Гени, що відповідають за транскрипцію гістонових білків під час синтетичного періоду, ще називають реплікативно-залежними гістоновими генами.

Після підвищення активності комплексу CdcE/Cdk2 відбувається активація фактора транскрипції NPAT, за рахунок його фосфорилування циклін-залежною кіназою Cdk2. Фактор транскрипції NPAT, своєю чергою, активує експресію реплікативно-залежного гена гістонового білка. За репресію генів відповідає група гістон-регулюючих білків HIR. Білки HIR сприяють

формуванню неактивної структури хроматину в хромосомних ділянках, що містять гени гістонів, тим самим блокуючи доступ до активаторів транскрипції.

За подальший процесинг РНК гістонів відповідає білок SLBP. Хв'язуючись зі структурою званої стовбурової петлею SLBP рекрутує рибонуклеопротейни, які безпосередньо і відповідають за процесинг. Крім того, білок SLBP відповідає і за стабілізацію РНК гістонів, збільшуючи термін життя РНК приблизно до 60 хвилин.

Складання нуклеосоми починається із завантаження двох гістонових білків H3 та H4 під дією хроматинового фактора складання (chromatin assembly factor, CAF-1). Білок CAF-1, стимульований білком Asf1, представлений трьома субодиницями p48, p60, p150. Також білок Asf1 бере участь у зв'язуванні H3 і H4 з утворенням тетрамеру, після утворення якого завантажуються гістонові білки H2a і H2b під дією Nap1 (nucleosome assembly factor) [12, 13].

Перехід клітини від постсинтетичного періоду у фазу мітозу регулюється цикліном і зв'язується з ним циклін-залежною кіназою Cdk1. В кінці постсинтетичного періоду в клітині починає підвищуватися концентрація цикліну B. Одночасно з цим відбувається експресія гена Cdk1, що призводить до підвищення концентрації циклін-залежної кінази в клітині. Однак циклін-залежна кіназа знаходиться в неактивному стані, викликаному впливом унаслідок фосфорилування її активних сайтів зв'язування (Thr 14 та Tyr 15) протеїнкіназами Wee1 та Mik1. Дані протеїнкінази схожі між собою, але діють із деякими відмінностями.

Протеїнкіназа Mik1 фосфорилує сайти зв'язування Thr 14 і Tyr 15, в той час як протеїнкіназа Wee1 фосфорилує лише сайт зв'язування Tyr 15. Однак з переходом клітини у фазу мітозу, активність інгібуючих протеїнкіназ падає, що дозволяє фосфатазам активувати цикл. За активацію циклін-залежної кінази Cdk1 відповідає фосфатаза CDC25, дефосфорилуючи її активні сайти і дозволяючи зв'язуватися з цикліном B. Одночасно з цим продовжує пригнічуватися активність протеїнкіназ Wee1 та Mik1, що призводить до формування позитивного зворотного зв'язку. Фосфатаза Cdc25 у свою чергу представлений у трьох ізоформах: Cdc25A, Cdc25B, Cdc25C.

Незважаючи на схожість між ізоформами, активність кожної відрізняється у різних етапах клітинного циклу. Так фосфатаза Cdc25B стає активною вже на пізніх етапах синтетичного періоду з подальшим наростанням активності в постсинтетичному періоді. Це говорить про пряму участь фосфатази Cdc25B в активації циклін-залежної кінази Cdk1 для переходу у фазу мітозу. У свою чергу, активність фосфатаз Cdc25A та Cdc25C підвищується лише під час профазі, під

час зниження активності Wee1 та Mik1, призводячи до різкого підйому активності Cdk1. Це свідчить про їхню участь у підвищенні активності циклін-залежної кінази Cdk1 для проходження процесів руйнування ядерної оболонки, активації білка конденсину, формування веретена поділу. Однією з незвичайних властивостей циклін-залежної кінази Cdk1 є здатність активувати власний активатор білок Cdc25 [5].

Наприкінці синтетичного періоду під впливом білка конденсину проходить конденсація хромосом. Одночасно проходить ослаблення когезійну плеча хромосом та відкріплення плечей сестринських хроматид. Цей процес відбувається для полегшення розходження хроматид під час анафази. Якщо плечі хроматид залишаються достатньо щільно скріплені між собою, при розбіжності хроматид можливий їхній розрив. Конденсин – білок, що складається з 5 субодиниць: 2 субодиниць аналогічних субодиницям конденсину (Smc2, Smc4), прикріплених до 3 додаткових суб'єдинок (Cap-G, Cap-HmCap-D2). Під дією циклін-залежної кінази Cdk1 конденсин піддається фосфорилуванню, тим самим активуючись. [6]

Одночасно з цим під час профазы руйнується ядерна оболонка, що дозволяє хромосомам вільно переміщатися в цитоплазмі та бути захопленими мікротрубочками веретена поділу. Руйнування ядерної оболонки відбувається внаслідок фосфорилування білків ядерної оболонки, зокрема, ламініну за рахунок циклін-залежної кінази Cdk1, що призводить до його деполімеризації. Зруйнована ядерна оболонка представлена у вигляді везикул, що вільно перебувають у цитоплазмі. Однак ламініни А та С не входять до складу везикул, а вивільнюються у вигляді вільних димерів. Ламінін В, своєю чергою, залишається скріплений з везикулами.

При мітозі апарат Гольджі розпадається на дрібні везикули, які або всмоктуються в ендоплазматичний ретикулум, або розподіляються на дочірні клітини під час цитокінезу. Руйнування цих мембран відбувається при фосфорилуванні циклін-залежною кіназою Cdk1 білків матриксу Гольджі (GM130, GRASP-65). Фосфорилування цих білків за допомогою Cdk1 пригнічує стикування та злиття везикул, що призводить до їх фрагментації [14].

Під дією циклін-залежної кінази Cdk1 у профазі мітозу починається формування веретена поділу. До полюсів відходять центросоми, що віддають астральні, кінетохірні і міжполюсні мікротрубочки. Одночасно з цим у клітині підвищується концентрація гамма-тубуліна, за рахунок якого збираються мікротрубочки. Основними білками, що відповідають за складання веретена поділу, є кінезини (4,5,10,14) і дінеїн. Кінезини 4 і 10 присутні в кінетохорних мікротрубочках, їхнє завдання полягає в переміщенні

хромосом від полюсів до центру. Кінезин 14 присутній у міжполюсних трубочках, а його завдання полягає у стягуванні полюсів клітини. Кінезин 5 так само присутній в міжполюсних трубочках, але його завдання полягає у відштовхуванні полюсів клітини за рахунок руху 2 моторних компонентів, що рухаються до + кінців двох мікротрубочок від різних центросом, що і призводить до відштовхування полюсів клітини. Дінеїн присутній на астральних трубочках, зв'язуючись з актиновим цитоскелетом він рухається убік - кінця мікротрубочки, стягуючи центросому і кортекс клітини. За рахунок моторних білків, що рухаються в різні сторони, і досягається рівновага сил між зближенням і віддаленням полюсів. Крім моторних білків, за збирання веретена поділу також відповідають і хромосоми. За рахунок пов'язаного з хроматином фактора обміну гуанінових нуклеотидів (Guanin exchange factor, GEF) активується ГТФаза Ran, яка зазвичай бере участь в ядерному транспорті. Під час профазы, ГТФаза Ran сприяє вивільненню білків стабілізаторів мікротрубочок (Microtubule associated proteins, MAP) від хромосом.

Кінцевим етапом формування веретена поділу є занурення + кінців кінетохорних мікротрубочок у зв'язувальні сайти кінетохор під час профазы після руйнування ядерної оболонки. Зв'язувальні сайти кінетохор представлені білковими кільцями, що захоплюють і утримують + кінець мікротрубочки. Процес прикріплення мікротрубочки до кінетохорів називають механізмом «пошуку та захоплення». Динамічні кінці шукають кінетохору і при її виявленні підводять її до латерального краю, далі кінетохора ковзає до центросоми одночасно перетворюючи латеральне з'єднання в кінцеве. З іншого центросоми також підходить мікротрубочка, в результаті утворюючи біполярне з'єднання. Кінетохора не дозволяє приєднатися до неї відразу двом мікротрубочкам від однієї або різних центросом. У разі правильного прикріплення мікротрубочок до двох протилежних кінетохорів за рахунок протилежності сил створюється напруга. У разі неправильного прикріплення мікротрубочок напруга не створюється, що призводить до виникнення інгібіторних сигналів, що послаблюють дію сайту зв'язування. Інгібіторний сигнал виникає за рахунок кінази AuroraB, яка за рахунок фосфорилування зменшує спорідненість сайту зв'язування з кінцем мікротрубочки.

Далі, в метафазі, за рахунок моторних білків кінезинів 4 і 10, що знаходяться на міжполюсних мікротрубочках, внаслідок їх скріплення з плечами хромосом з подальшим виштовхуванням їх до екватора клітини, утворюється метафазна пластинка. Досягши екватора клітини, між моторними білками встановлюється рівновага в силі.

За перехід клітини в стадію анафази, відпо-

відає білковий комплекс APC/C. Під час метафази під дією циклін-залежної кінази Cdk1 ядро комплексу APC/C (білок куллін (Apc2)) зазнає змін, внаслідок чого збільшується шанс приєднання до нього активатора. Активатором під час переходу з метафази в анафазу для APC/C є білок CDC20, який активує APC/C шляхом зв'язування з ядром комплексу. Активованій білковий комплекс APC/C убіквітинує білок секурін, що призводить до його деградації. Білок секурін до анафази знаходиться у зв'язку з сепаразою білком, інгібуючи його. Після деградації секурину відбувається активація білка сепарази, який у свою чергу відрізає Sec1 субодиницю когезину, яка відповідає за стримування сестринських хроматид. Нескріплені хроматиди можуть тепер вступити у процес розходження хроматид. Руйнування секурину починається одночасно з тим, як остання пара хроматид займає своє місце в метафазній платівці. Розходження хроматид починається приблизно через 20 хвилин після руйнування секурину і активації сепарази. Розбіжність хроматид включає два процеси - анафазу А і анафазу В, які проходять незалежно і одночасно. Процес анафази А представлений укороченням кінетохорних мікротрубочок, що притягують хроматиду, яка відкріпилася, до полюса. Процес анафази В представлений переміщенням центросом ближче до полюсів за рахунок переміщення міжполюсних мікротрубочок протилежно один щодо одного.

Одночасно із забезпеченням переходу клітини в стадію анафази білковий комплекс APC/C відповідає за деструкцію цикліну В, що призводить до інактивації його циклін-залежної кінази Cdk1. Це необхідно для подальшого виходу клітини з мітозу, складання ядерної оболонки, повернення трубочок у типовий для інтерфази стан.

Між метафазою та анафазою існує контрольна точка веретена поділу. У цій точці перевіряється якість прикріплення всіх хромосом, правильність їхньої орієнтації. За сигналізацію про проблеми прикріплення та орієнтації хромосом відповідає білок Mad2. Даний білок рекрутується до кінетохорів та забезпечує функціонування точки контролю веретена поділу. Неприкріплені кінетохори починають функціонувати як ферменти, впливаючи на білок Mad2, який у свою чергу пригнічує Cdc20, не дозволяючи активуватися APC/C з наступним входом в анафазу. У разі вдалого прикріплення мікротрубочки до кінетохори білок Mad2 відкріплюється від білкового комплексу кінетохори, не інгібуючи CDC20, що призводить до активації APC/C і переходом клітини в стадію анафази.

Одночасно із розходженням сестринських хроматид, починається формування центрального веретена (centralspindle) з допомогою білкового комплексу центрального веретена. Центральне веретено – структура, що формується між сест-

ринськими хроматидами, які розходяться за рахунок кінетохорних мікротрубочок, що з'єднуються за допомогою білків, асоційованих з мікротрубочками (Microtubule-associated proteins, MAP) та моторних комплексів. З часом, міжполюсні мікротрубочки, що беруть участь у формуванні центрального веретена, втрачають зв'язок з полюсами. Центральне веретено відіграє важливу роль у цитокінезі. Складання центрального веретена відбувається за допомогою MAP, кінезинових моторних білків і мітотичних кіназ. Головними серед цих компонентів є білок MAP, зокрема PRC1, комплекс центрального веретена і комплекс хромосомного пасажир (CPC).

Основну роль у цитокінезі грає скоротливе кільце, яке представлене волокнами F-актину та міозину II. Основну роль регуляції його будови (структури) та активності грає комплекс центрального веретена. Розташування скоротувального кільця залежить від розташування метафазної пластинки відносно екватора клітини. За розпізнавання розташування екватора відповідає сигнальний білковий комплекс Rho, що локально активується на екваторі клітини при утворенні метафазної пластинки. [18] Передача сигналу до білкового комплексу Rho (білок сімейства Rac) здійснюється за рахунок білка RacGAP (RacGTPase activator protein). Через спрямовану до + кінця астральних мікротрубочок рухової активності комплексу MKLP-1 (представленого білком кінезином-6), на + кінця мікротрубочок, що стикаються з кортексом клітини біля екватора, накопичується фактор обміну гуанінових нуклеотидів (Guanine exchange factor, GEF), з подальшою ініціацією складання скоротувального кільця.

Контроль часу ініціації складання скоротувального кільця регулюється циклін-залежними кіназами з метою гарантії, що скоротливе кільце ініціюється тільки після настання анафази після поділу хромосом. Під час метафази комплекс центрального веретена не може зв'язувати мікротрубочки через інгібуючу фосфорилювання моторного комплексу MKLP-1 за допомогою циклін-залежної кінази Cdk1. Але після активації комплексу APC/C під час анафази, відбувається інактивація циклін-залежної кінази Cdk1 внаслідок убіквінтинування цикліну В комплексом APC/C. Однак не дивлячись на схожість з циклін-залежною кіназою, кінази PLK1 AuroraB стимулюють формування скоротливого кільця. PLK з початком анафази фосфорилює білок RacGAP, тим самим створюючи активний сайт Etc2, що забезпечує подальше зв'язування з комплексом центрального веретена. У свою чергу, кіназа AuroraB фосфорилює комплекс MKLP-1, забезпечуючи його стабільне накопичення на кінцях астральних трубочок, і білок RacGAP, забезпечуючи його зв'язування з Rho, з подальшою його активацією [15].

Складання кільця починається після активації Rho, який, у свою чергу, активує білки форміни, а також кінази Rock і Cítron. Білок формін до зв'язку з Rho знаходиться в стані аутоінгібування. Білок Rho знімає аутоінгібування, внаслідок чого активний білок формін починає збирати нерозгалужені актинові нитки. У свою чергу, кінази Rock і Cítron активують міозинові філаменти двома шляхами. Один - інгібуючи шляхом фосфорилювання міозин фосфатазу, яка не допускає фосфорилювання легких регуляторних ланцюгів, відповідальних за біполярне складання філаментів та їх рух. Інший - за рахунок безпосередньо активації фосфорилювання легких регуляторних ланцюгів.

Кільце скорочується за рахунок того, що біполярні нитки міозину-2 використовують свою рухову активність для руху вздовж двох антипаралельних актинових ниток, змушуючи їх ковзати повз один-одний. Скорочувальне кільце стискається, досягаючи раніше сформованого центрального веретена. Однак не до кінця встановлено те, що саме моторні елементи міозину-2 беруть участь у скороченні кільця. Можливий варіант того, що в цьому беруть участь так само і моторні елементи актинових ниток. Також однією з особливостей скорочувального кільця є незмінність діаметра його перерізу під час скорочення за рахунок постійної деполімеризації актинових ниток білком клофіліном.[20].

Одночасно із закінченням цитокінезу відбувається підготовка клітини до пресинтетичного періоду. Під дією білкового комплексу APC/C інактивується циклін-залежна кіназа Cdk1, а також ініціюється складання пререплікативного комплексу на ДНК. Щоб уникнути реактивації циклін-залежних кіназ відразу після закінчення міозу триває активність білкового комплексу APC/C, але вже за рахунок білка Cdh1, спорідненого білку CDC20, відповідального за активацію APC/C для переходу в анафазу. Білок Cdh1 на відміну від його родича CDC20, піддається інгібуванню з боку циклін-залежної кінази Cdk1 за рахунок фосфорилювання. Активність білкового комплексу APC/C руйнує циклін B, тим самим інактивуючи циклін-залежну кіназу Cdk1. Активність білка Cdh1 при цьому зростає, продовжуючи дію білкового комплексу APC/C на пресинтетичний період [16].

На наш погляд перспективним напрямком направлено впливу на процеси регуляції клітинного циклу в статичних клітинних популяціях є використання мікро-РНК, які залучають до реалізації свого ефекту декілька внутрішньоклітинних молекулярних механізмів.

Мікро-РНК (міРНК) – це короткі одноланцюгові некодуючі РНК, які регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні. Як правило, міРНК негативно регулюють експресію генів, взаємодіючи з 3' -нетрансльованою областю

(НТО) специфічних мРНК-мішеней послідовно[17]. міРНК грають важливу роль в пренатальному та постнатальному серці. Серцева делеція гену Dicer, який необхідний для обробки преміРНК в активні зрілі форми, призводить до ембріональної летальності через дефекти розвитку і дисфункції серця[6]. Цілеспрямоване видалення серце- і скелето- м'язово-специфічної міРНК-1 у мишей показали, що тонка зміна дозування цієї міРНК призводить до різкої аномалії клітинного циклу в кардіоміоцитах і має глибокий вплив на розвиток і підтримку серця. Нещодавно повідомлялось, що проліферація кардіоміоцитів може бути стимульована екзогенним введенням міРНК, що додає новий вимір регуляції проліферації кардіоміоцитів. Попередні дослідження показали, що міРНК-204 регулює поділ та диференціацію прогеніторних клітин людини в кардіоміоцити. Експерименти також показали як *in vitro*, так *in vivo* моделі підтримують критичне залучення міРНК-204 до проліферації кардіоміоцитів. Про-проліфераційні ефекти міРНК-204 надекспресії на кардіоміоцити були опосередковані через Jarid2 сигнальний шлях.

Білок Джумонджі – це протеїн, який у людей кодується геном Jarid2[18]. Jarid2 є членом надродини α -кетоглутаратзалежної гідроксилази.

Jarid2 (jumonji, AT rich interactive domain 2) – білок, що кодує ген, який функціонує як передбачуваний фактор транскрипції. Відрізняючись як ядерний білок, необхідний для ембріогенезу людини та мишей, він є членом родини джумонджі, яка містить домен зв'язування ДНК, відомий як домен взаємодії. Дослідження цього гену *in vitro* показують, що JARID разом з іншими функціональними доменами відіграють важливу роль у зв'язуванні ДНК, ядерній локалізації, транскрипційній репресії та вербуванні полікомб-репресивного комплексу 2 (PRC2) [19]. Внутрішньоклітинні механізми, що лежать в основі цих взаємодій, залишаються ще до кінця невивченими [].

У пошуках важливих генів, Jarid2 раніше був виявлений за допомогою технології генних пасток як фактор, що є необхідним для розвитку органів [20]. Під час органогенезу у мишей, Jarid2 бере участь у формуванні нервової трубки і розвитку печінки, селезінки, тимусу та серцево-судинної системи. Безперервна експресія Jarid2 в тканинах серця вказує на її головну роль в ембріогенезі даного органу. Мутантні моделі зазначеного гену ембріонів призводять до розвитку серйозних вад серця, дефектів міжшлуночкової та міжпередсердної перетинки, неуцільнення стінки шлуночка та збільшення у розмірах передсердь. Гомозиготні особини за даною мутацією гену гинуть від тяжких кардіопатій незабаром після народження. Також відомо, що надмірна експресія гену Jarid2 у мишей пригнічує проліферацію кардіоміоцитів через її тісну взає-

модію з білком ретинобластоми (Rb), головний регулятор клітинного циклу [21]. Ретинобластомний білок-2 та людський білок SMCX поділяють область гомології між мишами та людьми.

Білки полікомбної групи (PcG) є дуже важливими транскрипційними репресорами і відіграють вирішальну роль у регулюванні експресії генів під час розвитку [22]. Вони функціонують шляхом каталізації модифікацій гістонів, які призводять до репресії хроматину та зниження регуляції сусідніх генів. Білки полікомбної групи утворюють два основних комплекси: полікомбний репресивний комплекс-1 (PRC1) і полікомбний репресивний комплекс-2 (PRC2). PRC2 функціонує шляхом каталізування триметилування гістону H3 при лізіні 27. Полікомбний репресивний комплекс-2 складається з чотирьох основних білків, SUZ12, EED, RbAp46/48 і каталітичної субодиниці EZH2. На молекулярному рівні, як PRC2 набирається до своїх місць дії, ще не до кінця зрозуміло. Останні протеомні дослідження показали, що PRC2 швидко асоціюється з багатьма білками, такими як MTF2, EPOB, AEBP2 та JARID2, які зазвичай взаємодіють з PRC2 взаємовиключним способом, що призводить до різних підкласів PRC2. Хоча молекулярні ролі багатьох цих взаємодіючих білків недостатньо вивчені, багато з них можуть модулювати ферментативну активність або набір PRC2 до хроматину [23].

JARID2 необхідний для набору PRC2 в хроматин в ембріональних стовбурових клітинах. Численні дослідження в області мишей і людини показують, що N-термінальна область JARID2 необхідна для набору PRC2 і модуляції активності PRC2 [24]. N-термінальна область складається з нуклеосомного домену зв'язування і домену зв'язування РНК, які разом модулюють зв'язування PRC2 з геномною. Крім того, останнім часом було показано, що ця ділянка JARID2 необхідна для набору PRC2- до PRC1-модифікованих нуклеосом. З численних досліджень зрозуміло, що видалення JARID2 призводить до зниження заповненості PRC2 на хроматині. Але дивно, що видалення JARID2 не призводить до значних і послідовних змін H3K27me3 рівнів [22]. Хоча в деяких дослідженнях спостерігається виснаження JARID2 в клітинах ЕС для зниження рівня H3K27me3, інші дослідження повідомили про відсутність змін або підвищення рівня H3K27me3 при видаленні JARID2. Ще більше додавши до цього відсутність ясності щодо ролі JARID2 в модуляції активності PRC2, в дослідженнях *in vitro*, JARID2, здається, пригнічує, а також потенціює активність метилтрансферази EZH2. Було висловлено припущення, що N-кінцевий домен JARID2 взаємодіє з РНК, а також нуклеосомами та його посттрансляційні модифікації визначають його вплив на активність PRC2. Недавнє дослідження також показало, що в клі-

тинах ЕС миші JARID2 може модулювати активність PRC2 через взаємодію з іншою метилазою гістону, setDB1. JARID2-setDB1 взаємодія також була ідентифікована в клітинах, в тому числі лімфоцитах та кардіоміоцитах, де показано, що JARID2 модулюють інші модифікації гістонів, такі як H3K9me3 [25].

C-термінал JARID2 має три консервативні домени, які характерні для сімейства модифікаторів гістонів, які каталізують деметилювання гістонів. C-кінцевий ARID-домен JARID2 необхідний для зв'язування ДНК. Крім того, JARID2 C-кінець також має домен «цинкового пальця», який необхідний для його взаємодії з SUZ12, ще одним компонентом PRC2. Домен jmjC необхідний для деметилазної активності в інших членів родини джумонджі. Проте вважається, що дві амінокислотні зміни в деметилазному домені JARID2 роблять його неактивним [26].

Незважаючи на відсутність активності деметилази, JARID2 діє як важливий регулятор експресії генів в ембріональних стовбурових (ES) клітинах, де він необхідний для мереж сигналізації клітин, необхідних для підтримки плюрипотентного стану [17]. Відповідно до цього, недавній звіт припускає, що примусове вираження JARID2 поряд з PRDM14, ESRRB і SALL4A може ефективно викликати плюрипотентність фібробластів. Що більш важливо, ряд публікацій показали, що JARID2-deleted клітини ES або не можуть диференціюватися або затримуються в диференціації. Ці результати відображають вирішальну роль JARID2 в ранньому ембріональному розвитку на початку диференціації клітин ES. Дійсно, JARID2 незамінний для нормального ембріонального розвитку і його дефіцит призводить до деформації декількох тканин у мишей, а також у людини. Ембріони з повною втратою JARID2 або не виживають, або вмирають незабаром після народження [26].

Незважаючи на те, що важливість JARID2 в клітинах ЕС була встановлена, її роль в клітинах, що віддані лінії, не була добре вивчена, головним чином через набагато нижчий рівень експресії або передбачуваної відсутності [27]. У дослідженні показано, що в багатьох послідовних клітинах, включаючи епідермальні кератиноцити людини, JARID2 переважно існує як низькомолекулярна (LMW) форма. У формі LMW N-термінальна область відщеплюється від JARID2 повної довжини, що призводить до стабільного фрагменту C-терміналу (Δ N-JARID2). У цій формі JARID2 відсутні N-кінцеві нуклеосомні та РНК-зв'язуючі домени, маючи на увазі істотний вплив на JARID2 функціональність та її взаємодію з комплексом PRC2. Згідно з цим, недавнє дослідження показало, що C-термінальна область JARID2 не може відновити H3K27me3 позначки. Показано, що рівень Δ N-JARID2 зростає в міру прогресування диференціації кератиноцитів. Ви-

явлено, що припинення експресії JARID2 призводить до порушення диференціювання кератиноцитів, і цей ефект змінюється експресією ΔN -JARID2, що вказує на те, що ця форма JARID2 необхідна для активації генів-мішеней полікомб під час диференціювання [28].

Нормальний розвиток серцево-судинної системи вимагає точного контролю експресії генів просторовим і часово-залежним способом. Еукаріотична транскрипція генів регулюється структурою хроматину частково через модифікації хвостів гістонів. Через відкриття деметилаз гістонів, таких як фактори родини Джумонджі, метилювання гістонів тепер вважається оборотною епігенетичною міткою. Метильовані хвости гістонів визначаються маркером транскрипційної активації або репресії. В цілому метилювання при гістоні H3 лізину 9 (H3K9), H3K27 або H4K20 пов'язане з репресією генів, тоді як метилювання при H3K4, H3K36 або H3K79 корелюється з активацією генів. Проте регуляторні ролі статусу метилювання гістонів у експресії генів до кінця не вивчені. Деметилази гістону лізину демонструють відмінну специфічність субстрату та беруть участь у різноманітних біологічних процесах. Мутації або дисрегуляції деметилаз гістонів часто пов'язані з хворобами людини.

Регенеративна медицина визначає себе як

можливий спосіб порятунку пошкодженого серця шляхом імплантації нових клітин. Існують докази концепції приживлення клітин у міокарді, але остаточної демонстрації клітинної функціональності, а саме електричного зв'язку та скорочувальної здатності, все ще потребує підтвердження. Кардіоміоцити, що здатні регенерувати *in vitro*, є перспективним джерелом для відновлення міоцитів *in vivo*.

Таким чином, після проведеного аналізу наукової літератури можна зробити висновок, що ґрунтовне вивчення молекулярних механізмів регуляції проліферативних процесів в гетерогенних клітинних популяціях з використанням індукторів ендogenous походження дозволяє в експериментальних умовах відновлювати втрачені або порушені властивості клітин статичних популяцій.

Перспективи подальших розробок

пов'язані з розробкою шляхів направленої впливу на проліферативні процеси в гетерогенних тканинних системах з використанням індукторів ендogenous походження.

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. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stemcells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*. 2004;428:668–673.
2. Bicknell KA, Coxon CH, Brooks G. Can the cardiomyocyte cell cycle be reprogrammed? *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2007;42:706–721.
3. Barnum KJ, O'Connell MJ. Cell cycle regulation by checkpoints. *Methods in molecular biology*. 2014;1170:29–40.
4. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaira P, authors; Uzman A, editor. *Molecular Cell Biology*, Sixth Edition. New York: Freeman WH and Company; 2007. 973 p.
5. Malumbres M. Cyclin-dependent kinases. *Genome Biol*. 2014;15(6):122.
6. Lim S, Kaldis P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. *Development*. 2013;140(15):3079–3093.
7. Alberts B, Johnson A, Lewis J, authors. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. 1616 p.
8. Weinberg RA. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell*. 1995;81(3):323–330.
9. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *GENES & DEVELOPMENT*. 1999;13:1501–1512.
10. Miller AL. The contractile ring. *Curr Biol*. 2011;21(24):976–978.
11. Liu J, Zhang C, Hu W, Feng Z. Tumor suppressor p53 and metabolism. *J Mol Cell Biol*. 2019;11(4):284–292.
12. MacLellan WR, Schneider MD. Genetic dissection of cardiac growth control pathways. *Annu. Rev. Physiol*. 2000;62:289–319.
13. Kuhn B, del Monte F, Hajjar RJ. Periostin induces proliferation of differentiated cardiomyocytes and promotes cardiac repair. *Nat. Med*. 2007;13:962–969.
14. Black BL, Cripps RM, Rosenthal N, Harvey RP, authors. *Heart development and regeneration*. Oxford: Elsevier; 2010. 699 p.
15. Moses KA, DeMayo F, Braun RM, Reecy JL, Schwartz RJ. Embryonic expression of Nkx2-5/Cre gene using ROSA26 reporter mice. *Genesis*. 2001;31:176–180.
16. Berge-LeFranc JL, Jay P, Massacrier A, Cau P, Mattei MG, Bauer S, Marsollier C, Berta P, Fontes M. Characterization of the human jumonji gene. *Hum Mol Genet*. 1997;5(10):1637–1641.
17. Klassen SS, Rabkin SW. Nitric oxide in-

duces gene expression of jumonji and retinoblastoma 2 protein while reducing expression of atrial natriuretic peptide precursor type B in cardiomyocytes. *Folia Biologica*. 2008;54(2):65–70.

18. Kim TG, Kraus JC, Chen J, Lee Y. Jumonji, a critical factor for cardiac development, functions as a transcriptional repressor. *J. Biol. Chem.* 2004;278(43):42247–55.

19. Holoch D, Margueron R. Mechanisms regulating PRC2 recruitment and enzymatic activity. *Trends Biochem Sci.* 2017;42:531–542.

20. Kim H, Kang K, Kim J. AEBP2 as a potential targeting protein for polycomb repression complex PRC2. *Nucleic Acids Res.* 2009;37:2940–2950.

21. Li G, Margueron R, Ku M, Chambon P, Bernstein BE, Reinberg D. Jarid2 and PRC2, partners in regulating gene expression. *Genes Dev.* 2010;24:368–380.

22. Landeira D, Bagci H, Malinowski AR, Brown KE, Soza-Ried J, Feytout A, Webster Z, Ndjetehe E, Cantone I, Asenjo HG, Brockdorff N, Carroll T, Merckenschlager M, Fisher AG. Jarid2 coordinates nanog expression and PCP/Wnt signaling required for efficient ESC differentiation and early embryo development. *Cell Rep.* 2015;12:573–586.

23. Mysliwiec MR, Bresnick EH, Lee Y. Endothelial Jarid2/Jumonji is required for normal cardiac development and proper Notch1 expression. *J Biol Chem.* 2011;286:17193–17204.

24. Peng JC, Valouev A, Swigut T, Zhang J, Zhao Y, Sidow A, Wysocka J. Jarid2/Jumonji coordinates control of PRC2 enzymatic activity and target gene occupancy in pluripotent cells. *Cell.* 2009;139:1290–1302.

25. Sahu M, Mallick B. An integrative approach predicted co-expression sub-networks regulating properties of stem cells and differentiation. *Comput Biol Chem.* 2016;64:250–262.

26. Landeira D, Sauer S, Poot R, Dvorkina M, Mazarella L, Jorgensen HF, Pereira CF, Leleu M, Piccolo FM, Spivakov M, Brookes E, Pombo A, Fisher C, Skarnes WC, Snoek T, Bezstarosti K, Demmers J, Klose RJ, Casanova M, Tavares L. Jarid2 is a PRC2 component in embryonic stem cells required for multi-lineage differentiation and recruitment of PRC1 and RNA Polymerase II to developmental regulators. *Nat Cell Biol.* 2010;12:618–624.

27. Son J, Shen SS, Margueron R, Reinberg D. Nucleosome-binding activities within JARID2 and EZH1 regulate the function of PRC2 on chromatin. *Genes Dev.* 2013;27:2663–2677.

28. Cooper S, Grijzenhout A, Underwood E, Ancelin K, Zhang T, Nesterova TB, Anil-Kirmizitas B, Bassett A, Kooistra SM, Agger K, Helin K, Heard E, Brockdorff N. Jarid2 binds monoubiquitylated H2A lysine 119 to mediate crosstalk between Polycomb complexes PRC1 and PRC2. *Nat Commun.* 2016;7:13661.

Хріпков І.С., Голікова А.А., Д.О.Сутирін. Шляхи та механізми регуляції клітинного циклу в кардіоміocyтах.

РЕФЕРАТ. Захворювання серцево-судинної системи посідають провідне місце серед захворюваності та смертності у всіх країнах світу. Розуміння клітинних механізмів розвитку, функціонування та компенсаторно-адаптаційних змін серцево-судинної систем стало незамінним як для фундаментальних досліджень, так і для спроб винайти нові та більш ефективні способи лікування. На наш погляд перспективним напрямком впливу на процеси регуляції клітинного циклу в статичних клітинних популяціях є використання мікро-РНК, які залучають до реалізації свого ефекту декілька внутрішньоклітинних молекулярних механізмів. Мікро-РНК (міРНК) – це короткі одноланцюгові некодуючі РНК, які регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні. Як правило, міРНК негативно регулюють експресію генів, взаємодіючи з 3' -нетрансльованою областю (НТО) специфічних мРНК-мішеней послідовно. міРНК грають важливу роль в пренатальному та постнатальному серці. Серцева делеція гену Dicer, який необхідний для обробки пре-міРНК в активні зрілі форми, призводить до ембріональної летальності через дефекти розвитку і дисфункції серця[6]. Цілеспрямоване видалення серце- і скелето-м'язово-специфічної міРНК-1 у мишей показали, що тонка зміна дозування цієї міРНК призводить до різкої аномалії клітинного циклу в кардіоміocyтах і має глибокий вплив на розвиток і підтримку серця. Нещодавно повідомлялось, що проліферація кардіоміocyтів може бути стимульована екзогенним введенням міРНК, що додає новий вимір регуляції проліферації кардіоміocyтів. Попередні дослідження показали, що міРНК-204 регулює поділ та диференціацію прогеніторних клітин людини в кардіоміocyти. Експерименти також показали як *in vitro*, так *in vivo* моделі підтримують критичне залучення міРНК-204 до проліферації кардіоміocyтів. Про-проліфераційні ефекти міРНК-204 надекспресії на кардіоміocyти були опосередковані через Jarid2 сигнальний шлях.

Ключові слова: мікро-РНК, кардіоміocyти, проліферація.

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

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@dmu.edu.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)

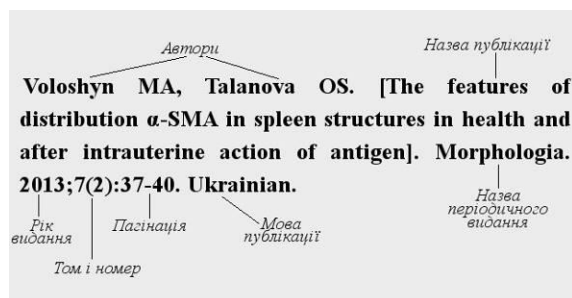
Всі літературні посилання, які наведені в роботі, обов'язково повинні бути представлені в списку першоджерел у порядку використання (посилань) у тексті. Скорочення назв журналів наводяться згідно зі стандартами Index Medicus (http://www.wsulibs.wsu.edu/general/journal_abbreviations.html). За достовірність 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.

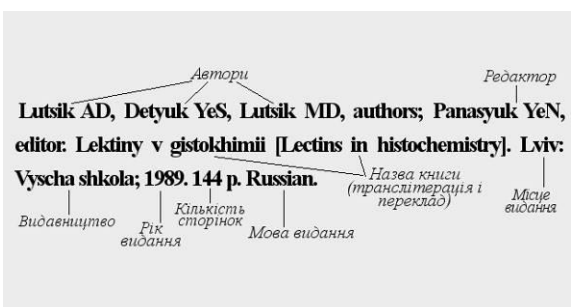
Коротка інструкція по оформленню типових літературних посилань відповідно до міжнародних вимог [Vancouver reference style \(NLM/PubMed\)](#).

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.

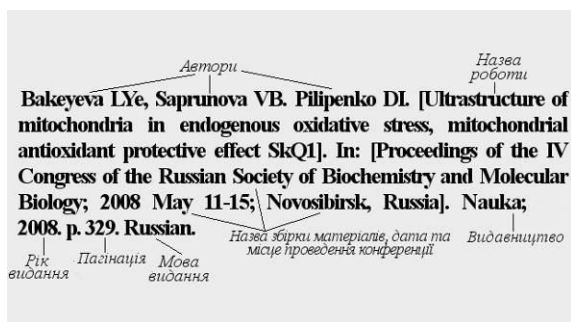
Оформлення посилання на книгу:



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 інші. 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.

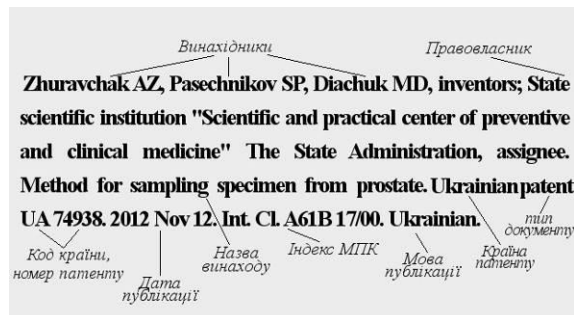
Оформлення посилання на матеріали конференції:



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.ivt@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@dmu.edu.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)

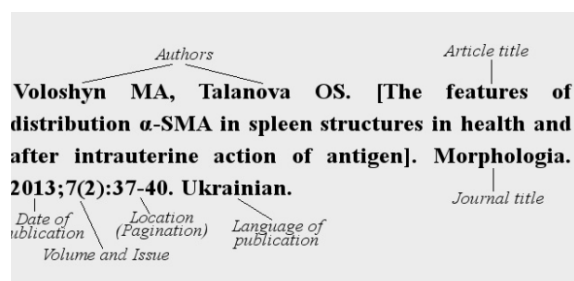
All references cited in the paper must be arranged in a list in order of their first mentioning in the text. Abbreviations of journal titles are provided in accordance with the standards of [Index Medicus](#). The author is responsible for the accuracy of the data provided in the bibliography.

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](#).

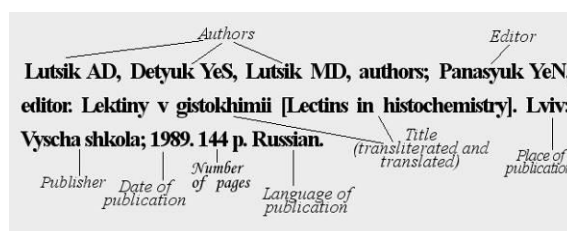
Reference to an article published in a periodical:



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

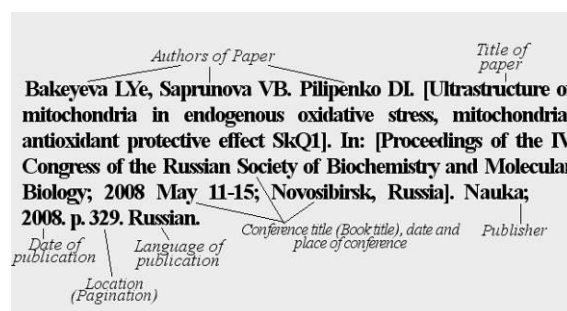
of authors put a dot and a space. Article title written in English is given in square parentheses. After the title of the article put a dot and a space. For publications originally written in English title is not placed in square parentheses. Indicate journal title in English or by transliteration with 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.

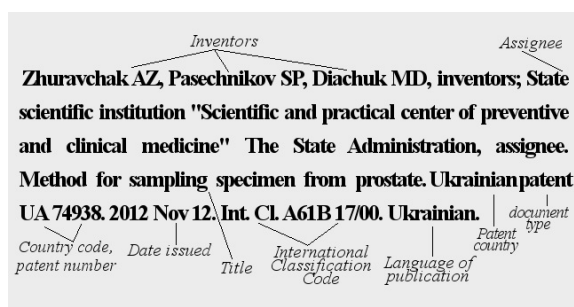
Reference to a conference materials:



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



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 841. 842. 843. 844. 845. 846. 847. 848. 849. 850. 851. 852. 853. 854. 855. 856. 857. 858. 859. 860. 861. 862. 863. 864. 865. 866. 867. 868. 869. 870. 871. 872. 873. 874. 875. 876. 877. 878. 879. 880. 881. 882. 883. 884. 885. 886. 887. 888. 889. 890. 891. 892. 893. 894. 895. 896. 897. 898. 899. 900. 901. 902. 903. 904. 905. 906. 907. 908. 909. 910. 911. 912. 913. 914. 915. 916. 917. 918. 919. 920. 921. 922. 923. 924. 925. 926. 927. 928. 929. 930. 931. 932. 933. 934. 935. 936. 937. 938. 939. 940. 941. 942. 943. 944. 945. 946. 947. 948. 949. 950. 951. 952. 953. 954. 955. 956. 957. 958. 959. 960. 961. 962. 963. 964. 965. 966. 967. 968. 969. 970. 971. 972. 973. 974. 975. 976. 977. 978. 979. 980. 981. 982. 983. 984. 985. 986. 987. 988. 989. 990. 991. 992. 993. 994. 995. 996. 997. 998. 999. 1000.