

MORPHOLOGIA



ISSN 1997-9665

2025 • Том 19 • Номер 1

2025 • Volume 19 • Number 1

MORPHOLOGIA

2025 • Том 19 • Номер 1

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 № 9 від 20 березня 2025 року).

Підписано до друку 21.03.2025 р. Умовн. друк. арк. 12.

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

MORPHOLOGIA

2025 • Volume 19 • Number 1

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), Indzhykulian A.A. (Boston), Kovalchuk O.I. (Kyiv), Lugovskij S.P. (Kyiv), Lutsyk O.D. (Lviv), Maievskiy O.Ye (Kyiv), Medvediev M.V. (Dnipro), Melnyk N.O. (Brno), 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 № 9 Mar 20, 2025).

Signed for publishing on Mar 21, 2025. Conventional printed pages 12.

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

Марченко Д.Г., Родинський О.Г.
Морфологічні аспекти етанол-індукованих змін у глімфатичній системі та їх вплив на функцію нервової системи

Челпанова І.В.
Структурно-функціональні особливості кісткової тканини та їх значення для остеорегенерації

Оригінальні дослідження

Бука Г.Ю., Твердохліб І.В.
Морфологічні зміни тканинних компонентів передньої черевної стінки після проведення експериментальної пластики великого вентрального дефекту

Матківська Р.М.
Гістологічні зміни в нирках експериментальних щурів через 3 години після впливу отрути скорпіонів *Leiurus macroctenus*

Мізякіна К.В., Дзяк Л.А., Твердохліб І.В.
Динаміка структурних перебудов соматосенсорної кори у щурів з різними нейрокогнітивними розладами після черепно-мозкової травми

Пальтов Є.В., Драгун А.І., Челпанова І.В.
Порівняльна макро- та мікроморфологія нижньої щелепи людини та гризуна

Сакал Г.О., Горголь Н.І., Потопов С.М.
Первинна солітарна меланома оболонки мозочка (рідкісний випадок з практики патологоанатома)

Синах О.К.
Порівняльна морфологічна характеристика стану шкіри хворих на клімактеричну кератодермію

Шаравара Л.П., Щербина Р.О., Тertiшній С.І., Дмитруха Н.М., Андрусихина І.М.
Патоморфологічні зміни у легенях, міокарді та головному мозку експериментальних тварин за умови впливу зважених частинок ультрадисперсного діапазону промислового аерозолу

Шевчук М.М., Волос Л.І.
Ультраструктурна організація стінки синусоїдного гемокапіляра печінки білого щура в нормі

Янчишин А.
Особливості морфометричних показників міокарда після впливу на щурів отрути скорпіонів *Leiurus macroctenus*

CONTENTS

Reviews and topical articles

6 Marchenko D.H., Rodynski R.O.
Morphologic aspects of ethanol-induced changes in the glymphatic system and their effect on nervous system function

13 Chelpanova I.V.
Structural and functional features of bone tissue and their significance in osteoregeneration

Research, original papers

23 Buka G.Yu., Tverdokhlib I.V.
Morphological changes in tissue components of the anterior abdominal wall after experimental plastic surgery of a large ventral defect

31 Matkivska R.M.
Histological changes in the kidneys of experimental rats 3 hours after exposure to the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*

35 Miziakina K.V., Dzyak L.A., Tverdokhlib I.V.
Dynamics of structural changes in the somatosensory cortex in rats with various neurocognitive disorders after traumatic brain injury

45 Paltov Ye.V., Dragun A.I., Chelpanova I.V.
Comparative macro- and micromorphology of the human and rodent mandible

53 Sakal H.O., Horhol N.I., Potapov S.M.
Primary solitary melanoma of the cerebral meninges (a rare case from the practice of pathologist)

57 Synakh O.K.
Comparative morphological characteristics of the skin condition in patients with climacteric keratoderma

67 Sharavara L.P., Shcherbina R.O., Tertyshnyi S.I., Dmytrukha N.M., Andrusyshyna I.M.
Pathomorphological changes in the lungs, myocardium and brain of experimental animals under the conditions of the influence of suspended particles of the ultrafine range of industrial aerosol

75 Shevchuk M.M., Volos L.I.
Ultrastructural organization of the wall sinusoidal hemocapillary of the liver in intact white rat

83 Yanchyshyn A.
Features of morphometric parameters of the myocardium after rats' exposure to the scorpion *Leiurus macroctenus* venom

Методологія наукових досліджень

Кобеза П.А.

Міофібрилогенез: формування скоротливого апарату м'язових клітин (Огляд літератури. Питання інтеграції між науковими дисциплінами)

Кобзар О.Б., Шевченко О.О.

Дидактичні проблеми застосування дистанційних лекцій при вивченні клінічної анатомії та оперативної хірургії у закладах вищої медичної освіти

Шамелашвілі К.Л.

Токсичний вплив кадмію на живий організм

До відома авторів

Scientific research methodology

90 Kobeza P.A.

Myofibrillogenesis: formation of the contractile apparatus of muscle cells (Literature review. Issues of integration between research disciplines)

101 Kobzar O.B., Shevchenko O.O.

Didactic problems of using distance lectures in the study of clinical anatomy and operative surgery in higher medical education institutions

107 Shamelashvili K.L.

Toxic effects of cadmium on a living organism

113

Author guidelines

Д.Г. Марченко
О.Г. Родинський

Дніпровський державний медичний університет
Дніпро, Україна

Надійшла: 22.01.2025
Прийнята: 12.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.6-12>

УДК 611.8:616.831-092:615.099

МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЕТАНОЛ-ІНДУКОВАНИХ ЗМІН У ГЛІМФАТИЧНІЙ СИСТЕМІ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ФУНКЦІЮ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Marchenko D.H.  , Rodynskiy R.O.   Morphologic aspects of ethanol-induced changes in the glymphatic system and their effect on nervous system function.


Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.


ABSTRACT. The glymphatic system, a perivascular network responsible for the exchange of cerebrospinal (CSF) and interstitial (ISR) fluids, plays a critical role in the clearance of metabolic wastes, particularly neurotoxic proteins such as β -amyloid and microtubule-associated protein tau (MAPT). Disruption of its function is commonly associated with neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. However, ethanol (C_2H_5OH), a widespread neurotoxic substance, has also been shown to cause profound structural and functional changes in the central nervous system (CNS); in particular, its effect on the glymphatic system cannot be ruled out, which is still poorly understood. This review examines ethanol-induced morpho-histological changes in the glymphatic pathways, focusing on astrocyte integrity, aquaporin-4 (AQP4) mislocalization, perivascular inflammation, and vascular dysfunction. A systematic review of available studies shows that ethanol consumption leads to redistribution of AQP4 away from perivascular astrocytic endings, impairing glymphatic flow and reducing the efficiency of waste clearance. Thus, histopathologic evidence suggests ethanol-induced gliosis (pathologic overgrowth of glial cells in the CNS), neuroinflammation, and oxidative stress further exacerbate glymphatic dysfunction. In addition, ethanol disrupts basic mechanisms of sleep, which in turn as a process is a critical regulator of glymphatic activity; thereby exacerbating the adverse effects on CNS homeostasis. These mechanisms suggest a potential link between chronic ethanol exposure and accelerated progression of neurodegenerative diseases associated with glymphatic dysfunction. Despite the accumulating evidence of ethanol's neurotoxicity, studies directly addressing its effects on the glymphatic system at the tissue-cellular level remain scarce. Future research, which is extremely promising, should focus on elucidating the reversibility of ethanol-induced glymphatic disturbances and identifying potential pharmacological and behavioral interventions to mitigate their effects. Understanding these interrelationships of these processes, as well as their overall analysis and awareness, is necessary for the development of targeted neuroprotective strategies, especially in populations with chronic alcohol use.


Key words: ethanol, glymphatic system, morphology, histology, aquaporin-4, astrocytes, neurodegeneration, cerebrospinal fluid, neuroinflammation, neurodegeneration, waste clearance.

Marchenko DH, Rodynskiy RO. [Morphologic aspects of ethanol-induced changes in the glymphatic system and their effect on nervous system function]. Morphologia. 2025;19(1):6-12. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.6-12>

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

 Rodynskiy R.O. 0000-0002-2292-6977

 dasha19862305@ukr.net; r.rodinskiy@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Постановка проблеми

Вживання етанолу через алкогольні напої - широко поширена поведінка, що має значні наслідки для здоров'я населення. Хронічне вживання алкоголю пов'язане з численними неврологічними розладами, включно з нейродегенеративними захворюваннями та когнітивними порушеннями. Один з основних механізмів, що лежать в

основі цих ефектів, потенційно пов'язаний зі змінами в глімфатичній системі, яка відповідає за виведення продуктів життєдіяльності з мозку. Відповідно порушення цієї системи призводять до накопичення токсичних речовин, сприяючи пошкодженню нейронів і зниженню когнітивних здібностей. Розуміння конкретних механізмів на тка-

нинно-клітинному рівні, за допомогою яких етанол порушує роботу глімфатичної системи, має вирішальне значення для розробки цільових терапевтичних стратегій, спрямованих на пом'якшення, або теоретично-перспективне часткове знешкодження неврологічних наслідків хронічного споживання алкоголю.

Мета статті – на основі аналізу відповідної бази наукових знань із відповідних джерел висунути гіпотезу про морфо-гістологічні зміни в глімфатичній системі, спричинені впливом етанолу, та оцінити їхній потенційний вплив на функції нервової системи з основним акцентом на гіпокамп і кору головного мозку, що є першочергово вразливими до ушкоджень, спричинених алкоголем. Таким чином, ця робота також спрямована на аналіз та підкреслення необхідності цілеспрямованих морфологічних досліджень для поглиблення знань та розуміння механізмів нейротоксичної дії етанолу.

Основні аспекти проблеми

Глімфатична система являє собою нещодавно виявлену мережу, що охоплює весь мозок і має вирішальне значення для видалення метаболічних відходів і підтримки гомеостазу центральної нервової системи (ЦНС) [1]. Вперше описана у 2012 році, ця система сприяє обміну спинномозкової (СМР) з інтерстиціальною рідиною (ICP) через периваскулярні простори, що оточують церебральні кровоносні судини. Цей процес здійснюється за допомогою водних каналів аквапорин-4 (AQP4), локалізованих переважно в кінцевих частинах астроцитів [2, 3]. Глімфатичний шлях відіграє ключову роль у видаленні потенційно нейротоксичних речовин, таких як білки β -амілоїд і таубілок (Microtubule-associated protein tau, MAPT), які пов'язані з нейродегенеративними захворюваннями. Ефективність даної системи помітно підвищується під час сну, що свідчить про динамічну взаємодію між фізіологічними станами, циркадним (добовим) ритмом та механізмами видалення відповідних відходів з ЦНС [4]. Гістологічно глімфатична система характеризується наявністю периваскулярних просторів, астроцитарних закінчень і молекулярної архітектури AQP4, які можна візуалізувати за допомогою таких методів, як імуногістохімія, імунофлуоресценція (див. рис. 1. Імунофлуоресцентне зображення: Астроцити, імуномарковані GFAP (glial fibrillary acidic protein), з кінцевими ніжками (astrocytic endfeet), що обрамляють кровоносні судини) та електронна мікроскопія [5]).

Етанол же, як вже було згадано, широко розповсюджений нейротоксикант, який чинить глибокий вплив на нервову систему, починаючи з гострих порушень синаптичної передачі і закінчуючи хронічними наслідками, такими як втрата нейронів і когнітивні порушення. Хронічний вплив етанолу викликає оксидативний стрес, нейрозапалення і зміну церебрального метаболізму, що ставить під загрозу по суті усі функції мозку

[7]. Нові ж дані, що з'являються, свідчать про те, що етанол може також порушувати глімфатичну функцію, потенційно через депривацію сну, порушення його фундаментальної нейрофізіологічної архітектури; зниження експресії AQP4 і судинну дисфункцію. Таким чином, наприклад, дослідження показали, що етанол пригнічує повільно-хвильовий сон - стан, критично важливий для оптимального глімфатичного кліренсу, і тим самим, можливо, посилює накопичення нейротоксичних метаболітів [8, 9]. Такі функціональні порушення викликають цілком резоні питання, щодо морфологічних змін, які обумовлюють, або ж обумовлюються згубним впливом етанолу.

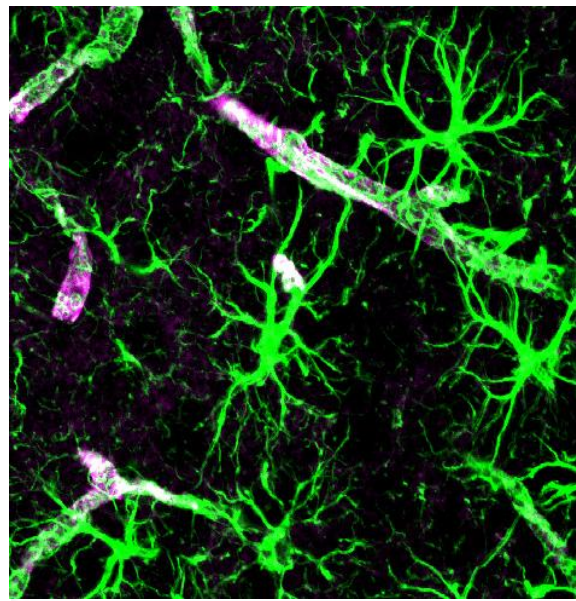


Рис. 1. Імунофлуоресцентне зображення: Астроцити, забарвлені на GFAP, з кінцевими пальцями, що обрамляють кровоносні судини [6].

Отже, попри зростаюче розуміння нейротоксичної дії етанолу та ролі глімфатичної системи в гомеостазі мозку, зберігається значна прогалина в знаннях щодо специфічних морфологічних змін, які спричиняються етанолом в елементах, які складають глімфатичну систему; та їхнього подальшого впливу на функції нервової системи. У той час як молекулярні та функціональні дослідження дають уявлення про вплив етанолу на AQP4 і сон, лише деякі дослідження вивчали ці зміни на гістологічному рівні, наприклад, зміни в периваскулярних просторах або морфологію астроцитів. Відсутність морфологічних досліджень обмежує наше розуміння того, як глімфатична дисфункція, викликана етанолом, сприяє ширшим нейропатологічним наслідкам, таким як нейродегенерація і нейрозапалення.

Додаткові елементи системи

Глімфатичний процес не тільки очищає головний мозок від відходів, а й розподіляє поживні речовини та сигнальні молекули по ділянках мозку. Дослідження з використанням двофотонної

мікроскопії на мишах показали, що глімфатичний потік порушується під час старіння та нейродегенеративних захворювань, що свідчить про його вразливість до фізіологічних стресорів [10, 11]. Наприклад, зниження експресії AQP4 в астроцитах корелює зі зменшенням ефективності кліренсу, що підкреслює молекулярні основи глімфатичної функції [12]. При цьому ця динаміка може бути концептуально проілюстрована для порівняння швидкості кліренсу під час сну і бадьорості [13].

Вплив етанолу на функцію глімфатичної системи: молекулярні та функціональні аспекти

Етанол чинить багатосторонній вплив на мозок, багато з яких можуть бути спрямовані на глімфатичну систему через молекулярні та функціональні шляхи. Один з основних механізмів пов'язаний із порушенням експресії та локалізації AQP4 в астроцитах. Таким чином, дослідження на моделях гризунів показують, що хронічний вплив етанолу знижує рівень мРНК і білка AQP4 у корі та гіпокампі, потенційно порушуючи ефективність обміну CSF-ISF [14, 15]. Вважається, що це зниження зумовлене викликаним етанолом оксидативним стресом, який активує сигнальні шляхи, що пригнічують транскрипцію AQP4 [16]. Такі молекулярні зміни припускають прямий вплив на глімфатичну функцію, хоча гістологічне підтвердження зміненого розподілу AQP4 й залишається обмеженим.

Ще один важливий шлях, яким етанол може впливати на глімфатичну систему, - це порушення архітектури сну. Глімфатична система демонструє максимальний кліренс під час повільно-хвильового сну - стану, що характеризується синхронізованою активністю нейронів і розширеним інтерстиціальним простором [4]. Таким чином, етанол пригнічує повільнохвильовий сон, сприяючи фрагментації сну, про що свідчать полісомнографічні дослідження на людях і тваринах [8]. У щурів, які зазнавали хронічного впливу етанолу шляхом вдихання парів, скорочення тривалості повільно-хвильового сну корелює зі зниженням кліренсу трасуючих речовин у СМР, що, в свою чергу, знову ж свідчить про функціональне порушення глімфатичної системи [17]. Це порушення може посилювати накопичення нейротоксичних метаболітів, створюючи основу для морфо-гістологічних змін у глімфатичних компонентах.

Етанол також викликає оксидативний стрес і запалення, обидва з яких можуть побічно порушувати функцію глімфатичної системи. Хронічний вплив етанолу збільшує вироблення реактивних видів кисню (ROS) у мозку, пошкоджуючи астроцити та ендотеліальні клітини судин - ключові компоненти глімфатичного шляху [7]. Крім того, етанол спричиняє вивільнення прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α) та інтерлейкін-1 бета (IL-1 β), які можуть

змінювати периваскулярну динаміку та астроцитарну функцію [18]. Наприклад, викликане запаленням набрякання астроцитарних закінчень може фізично перешкоджати периваскулярним просторам, зменшуючи потік СМР. Втім гістологічні наслідки у вигляді змін морфології периваскулярних просторів або ультраструктури астроцитів вимагають подальшого дослідження [19].

Передбачувані гістологічні зміни в глімфатичній системі під впливом етанолу

З огляду на молекулярні та функціональні порушення, спричинені етанолом, можна припустити кілька гістологічних змін у глімфатичній системі. Одна з можливих змін стосується периваскулярних просторів, які можуть зазнати звуження або оклюзії через спричинену етанолом дисфункцію ендотелію. Відомо, що хронічний вплив етанолу порушує цілісність судин унаслідок окисного стресу та запалення, що може призвести до відкладення компонентів позаклітинного матриксу або клітинних залишків у цих просторах [20]. Такі зміни можна виявити за допомогою просвічуваної електронної мікроскопії, що виявляє зменшення діаметра периваскулярних просторів або неправильну морфологію ендотеліальних клітин.

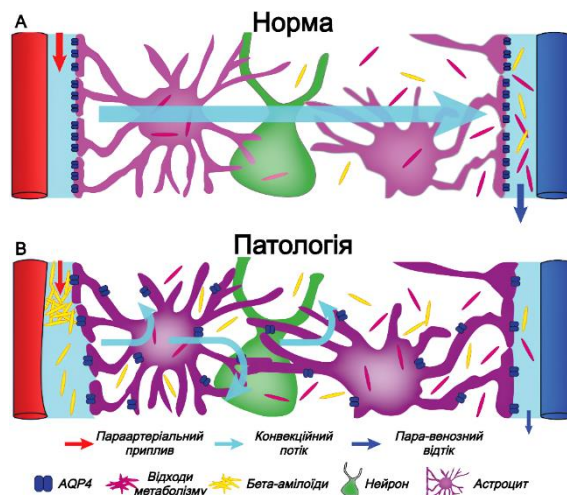


Рис. 2. Схематичне порівняння нормального стану видільних процесів, здійснюваних глімфатичною системою та патологічного. А – картина характерна молодим та здоровим організмам (крім дії токсичних речовин, ттких як етанол; діяльність глімфатичної системи також змінюється із віком та пошкоджується при таких захворюваннях як Альцгеймер). СМР надходить до паренхіми мозку періартеріальними шляхами, вививає відходи з інтерстиціального простору і випорожнюється венами. В – за патологічних станів, зокрема спричинених довготривалою дією етанолу, периваскулярний простір пенетруючих артерій схильний до накопичення β -амілоїдних пептидів. Подібні зміни призводять до аномального розширення периваскулярного простору вниз за течією, що ще більше знижує глісадний кліренс (інформація – [21]).

Ці зміни можуть механічно перешкоджати потоку СМР, посилюючи накопичення відходів у мозку.

Друга передбачувана зміна пов'язана з дисфункцією астроцитів, особливо в кінцевих відділах, які експресують AQP4. Зниження наявності AQP4 під дією етанолу, як зазначалося раніше, може супроводжуватися морфологічними змінами, такими як набрякання або втягування астроцитарних закінчень, що потенційно порушує їхню взаємодію з периваскулярними просторами [14]. Набухання може бути результатом осмотичного дисбалансу, спричиненого метаболізмом етанолу, а втягування може відображати цитоскелетне пошкодження внаслідок окисного стресу. Ці зміни можна візуалізувати за допомогою імуногістохімічного дослідження (ІГХ) для AQP4 і GFAP, порівнюючи контрольні тканини та тканини, на які було застосовано вплив етанолу, для виявлення відмінностей у забарвленні та морфології кінцевих ніжок астроцитів. Такі гістологічні зміни, у свою ж чергу порушують здатність глімфатичної системи сприяти обміну рідин, знову ж сприяючи розвитку патологій нервової системи.

Крім того, етанол може сприяти активації мікроглії в периваскулярних просторах, що відображає локалізовану запальну реакцію на дисфункцію глімфатичної системи. Хронічний вплив етанолу активує мікроглію, про що свідчить підвищена експресія іонізованої кальцієзв'язувальної адаптерної молекули-1 (Iba-1), що зв'язує кальцій, у різних ділянках мозку [22]. У контексті глімфатичної системи активована мікроглія може накопичуватися в периваскулярних просторах, виділяючи цитокіни, які посередництвом індукують запалення ще більше порушують динаміку рідини та виконання функції астроцитів.

Вплив патологічного низхідного потоку на функції нервової системи

Порушення глімфатичної функції внаслідок впливу етанолу, чинить глибокий подальший вплив на функції нервової системи, про що дають судити зокрема й гістологічні зміни. Одним з основних результатів є нейродегенерація, зумовлена накопиченням нейротоксичних метаболітів. Роль глімфатичної системи в очищенні від амілоїду-бета та тау-білків припускає, що її дисфункція може призвести до агрегації відповідних білків та загибелі нейронів, особливо в таких вразливих ділянках, як гіпокамп [23]. У моделях гризунів порушення глімфатичної функції (наприклад, у мишей з нокаутом (з видаленням відповідним геном) AQP4) зниження кліренсу корелює зі збільшенням бляшок амілоїду-бета і загибеллю нейронів, що дає змогу припустити ймовірний механізм впливу етанолу [12]. Гістологічно це може проявлятися в зниженні щільності нейронів у ділянці CA1 гіпокампа, що можна виявити за забарвленням NeuN у мозку, який зазнав впливу етанолу, порівнюючи його із контрольною здоровою групою.

Знову ж нейрозапалення являє собою не тільки чинник, але й ще один наслідок порушення

роботи глімфатичної системи. Порушений кліренс прозапальних молекул, таких як цитокіни, що вивільняються під впливом етанолу, може посилити активацію мікроглії та астрогліоз (патологічне розростання астроцитів) у всьому мозку [18]. Такий хронічний запальний стан може посилити пошкодження нейронів, особливо в корі та підкірці, які беруть участь у когнітивній обробці інформації. Своєю чергою, гістологічними доказами нейрозапалення можуть бути й підвищене ІГХ забарвлення на TNF- α та IL-1 β , а також морфологічні зміни мікроглії (наприклад, амебоїдна форма), які спостерігаються за допомогою ІГХ-дослідження Iba-1. Це відображає обернений зв'язок: порушення глімфатичної функції є результатом запалення і сприяє йому, створюючи порочне коло.

Також і синаптична дисфункція та когнітивні порушення є цілком ймовірними наслідками таких змін. Глімфатична система очищає інтерстиціальний простір від збуджувальних нейротрансмітерів, таких як глутамат, запобігаючи ексайтотоксичності [24]. Якщо ж етанол порушує цей процес, тривалий вплив глутамату може призводити до втрати синапсів і порушення нейропластичності, особливо в таких ділянках, як префронтальна кора. Гістологічно це може проявлятися у зменшенні щільності синапсів, що можна виявити за допомогою ІГХ для синаптичних маркерів, таких як постсинаптичний білок щільності-95 (PSD-95) (діє як каркас, утримуючи різні білки; бере участь у процесах, які змінюють силу синаптичних зв'язків, що є основою навчання та пам'яті; допомагає доставляти рецептори до постсинаптичної мембрани) та синаптофізін (бере участь в утворенні та рециркуляції синаптичних везикул, регуляції вивільнення нейротрансмітерів, а також підтримці загальної структури синапсів).

Клінічна значущість та наслідки для алкогольних розладів

Морфофункціональні наслідки глімфатичної дисфункції, спричиненої етанолом, характеризуються важливим клінічним значенням, особливо для неврологічних захворювань, пов'язаних із вживанням алкоголю. Таким чином, порушення глімфатичного кліренсу може сприяти патогенезу таких станів, як алкогольна деменція та синдром Верніке-Корсакова, за яких характерними ознаками є зниження когнітивних здібностей та нейродегенерація [25]. Наприклад, накопичення нейротоксичних метаболітів унаслідок порушення роботи глімфатичної системи може посилювати спричинену дефіцитом тіаміну втрату нейронів за синдромом Верніке-Корсакова, що передбачає синергетичний механізм ще більшого ушкодження (див рис. 3).

Застосування потенційних гістологічних біомаркерів створює ще один шлях для клінічного застосування наведеної концепції нейротоксичності. Такі зміни, як неправильна локалізація AQP4

в астроцитарних кінцевих ніжках або периваскулярна мікрогліальна активація, можуть слугувати діагностичними індикаторами ранньої глімфатичної дисфункції в осіб з алкогольною залежністю. Посмертні дослідження мозку хронічних алкоголіків підтверджують наявність цих біомаркерів, використовуючи ПГХ і стереологію, для кількісної оцінки змін у глімфатичних компонентах [26]. Це дозволяє виявляти алкогольні ушкодження мозку на більш ранніх стадіях, що сприяло б своєчасному втручанню до настання незворотної нейродегенерації, отже становить значний діагностичний потенціал та перспективи [27].

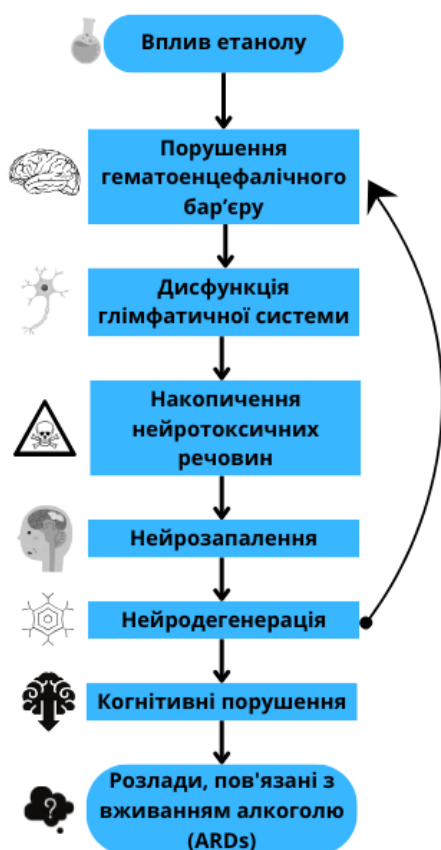


Рис. 3. Концептуальна схема зв'язку глімфатичної дисфункції з відповідними клінічними наслідками.

З терапевтичної точки зору, поліпшення глімфатичної функції представляється багатообіцяючою стратегією пом'якшення нейротоксичної дії етанолу. Вже зараз заходи, що сприяють розвитку повільнохвильового сну (фармакологічні засоби, спрямовані на зміну архітектури сну) поліпшують

глімфатичний кліренс у людей, які зазнали токсичного впливу етанолу [28]. Крім того, модуляція експресії AQP4 або зменшення периваскулярного запалення за допомогою протизапальної терапії також можуть зберегти цілісність глімфатичної системи. Наявність подібних підходів відображає значний терапевтичний потенціал впливу на глімфатичну систему для лікування нейропатології, пов'язаної з алкоголем. Таким чином, майбутні перспективні дослідження, які будуть об'єднувати морфо-гістологічні, молекулярні та клінічні дані, матимуть вирішальне значення для втілення цих ідей у повноцінні ефективні діагностичні та терапевтичні стратегії, що, в свою чергу допоможе лікувати наведені патологічні стани.

Підсумок

Етанол спричиняє морфо-гістологічні зміни в глімфатичній системі, включно зі звуженням периваскулярних просторів, руйнуванням астроцитарних закінчень та активацією периваскулярних мікрогліальних клітин, погіршуючи кліренс відходів. Ці зміни, своєю чергою, призводять до накопичення нейротоксичних метаболітів, нейрозапалення та синаптичної дисфункції, особливо в гіпокампі та корі головного мозку, що може сприяти розвитку пов'язаних з алкоголем неврологічних розладів, таких як когнітивні порушення та нейродегенерація. Інтеграція ж гістологічних даних із візуалізацією глімфатичного потоку та молекулярним профілюванням спинномозкової рідини дає глибше розуміння і безпосередньо бере участь у формуванні терапевтичного погляду. Таким чином, було встановлено, що поліпшення глімфатичної функції шляхом оптимізації сну або модуляції AQP4 пом'якшує нейротоксичні ефекти етанолу та є одним з найбільш перспективних напрямків для лікування алкоголічних розладів. Дослідження літератури підкреслили необхідність саме міждисциплінарних підходів, включно з морфологічними, для обґрунтування патологічної дії етанолу, формування діагностичних і терапевтичних стратегій.

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

Роботу проведено в рамках науково-дослідної теми «Гістогенез компонентів серцево-судинної системи людини та лабораторних тварин в нормі та за умов експерименту» (номер державної реєстрації 0118U004730).

Літературні джерела References

1. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the

clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.

2. Johansson PB, Wehrheim C, Engel JA. Aquaporin-4 and the blood-brain barrier. *Front Physiol.* 2015;6:357. doi: 10.3389/fphys.2015.00357.
3. Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The brain's glymphatic system: current controversies and future directions. *Trends Mol Med.* 2020;26(9):844-57. doi: 10.1016/j.molmed.2020.05.003.
4. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373-7. doi: 10.1126/science.1241224.
5. Smith AJ, Verkman AS. Aquaporin-4: physiology, pathophysiology, and structure. *Physiol Rev.* 2018;98(3):1387-417. doi:10.1152/physrev.00022.2017.
6. Jeffery JI. *Astrocytes.jpg* [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia; 2012 Jan 10. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/File:Astrocytes.jpg>.
7. Crews FT, Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol.* 2009;44(2):115-27. doi: 10.1093/alcalc/agn079.
8. Thakkar MM, Sharma R, Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. *Alcohol.* 2015;49(4):299-310. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.07.019.
9. Zhang Y, Wang X, Liu Y, et al. Chronic ethanol exposure impairs glymphatic function via downregulation of AQP4 in rats. *J Neurochem.* 2020;152(4):429-440. doi: 10.1111/jnc.14983.
10. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol.* 2014;76(6):845-61. doi: 10.1002/ana.24271.
11. Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. The glymphatic system and waste clearance with brain aging: a review. *Gerontology.* 2019;65(2):106-19. doi: 10.1159/00049247131.
12. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci.* 2014;34(49):16180-93. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014.
13. Moro C, Valverde A, Dole M, Hoh Kam J, Hamilton C, Liebert A, et al. The effect of photobiomodulation on the brain during wakefulness and sleep. *Front Neurosci.* 2022;16:942536. doi: 10.3389/fnins.2022.942536.
14. Asada T, Yamamoto K, Tojo H, Nishimoto I. Ethanol exposure alters brain aquaporin-4 expression: a potential mechanism for cerebral edema in alcoholism. *J Neurosci Res.* 2012;90(4):875-84. doi: 10.1002/jnr.227974.
15. Wang X, Zhang Y, Liu Y, Zhang X, Zhao J, Wang H, et al. Ethanol-induced downregulation of AQP4 contributes to glymphatic dysfunction and cognitive impairment in mice. *Neuropharmacology.* 2021;198:108763. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.1087623.
16. Harper C. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998;57(2):101-10. doi: 10.1097/00005072-199802000-00001.
17. Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, Vinitzky HS, Reeves BC, Peng S, et al. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. *Sci Rep.* 2018;8(1):2246. doi: 10.1038/s41598-018-20424-y.
18. Qin L, Crews FT. Chronic ethanol increases systemic TLR3 agonist-induced neuroinflammation and neurodegeneration. *J Neuroinflammation.* 2012;9:130. doi: 10.1186/1742-2094-9-130.
19. Walter TJ, Crews FT. Microglial depletion alters the brain neuroimmune response to acute binge ethanol withdrawal. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):86. doi: 10.1186/s12974-017-0856-z.
20. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):205-16. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70016-X.
21. Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res.* 2015;40(12):2583-99. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6.
22. Marshall SA, McClain JA, Kelso ML, Hopkins DM, Pauly JR, Nixon K. Microglial activation is not equivalent to neuroinflammation in alcohol-induced neurodegeneration: The importance of microglia phenotype. *Neurobiol Dis.* 2013;54:239-51. doi: 10.1016/j.nbd.2012.12.016.
23. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1016-24. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
24. Thrane AS, Rangroo Thrane V, Zeppenfeld D, Lou N, Xu Q, Nagelhus EA, et al. General anesthesia selectively disrupts astrocyte calcium signaling in the awake mouse cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(46):18974-9. doi: 10.1073/pnas.1209448109.
25. Zahr NM, Kaufman KL, Harper CG. Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(5):284-94. doi: 10.1038/nrneurol.2011.42.
26. Verkhratsky A, Rodríguez JJ, Parpura V. Astroglia in neurological diseases. *Future Neurol.* 2013;8(2):149-58. doi: 10.2217/fnl.12.90.
27. de la Monte SM, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology revisited: what we know and what we don't know after 50 years. *Acta Neuropathol Commun.* 2023;11(1):35. doi: 10.1186/s40478-023-01531-5.
28. Plog BA, Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:379-94. doi: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018.

Марченко Д.Г., Родинський О.Г. Морфологічні аспекти етанол-індукованих змін у глімфатичній системі та їх вплив на функцію нервової системи.

РЕФЕРАТ. Глімфатична система – периваскулярна мережа, що відповідає за обмін спинномозкової (СМР) та інтерстиціальної (ІСР) рідин, – відіграє найважливішу роль у кліренсі метаболічних відходів, зокрема нейротоксичних білків, таких як β -амілоїд і тау-білок (Microtubule-associated protein tau, МАРТ). Порушення його функції зазвичай пов'язане з нейродегенеративними захворюваннями, включно з хворобою Альцгеймера. Втім, також було показано, що й етанол (C_2H_5OH), широко поширена нейротоксична речовина, спричиняє глибокі структурні та функціональні зміни в центральній нервовій системі (ЦНС); зокрема не виключається його вплив на глімфатичну систему, що все ж таки наразі залишається недостатньо вивченим. У цьому огляді розглядаються морфологічно-гістологічні зміни, спричинені етанолом у глімфатичних шляхах, з акцентом на цілісність астроцитів, міслокалізацію аквапорина-4 (AQP4), периваскулярне запалення і судинну дисфункцію. Систематичний аналіз наявних досліджень показує, що вживання етанолу призводить до перерозподілу AQP4 у бік від периваскулярних астроцитарних закінчень, порушуючи глімфатичний потік і знижуючи ефективність кліренсу відходів. Таким чином, гістопатологічні дані свідчать про гліоз (патологічне розростання гліальних клітин у ЦНС), нейрозапалення та окислювальний стрес, спричинені етанолом, які ще більше посилюють глімфатичну дисфункцію. Крім того, етанол порушує основні механізми сну, який в свою чергу як процес є найважливішим регулятором глімфатичної активності; тим самим посилюючи несприятливий вплив на гомеостаз ЦНС. Ці механізми дають змогу припустити потенційний зв'язок між хронічним впливом етанолу і прискореним прогресуванням нейродегенеративних захворювань, пов'язаних із порушеннями глімфатичної системи. Попри накопичення доказів нейротоксичності етанолу, досліджень, безпосередньо присвячених його впливу на глімфатичну систему на тканинно-клітинному рівні, як і раніше, мало. Майбутні дослідження, які у свою чергу є вкрай перспективними, мають бути спрямовані на з'ясування оборотності глімфатичних порушень, спричинених етанолом, і визначення потенційних фармакологічних і поведінкових заходів для пом'якшення їхніх наслідків. Розуміння цих взаємозв'язків цих процесів, а також їхній загальний аналіз та усвідомлення необхідне для розроблення цільових нейропротекторних стратегій, особливо в популяціях із хронічним вживанням алкоголю.

Ключові слова: етанол, глімфатична система, морфологія, гістологія, аквапорин-4, астроцити, нейродегенерація, спинномозкова рідина, нейрозапалення, нейродегенерація, виділення відходів.

І.В. Челпанова

Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького
Львів, Україна

Надійшла: 27.01.2025

Прийнята: 08.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.13-22>

УДК: 616.314-089.23

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ КІСТКОВОЇ ТКА- НИНИ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ОСТЕО- РЕГЕНЕРАЦІЇ


Chelpanova I.V.   **Structural and functional features of bone tissue and their significance in osteoregeneration. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.**


ABSTRACT. The aim of this study was to investigate the structural and functional characteristics of bone tissue and their significance for osteoregeneration. To achieve this goal, we reviewed relevant domestic and international scientific and medical literature. **Results:** Bone tissue is a composite material with mineral crystals embedded in a collagen matrix; its mechanical properties depend on the interaction between these components. Bone possesses the capacity for lifelong remodeling, adapting to internal and external factors, with age-related remodeling influencing its mechanical properties. The collagen (I), forming a triple helix structure, is the most abundant protein in the bone matrix, providing structural support and mechanical strength. Non-collagenous proteins constitute approximately 10-15% of the total protein content in bone tissue and participate in mineralization, remodeling, and cell signaling, as well as regulating the activity of osteoblasts and osteoclasts. Major non-collagenous proteins include osteocalcin, osteonectin, osteopontin, bone sialoprotein, and others. Together, these proteins form a highly organized and dynamic structure that supports the mechanical properties of bone and governs the complex processes of bone formation, maintenance, and remodeling. The inorganic component of bone is predominantly composed of minerals, with calcium and phosphate being the most important. These minerals form hydroxyapatite crystals ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), which are embedded within the collagen matrix. Hydroxyapatite provides hardness and rigidity, contributing to the structural strength of bone and constituting approximately 60-70% of its dry weight. The presence of hydroxyapatite is crucial not only for maintaining the structural integrity of bone but also for facilitating key regenerative processes such as osteoinduction and osteoconduction. The complex interplay between osteoblasts, osteoclasts, and other regulatory factors ensures that bones remain functional and strong, responding to the demands of growth, aging, and mechanical loading while preventing pathologies associated with bone remodeling imbalance. Histomorphometry and histomorphometry can be employed using static and dynamic methods, depending on whether the tissue is examined at a single time point or tracked over a period of time. **Conclusion.** A review of the scientific literature reveals some inconsistencies in understanding the structural and functional variations in bone tissue reconstruction across different clinical scenarios. A significant number of scientific studies, both experimental and clinical, are devoted to the study of osteoregeneration, but in modern conditions, correct understanding of the sequence and timing of osteogenetic regenerative processes is of particular importance. Therefore, it is justified to study the dynamics of histoarchitectural changes that occur during the healing of bone defects, which will allow the development of personalized osteoregeneration strategies adapted to the needs of a particular patient.

Key words: bone tissue, osteoregeneration, remodeling.

Chelpanova IV. [Structural and functional features of bone tissue and their significance in osteoregeneration]. Morphologia. 2025;19(1):13-22. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.13-22>

 Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X

 ilona.med75@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Актуальність вивчення структурно-функціональних особливостей кісткової тканини та їх значення для остеорегенерації в сучасних умовах зумовлена кількома чинниками: зростанням кількості травм кісток з порушенням їх цілісності, необхідність розробки ефективних методів лікування кісткових дефектів, гостра потреба в інноваційних та ефективніших підходах до остеорегенерації. Всебічне розуміння структурно-функціональ-

них варіацій кісткової тканини у різних людей дозволить розробляти персоналізовані стратегії остеорегенерації, адаптовані до потреб конкретного пацієнта. Мета – дослідити структурно-функціональні особливості кісткової тканини та їх значення для остеорегенерації. Для досягнення поставленої мети нами було опрацьовано джерела наукової медичної вітчизняної та світової літератури.

Кістка є складно організованим ієрархічним

матеріалом [1–4], а її унікальна архітектура та оптимальний склад дозволяють досягти рідкісного поєднання високої міцності та гнучкості, складного балансу в традиційному дизайні матеріалів [5–8]. Кістки є динамічними структурами, вони постійно перебудовуються і оновлюються упродовж життя, що значною мірою сприяє адаптації до впливу екзо- та ендогенних чинників. Вікова перебудова характеризується ремоделюванням кістки – зміною її розмірів та форми, що, своєю чергою, забезпечує формування її механічних властивостей [9].

Кістка складається приблизно з 35% органічного матеріалу та 65% мінеральних компонентів. Механічні властивості матеріалу тісно пов'язані з його складом і структурою [10]. У випадку кістки ці властивості визначаються організацією її органічних складників [11,12], та неорганічних компонентів, переважно гідроксиапатитів кальцію [13,14], а також води. Найпоширенішим білком у кістковому матриці є колаген I типу, який утворює структуру потрійної спіралі, що забезпечує структурну підтримку та механічну міцність [9,11]. Цей колаген відповідає за гнучкість кістки та її здатність протистояти силам розтягування, що робить його критично важливим компонентом у підтримці цілісності кістки. Колагени III і V типів, хоча і присутні в менших кількостях, також відіграють важливу роль. Колаген типу III підвищує гнучкість кісткової тканини, тоді як колаген типу V допомагає регулювати структуру та орієнтацію колагенових волокон у кістковому матриці. Крім того, фібрил-асоційовані колагени з перерваними потрійними спіралями виконують функції, подібні до колагену V типу, допомагаючи в організації колагенових волокон [9].

Неколагенові білки складають приблизно 10–15% від загального вмісту білків у кістковій тканині і відіграють важливу роль у різних біологічних процесах. Ці білки беруть участь у мінералізації, ремоделюванні кісткової тканини та клітинній сигналізації, а також регулюють активність кісткових клітин, зокрема остеобластів та остеокластів [9]. До основних неколагенових білків належать остеокальцин, остеонектин, остеопонтин, кістковий сіалопротеїн та інші [15–17]. Остеокальцин відіграє подвійну роль у регулюванні формування кісткової тканини та активності остеокластів, а також впливає на системні процеси, такі як метаболізм інсуліну та секреція тестостерону. Остеонектин модулює активність факторів росту, сприяє адгезії клітин та забезпечує процес мінералізації, сприяючи відкладенню гідроксиапатиту. Остеопонтин бере участь у регулюванні формування кісткової тканини, міграції клітин, адгезії та мінералізації. Кістковий сіалопротеїн зв'язує іони кальцію і відіграє важливу роль у процесі мінералізації. Разом колагенові волокна та неколагенові білки утворюють високоорганізовану та динамічну структуру, яка підтримує механічні властиво-

сті кістки та керує складними процесами формування, підтримки та її ремоделювання.

Неорганічний компонент кістки переважно складається з мінералів, серед яких найбільш важливими є кальцій і фосфат. Ці мінерали утворюють кристали гідроксиапатиту ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), які вбудовані в колагеновий матрикс кістки. Гідроксиапатит забезпечує твердість і жорсткість, чим забезпечує структурну міцність кістки і становить близько 60–70% сухої маси [18]. Присутність гідроксиапатиту необхідна не тільки для підтримки структурної цілісності кістки, але й для полегшення ключових регенеративних процесів, таких як остеоіндукція та остеокондукція [19,20].

Окрім кальцію та фосфатів, у кістковому матриці містяться й інші іони, такі як натрій, калій, магній, карбонат, барій та цинк [21]. Ці іони можуть впливати на кристалічність кісткових мінералів, впливаючи на таку властивість, як розчинність, що важливо для підтримки мінерального гомеостазу та адаптації кісткової структури до фізіологічних потреб [22].

Вода також відіграє важливу роль у складі кісток. Вона міститься в колагеновому матриці і сприяє гідратації та гнучкості кістки. Поверхня кристалів гідроксиапатиту гідратована, утворюючи навколо кристалів шар води та іонів. Цей гідратаційний шар необхідний для полегшення іонного обміну між кристалами та рідинами організму, що допомагає регулювати мінеральний баланс і підтримувати загальний стан структури та функції кістки [21].

Багато досліджень зосереджені на вивченні наноскопічних ієрархічних рівнів, адже саме мінералізовані колагенові фібрили слугують фундаментальними будівельними блоками кістки [2,3]. Усередині кожної фібрили тропоколагенові нитки розташовані в чверть-ступінчастому порядку, утворюючи зони перекриття і розривів, що чергуються, інтервалами 27 нм і 40 нм, відповідно, в результаті чого формується посмугована структура розміром 67 нм [23,24]. Ці фібрили з часом мінералізуються [25–27]. Хоча точний механізм цього процесу залишається незрозумілим [28], є дані, які вказують, що мінералізація може відбуватися кросфібрилярно [29]. Вважається, що кістковий мінерал складається з пластинок розміром $50 \times 25 \times 3$ нм, осі яких вирівняні з колагеновими фібрилами [30–32]. Нещодавно опубліковані дані свідчать про те, що ці мінеральні пластинки також ієрархічно організовані, складаються з менших пластинок та голкоподібних кристалів [29].

Остеобласти – це спеціалізовані кісткоутворюючі клітини, які відіграють вирішальну роль у формуванні та ремоделюванні кісткової тканини. Остеобласти походять з мезенхімних стовбурових клітин кісткового мозку і є ключовими для синтезу та мінералізації кісткового матриксу. Їхній розвиток в остеобласти відбувається за допомогою шляху Wnt/ β -катеніну та асоційованих білків [33]. Ці клітини, форма яких змінюється залежно

від активності, вистилають кісткоутворюючі поверхні в міру дозрівання. Остеобласти регулюють роботу остеокластів [34] і продукують компоненти кісткового матриксу. Деякі з них затримуються в останньому, перетворюючись на остеоцити та припиняють секрецію остеїду. На остеобласти також впливають гормони, фактори росту та фізична активність, чим забезпечують реакцію кісток на зовнішні подразники [35].

Остеобласти – це мононуклеарні клітини, що містять різноманітні клітинні органи, необхідні для їх функціонування. У їхній цитоплазмі міститься розширений апарат Гольджі, відповідальний за обробку та пакування ключових білків кісткового матриксу, таких як колаген та остеокальцин. Ці білки зв'язуються з кристалами гідроксиапатиту в кістці, сприяючи мінералізації кісткової тканини. Остеобласти також мають добре розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку, яка бере участь у синтезі цих білків, а також численні секреторні пухирці, які транспортують їх у позаклітинний матрикс [17,36].

На відміну від остеокластів, які відповідають за резорбцію кістки, остеобласти синтезують і зберігають нову кісткову тканину, підтримуючи баланс кісткового гомеостазу [37]. Цей динамічний процес включає резорбцію старої або пошкодженої кістки остеокластами та її заміну новою кістковою тканиною при допомозі остеобластів. Процес формування кісткової тканини відбувається повільніше, ніж резорбція, тому остеобласти регулюють активність остеокластів, щоб забезпечити збереження кісткової маси та механічної міцності протягом усього життя. Порушення цього балансу може призвести до аномального ремоделювання кісток і таких захворювань, як остеопороз, остеопетроз або рахіт [37,38].

Незважаючи на різне походження та функції, остеобласти та остеокласти проходять схожі життєві цикли, що включають активацію, активність і, врешті-решт, апоптоз (запрограмовану клітинну смерть) після завершення їхньої ролі в ремоделюванні кісткової тканини. Хоча остеобласти залишаються відносно локалізованими після дозрівання, їхні клітини-попередники здатні мігрувати у віддалені ділянки у відповідь на специфічні сигнали, де вони диференціюються у зрілі остеобласти і беруть участь у регенерації кісткової тканини [17,21,36]. Таким чином, остеобласти необхідні для підтримки здоров'я та структурної цілісності кісток шляхом постійної перебудови кісткової тканини. Їхня активність строго регулюється, щоб збалансувати дії остеокластів, забезпечуючи належне ремоделювання кісткової тканини та запобігаючи розладам, пов'язаним з порушенням метаболізму кісткової тканини.

Остеоцити – це термінально диференційовані остеобласти, які функціонують у взаємопов'язаних мережах для підтримки метаболізму кісткової структури. Вони є найпоширенішими кліти-

нами у зрілій кістковій тканині та становлять приблизно від 90% до 95% клітинного компонента кістки. Після того, як остеобласти завершують свою кісткоутворюючу роль, деякі з них вбудовуються в кістковий матрикс у невеликі проміжки, що називаються лакунами, перетворюючись на остеоцити. Ті остеобласти, які не зазнають цієї трансформації, або стають клітинами, що вистилають кістку, або зазнають апоптозу (запрограмованої клітинної смерті) [22].

Остеоцити мають унікальну морфологію, що характеризується дендритоподібними відростками, які відходять від тіла клітини і контактують з іншими остеоцитами, поверхневими кістковими клітинами або кровоносними судинами. Такі зв'язки забезпечуються крихітними каналами в кістці, відомими як каналці. Через ці канали остеоцити комунікують з оточуючим середовищем і відіграють вирішальну роль у транспортуванні поживних речовин і продуктів життєдіяльності між кістковими клітинами та кровоносною системою [39]. Комунікація реалізується через щільні контакти, утворені білком коннексином, забезпечуючи метаболічну та електричну передачу сигналів [40,41].

Остеоцити також діють як механосенсори, спрямовуючи остеокласти та остеобласти в процесі ремоделювання кісткової тканини [10,42]. У старіючій кістці порожні лакуни вказують на апоптоз остеоцитів, який потенційно може бути спровокований втратою щільних контактів або зв'язків між клітинами та матриксом. Загибель остеоцитів, особливо через дефіцит естрогену або лікування глюкокортикоїдами, негативно впливає на стан кісток. Однак, такі препарати, як естрогени та бісфосфонати, разом із нормальним механічним навантаженням, можуть допомогти запобігти апоптозу як остеобластів, так і остеоцитів [43,44].

Під час своєї трансформації з остеобластів остеоцити проходять кілька стадій, які можна ідентифікувати за морфологічними та молекулярними змінами [45,46]: преостеоцити I типу, преостеоцити II типу та преостеоцити III типу.

Остеоцити відіграють ключову роль у регуляції гомеостазу кісткової тканини. Вони взаємодіють з остеобластами та остеокластами, координуючи формування та резорбцію кісткової тканини, підтримуючи баланс ремоделювання кісткової тканини. Дендритні відростки остеоцитів дозволяють їм регулювати активність остеобластів, що забезпечує ефективне формування кістки. Остеоцити також реагують на механічні навантаження та сигнали гормонів, таких як паратгормон, допомагаючи підтримувати щільність кісткової тканини та кальцієвий гомеостаз [46–48].

Трансформація остеобласта в остеоцит відбувається, коли клітина глибше вбудовується в кістковий матрикс і її дендритні відростки припиняють рости. Таке припинення росту є сигналом, який запускає остаточне перетворення на зрілий

остеоцит. Кровоносне постачання остеоцитів зменшується в міру того, як додаються нові шари кісткової тканини, що додатково сигналізує про готовність остеобласта трансформуватися в остеоцит. Ці остеоцити слугують координаторами підтримки кісткової тканини, забезпечуючи структурну цілісність кістки протягом життя [22,49].

Остеокласти – це великі багатоядерні клітини, які виникають в результаті злиття мононуклеарних попередників з родини моноцитів/макрофагів. Оскільки ці клітини відповідають за резорбцію кісткової тканини, вони необхідні для нормального розвитку скелета та регуляції кісткової маси [50]. Їх високу метаболічну активність та ефективність у руйнуванні кісткової тканини забезпечують декілька добре розвинених органел, включаючи мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум, апарат Гольджі, лізосоми та транспортні везикули. Однією з найхарактерніших особливостей остеоклстів є гофрована облямівка – складчаста клітинна мембрана з численними мікророзривками, що виходять на поверхню кісткової тканини. Ця спеціалізована структура є місцем активної кісткової резорбції [17,51].

Процес резорбції кістки починається з диференціювання попередників остеоклстів, які прикріплюються до поверхні кістки і формують зону ущільнення. Ця зона фіксує остеокласт у кістці, дозволяючи йому сформувати мембрану з хвилястою облямівкою. Ця мембрана містить протонну помпу, яка підкислює мікросередовище в лакуні резорбції (простір, створений між кісткою і клітиною). Підкислення допомагає розчинити неорганічний компонент кісткового матриксу, зокрема гідроксиапатит, полегшуючи розпад кісткової тканини [22].

Остеокласти характеризуються наявністю ферменту тартрат-резистентної кислоти фосфатази, який використовується як гістологічний маркер для ідентифікації цих клітин під час аналізу тканин. Цей фермент відіграє важливу роль у резорбції кісток, сприяючи деградації органічних складників кісткової тканини. Після того, як кістковий матрикс розпадається, продукти деградації видаляються з лакуні резорбції за допомогою процесу, який називається транцитоз. Ці продукти ендоцитуються на хвилястому кордоні і транспортуються через остеокласт у везикулах, перш ніж вивільняються на протилежному боці клітини [17,18].

Остеокласти відіграють вирішальну роль у підтримці нормального стану кісток, врівноважуючи процеси формування та резорбції кісткової тканини, забезпечуючи її постійне оновлення та адаптацію до механічних та метаболічних потреб організму. Цей безперервний процес ремоделювання має важливе значення для міцності, відновлення та загальної цілісності скелета. Остеокласти працюють разом з остеобластами, які відповідають за формування кісткової тканини, для під-

тримки здорового стану кісток. Баланс між активністю остеоклстів та остеобластів визначає кісткову масу, а дисбаланс на користь остеоклстів призводить до остеопорозу, коли знижена щільність кісткової тканини збільшує ризик переломів [52].

Моделювання та ремоделювання кісток є важливими процесами у хребетних тварин, які регулюють адаптацію кісток протягом усього життя. Моделювання кісток змінює форму і масу кісток у відповідь на механічні навантаження під час росту і старіння. Це відбувається шляхом організації резорбції та формування кісткової тканини на протилежних поверхнях, що призводить до «модельного дрейфу», який змінює структуру відповідно до особливостей росту та навантажень [53]. Ремоделювання кістки, з іншого боку, підтримує цілісність кістки, замінюючи стару або пошкоджену кістку новою тканиною без зміни форми кістки. Цей безперервний процес є життєвоважливим для міцності та стабільності кісток [54].

Для пояснення процесу ремоделювання кістки було введено поняття основної багатоклітинної одиниці [54]. Це тимчасова анатомічна структура, що складається з синхронізованих клітин, які працюють разом, щоб видалити і сформувати кістку в певному місці. Кожна одиниця складається з остеоклстів у «різучому конусі», за якими слідує остеобласти у «замикаючій зоні», а також остеоцити та інші клітинні компоненти. Ці клітини працюють скоординовано, щоб підтримувати гомеостаз кісткової тканини. Рівновага між резорбцією та формуванням кісткової тканини має вирішальне значення; будь-яке порушення може призвести до таких станів, як втрата кісткової тканини або надмірне її формування [55].

Зв'язок між остеокластами та остеобластами в ділянках ремоделювання гарантує, що видалення кісткової тканини супроводжується її заміщенням. Це «вогнищеве зчеплення» регулюється сигналами від остеоклстів, які залучають і активують остеобласти для формування нової кістки. Хоча з'єднання жорстко регулюється, воно є асинхронним – резорбція і формування кістки відбуваються в різний час на різних ділянках. Цей безперервний процес необхідний для запобігання втрати кісткової маси в періоди активного ремоделювання [56]. Кістковий обіг, результат ремоделювання, відображає частку об'єму кісткової тканини, що заміщується з часом. Швидкість обігу залежить від кількості основних багатоклітинних одиниць та балансу між резорбцією та формуванням кісткової тканини на кожній ділянці. Висока швидкість кісткової регенерації може призвести до крихкості кісток, якщо резорбція випереджає формування, як це спостерігається при остеопорозі. І навпаки, низька оборотність може призвести до поганого відновлення кісткової тканини та структурної слабкості [56]. Зрештою,

складна взаємодія між остеобластами, остеокластами та іншими регуляторними факторами гарантує, що кістки залишаються функціональними та міцними, реагуючи на потреби росту, старіння та механічні навантаження, запобігаючи при цьому патологіям, пов'язаним з дисбалансом кісткового ремоделювання.

Процес старіння суттєво впливає на структуру кісткової тканини, призводячи до помітного зменшення кісткової маси та зміни мікроархітектури, що в кінцевому підсумку ставить під загрозу цілісність скелета та його механічні властивості [57,58]. Ключовою особливістю вікового погіршення стану кісткової тканини є зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що є наслідком дисбалансу між формуванням та резорбцією кісткової тканини. З віком активність остеобластів (відповідальних за формування кісткової тканини) знижується, тоді як активність остеокластів (які беруть участь у резорбції кісткової тканини) стає більш вираженою. Цей дисбаланс ще більше поглиблюється збільшенням вивільнення прозапальних молекул, таких як фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та ІЛ-6. Ці фактори стимулюють функцію остеокластів, прискорюючи втрату кісткової тканини [59,60].

Структурні зміни в кістках характеризуються витонченням трабекул та підвищеною пористістю кортикальної тканини, що призводить до зниження міцності кісток. Ці мікроархітектурні зміни виникають через негативний кістковий баланс, коли резорбція кісткової тканини перевищує кістоутворення. Як наслідок, з віком міцність і пружність скелета знижуються, що сприяє підвищенню ризику переломів і розвитку таких захворювань, як остеопороз та остеоартрит [61]. Окрім втрати маси та архітектурних змін, з віком змінюється і склад кісткової тканини. Колагеновий матрикс у кістках стає все більш зшитим, що призводить до того, що кістки стають жорсткішими та крихкішими [62]. Ця жорсткість у поєднанні зі зниженням механічної стійкості кісток ще більше підвищує ризик переломів. Вікові зміни мінерального складу кісток також сприяють цим механічним порушенням, зменшуючи міцність та гнучкість кісток, які є критично важливими для підтримки загального здоров'я скелета та його рухливості [63].

Процес старіння суттєво впливає як на остецити, так і на клітини-попередниці. Остецити, найпоширеніші клітини кісткової тканини, відіграють ключову роль у ремоделюванні кісткової тканини, виявляючи механічні сигнали та регулюючи активність остеобластів та остеокластів. Однак з віком у таких клітинах відбуваються дегенеративні зміни. Зменшення кількості остецитів та їх зв'язності призводить до втрати механічної чутливості, що погіршує здатність клітин регулювати ремоделювання кісткової тканини [64,65].

Процес старіння остеоцитів зумовлений комбінацією факторів, включаючи оксидативний

стрес, зниження ефективності систем репарації ДНК, а також зовнішні впливи, такі як діабет і гормональні зміни, що негативно впливає на адаптацію кісток і механічну чутливість, ще більше послаблюючи структуру скелета [66–68].

Клітини-попередниці остеогенезу, відповідальні за формування кісткової тканини, також зазнають значних змін з віком. У цих клітинах спостерігається зниження активності теломери, вкорочення теломерів і накопичення пошкоджень ДНК через окислювальний стрес [69]. Дослідження показали помітне зниження кількості клітин-попередниць у вікових кістках, що супроводжується підвищеним рівнем експресії генів p53 і p21CIP1, які сприяють клітинному старінню і зниженню потенціалу регенерації кісткової тканини [70]. Таке зниження функціональності клітин-попередниць остеогенезу послаблює загальну здатність до формування кісткової тканини.

Клінічні наслідки старіння як остеоцитів, так і клітин-попередниць є значними. Старі остецити не здатні ефективно передавати механічні сигнали, що призводить до зниження якості кісткової тканини, підвищеної схильності до переломів та уповільненого загоєння переломів у літніх людей. Водночас, зменшення кількості клітин-попередниць остеогенезу погіршує регенерацію кісткової тканини, що призводить до зниження міцності та маси кісток, сприяючи розвитку остеопорозу та інших вікових захворювань кісткової тканини [71]. Нові терапевтичні підходи зосереджені на протидії старінню остеоцитів та клітин-попередниць. Спрямована боротьба з оксидативним стресом та пошук механізмів реагування на пошкодження ДНК може допомогти попередити початок клітинного старіння [72].

На структурну цілісність кісток впливає безліч факторів, включаючи загальну кісткову масу, геометрію та властивості самої кісткової тканини. Серед них мінеральна щільність кісткової тканини широко використовується в клінічних умовах для діагностики таких станів, як остеопороз, та оцінки ризику переломів. Мінеральна щільність кісткової тканини зазвичай вимірюється за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії [73]. Вона відображає кількість мінеральних речовин у кістці, але не враховує інші важливі аспекти якості кісткової тканини, які впливають на загальну міцність кісток [74].

Якість кісткової тканини – це ширше поняття, яке охоплює не лише кісткову масу, але й різні геометричні та матеріальні фактори, які відіграють певну роль у стійкості до переломів. Сюди належать загальна форма та розмір кістки, мікроскопічна архітектура, а саме структура трабекул та властивості матеріалу – склад і взаємодіювання основних компонентів, таких як колаген і мінерали. Кісткова тканина є композитним матеріалом, з мінеральними кристалами, вбудованими в колагенову матрицю, і її механічні властивості залежать від взаємодії між цими компонентами

[73,75]. Невеликі розриви в кістці, такі як крихітні тріщини, пори та межі пластинок, можуть впливати на міцність кістки. Коли ці геометричні та матеріальні фактори враховуються разом з мінеральною щільністю кісткової тканини при оцінці здоров'я кісток, вони дають більш повне уявлення про міцність кісток та ризик переломів, ніж тільки мінеральна щільність кісткової тканини [76–78].

Кісткова денситометрія – це діагностичний тест, який використовується для вимірювання вмісту мінеральних речовин та щільності кісткової тканини, що забезпечує критичну оцінку здоров'я кісток [79]. Цей тест часто проводять за допомогою рентгенівських променів, двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії або спеціалізованої комп'ютерної томографії. Серед цих методів двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія вважається «золотим стандартом» завдяки своїй високій точності та надійності у вимірюванні щільності кісткової тканини, особливо в кульшовому суглобі та хребті [80].

Основною метою кісткової денситометрії є діагностика таких станів, як остеопенія та остеопороз – обидва характеризуються зменшенням кісткової маси та підвищеною крихкістю. Оцінюючи щільність кісткової тканини, лікарі також можуть визначити ризик переломів у пацієнта в майбутньому. Це особливо важливо для людей похилого віку або тих, хто має в анамнезі захворювання кісток, оскільки це допомагає призначити профілактичне лікування для зниження ризику переломів [81,82].

Кісткова денситометрія зазвичай вимірює щільність кісткової тканини в критичних ділянках скелета, включаючи хребет, стегно та передпліччя. У деяких випадках для вимірювання щільності кісткової тканини на менших ділянках, таких як зап'ястя, пальці або п'ятка, можна використовувати портативні пристрої. Однак портативні методи, як правило, менш точні, оскільки вони оцінюють лише одну ділянку кістки, на відміну від стандартного сканування двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії, яке оцінює кілька ключових ділянок [83,84].

Стандартні рентгенівські промені можуть виявити слабкість кісток лише тоді, коли втрата кісткової тканини вже прогресує. На відміну від цього методу, кісткова денситометрія виявляє зниження щільності та міцності кісткової тканини на більш ранніх стадіях, коли такі засоби, як ліки, харчові добавки та зміна способу життя, ще можуть бути ефективними для сповільнення або зупинення втрати кісткової тканини [83,85]. Така можливість раннього виявлення робить кісткову денситометрію важливим інструментом у профілактиці та лікуванні остеопорозу та інших захворювань, пов'язаних з кістковою тканиною.

Гістологічний аналіз кісток є важливим інструментом для вивчення структурної організації

та складу твердих тканин, таких як кістки і зуби, на мікроскопічному рівні. Цей процес широко використовується в різних наукових галузях, включаючи медицину, біологію, антропологію та криміналістику. За допомогою спеціалізованого обладнання тканини підготовляють, щоб можна було детально розглянути їхню організацію [86].

Існує два основних підходи до гістологічного дослідження кісток. Гістоморфологія – це якісний метод фокусується на морфології та організації кісткової тканини. Дослідники спостерігають за розташуванням і характеристиками мікроструктур, щоб отримати уявлення про історію тканини [87]. Гістоморфометрія – це кількісний метод вимірює мікроскопічну організацію тканин. Завдяки точним вимірюванням гістоморфометрія дозволяє оцінити структурні зміни та особливості кісткової тканини з плином часу [88–90].

Як гістоморфологія, так і гістоморфометрія можуть застосовуватися з використанням статичних та динамічних методів, залежно від того, чи вивчається тканина в один момент часу, чи відстежується протягом певного періоду часу [86]. Статичний гістологічний аналіз досліджує тканину в певний момент часу, наприклад, при вивченні гістологічних зразків, отриманих від померлих осіб. Статичний аналіз дає моментальний знімок стану тканини, що робить його придатним для аналізу історичних або судово-медичних останків. Динамічний гістологічний аналіз відстежує зміни в тканині з плином часу, часто використовуючи дослідження *in vitro* або *in vivo* з різними методами маркування для спостереження за клітинними реакціями і мікроструктурними змінами. Динамічний аналіз використовується в контекстах, де метою є оцінка поточних біологічних процесів, таких як ремоделювання або загоєння кісток [91,92].

Однак ці методи мають певні обмеження. Статичний аналіз може не повністю відобразити динамічну природу кісткової тканини, тоді як динамічний аналіз вимагає більш складних методологій. Точна інтерпретація гістологічних даних також залежить від розуміння взаємодії внутрішніх (генетичних, клітинних) і зовнішніх (екологічних, механічних) факторів, які формують мікроструктуру кістки [86].

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 0122U000168).

Літературні джерела
References

1. Pennycook SJ. Structure determination through Z-contrast microscopy. *Advances in Imaging and Electron Physics*. 2002;123:173-206. [https://doi.org/10.1016/S1076-5670\(02\)80063-5](https://doi.org/10.1016/S1076-5670(02)80063-5).
2. Wenk H-R, Heidelbach F. Crystal alignment of carbonated apatite in bone and calcified tendon: results from quantitative texture analysis. *Bone*. 1999;24(4):361-9. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(98\)00192-6](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(98)00192-6).
3. Schwarcz HP, Binkley DM, Luo L, Grandfield K. A search for apatite crystals in the gap zone of collagen fibrils in bone using dark-field illumination. *Bone*. 2020;135:115304. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115304>.
4. Rho J-Y, Kuhn-Spearing L, Zioupos P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Med Eng Phys*. 1998;20(2):92-102. [https://doi.org/10.1016/S1350-4533\(98\)00007-1](https://doi.org/10.1016/S1350-4533(98)00007-1).
5. Buss DJ, Reznikov N, McKee MD. Crossfibrillar mineral tessellation in normal and Hyp mouse bone as revealed by 3D FIB-SEM microscopy. *J Struct Biol*. 2020;212(2):107603. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2020.107603>.
6. Midura RJ, Vasanji A, Su X, Wang A, Midura SB, Gorski JP. Calcospherulites (calco: calcium salt+spherulite: spherical crystalline body); calcium-containing, spherical bodies have also been referred to as calcified microspheres, mineral clusters, crystal ghost aggregates, calcification nodules. *Bone*. 2007;41(6):1005-16. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.08.036>.
7. McKee MD, Buss DJ, Reznikov N. Mineral tessellation in bone and the stenciling principle for extracellular matrix mineralization. *J Struct Biol*. 2022;214(1):107823. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2021.107823>.
8. Binkley DM, Deering J, Yuan H, Gourrier A, Grandfield K. Ellipsoidal mesoscale mineralization pattern in human cortical bone revealed in 3D by plasma focused ion beam serial sectioning. *J Struct Biol*. 2020;212(2):107615. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2020.107615>.
9. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3:S131-9. <https://doi.org/10.2215/CJN.04151206>.
10. Kini U, Nandeesh BN. Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism. *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*. Berlin, Heidelberg : Springer; 2012:29-57. https://doi.org/10.1007/978-3-642-02400-9_2.
11. Fratzl P, Weinkamer R. Nature's hierarchical materials. *Prog Mater Sci*. 2007;52(8):1263-334. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2007.06.001>.
12. Reznikov N, Shahar R, Weiner S. Bone hierarchical structure in three dimensions. *Acta Biomater*. 2014;10(9):3815-26. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.05.024>.
13. Nudelman F, Lausch AJ, Sommerdijk NAJM, Sone ED. In vitro models of collagen biomineralization. *J Struct Biol*. 2013;183(2):258-69. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2013.04.003>.
14. Reznikov N, Shahar R, Weiner S. Three-dimensional structure of human lamellar bone: The presence of two different materials and new insights into the hierarchical organization. *Bone*. 2014;59:93-104. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.10.023>.
15. Zhou R, Guo Q, Xiao Y, Guo Q, Huang Y, Li C, et al. Endocrine role of bone in the regulation of energy metabolism. *Bone Res*. 2021;9(1):25. <https://doi.org/10.1038/s41413-021-00142-4>.
16. Guntur AR, Rosen CJ. Bone as an endocrine organ. *Endocrine Practice*. 2012;18(5):758-62. <https://doi.org/10.4158/EP12141.RA>.
17. Cowin S, Telega J. Bone Mechanics. *Appl Mech Rev*. 2003;56(4):B61-3. <https://doi.org/10.1115/1.1579463>.
18. Feng X. Chemical and Biochemical Basis of Cell-Bone Matrix Interaction in Health and Disease. *Curr Chem Biol*. 2009;3(2):189-96. <https://doi.org/10.2174/187231309788166398>.
19. Lü X, Wang J, Li B, Zhang Z, Zhao L. Gene expression profile study on osteoinductive effect of natural hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res A*. 2014;102(8):2833-41. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34951>.
20. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal*. 2001;10:S96-101. <https://doi.org/10.1007/s005860100282>.
21. Florencio-Silva R, Sasso GR da S, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of bone tissue: Structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-17. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>.
22. Šromová V, Sobola D, Kaspar P. A Brief Review of Bone Cell Function and Importance. *Cells*. 2023;12(21):2576. <https://doi.org/10.3390/cells12212576>.
23. Shah FA, Ruscsák K, Palmquist A. Transformation of bone mineral morphology: From discrete marquise-shaped motifs to a continuous interwoven mesh. *Bone Rep*. 2020;13:100283. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100283>.
24. Wang Q, Tang T, Cooper D, Eltit F, Fratzl P, Guy P, et al. Globular structure of the hypermineralized tissue in human femoral neck. *J Struct Biol*. 2020;212(2):107606. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2020.107606>.
25. Maria R, Ben-Zvi Y, Rechav K, Klein E, Shahar R, Weiner S. An unusual disordered alveolar bone material in the upper furcation region of minipig mandibles: A 3D hierarchical structural study. *J Struct Biol*. 2019;206(1):128-37. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2019.02.010>.

26. Burnett TL, Kelley R, Winiarski B, Contreras L, Daly M, Gholinia A, et al. Large volume serial section tomography by Xe Plasma FIB dual beam microscopy. *Ultramicroscopy*. 2016;161:119-29. <https://doi.org/10.1016/j.ultramic.2015.11.001>.
27. Midgley PA, Weyland M. 3D electron microscopy in the physical sciences: the development of Z-contrast and EFTEM tomography. *Ultramicroscopy*. 2003;96(3-4):413-31. [https://doi.org/10.1016/S0304-3991\(03\)00105-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3991(03)00105-0).
28. Möbus G, Inkson BJ. Nanoscale tomography in materials science. *Materials Today*. 2007;10(12):18-25. [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(07\)70304-8](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(07)70304-8).
29. Addison WN, Nelea V, Chicatun F, Chien Y-C, Tran-Khanh N, Buschmann MD, et al. Extracellular matrix mineralization in murine MC3T3-E1 osteoblast cultures: An ultrastructural, compositional and comparative analysis with mouse bone. *Bone*. 2015;71:244-56. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.11.003>
30. Weiner S, Traub W. Organization of hydroxyapatite crystals within collagen fibrils. *FEBS Lett*. 1986;206(2):262-6. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(86\)80993-0](https://doi.org/10.1016/0014-5793(86)80993-0).
31. Arsenault AL. A comparative electron microscopic study of apatite crystals in collagen fibrils of rat bone, dentin and calcified turkey leg tendons. *Bone Miner* 1989;6(2):165-77. [https://doi.org/10.1016/0169-6009\(89\)90048-2](https://doi.org/10.1016/0169-6009(89)90048-2)
32. Landis WJ, Song MJ, Leith A, McEwen L, McEwen BF. Mineral and organic matrix interaction in normally calcifying tendon visualized in three dimensions by high-voltage electron microscopic tomography and graphic image reconstruction. *J Struct Biol*. 1993;110(1):39-54. <https://doi.org/10.1006/j.sbi.1993.1003>
33. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2004;20(1):781-810. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.20.010403.113126>.
34. Mackie EJ. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35(9):1301-5. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(03\)00107-9](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(03)00107-9).
35. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*. 2003;423(6937):349-55. <https://doi.org/10.1038/nature01660>.
36. Kim J-M, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim J-H. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073. <https://doi.org/10.3390/cells9092073>.
37. Long F. Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(1):27-38. <https://doi.org/10.1038/nrm3254>.
38. Feng X, McDonald JM. Disorders of Bone Remodeling. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6(1):121-45. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130203>.
39. Schaffler MB, Kennedy OD. Osteocyte signaling in bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(2):118-25. <https://doi.org/10.1007/s11914-012-0105-4>.
40. Bonewald LF. Establishment and characterization of an osteocyte-like cell line, MLO-Y4. *J Bone Miner Metab*. 1999;17(1):61-5. <https://doi.org/10.1007/s007740050066>.
41. Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T. Transduction of Cell Survival Signals by Connexin-43 Hemichannels. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(10):8648-57. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108625200>.
42. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2000;21(2):115-37. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0395>.
43. Plotkin LI, Aguirre JI, Kousteni S, Manolagas SC, Bellido T. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(8):7317-25. <https://doi.org/10.1074/jbc.M412817200>.
44. Xing L, Boyce BF. Regulation of apoptosis in osteoclasts and osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;328(3):709-20. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.11.072>.
45. Mullen CA, Haugh MG, Schaffler MB, Majeska RJ, McNamara LM. Osteocyte differentiation is regulated by extracellular matrix stiffness and intercellular separation. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2013;28:183-94. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2013.06.013>.
46. Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: How osteoblasts become osteocytes. *Developmental Dynamics*. 2006;235(1):176-90. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20603>.
47. Yang F, Tang W, So S, de Crombrughe B, Zhang C. Sclerostin is a direct target of osteoblast-specific transcription factor osterix. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;400(4):684-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.08.128>.
48. Rho J, Takami M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the immune and skeletal systems. *Mol Cells*. 2004;17(1):1-9.
49. Tresguerres FGF, Torres J, López-Quiles J, Hernández G, Vega JA, Tresguerres IF. The osteocyte: A multifunctional cell within the bone. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*. 2020;227:151422. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2019.151422>.
50. Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The Osteoblast: A Sophisticated Fibroblast under Central Surveillance. *Science*. (1979) 2000;289(5484):1501-4. <https://doi.org/10.1126/science.289.5484.1501>.
51. Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW, Deakin PJ. Wheater's functional histology: A text and colour atlas, 5th Edition. London: Churchill Livingstone; 5th edition; 2006.

52. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*. 2000;289(5484):1504-8. <https://doi.org/10.1126/science.289.5484.1504>.
53. Maggiano CM, Maggiano IS, Tiesler VG, Chi-Keb JR, Stout SD. Methods and theory in bone modeling drift: comparing spatial analyses of primary bone distributions in the human humerus. *J Anat*. 2016;228(1):190-202. <https://doi.org/10.1111/joa.12383>.
54. Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res*. 2022;10(1):48. doi: 10.1038/s41413-022-00219-8.
55. Jilka RL. Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(3):182-5. <https://doi.org/10.1002/mpo.10334>.
56. Parfitt AM. Misconceptions (2): turnover is always higher in cancellous than in cortical bone. *Bone*. 2002;30(6):807-9. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00735-4](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00735-4).
57. Clézardin P, Coleman R, Puppo M, Ottewill P, Bonnelye E, Paycha F, et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers. *Physiol Rev*. 2021;101(3):797-855. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2019>.
58. Zioupos P, Kirchner HOK, Peterlik H. Ageing bone fractures: The case of a ductile to brittle transition that shifts with age. *Bone*. 2020;131:115176. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115176>.
59. Yokota K, Sato K, Miyazaki T, Aizaki Y, Tanaka S, Sekikawa M, et al. Characterization and function of tumor necrosis factor and interleukin-6-induced osteoclasts in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(7):1145-54. <https://doi.org/10.1002/art.41666>.
60. Takeuchi T, Yoshida H, Tanaka S. Role of interleukin-6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102884. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102884>.
61. Johannesdottir F, Putman MS, Burnett-Bowie S-AM, Finkelstein JS, Yu EW, Bouxsein ML. Age-related changes in bone density, microarchitecture, and strength in postmenopausal black and white women: The SWAN longitudinal HR-pQCT study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020;37(1):41-51. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4460>.
62. Burr DB. Changes in bone matrix properties with aging. *Bone*. 2019;120:85-93. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.10.010>.
63. Alvarenga JC, Caparbo VF, Domiciano DS, Pereira RMR. Age-related reference data of bone microarchitecture, volumetric bone density, and bone strength parameters in a population of healthy Brazilian men: an HR-pQCT study. *Osteoporosis International*. 2022;33(6):1309-21. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06288-5>.
64. Sherk VD, Rosen CJ. Senescent and apoptotic osteocytes and aging: Exercise to the rescue? *Bone*. 2019;121:255-8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.02.006>.
65. Ding P, Gao C, Gao Y, Liu D, Li H, Xu J, et al. Osteocytes regulate senescence of bone and bone marrow. *Elife*. 2022;11. <https://doi.org/10.7554/eLife.81480>.
66. Zhang Y, Chen C, Liu Y, Rao S, Tan Y, Qian Y, et al. Neuronal induction of bone-fat imbalance through osteocyte neuropeptide Y. *Advanced Science*. 2021;8(24). <https://doi.org/10.1002/advs.202100808>.
67. Eckhardt BA, Rowsey JL, Thicke BS, Fraser DG, O'Grady KL, Bondar OP, et al. Accelerated osteocyte senescence and skeletal fragility in mice with type 2 diabetes. *JCI Insight*. 2020;5(9). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.135236>.
68. Cui J, Shibata Y, Zhu T, Zhou J, Zhang J. Osteocytes in bone aging: Advances, challenges, and future perspectives. *Ageing Res Rev*. 2022;77:101608. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101608>.
69. Kassem M, Marie PJ. Senescence-associated intrinsic mechanisms of osteoblast dysfunctions. *Ageing Cell*. 2011;10(2):191-7. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00669.x>.
70. Kim H, Chang J, Shao L, Han L, Iyer S, Manolagas SC, et al. <scp>DNA</scp> damage and senescence in osteoprogenitors expressing *Osx1* may cause their decrease with age. *Ageing Cell*. 2017;16(4):693-703. <https://doi.org/10.1111/acel.12597>.
71. Geng Q, Gao H, Yang R, Guo K, Miao D. Pyrroloquinoline prevents estrogen deficiency-induced osteoporosis by inhibiting oxidative stress and osteocyte senescence. *Int J Biol Sci*. 2019;15(1):58-68. <https://doi.org/10.7150/ijbs.25783>.
72. Wang X, Honda Y, Zhao J, Morikuni H, Nishiura A, Hashimoto Y, et al. Enhancement of bone-forming ability on beta-tricalcium phosphate by modulating cellular senescence mechanisms using senolytics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12415. <https://doi.org/10.3390/ijms222212415>.
73. Donnelly E. Methods for assessing bone quality: A review. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(8):2128-38. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1702-0>.
74. Bouxsein ML. Bone quality: Where do we go from here? *Osteoporosis International*. 2003;14:118-27. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1489-x>.
75. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology*. 2008;47(Sup 4):iv9-16. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken180>.
76. Gordon CL, Lang TF, Augat P, Genant HK. Image-based assessment of spinal trabecular bone structure from high-resolution CT images. *Osteoporosis International*. 1998;8(4):317-25. <https://doi.org/10.1007/s001980050070>.
77. Gourion-Arsiquaud S, Faibish D, Myers E,

Spevak L, Compston J, Hodsmann A, et al. Use of FTIR spectroscopic imaging to identify parameters associated with fragility fracture. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;24(9):1565-71. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090414>.

78. Hasegawa H, Nango N, Machida M. Evaluation of trabecular microstructure of cancellous bone using quarter-detector computed tomography. *Diagnostics*. 2023;13(7):1240. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13071240>.

79. Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Siafarikas A, et al. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020;20(3):347-71.

80. Krugh M, Langaker MD. *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

81. Di Leo C, Tarolo GL, Bestetti A, Tagliabue L, Del Sole A, Aliberti G, et al. [Osteoporosis and phytoestrogens: an assessment of bone mineral density via quantitative peripheral computed tomography in milk-egg-vegetarian women in the premenopause]. *Radiol Med*. 2000;99(4):250-7.

82. Di Leo C, Tarolo GL, Bagni B, Bestetti A, Tagliabue L, Pietrogrande L, et al. Peripheral quanti-

tative computed tomography (PQCT) in the evaluation of bone geometry, biomechanics and mineral density in postmenopausal women. *Radiol Med*. 2002;103(3):233-41.

83. Golding PH. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) to measure bone mineral density (BMD) for diagnosis of osteoporosis - experimental data from artificial vertebrae confirms significant dependence on bone size. *Bone Rep*. 2022;17:101607. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2022.101607>.

84. Yu W, Zhang Z, Pan W, Guan W, Lin Q, Xia W, et al. Comparison of differences in bone mineral density measurement with 3 hologic dual-energy X-Ray absorptiometry scan modes. *Journal of Clinical Densitometry*. 2021;24(4):645-50. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2021.01.003>.

85. Hoyer-Kuhn H, Knoop K, Semler O, Kuhr K, Hellmich M, Schoenau E, et al. Comparison of DXA Scans and Conventional X-rays for Spine Morphometry and Bone Age Determination in Children. *Journal of Clinical Densitometry*. 2016;19(2):208-15. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2015.04.006>.

86. Crowder CM, Dominguez VM. Bone: Histological analysis. *Encyclopedia of Global Archaeology*, New York : Springer; 2014:978-85. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0465-2_151.

Челпанова І.В. Структурно-функціональні особливості кісткової тканини та їх значення для остеорегенерації.

РЕФЕРАТ. Мета – дослідити структурно-функціональних особливостей кісткової тканини та їх значення для остеорегенерації. Для досягнення поставленої мети нами було опрацьовано джерела наукової медичної вітчизняної та світової літератури. **Результати.** Кісткова тканина є композитним матеріалом, з мінеральними кристалами, вбудованими в колагенову матрицю, а її механічні властивості залежать від взаємодії між цими компонентами. Кістка здатна до оновлення упродовж життя, адаптуючись до внутрішніх та зовнішніх факторів, а вікова перебудова впливає на її механічні властивості. Найпоширенішим білком у кістковому матриксі є колаген I типу, який утворює структуру потрійної спіралі, що забезпечує структурну підтримку та механічну міцність. Неколагенові білки складають приблизно 10-15% від загального вмісту білків у кістковій тканині та беруть участь у мінералізації, ремоделюванні та клітинній сигналізації, а також регулюють активність остеобластів та остеокластів. До основних неколагенових білків належать остеокальцин, остеонектин, остеопонтин, кістковий сіалопротеїн та інші. Разом ці білки утворюють високоорганізовану та динамічну структуру, яка підтримує механічні властивості кістки та керує складними процесами формування, підтримки та її ремоделювання. Неорганічний компонент кістки переважно складається з мінералів, серед яких найбільш важливими є кальцій і фосфат. Ці мінерали утворюють кристали гідроксиапатиту ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), які вбудовані в колагеновий матрикс кістки. Присутність гідроксиапатиту необхідна не тільки для підтримки структурної цілісності кістки, але й для полегшення ключових регенеративних процесів, таких як остеоіндукція та остеоіндукція. Складна взаємодія між остеобластами, остеокластами та іншими регуляторними факторами гарантує, що кістки залишаються функціональними та міцними, реагуючи на потреби росту, старіння та механічні навантаження, запобігаючи при цьому патологіям, пов'язаним з дисбалансом кісткового ремоделювання. **Підсумок.** Підсумовуючи наукову літературу виявлено певні суперечності щодо розуміння структурно-функціональних варіацій реконструкції кісткової тканини при різних клінічних сценаріях. Значна кількість наукових праць як експериментальних, так і клінічних присвячена дослідженню остеорегенерації, проте в сучасних умовах особливого значення набувають вірні уявлення про послідовність і часові рамки остеогенетичних регенераторних процесів. Тому виправданим є прагнення до вивчення динаміки гістоархітектурних перебудов, що відбуваються під час загоєння кісткових дефектів, що дозволить розробляти персоналізовані стратегії остеорегенерації, адаптовані до потреб конкретного пацієнта.

Ключові слова: кісткова тканина, остеорегенерація, ремоделювання.

Г.Ю. Бука¹
І.В. Твердохліб²



¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
² Дніпровський державний медичний університет
Київ, Дніпро, Україна

Надійшла: 28.01.2025
Прийнята: 10.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.23-30>

УДК 616-007.43:616-089.844-003.9-008.9

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИННИХ КОМПОНЕНТІВ ПЕРЕДНЬОЇ ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПЛАСТИКИ ВЕЛИКОГО ВЕНТРАЛЬНОГО ДЕФЕКТУ

Buka G.Yu. , Tverdokhlib I.V.  ✉ Morphological changes in tissue components of the anterior abdominal wall after experimental plastic surgery of a large ventral defect.

Bogomolets National Medical University, Kyiv; Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Currently, an active search for ways to increase the effectiveness of alloplasty of ventral hernias in experimental and clinical directions is ongoing, however, structural and functional changes in scar tissue during its reorganization, as well as the state of muscular-aponeurotic, microvascular and connective tissue components in the postoperative period, remain insufficiently studied. An analysis of the relationship between connective tissue and hemomicrocirculation, as well as a quantitative assessment of the reorganization of the microvascular bed, taking into account the dynamics of reorganization of muscular-aponeurotic structures in the anterior abdominal wall, plays a significant role in understanding the structural and functional state of the tissue. **Objective.** The quantitative morphological estimation of changes in microcirculatory, connective tissue and muscle-aponeurotic components of the anterior abdominal wall of rats were made after the alloplasty of considerable ventral defect by the polypropylene monofilament mesh "Prolene". **Methods.** Histological study was carried out in 3 days, 10 days, 1 month, 3 months and 1 year after implantation of polypropylene prosthetic device. 68 rats were distributed in 3 experimental groups: 1) the plasty by pull and approximation of wound edges with the layer by layer wound closure; 2) the plasty by the fixation of polypropylene mesh "Prolene" with the subsequent pull and approximation of defect edges; 3) the plasty by the fixation of mesh without the subsequent pull and approximation of defect edges. Using the ImageJ 1.47v software package, the relative volumes of muscle fibers, hemocapillaries of muscles and scar tissue, connective tissue stroma of muscles, neutrophilic granulocytes, fibroblasts, and collagen fibers were determined. **Results and conclusion.** It was revealed that mechanical tension of muscle-aponeurotic layer of abdominal wall during the pull and approximation of experimental defect edges is a substantial factor which increases the terms of scarring, and also causes the permanent degenerative processes in muscle-aponeurotic structures. It is accompanied by the deficit of microcirculatory supplement of structures, the dystrophic changes in muscular fibres, hyperplasia of connective tissue components of muscle-aponeurotic layer of anterior abdominal wall with the most prominent pathological changes from 10th day to the end of 3th month after alloplasty. Application a polypropylene mesh for the plasty without mechanical tension of muscle-aponeurotic structures optimizes the recovery and adaptation processes during the first 3 months after operation.

Key words: experimental ventral hernia, alloplasty, tissue regeneration, microcirculation, morphometry.

Buka GYu, Tverdokhlib IV. [Morphological changes in tissue components of the anterior abdominal wall after experimental plastic surgery of a large ventral defect]. Morphologia. 2025;19(1):23-30. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.23-30>

 Buka G.Yu. 0009-0004-6555-065X;  Tverdokhlib I.V. 0000-0002-8672-3773

✉ ivt@dmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

В сучасній герніології сформувалася стала думка про перспективність алопластики як найбільш надійного методу хірургічного лікування післяопераційних вентральних гриж, особливо в

тих випадках, коли грижі досягають великих і гігантських розмірів [1-4]. Проте, відношення хірургів до використання різних трансплантатів залишається далеко неоднозначним [5-7]. Це призвело до необхідності проведення широкого комплексу

досліджень, присвячених аналізу загальносистемних і локальних процесів, що розвиваються після проведення герніопластики.

Ефективність алопластики великою мірою залежить від багатьох неоднорідних факторів, включаючи властивості алопластичного матеріалу, адекватність вибору техніки оперативного втручання, особливості протікання реакцій місцевих тканин у післяопераційному періоді [8-10]. Найбільший інтерес в цьому відношенні представляють роботи, спрямовані на морфологічний аналіз структурно-функціонального стану тканин черевної стінки. Результати зазначених робіт є прямим відображенням репаративних процесів і покликані сформулювати теоретичну основу для розуміння і запобігання тих факторів, що обумовлюють різні післяопераційні ускладнення і визначають безпосередні та віддалені результати лікування.

У цей час триває активний пошук способів підвищення ефективності алопластики вентральних гриж як в експериментальному [11-13], так і в клінічному напрямках [14-16], проте залишаються недостатньо вивченими структурно-функціональні зміни рубцевої тканини у процесі її реорганізації, а також стан м'язово-апоневротичних, мікросудинних і сполучнотканинних компонентів у післяопераційному періоді. Суттєву роль для розуміння структурно-функціонального стану тканини має аналіз взаємовідношень сполучної тканини з елементами гемомікроциркуляторного русла, а також кількісна оцінка реорганізації мікросудинного русла з урахуванням динаміки перебудов м'язово-апоневротичних структур у складі передньої черевної стінки.

Метою роботи є кількісна морфологічна оцінка перебудов мікросудинного, сполучнотканинного та м'язово-апоневротичного компонентів у складі передньої черевної стінки щурів після проведення алопластики значного за розмірами вентрального дефекту.

Матеріали та методи

Морфологічне дослідження проводили на 68 білих беспородних статевозрілих щурах-самцях масою 170-200 г. До 1-ї експериментальної групи (21 тварина) увійшли щури, в яких висікали ділянку м'язово-апоневротичного шару черевної стінки розмірами 3×5 см по серединній лінії і пошарово ушивали дефект шляхом натягнення і співставлення країв рани. У 2-й експериментальній групі 24 тварин після висічення аналогічної ділянки з натягненням й ушиванням дефекту до зовнішнього м'язового шару фіксувалася поліпропіленова монофіламентна сітка "Prolene" розмірами 5×1,5 см з наступним відновленням шкірного покриву. У 3-й експериментальній групі 23 щурам висікали аналогічну ділянку черевної стінки. Без попереднього натягнення і безпосереднього співставлення країв дефекту до зовнішнього м'язового шару фіксувався сітчастий протез "Prolene"

розмірами 5×7 см з наступним відновленням шкірного покриву.

Гістологічне дослідження проводили через 3 доби, 10 діб, 1 місяць, 3 місяці і 1 рік після імплантації поліпропіленового протеза. Матеріал з ділянки пластики брали шляхом висічення після евтаназії тварини. Матеріал фіксували в розчині Буена, надалі проводили стандартні процедури проводки та заливки в парапласт. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном-еозином, за Ван Гізоном, за Ганзенем, за Вейгертом, за Масоном із застосуванням стандартних процедур [17, 18].

Проведення кількісного морфологічного дослідження здійснювали з використанням програмного пакету ImageJ 1,47v [19, 20] із застосуванням загальних принципів морфометричного аналізу [21]. Визначали відносні об'єми м'язових волокон, гемокапілярів м'язів і рубцевої тканини, сполучнотканинної строми м'язів, нейтрофільних гранулоцитів, фібробластів і колагенових волокон рубцевої тканини, використовуючи формулу:

$$V_v = \frac{P_i}{P_t}$$

де V_v – питомий об'єм гістоструктури;

P_i – кількість крапок тест-системи, які доводяться на структуру;

P_t – загальна кількість точок тест-системи.

Поверхневу щільність гемокапілярів розраховували за формулою:

$$S_v = \frac{2C_i}{L_t}$$

де S_v – поверхнева щільність структури;

C_i – кількість перетинів тестової лінії з контуром структури;

L_t – загальна довжина тестової лінії.

Для аналізу чисельної щільності гемокапілярів використовували формулу для випадково розподілених структур:

$$N_v = \frac{N_a}{D}$$

де N_a – число профілів структур в одиниці площі зрізу; D – середній тангенціальний діаметр гемокапілярів.

Окрім вказаних параметрів, додатково розраховували об'ємно-об'ємні співвідношення між клітинними і волоконними елементами рубцевої тканини, капілярно-м'язові і стромально-м'язові співвідношення у складі м'язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки.

Дослідження проведено з 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), Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» 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 [22, 23].

Отримані кількісні дані піддавали біостатистичній обробці з визначенням вірогідності розходжень між вибірками проводили на основі критерію *t* Стьюдента. У тому випадку, якщо отримане в дослідженні емпіричне розподілення не відповідало нормальному закону, оцінку відмінностей між вибірками проводили за допомогою непараметричних критеріїв за стандартною технікою [24]. При проведенні статистичної обробки всі розрахунки виконували в оболонці електронної таблиці Excel із застосуванням ліцензійної програми STATISTICA (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA).

Результати та їх обговорення

Процес загоєння експериментального дефекту у всіх досліджуваних групах тварин мав чіткий фазовий характер та відповідав загальним етапам формування рубця. Гістоморфологія першої фази – травматичного запалення – характеризувалася значною нейтрофільною інфільтрацією тканини, гіперплазією судин мікроциркуляції, посиленою серозною ексудацією.

Динаміка редукції нейтрофільної інфільтрації ($V_{V\text{нейтр}}$) вказала, що найбільша її швидкість спостерігалася у 3-й експериментальній групі (значення параметру на 10-у добу складало $0,087 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$). У 1-й групі величини відповідного параметру на 10-у добу склали $0,110 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$, а у 2-й – $0,146 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$, що на 26% ($p < 0,05$) та 68% ($p < 0,05$) перевищувало значення у 3-й експериментальній групі. У подальшому, через 1 місяць після оперативного втручання, значення вивчаемого показника знижувалися, однак у тварин 1-ї та 3-ї груп вони практично вирівнювалися ($0,015 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$ та $0,017 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$ відповідно), у той час як у 2-й групі перевищували останні більш ніж у 2 рази ($0,038 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$). Отже, кількісна оцінка динаміки перебігу нейтрофільної інфільтрації показала, що її редукція у значній мірі визначається присутністю трансплантата та, в ще більшому ступені, механічною напругою країв значного експериментального дефекту передньої черевної стінки.

Значну увагу в нашому дослідженні привернув аналіз динамік стереологічних характеристик, що віддзеркалює процеси реорганізації клітинних та волоконних елементів сполучної тканини. При вивченні змін відносного об'єму колагенових волокон ($V_{V\text{кол}}$) було відмічено зростання показника у всіх експериментальних групах, причому найбільш виразно воно проявлялося у 3-й групі тварин протягом 1-го місяця після операції. Ця обставина вказує на більшу швидкість процесів перебудови волоконних структур у вказаній групі протягом формування рубцевої тканини.

Динаміка змін показника відносного об'єму

фіброblastів ($V_{V\text{ф}}$) мала фазовий характер. Звертає на себе увагу активізація накопичення клітинних елементів сполучної тканини у 3-й експериментальній групі вже від 3-ї доби післяопераційного періоду та стабільне зростання значень параметру аж до 30-ї доби перебігу раньового процесу (значення на 30-у добу склали $0,068 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$).

У 1-й та 2-й групах протягом першої фази загоєння (до 10-ї доби) значення показника зростали помірно, активізуючись протягом 2-ї та 3-ї фаз (до 30-ї доби). При цьому величини відносного об'єму фіброblastів досягали у цей період $0,055 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$ та $0,059 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$ відповідно для 1-ї та 2-ї груп. У подальшому, на етапі формування та перебудови рубця, відбувалося прогресивне зниження кількості клітинних елементів сполучної тканини, причому інтенсивність падіння відносного об'єму фіброblastів можна розглядати як показник темпів реорганізації структури рубця.

Звертає на себе увагу випередження темпів редукції вказаного параметру у 3-й групі від 1-го до 3-го місяця експерименту (значення знизилися на 33% ($p < 0,05$)). У той же час параметри відносного об'єму фіброblastів у 1-й та 2-й групах знижувалися незначною мірою, що вказує на меншу швидкість процесів біосинтезу та наступної реорганізації волоконних структур рубця.

Різновекторність динамік відносного об'єму колагенових волокон та фіброblastів, що пов'язана з хронологічним розмежуванням фаз біосинтезу колагенового матриксу та змінами його якісного складу у ході реорганізації рубця, обумовила чітко виражену фазовість динаміки співвідношення цих параметрів ($V_{V\text{ф}}/V_{V\text{кол}}$). При забарвленні сполучної тканини, починаючи з 4-го тижня після оперативного втручання, було характерним переважання товстих колагенових волокон, орієнтованих паралельно та утворюючих впорядкований матрикс (рис. 1-3).

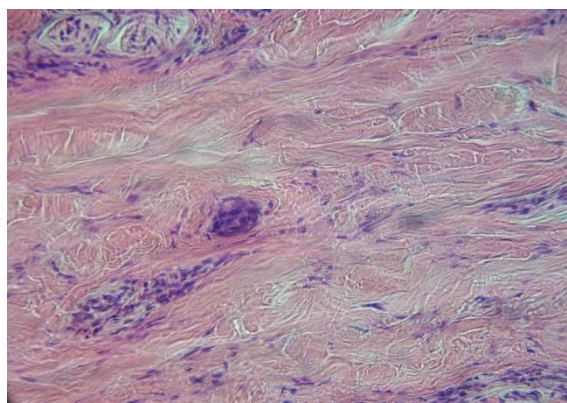


Рис. 1. Структура тканини рубця у складі передньої черевної стінки щура 1-ї експериментальної групи на 30-ту добу після оперативного втручання. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

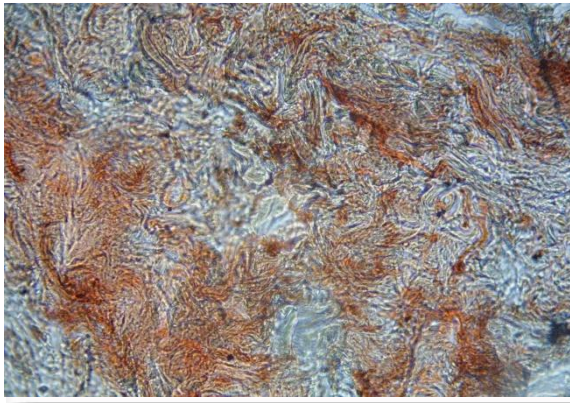


Рис. 2. Структура тканини рубця у складі передньої черевної стінки щура 2-ї експериментальної групи на 30-ту добу після оперативного втручання. Забарвлення за Ван Гізеном. $\times 200$.

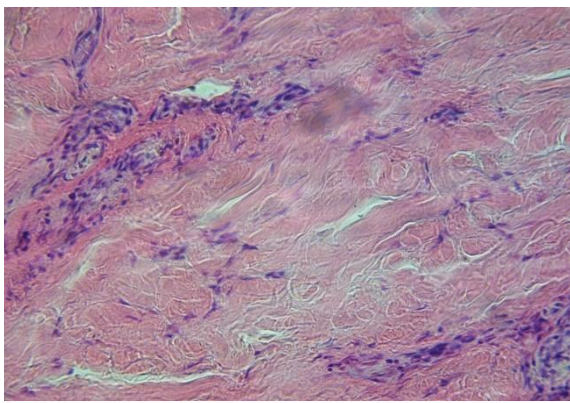


Рис. 3. Структура тканини рубця у складі передньої черевної стінки щура 3-ї експериментальної групи на 30-ту добу після оперативного втручання. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

Важливою обставиною, що визначає морфофункціональні перебудови рубцевої тканини, є гемодинамічні умови, які оцінювалися у нашому дослідженні за динамікою змін відносного об'єму гемокапілярів, поверхневої та чисельної щільності мікросудин гемомікроциркуляторного русла ($V_{V_{\text{кап}}}$; $S_{V_{\text{кап}}}$; $N_{V_{\text{кап}}}$). Динаміка змін відносного об'єму капілярів характеризувалася чіткою тенденцією до зростання протягом 1-го місяця експерименту, після чого наступала фаза зниження значень у всіх експериментальних групах. При вивченні тканинних зрізів на 10-у добу у 1-й та 2-й групах тварин спостерігалися повнокровні гемокапіляри та венули, а також численні дрібноосередкові крововиливи (рис. 4, 5). На 30-у добу значення відносного об'єму капілярів у рубцевій тканині склали $0,151 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$; $0,121 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$ та $0,129 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$ для 1-ї, 2-ї та 3-ї груп відповідно. Зниження параметрів після 30-ї доби було обумовлено, вочевидь, редукцією частини судин у ході реорганізації рубця.

Інтерес представляють результати аналізу процесів неоваскулогенезу в зоні формування рубця. Так, чисельна щільність гемокапілярів у 3-й експериментальній групі на 10-у добу склала 7486

мм^{-2} і статистично вагомо перевищувала значення для 1-ї (6224 мм^{-2}) та 2-ї (5870 мм^{-2}) груп. При цьому характеристики поверхневої щільності у цей період у всіх експериментальних групах практично вирівнювалися.

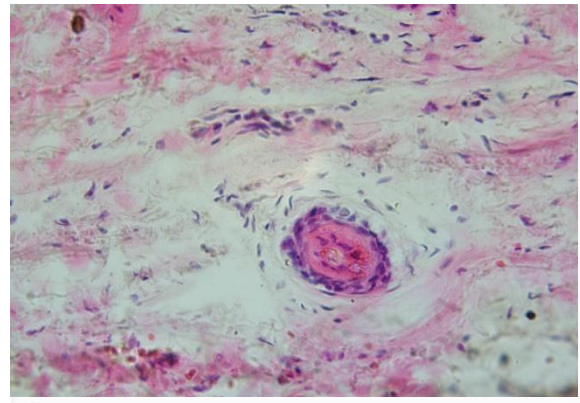


Рис. 4. Ділянка передньої черевної стінки щура 1-ї експериментальної групи на 10-ту добу після оперативного втручання в зоні дефекту. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 400$.

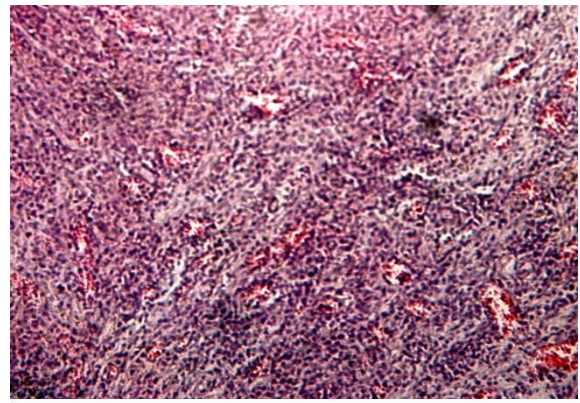


Рис. 5. Фрагмент тканини ушкодженої ділянки передньої черевної стінки щура 2-ї експериментальної групи на 10-ту добу після оперативного втручання. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$.

Наприкінці 1-го місяця після проведення пластики дефекту динаміка змін відносної кількості гемокапілярів стабілізувалася і у подальшому не зазнавала будь-яких значущих коливань до кінця дослідження. Чітким відображенням різних темпів формування функціональної зрілості судин гемомікроциркуляторного русла, що формуються, слугували зміни значень поверхневої щільності капілярів на 30-у добу. Порівнюючи останні зі значеннями на попередньому етапі експерименту (10 доба), було встановлено, що у 1-й групі тварин зростання показника склало 39,2% ($p < 0,05$), у 2-й – 27,6% ($p < 0,05$), а у 3-й – 77,4% ($p < 0,05$). Ця обставина безперечно вказує на більш адекватні гемодинамічні характеристики рубцевої тканини тварин 3-ї групи.

Протягом останнього етапу загоєння (ремоделювання рубця) значення досліджуваних параметрів у цілому вирівнювалися, а їхні динаміки

мали стабілізаційний характер. Судинне русло формувало характерну архітекtonіку, пов'язану з орієнтацією капілярів вздовж волоконного каркаса сполучної тканини (рис. 6).

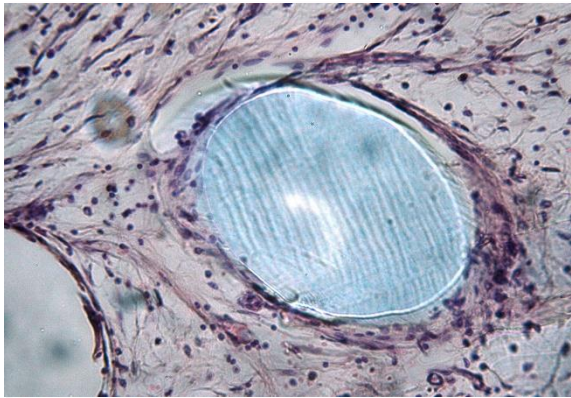


Рис. 6. Ділянка рубця у складі передньої черевної стінки щура 5-ї експериментальної групи через 3 місяці після оперативного втручання. Забарвлення за Масоном. $\times 400$.

Таким чином, аналіз етапів формування рубцевої тканини за основними стереологічними характеристиками клітинних та волоконних структур сполучної тканини з урахуванням гемодинамічних особливостей у тканині визнав суттєві переваги методу пластики, використаного у 3-ї експериментальній групі (укріплення черевної стінки без натягування та співставлення країв дефекту). До факторів, які у значній мірі знижують темпи репаративних процесів, слід віднести, у першу чергу, механічну напругу тканини при співставленні країв рани внаслідок великого дефекту передньої черевної стінки. Розвиток реакції на стороннє тіло (поліпропіленовий протез) мав значно менший ступінь і тільки на початкових стадіях раньового процесу.

Найбільш переконливі підтвердження переваг методів, що використовуються, надало проведення аналізу м'язово-апоневротичного апарату у зоні формування дефекту та контакту з синтетичним матеріалом. При кількісній стереологічній оцінці об'ємних показників м'язової тканини на 3-ю добу експерименту у всіх групах тварин ми не відмітили статистично значущих розбіжностей вивчених показників. Значення відносного об'єму м'язових волокон ($V_{V_{MB}}$) склали $0,68 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$; $0,61 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$; $0,64 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$ для 1-ї, 2-ї та 3-ї груп відповідно; відносного об'єму гемокапілярів ($V_{V_{CAP}}$) – $0,063 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$; $0,063 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$; $0,059 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$ – для тих же груп; відносного об'єму строми ($V_{V_{STR}}$) – $0,074 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$; $0,083 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$; $0,079 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$. Площа поперечного перетину м'язових волокон, що визначалася на поперечних зрізах м'язових пучків, коливалася у діапазоні від 1883 мкм^2 до 1924 мкм^2 . Розраховані стереологічні параметри (об'ємні співвідношення капілярів та строми до м'язових волокон у всіх групах також статистично не відрізнялися).

На гістологічних зрізах м'язової тканини на 3-ю добу післяопераційного періоду спостерігалися рівномірно забарвлені м'язові волокна (рис. 7). На поздовжніх зрізах в них чітко візуалізувалася посмугованість (рис. 8). Кровоносні капіляри були рівномірно повнокровними, однак у деяких ділянках зустрічалися дрібноосередкові діapedезні крововиливи. Ядра ендотеліоцитів гемокапілярів мали сплюснену форму, ендотелій більш крупних судин мав ділянки вип'ячування у просвіт.

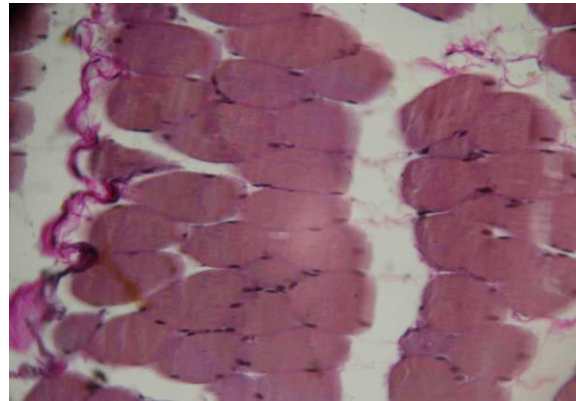


Рис. 7. Структура м'язових волокон у складі передньої черевної стінки щурів 1-ї експериментальної групи на 3-ю добу після оперативного втручання. Забарвлення за Ганzenом. $\times 400$.

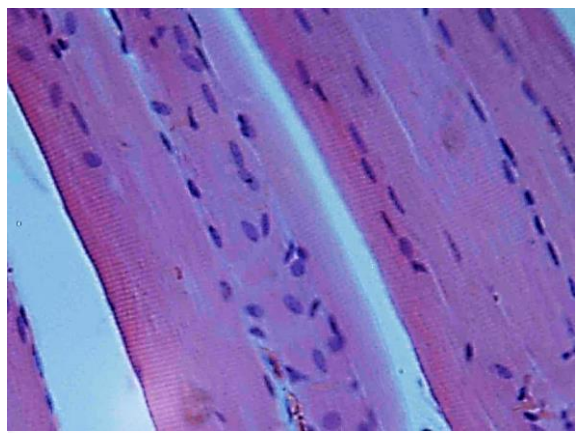


Рис. 8. М'язові волокна на подовжньому зрізі передньої черевної стінки щурів 1-ї експериментальної групи на 3-ю добу після оперативного втручання. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

В основі подальших перетворень м'язової тканини лежали чіткі ознаки її дегенерації у 1-й та 2-й експериментальних групах, що пов'язано, у першу чергу, з порушенням трофіки м'язових волокон. Це призводило до значних змін м'язово-стромальних взаємовідношень. На 10-у добу експерименту значення відносного об'єму капілярів у 3-й групі мали тенденцію до зростання, у той час як відповідні значення у 1-й та 2-й групах залишалися практично незмінними у порівнянні з попереднім етапом експерименту. На наш погляд, це пов'язано не стільки з абсолютним зростанням

об'єму гемомікроциркуляторного русла, скільки з редукцією запальних процесів у тканині.

Через 30 дів після початку експерименту величини відносного об'єму капілярів у 3-й групі статистично вагомо перевищували відповідні значення у 1-й та 2-й групах. Важливо підкреслити, що, починаючи з цього періоду, динаміки змін вивченого показника у 1-й та 2-й групах у порівнянні з такими у 3-й групі мали різну спрямованість. У 3-й групі тварин після 1-го місяця спостерігалася тенденція до помірного зростання відносного об'єму капілярів, у той час як у 1-й та 2-й групах значення показника закономірно знижувались. Аналогічним чином змінювались значення відносного об'єму м'язових волокон: через 1 місяць після проведення пластики ці значення у 3-й групі склали $0,76 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$, що на 25% ($0,57 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$) та 22% ($0,60 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$) перевищувало такі у 1-й та 2-й групах відповідно. У подальшому вказана дивергенція мала тенденцію до певного збільшення.

У той же час, аналіз перебудов стромального компоненту м'язово-апоневротичного шару черевної стінки знаходився у зворотній залежності. Якщо значення відносного об'єму строми у 3-й групі суттєво не змінювались протягом всього періоду дослідження, то зростання показника у 1-й та 2-й групах за перший місяць склав 44% ($p < 0,05$) та 39% ($p < 0,05$). Збільшення відносного об'єму строми у вказаних групах було обумовлено, скоріше за все, не тільки зменшенням об'єму м'язових волокон, але і гіперплазією стромальних компонентів. Основний внесок у збільшення строми мало зростання об'єму аморфної речовини та волокон сполучної тканини (рис. 9). У подальшому, від 1-го по 12-й місяць, динаміки відносного об'єму строми у всіх експериментальних групах стабілізувалися.

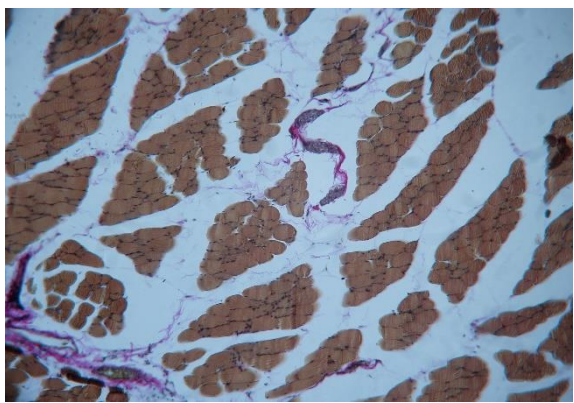


Рис. 9. Структура м'язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки щура 2-ї експериментальної групи на 30-ту добу після оперативного втручання. Забарвлення за Вейгертом. $\times 100$.

При вивченні м'язової тканини на 30-у добу експерименту у тварин 1-ї та 2-ї груп спостерігалася зростання капілярного повнокров'я поряд з

редукцією частини мікросудин. У периваскулярних та міжпучкових прошарках сполучної тканини спостерігалася зростання кількості клітинних елементів, серед яких переважали фібробласти. Пучки колагенових волокон в інтерстиційних прошарках м'язової тканини значно потовщувалися. Серед м'язових волокон зустрічалися ділянки з нерівномірним забарвленням, що були розташовані мозаїчно. Іноді спостерігалася деяке подовжене розщеплення м'язових волокон. У деяких ділянках формувалися значно розщеплені м'язові пучки.

Вивчення динаміки м'язово-стромальних відношень продемонструвало рівень дегенеративних змін у м'язовій тканині. Якщо у ранні строки експерименту (3-я доба після операції) значення співвідношення відносного об'єму строми до відносного об'єму м'язових волокон достовірно не відрізнялися, то вже на 10-у добу у 1-й та 2-й групах тварин спостерігалася незмінна позитивна динаміка їх зростання. Приріст показника у цей період у 1-й групі складав 25% ($p < 0,05$), у 2-й – 21% ($p < 0,05$). У подальшому, від 10-ї до 30-ї доби, активне зростання величин параметру продовжувалося і на 30-у добу мало рівень 0,22 (група 1) та 0,24 (група 2); у 3-й групі величина параметру складала 0,13.

Як підтвердження трансформацій м'язової тканини у вивчених експериментальних групах можливо проаналізувати показник площі поперечного перетину м'язового волокна, значення якого чітко корелювали з динамікою змін їх відносного об'єму. Так, у 3-й групі даний параметр протягом експерименту практично не змінювався (незначне зниження від 3-ї до 10-ї доби відбувалося внаслідок редукції запальних процесів). У той же час у 1-й та 2-й групах спостерігалася стійке зниження площі поперечного перетину м'язових волокон, причому найбільш виразна динаміка спостерігалася від 10-ї доби до кінця 3-го місяця післяопераційного періоду (значення у 1-й групі знижувалися від 1861 мкм^2 на 10-у добу до 1668 мкм^2 на 90-у добу; у 2-й – від 1879 мкм^2 до 1683 мкм^2 відповідно). Після цього спостерігалися помірні коливання величин параметру, що не мали статистичної достовірності.

Підсумок

Проведений кількісний морфологічний аналіз дозволив визначити напруту м'язово-апоневротичного шару черевної стінки при співставленні країв експериментального дефекту як суттєвий фактор, який обумовлює збільшення термінів перебігу рубцювання, а також викликає стабільні дегенеративні процеси м'язово-апоневротичних структур. Це супроводжується дефіцитом мікроциркуляторного забезпечення структур, дистрофічними явищами у складі м'язових волокон, гіперплазією сполучнотканинних компонентів м'язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки з найбільшою виразністю патологічних

змін від 10-ї доби до кінця 3-го місяця після проведення алопластики. Застосування поліпропіленового протезу за умов уникнення механічної напруги м'язово-апоневротичних структур дозволяє значно оптимізувати перебіг відновно-приспосувальних процесів у перші 3 місяці післяопераційного періоду.

Перспективи подальших розробок пов'язані з порівняльним дослідженням морфологічних особливостей тканинних компонентів передньої черевної стінки при проведенні різних варіантів

пластики експериментальних дефектів.

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

Роботу проведено в рамках науково-дослідної теми «Гістогенез компонентів серцево-судинної системи людини та лабораторних тварин в нормі та за умов експерименту» (номер державної реєстрації 0118U004730).

Літературні джерела References

1. Guillaume O, Teuschl AH, Gruber-Blum S, Fortelny RH, Redl H, Petter-Puchner A. Emerging Trends in Abdominal Wall Reinforcement: Bringing Bio-Functionality to Meshes. *Adv. Healthc. Mater.* 2015;4:1763–89. doi: 10.1002/adhm.201500201
2. Köckerling F, Koch A, Lorenz R. Groin Hernias in Women – A Review of the Literature. *Front. Surg.* 2019;6:4. doi: 10.3389/fsurg.2019.00004
3. Ibrahim SR, Ward PJ. Tissue adhesives for hernia mesh fixation: A literature review. *Cureus.* 2020;12:e10494. doi: 10.7759/cureus.10494
4. Żywicka B, Struszczyk MH, Paluch D, Kostanek K, Krucińska I, Kowalski K, Kopias K, Rybak Z, Szymonowicz M, Gutowska A, Kubiak P. Design of New Concept of Knitted Hernia Implant. *Materials (Basel).* 2022;15(7):2671. doi: 10.3390/ma15072671.
5. HerniaSurge Group International guidelines for groin hernia management. *Hernia.* 2018;22:1-165. doi: 10.1007/s10029-017-1668-x
6. Tian J, Song X, Wang Y, Cheng M, Lu S, Xu W, Gao G, Sun L, Tang Z, Wang M, Zhang X. Regulatory perspectives of combination products. *Bioact Mater.* 2021;10:492-503. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.09.002
7. Dhandapani V, Ringuette V, Desrochers M, Sirois M, Vermette P. Composition, host responses and clinical applications of bioadhesives. *J. Biomed. Mater. Res.* 2022;110:2779–2797. doi: 10.1002/jbm.b.35113
8. Hachim D, LoPresti ST, Yates CC, Brown BN. Shifts in macrophage phenotype at the biomaterial interface via IL-4 eluting coatings are associated with improved implant integration. *Biomaterials.* 2017;112:95–107. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.019
9. Heymann F, von Trotha KT, Preisinger C, Lynen-Jansen P, Roeth AA, Geiger M, Geisler LJ, Frank AK, Conze J, Luedde T, et al. Polypropylene mesh implantation for hernia repair causes myeloid cell-driven persistent inflammation. *JCI Insight.* 2019;4:e123862. doi: 10.1172/jci.insight.123862
10. Lu X, Khanna A, Luzinov I, Nagatomi J, Harman M. Surface modification of polypropylene surgical meshes for improving adhesion with poloxamine hydrogel adhesive. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2019;107(4):1047-55. doi: 10.1002/jbm.b.34197
11. Vogels RRM, Kaufmann R, van den Hil LCL, van Steensel S, Schreinemacher MHF, Lange JF, Bouvy ND. Critical overview of all available animal models for abdominal wall hernia research. *Hernia.* 2017;21:667–75. doi: 10.1007/s10029-017-1605-z
12. Gil D., Rex J., Cobb W., Reukov V., Vertegel A. Anti-inflammatory coatings of hernia repair meshes: A pilot study. *J. Biomed. Mater. Res. Part B.* 2018;106B:589–97. doi: 10.1002/jbm.b.33834
13. Harman M, Champaigne K, Cobb W, Lu X, Chawla V, Wei L, Luzinov I, Mefford OT, Nagatomi J. A Novel Bio-Adhesive Mesh System for Medical Implant Applications: In Vivo Assessment in a Rabbit Model. *Gels.* 2023;9(5):372. doi: 10.3390/gels9050372
14. Liu W, Xie Y, Zheng Y, He W, Qiao K, Meng H. Regulatory science for hernia mesh: Current status and future perspectives. *Bioact Mater.* 2020;6(2):420-32. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.08.021
15. Gao Y, Han X, Chen J, Pan Y, Yang M, Lu L, Yang J, Suo Z, Lu T. Hydrogel-mesh composite for wound closure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021;118:e2103457118. doi: 10.1073/pnas.2103457118
16. Lanzalaco S, Weis C, Traeger KA, Turon P, Alemán C, Armelin E. Mechanical Properties of Smart Polypropylene Meshes: Effects of Mesh Architecture, Plasma Treatment, Thermosensitive Coating, and Sterilization Process. *ACS Biomater Sci Eng.* 2023;9(6):3699-711. doi: 10.1021/acsbomaterials.3c00311
17. Mulish M, Welsh U. (Eds.). *Romeis Mikroskopische technic.* Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2010. 551 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-8274-2254-5>
18. Suvarna SK, Layton C, Bancroft GD. (Eds.). *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques, 8th Edition.* Elsevier; 2019. 558 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6>

19. Collins TJ. ImageJ for microscopy. *Bio-Techniques*. 2007;43:25-30.

20. Poslavska OV. [Determination of linear dimensions and square surfaces areas of morphological objects on micrographs using ImageJ software]. *Morphologia*. 2016;10(3):377-81. Ukrainian.

21. Méndez-Vilas A, Rigoglio NN, Mendes Silva MV. Current microscopy contributions to advances in science and technology. Badajoz : Formatex, 2012. 1523 p.

22. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other

Scientific Purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986;123:52.

23. 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(L276):33-79.

24. Hruzieva TS, Lekhan VM, Ohniev VA, Halienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. [Biostatistics]. Vinnytsia : New Book; 2020. 384 p. Ukrainian.

Бука Г.Ю., Твердохліб І.В. Морфологічні зміни тканинних компонентів передньої черевної стінки після проведення експериментальної пластики великого вентрального дефекту.

РЕФЕРАТ. Актуальність. У цей час триває активний пошук способів підвищення ефективності алопластики вентральних гриж в експериментальному і в клінічному напрямках, проте залишаються недостатньо вивченими структурно-функціональні зміни рубцевої тканини у процесі її реорганізації, а також стан м'язово-апоневротичних, мікросудинних і сполучнотканинних компонентів у післяопераційному періоді. Суттєву роль для розуміння структурно-функціонального стану тканини має аналіз взаємовідношень сполучної тканини з елементами гемомікроциркуляторного русла, а також кількісна оцінка реорганізації мікросудинного русла з урахуванням динаміки перебудов м'язово-апоневротичних структур у складі передньої черевної стінки. **Мета.** В основу роботи покладена кількісна морфологічна оцінка перебудов мікросудинного, сполучнотканинного та м'язово-апоневротичного компонентів у складі передньої черевної стінки щурів після проведення алопластики значного за розмірами вентрального дефекту за допомогою поліпропіленової монофіламентної сітки "Prolene". **Методи.** Гістологічне дослідження проводили через 3 доби, 10 діб, 1 місяць, 3 місяці та 1 рік після імплантації поліпропіленового протеза. 68 щурів розподіляли на 3 експериментальні групи: 1) пластика з пошаровим ушиванням дефекту шляхом натягнення і зближення країв рани; 2) пластика з фіксацією поліпропіленової монофіламентної сітки "Prolene" з подальшим натягненням й співставленням країв дефекту; 3) пластика з фіксацією сітки без наступного натягнення й співставлення країв дефекту. За допомогою програмного пакету ImageJ 1,47v визначали відносні об'єми м'язових волокон, гемокапілярів м'язів і рубцевої тканини, сполучнотканинної строми м'язів, нейтрофільних гранулоцитів, фібробластів і колагенових волокон рубцевої тканини. **Результати та підсумок.** У дослідженні з'ясовано, що механічна напруга м'язово-апоневротичного шару черевної стінки при натягуванні і співставленні країв експериментального дефекту є суттєвим фактором, який обумовлює збільшення термінів перебігу рубцювання, а також викликає стабільні дегенеративні процеси м'язово-апоневротичних структур. Це супроводжується дефіцитом мікроциркуляторного забезпечення структур, дистрофічними явищами у складі м'язових волокон, гіперплазією сполучнотканинних компонентів м'язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки з найбільшою виразністю патологічних змін від 10-ї доби до кінця 3-го місяця після проведення алопластики. Застосування поліпропіленового протезу для пластики без механічної напруги м'язово-апоневротичних структур дозволяє значно оптимізувати перебіг відновно-приспосувальних процесів протягом перших 3 місяців післяопераційного періоду.

Ключові слова: експериментальна вентральна грижа, алопластика, регенерація тканин, мікроциркуляція, морфометрія.

R.M. Matkivska

Bogomolets National
Medical University
Kyiv, Ukraine

Надійшла: 07.01.2025

Прийнята: 23.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.31-34>

UDC: 616-001.43;616-022.912/913

HISTOLOGICAL CHANGES IN THE KIDNEYS OF EXPERIMENTAL RATS 3 HOURS AFTER EXPOSURE TO THE VENOM OF THE SCORPION LEIURUS MACROCTENUS

Matkivska R.M.   **Histological changes in the kidneys of experimental rats 3 hours after exposure to the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*.**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.


ABSTRACT. Background. Throughout life, the human body interacts closely with environmental factors that can have either a positive or negative impact. The dynamic equilibrium between the organism and its environment results from the influence of natural, anthropogenic, and social factors. The action of any exogenous factors leads to the development of adaptive changes. **Objective.** To study the histological changes in the kidneys of rats three hours after exposure to the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*. **Methods.** The study involved 10 white male laboratory rats weighing 200 g (± 10 g), reared in the vivarium of the Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine" at Taras Shevchenko National University of Kyiv. The venom of scorpions in the Buthidae family, genus *Leiurus*, species *Leiurus macroctenus* was administered to the rats once intramuscularly (0.5 ml of venom solution previously dissolved in saline; 28.8 $\mu\text{g/ml}$; $\text{LD}_{50}=0.08$ mg/kg). For microscopic examination, kidney samples were collected from animals across all groups. Histological preparations of the kidneys were stained with hematoxylin and eosin. **Results and conclusion.** The administration of the venom from the scorpion *Leiurus macroctenus* was associated with pronounced dystrophic changes in the structural components of the kidneys three hours after the commencement of the experimental study. The appearance of inflammatory processes within the organ interstitium, with infiltration by plasmacytes, lymphocytes, and macrophages, was observed. Vascular-hemodynamic disorders were also identified, manifesting as desquamation of the endothelial lining of the vascular wall and increased permeability of the vascular wall. The renal tubular apparatus exhibited features of tubular necrosis.

Key words: venom, scorpions, kidneys, endothelium, tubular necrosis, rats.

Matkivska RM. Histological changes in the kidneys of experimental rats 3 hours after exposure to the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*. *Morphologia*. 2025;19(1):31-4.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.31-34>

 Matkivska R.M. 0000-0002-4082-2899

 rujena011279@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Introduction

Throughout life, the human body interacts closely with environmental factors that can have both positive and negative effects. The dynamic balance between the organism and its environment is influenced by natural, anthropogenic, and social factors. The actions of these external influences dictate the development of adaptive changes. Nearly all organs and systems contribute to the formation of these adaptive mechanisms, and their coordinated activities ensure the maintenance of a relatively constant internal environment known as homeostasis. Research indicates that homeostasis is upheld by the normal functioning of the immune defence system, alongside the nervous and endocrine systems. Together, these systems constitute the neurohumoral regulation of the body's functions. It is essential to consider the maintenance of internal environmental constancy not only at the tissue, organ, or systemic levels but also at the

molecular and cellular levels, where the primary response to foreign agents begins. According to the literature, achieving dynamic equilibrium in the organism's activity is possible only with short-term impacts from damaging factors and depends on the strength of the irritating stimulus. In this context, the organism can exhibit properties of self-regulation, reactivity, and stability. However, any damage to the structural and functional parameters of the systems responsible for maintaining homeostasis can disrupt coordinated activity and lead to the emergence of pathological reactions.

A careful analysis of the scientific literature demonstrates that the action of toxins from various sources, including components of animal venom, can lead to significant disruptions in normal functioning and structural rearrangements of organs. This underscores the growing importance of the issue, as the

considerable variety of predatory animals with insufficiently studied proteomes, peptidomes, and the biological activity of their venoms drives an increasing number of experimental studies in this area [7, 8, 9].

The study aimed to investigate the histological changes in the kidneys of rats three hours after exposure to the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*.

Materials and methods

The venom of scorpions from the Buthidae family, genus *Leiurus*, and species *Leiurus macroctenus*, was administered to rats via intramuscular injection (0.5 ml of venom solution in saline; 28.8 µg/ml; LD₅₀=0.08 mg/kg) [10, 11].

The study involved 10 white male laboratory rats weighing 200 g (±10 g), reared in the vivarium of the Educational and Scientific Centre, "Institute of Biology and Medicine" at Taras Shevchenko National University of Kyiv (in accordance with the agreement on scientific and practical cooperation between Taras Shevchenko National University of Kyiv, Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pirogov, and Ternopil National Medical University named after I. Ya. Horbachevsky of the Ministry of Health of Ukraine, dated 1st February 2021). The rats were maintained on a standard diet in an accredited vivarium, adhering to the "Standard Rules for the Arrangement, Equipment and Maintenance of Experimental Biological Clinics (Vivaria)". The experiments complied with current regulatory documents governing the organisation of work with experimental animals, ensuring alignment with the principles of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes". Furthermore, all work with the animals was conducted in accordance with the Law of Ukraine dated 21st February 2006, No. 3447-IV, "On the Protection of Animals from Cruelty and Ethical Norms and Rules for Working with Laboratory Animals". The rats selected for the experiment were divided into two groups: the control group, consisting of 5 rats that were not administered any poison and from which samples were collected one hour after saline administration; and the experimental group, consisting of 5 rats, from which histological material was collected 3 hours after the administration of poison. The rats were euthanised via carbon dioxide inhalation, and the kidneys were isolated at 4 °C immediately after euthanasia.

Kidney samples from animals of all groups were collected for microscopic examination. The pieces were fixed in a 10% formalin solution for 1 day. They were then dehydrated in alcohols of increasing concentration and embedded in paraffin blocks. Histological preparations of rat kidneys were stained with hematoxylin and eosin. Histological preparations were examined using an SEO SCAN light microscope and photographed using a Vision CCD Camera with a system for displaying images from histological preparations.

Results and discussion

Microscopic examination of the kidneys of white rats three hours after the introduction of scorpion venom into the experimental animals revealed a significant degree of dystrophic changes in the organ's structural components. Local inflammatory infiltrates were detected in the organ against a background of substantial vascular changes, coagulopathy, acute renal failure, and tubular necrosis.

Due to the oedema, the fibrous capsule is thickened. The organ displays dilation and engorgement of the venous vessels, alongside spasms of the arteries. The vessel wall is thickened as a result of the hypertrophy of the media, accompanied by perivascular oedema and lymphohistiocytic infiltration. In their lumens, thrombi consisting of erythrocytes and single leukocytes are present, with the boundaries between them not clearly visualised.

In the interstitium of the organ surrounding the vessels of the microcirculatory bed, notable perivascular oedema and infiltration by lymphocytes, plasma cells, macrophages, tissue basophils, and eosinophils are present. Within the lumens of the vessels, stasis, thrombi, and erythrocytes without clear boundaries can be observed. The capillary wall features an endothelium with disrupted intercellular contacts, while its basement membrane is significantly thinned and discontinuous. Focal areas of endothelial desquamation and oedema are observed in the cytoplasm of the endothelium. The nuclei appear hyperchromic, compacted, and protrude significantly into the lumen. Increased vascular-tissue permeability in the interstitium results in pronounced hydration of the ground substance of loose fibrous connective tissue. In areas of marked oedema, collagen fibres exhibit bright oxyphilia, retain their fascicular nature, and form cells, although they are defibrotic. Disruption of blood coagulation processes and the integrity of the walls of the vessels in the microcirculatory bed of the organ interstitium leads to the emergence of small, multiple haemorrhages with pronounced haemolysis of erythrocytes and significant lymphohistiocytic infiltration along their periphery.

In the cortical substance, alongside stromal-vascular disorders, destructive-degenerative changes in the globular and tubular apparatus of nephrons are also intensified. The renal corpuscles of the nephrons vary in size, predominantly appearing hypertrophied and deformed. Afferent and efferent arterioles remain spasmodic, with their walls thickened due to pronounced mucoid swelling, and their lumens exhibit stasis accompanied by marked haemolysis of erythrocytes—the walls of the arterioles show significant infiltration of lymphocytes, macrophages-histiocytes, and eosinophils. Smooth myocytes in the media are shortened, exhibiting hyperchromic nuclei and brightly eosinophilic cytoplasm. Brightly eosinophilic collagen fibres in the subendothelial layer of the intima and adventitia swell but retain their bundled nature and are depopulated. Notable dehydration occurs in the ground substance, wherein the count of weakly basophilic glycosaminoglycans increases.

The endotheliocytes of the intima are swollen and exhibit pyknotic, hyperchromic nuclei. The basement membrane is discontinuous, thinned, or presents focal areas, with complete desquamation of the endothelium—glomeruli exhibit marked anaemia. In the walls of glomerular capillaries, destructive-degenerative disorders akin to those in the afferent arterioles manifest in endothelial cells. Expansion of the urinary spaces remains intact. The cells of the outer leaf of the capsule are flattened; their cytoplasm is oxyphilic while their nuclei are compact, basophilic, and the basement membrane is thickened. The mesangium expands due to an increase in the matrix and active proliferation of mesangiocytes, resulting in considerable oedema and destruction of the cytopodia and cytotrabeculae of podocytes. The urinary space is not visualised in such renal corpuscles (Fig. 1).

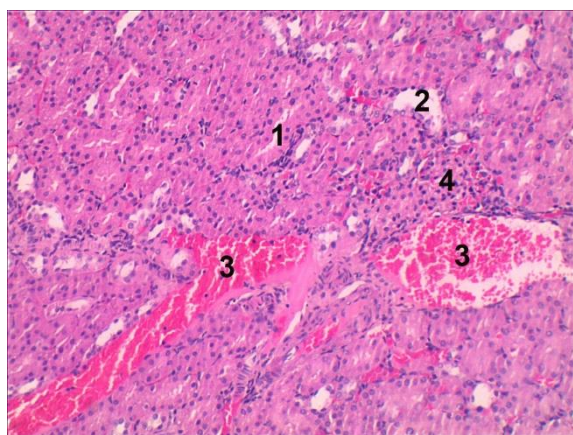


Fig. 1. Microscopic changes in the kidney of white rats 3 hours after the introduction of scorpion venom. 1 - proximal tubules with dystrophically altered epithelial cells, 2 - destruction of the distal tubule, 3 - areas of hemorrhage, 4 - deformed renal corpuscle with absent urinary space. Staining with hematoxylin-eosin. $\times 200$.

Proximal and distal renal tubules exhibited dilated lumens, with focal tubules showing acute necrotic damage to epithelial cells and complete desquamation of the epithelium. The epithelium appears rounded, entirely losing its brush and striated borders, and the cytoplasm is vividly oxyphilic. The nuclei are pyknotic, compact, and intensely basophilic. Some individual cells display nuclei with an indistinct karyolemma, indicating nuclear lysis and the onset of acute necrosis. In the lumens of these tubules, there is an accumulation of cellular detritus. Simultaneously, many tubules show signs of hyaline-droplet dystrophies of the epithelium, along with a complete loss of brush and basal striation, accompanied by desquamation into the lumens of the tubules. Within these lumens, accumulations of protein masses and cellular detritus were detected (Fig. 2).

Epithelial cell hyperplasia, accompanied by signs of dystrophy, is observed in the thin tubules. The collecting tubules display dilated lumens filled

with dense oxyphilic masses. Epithelial cells lack microformix and basal striation. The nuclei appear compact and pyknotic, exhibiting uneven karyolemma. Numerous vacuoles are evident in the oxyphilic cytoplasm, indicating hydropic dystrophy. Localised haemorrhages and large inflammatory foci of histoleukocyte infiltrates are noted in the cortical substance (Fig. 3).

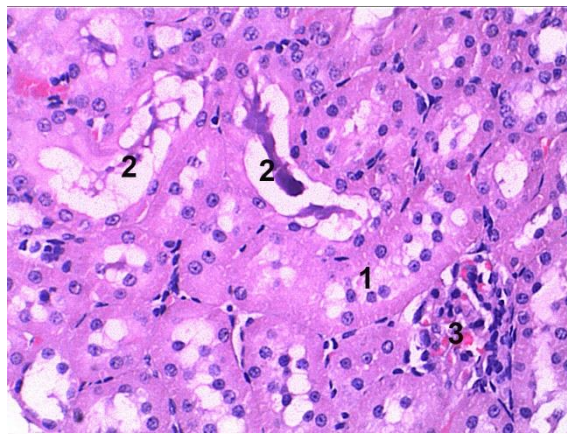


Fig. 2. Microscopic changes in white rats 3 hours after introducing scorpion venom. 1 - proximal tubules, 2 - cellular detritus in the lumen of the tubules, 3 - deformed renal corpuscle. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 400$.

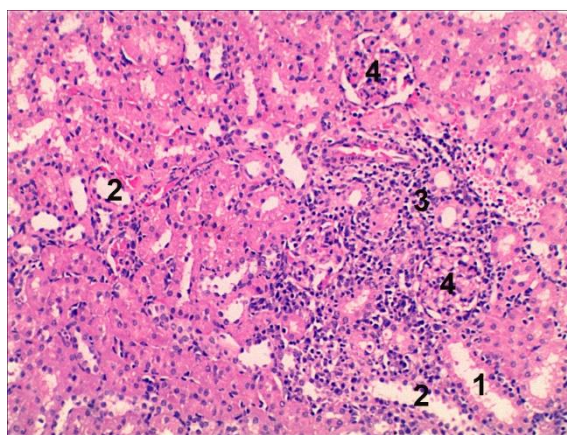


Fig. 3. Microscopic changes in the kidney of white rats 3 hours after the introduction of scorpion venom. 1 - proximal tubules with dystrophically altered epithelial cells, 2 - dystrophically altered distal tubule, 3 - voluminous histoleukocyte infiltrate, 4 - deformed renal corpuscles. Staining with hematoxylin-eosin. $\times 200$.

Conclusion

The introduction of scorpion venom from *Leiurus macroctenus* to rats resulted in significant dystrophic changes in the structural components of the kidneys three hours after the experimental study commenced. Inflammatory processes in the organ's interstitium, characterised by plasmacytic, lymphocytic, and macrophage infiltration, were observed. Vascular and haemodynamic disorders were also identified, presenting as desquamation of the endothelial lining of the vascular wall and increased permeability. The occurrence of tubular necrosis characterised the renal

tubular apparatus.

Prospects for further development are related to studying histological changes in rat kidneys under the influence of *Leiurus macroctenus* scorpion venom at later stages of the experiment.

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. Zhu S, Gao B, Peigneur S, Tytgat J. How a scorpion toxin selectively captures a prey sodium channel: The molecular and evolutionary basis uncovered. *Mol Biol Evol.* 2020;37(11):3149-64. doi: 10.1093/molbev/msaa152 (12)
2. Zoccal KF, Bitencourt Cda S, Sorgi CA, et al. Ts6 and Ts2 from *Tityus serrulatus* venom induce inflammation by mechanisms dependent on lipid mediators and cytokine production. *Toxicon.* 2013;61:1-10. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.10.002 (13)
3. Jakob MO, Murugan S, Klose CSN. Neuro-immune circuits regulate immune responses in tissues and organ homeostasis. *Front Immunol.* 2020;11:308. doi: 10.3389/fimmu.2020.00308 (5)
4. Meizlish ML, Franklin RA, Zhou X, Medzhitov R. Tissue homeostasis and inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2021;39:557-81. doi: 10.1146/annurev-immunol-061020-053734. (6)
5. Mowel WK, Kotzin JJ, McCright SJ, Neal VD, Hena-Mejia J. Control of immune cell homeostasis and function by lncRNAs. *Trends Immunol.* 2018;39(1):55-69. doi: 10.1016/j.it.2017.08.009 (7)
6. Sanhajariya S, Duffull SB, Isbister GK. Pharmacokinetics of snake venom. *Toxins (Basel).* 2018;10(2):73. doi: 10.3390/toxins10020073 (9)
7. Vincze J, Vincze-Tiszay G. The Human organism is a biophysical–biopsychological system. *Technium: Romanian Journal of Applied Sciences and Technology.* 2020;2(7):29–35. doi:10.47577/technium.v2i7.1669 (10)
8. Zhang Y. Why do we study animal toxins? *Dongwuxue Yanjiu.* 2015;36(4):183-222. doi: 10.13918/j.issn.2095-8137.2015.4.183 (11)
9. Zoccal KF, Bitencourt Cda S, Paula-Silva FW, et al. TLR₂, TLR₄ and CD14 recognize venom-associated molecular patterns from *Tityus serrulatus* to induce macrophage-derived inflammatory mediators. *PLoS One.* 2014;9(2):e88174. doi: 10.1371/journal.pone.0088174 (14)
10. Özkan Ö, Filazi A. The determination of acute lethal dose-50 (LD50) levels of venom in mice, obtained by different methods from scorpions, *Androctonus crassicauda* (Oliver 1807). *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2004;28(1):50-53. E-ISSN: 2146-3077 (8)
11. Gunas V, Maievskiy O, Raksha N, Vovk T, Savchuk O, Shchypanskyi S, Gunas I. Study of the Acute Toxicity of Scorpion *Leiurus macroctenus* Venom in Rats. *The Scientific World Journal.* 2024;(1):9746092. doi: 10.1155/2024/9746092

Матківська Р.М. Гістологічні зміни в нирках експериментальних щурів через 3 години після впливу отрути скорпіонів *Leiurus macroctenus*.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Протягом життя організм людини перебуває в тісному взаємозв'язу з факторами оточуючого середовища, які здійснюють на нього позитивний чи негативний вплив. Динамічна рівновага між організмом і середовищем його існування є результатом впливу природних, антропогенних та соціальних факторів. Дія будь-яких чинників екзогенного походження зумовлює розвиток пристосувальних та адаптаційних змін. **Мета.** Вивчення гістологічних змін нирок щурів через 3 години після впливу отрути скорпіонів *Leiurus macroctenus*. **Методи.** У дослідженні використано 10 білих лабораторних щурів-самців масою 200 г (± 10 г), вирощених у віварії Навчально-наукового центру "Інститут біології і медицини" Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Отруту скорпіонів родини Buthidae роду *Leiurus* виду *Leiurus macroctenus* вводили щурам одноразово внутрішньом'язово (0.5 мл розчину отрути попередньо розчиненому у фізіологічному розчині; 28.8 мг/мл; ЛД₅₀=0.08 мг/кг). Для мікроскопічного дослідження забирали зразки нирок тварин всіх груп. Фарбування гістологічних препаратів серця здійснювали гематоксиліном та еозином. **Результати та підсумок.** Введення отрути скорпіона *Leiurus macroctenus* супроводжувалось розвитком виражених дистрофічних змін структурних компонентів нирок через 3 години від початку експериментального дослідження. Спостерігали появу запальних процесів інтерстицію органу з плазмоцитарною, лімфоцитарною та макрофагальною інфільтрацією. Також виявлено судинно-гемодинамічні розлади, що проявлялись у вигляді десквамації ендотеліального вистелення судинної стінки та підвищення проникності судинної стінки. Канальцевий апарат нирок характеризувався розвитком тубулярного некрозу.

Ключові слова: отрута, скорпіони, нирки, ендотелій, тубулярний некроз, щури.

К.В. Мізякіна
Л.А. Дзяк
І.В. Твердохліб

Дніпровський державний медичний університет
Дніпро, Україна

Надійшла: 22.01.2025
Прийнята: 12.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.35-44>

УДК 591.481.1-001:57.012.4

ДИНАМІКА СТРУКТУРНИХ ПЕРЕБУДОВ СОМАТОСЕНСОРНОЇ КОРИ У ЩУРІВ З РІЗНИМИ НЕЙРОКОГНІТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ПІСЛЯ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Mizyakina K.V.  , Dzyak L.A. , Tverdokhlib I.V.   Dynamics of structural changes in the somatosensory cortex in rats with various neurocognitive disorders after traumatic brain injury.



Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.


ABSTRACT. Background. Information about the sensitivity of different neurons and neuroglia cells to injury and their ability to recover depending on the location of the damage and the nature of microcirculation changes in the post-traumatic period require significant clarification. **The study aims** to study the tissue and cellular posttraumatic changes in the structure of the somatosensory cortex of rats with various neurocognitive disorders at different times after severe traumatic brain injury. **Methods.** A "shock acceleration model" was used to reproduce severe traumatic brain injury in rats. According to the results of neurological tests, the rats were divided into three groups: 1) the first – animals after trauma with neurocognitive disorders and memory disorders; 1) the second – animals after trauma with neurocognitive disorders without memory disorders; 3) comparison group – animals after trauma without neurocognitive disorders. A histological, morphometric and immunohistochemical study of the somatosensory cortex was carried out using the markers β -tubulin, Synaptophysin, GAP43, NCAM1, N-cadherin, GFAP. **Results.** In animals with neurocognitive disorders, a moderate decrease in the total content of neurons of different types in the somatosensory cortex is observed, while in animals without cognitive deficits, the density of neurocytes does not differ from the normal level. The suppressed expression of Synaptophysin in the somatosensory cortex in rats with neurocognitive disorders does not change significantly 20 and 40 days after injury and remains at a low level. In animals of the comparison group, the density of p38-positive synapses is restored during the post-traumatic period. 10 days after injury, in animals of all groups, a moderate accumulation of CD56- and N-cadherin-positive protoplasmic astrocytes in the pericapillary spaces is observed, which is often associated with foci of edema and increased mitotic activity of gliocytes. In animals with neurocognitive disorders, in some cases, astroglia form cell layers on the surface of microvessels in the form of dense couplings, which indicates the blockage of transendothelial transport. 40 days after injury, the number of damaged microvessels with layers of astrocytes on the outer surface is significantly reduced. **Conclusion.** 10 days after injury, moderately pronounced neurodegenerative and destructive changes occur in the somatosensory cortex due to the post-traumatic cytotoxic cascade. 20 and 40 days after injury, signs of neuroinflammation are reduced regardless of the degree of cognitive deficit.

Key words: traumatic brain injury, rats, neurocognitive disorders, somatosensory cortex, morphology.

Mizyakina KV, Dzyak LA, Tverdokhlib IV. [Dynamics of structural changes in the somatosensory cortex in rats with various neurocognitive disorders after traumatic brain injury]. Morphologia. 2025;19(1):35-44. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.35-44>

 Mizyakina K.V. 0000-0003-2130-6132;  Dzyak L.A. 0000-0002-2827-3663;

 Tverdokhlib I.V. 0000-0002-8672-3773

 mizyakina.e@gmail.com; ivt@dmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Патогномонічність психопатологічних наслідків мало залежить від тяжкості травми, глибини неврологічних розладів, особливостей макроанатомічних пошкоджень мозку та може формуватися як у гострому, так і у віддаленому періоді травматичного ушкодження головного мозку (ТУГМ). Широкий спектр нейрокогнітивних розладів формується у більшості хворих з ТУГМ,

причому у 3-10% постраждалих, які мають в анамнезі тяжку черепно-мозкову травму (ТЧМТ), розвивається деменція [1, 2].

У вирішенні численних питань, пов'язаних із лікуванням та реабілітацією пацієнтів з ТУГМ, особливий інтерес представляє вивчення патоморфологічних механізмів, які визначають характер формування та динаміки нейрокогнітивних порушень у різні терміни після травми. Показано, що

після ЧМТ запальна реакція, токсичність глутамату та інших медіаторів, утворення вільних радикалів, іонний дисбаланс і активація апоптотичних процесів спричиняють масовану вторинну загибель нейронів, тим часом призводячи до набряку мозку, пошкодження аксонів і аноксії, деструкції гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), посилення запалення, окислювального стресу та нейродегенерації, що обумовлює поглиблення когнітивних порушень [3-5]. Основною причиною нейрокогнітивних порушень є пошкодження нервових клітин, проте також активуються астроцити, олігодендроцити та мікроглія. Активація астроцитів викликає гіперплазію гліального рубця після ЧМТ та низку інших перебудов макроглії [6]. Пошкоджені олігодендроцити можуть впливати на мієлін, спричиняючи таким чином дисфункцію нервової провідності [7]. Активовані мікрогліальні клітини беруть участь у фагоцитозі та функціональному відновленні, а потім ініціюють подальші зміни судинної проникності, що викликає реакцію аноксії клітин [4, 8]. Було також показано, що активація імунної системи після ЧМТ призводить до міграції макрофагів та моноцитів у пошкоджену ділянку мозку з подальшим вивільненням медіаторів запалення (IL-1 β та IL-6) і додатковим ушкодженням нервових клітин [9].

Ексайтотоксичні пошкодження призводять до порушення когнітивних функцій (збудження, швидкості обробки інформації, уваги, пам'яті тощо), які реалізуються за участі уражених ділянок мозку [10, 11]. З мірою того, як гострий нейромедіаторний дисбаланс поступово редукується або трансформується, довготривалий дефіцит розвивається в церебральних холінергічних системах і, можливо, також у катехоламінергічних структурах, що пролонгує або поглиблює порушення когнітивних функцій. Повідомляється також, що існує тісний зв'язок між нейродеструктивними процесами, когнітивними порушеннями та синаптичною передачею [12-15].

Таким чином, дотепер уявлення про взаємозв'язок між послідовністю патогенетичних механізмів ТУГМ і характером когнітивних порушень після ЧМТ залишаються фрагментарними. Наразі суперечливими є відомості про динаміку віддалених посттравматичних змін міжклітинних взаємодій у різних відділах ГМ. Потребують суттєвих уточнень відомості про чутливість різних нейронів і клітин нейроглії до травми та їх здатність до відновлення в залежності від локалізації ушкодження та характеру перебудов гемомікроциркуляції в посттравматичному періоді.

Метою дослідження було визначення тканинних і клітинних посттравматичних змін структури соматосенсорної кори щурів з різними нейрокогнітивними розладами у різні терміни після тяжкої черепно-мозкової травми.

Матеріали та методи

Для моделювання ТЧМТ у дорослих нелінійних щурів-самців (віком від 4 до 6 міс) з вагою

300-400 г застосовували «модель ударного прискорення» [16, 17]. Перед нанесенням травми під загальною анестезією виконували сагітальний розріз шкіри голови завдовжки 2 см по середній лінії з оголенням брегми і лямбди та фіксували сталеву монету діаметром 1 см за допомогою ціаноакрилового клею. Стандартизована ТЧМТ наносилась шляхом вільного падіння грузика вагою 450 г із висоти 170 см. Перед моделюванням ТЧМТ, а також через 10, 20 і 40 дів після нього щурам проводили комплексне загальне та неврологічне обстеження, що включало: 1) оцінку неврологічного дефіциту за шкалою mNSS (Modified Neurological Severity Scores) з проведенням тестів рівноваги на трубі, асиметрії розгинання лап та розміщення; 2) тест «відкрите поле»; 3) тест умовної реакції пасивного уникнення [18].

За результатами неврологічних тестів щури були розподілені на три групи: 1) перша – тварини після ЧМТ з нейрокогнітивними розладами і порушеннями пам'яті; 2) друга – тварини після ЧМТ з нейрокогнітивними розладами без порушень пам'яті; 3) група порівняння – тварини після ЧМТ без нейрокогнітивних розладів. Контрольну групу склали інтактні щури віком $4,8 \pm 0,6$ міс з вагою 347 ± 28 г.

Всі дослідження з лабораторними тваринами проводили із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), Ванкуверської декларації про проведення дослідів на тваринах, Постанови Першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001), Положення з біоетики МОЗ України від 1 листопада 2000 р. № 281, Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3446-IV від 21 лютого 2003 р. 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 [19, 20].

Для патоморфологічного дослідження мозок щурів після евтаназії вилучали з порожнини черепа, макроскопічно оцінювали стан м'яких оболонок, рельєфу, наявності крововиливів та локалізацію осередків забою. Для морфологічного дослідження великий мозок фіксували протягом 24 годин у 10%-му розчині забуференого формаліну. Після фіксації мозок розрізали у фронтальній площині на часточки на рівні лімбічної частки з подальшим виготовленням парапластових блоків. Гістологічні зрізи завтовшки 5-7 мкм із забарвленням їх за Нісслем (тіоніном із додаванням крезил-віолети) або імпрегнацією сріблом [21, 22] вивчали за допомогою світлооптичного мікроскопа AxioSkope A1 («Carl Zeiss», Німеччина).

Імуногістохімічне дослідження з використанням первинних антитіл (β -tubulin, Synaptophysin, GAP43, NCAM1, N-cadherin, GFAP – «Thermo Scientific», USA) виконували у відповідності до

протоколу, який містив наступні етапи. Фіксовані на предметних скельцях гістологічні зрізи демаскувались упродовж 20 хвилин у мікрохвильовій печі при +100°C у цитратному буфері (рН 6,0). Для оцінки специфічності імуногістохімічного забарвлення проводили контрольні реакції. На наступному етапі із залученням системи візуалізації Lab Visison Quanto ("Thermo Scientific", USA) проводили обробку скелець та препаратів мозку з кожним реагентом упродовж 10 хвилин з проміжним промиванням у Трис-буферному розчині. В якості хромогена використовували 3,3'-Diaminobenzidine ("DakoCytomation", Данія). Для диференціювання кортикальних структур зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра відповідно до загальних стандартів [23, 24].

Проводили фотофіксацію досліджуваних ділянок соматосенсорної кори за допомогою цифрової фотокамери Ахіосам ERc 5s («Carl Zeiss», Німеччина). Обробку отриманих мікрофотографій проводили за допомогою програмного забезпечення AxioVs40 V 4.6.3.0 («Carl Zeiss Imaging Solutions GmbH», Німеччина). Проводили підрахунок чисельної щільності нейронів, середнього діаметра перикаріона пірамідних нейронів, чисельної щільності макрогліоцитів, мікрогліоцитів і гемокапілярів кори з використанням програмного пакету ImageJ 1,47v [25].

Варіаційно-статистична обробка отриманих результатів проводилася з урахуванням критерію t Стьюдента. У тому випадку, якщо отримане в дослідженні емпіричне розподілення не відповідало нормальному закону, оцінку відмінностей між вибірками оцінювали за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона для пов'язаних вибірок та Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок або із використанням рангового критерію Вандер-Вардена за стандартними процедурами [26]. При проведенні статистичної обробки отриманих квантифікованих результатів усі необхідні розрахунки виконували в оболонці електронної таблиці Excel при використанні відповідних формул і з використанням ліцензійного програмного пакету Statistica v6.1 (Statsoft Inc., USA) (серійний номер AGAR909E415822FA).

Результати

Гістологічне дослідження соматосенсорної кори, розташованої каудально і латерально від зони удару, через 10 діб після травми у тварин всіх експериментальних груп виявило збережену на світлооптичному рівні цитоархітектоніку з типовим співвідношенням між шарами нейронів, що не відрізнялося від групи інтактних тварин. Помірні за ступенем виразності нейродегенеративні та деструктивні зміни спостерігались у невеликих за площею ділянках кори. У цих ділянках частина нейронів містила ознаки тигролізу, що за рахунок конденсації та диспергування хроматофільної субстанції призводило до формування гіпохромних нейронів кулястої форми з витонченими

відростками. Ядра гіпохромних клітин були збільшені та розташовувались ексцентрично. Поряд з гіпохромними нейронами виявлялись гіперхромні нейрони видовженої форми з невеликими перикаріонами. В окремих випадках визначались поодинокі «тіні» нейронів на тлі світлооптично незміненого нейропілю без ознак нейрозапалення (рис. 1). Характерні ознаки активного апоптотичного процесу спостерігались лише у незначній кількості нейронів соматосенсорної кори у тварин всіх досліджуваних груп, причому кількість апоптотичних фігур не залежала від терміну після нанесення травми. Некротично змінені нейрони не виявлялись, появи аутофагії нейронів, переважно пірамідних, зустрічались рідко на всіх досліджуваних термінах після травми.



Рис. 1. Соматосенсорна кора головного мозку щура 2-ї експериментальної групи через 10 діб після ЧМТ. Імпрегнація сріблом. $\times 100$.

Через 10 діб після травми ознаки помірного міжклітинного та периваскулярного набряку спостерігались лише у тих ділянках соматосенсорної кори, які топографічно були наближені до зони удару. В означених ділянках виявлялись помірні ушкодження мікросудин у вигляді потовщення та ущільнення ендотеліальної базальної мембрани без залишків інтерстиційних або діapedезних крововиливів. Морфологічні ознаки дрібних мультиполярних нейронів соматосенсорної кори не відрізнялись суттєво від характеристик інтактної групи тварин на всіх етапах експерименту. Через 20 і 40 діб після нанесення травми в соматосенсо-

рній корі тварин всіх досліджуваних груп були відсутні морфологічні прояви цитотоксичного каскаду або загибелі нейронів.

При морфометричному визначенні чисельної щільності нейроцитів, які імуногістохімічно маркувалися β -тубуліном, у групі тварин без нейрокогнітивних розладів на жодному терміні експерименту клітинна щільність не відрізнялась від показника інтактних тварин (табл. 1). У шурів першої і другої груп через 10 діб після травми сумарний вміст нейронів різних типів соматосенсорної кори на 15,6% ($p < 0,05$) і 17,2% ($p < 0,05$)

відповідно поступався нормальному рівню. Через 20 діб після ТЧМТ у першій і другій групах тварин чисельна щільність нейронів суттєво не змінювалась відносно попереднього терміну, суттєво поступаючись значенню інтактних шурів – на 18,3% ($p < 0,05$) і 20,2% ($p < 0,05$) відповідно. Через 40 діб експерименту чисельна щільність нейроцитів соматосенсорної кори ГМ шурів першої і другої експериментальних груп істотно не змінювалась у порівнянні з попереднім терміном і поступалась показнику інтактних тварин на 17,5% ($p < 0,05$) і 20,4% ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 1

Чисельна щільність нейроцитів кори соматосенсорної кори, $\times 10^2$ мм⁻² (M \pm m)

| Термін після травми | Групи дослідження | | |
|---------------------|-------------------|------------------|----------------|
| | Перша | Друга | Порівняння |
| 10 діб | 31,4 \pm 3,7 * | 30,8 \pm 2,9 * | 34,2 \pm 3,7 |
| 20 діб | 30,4 \pm 2,5 * | 29,7 \pm 2,7 * | 34,9 \pm 4,0 |
| 40 діб | 30,7 \pm 2,8 * | 29,6 \pm 2,5 * | 36,1 \pm 4,2 |

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні зі значенням у групі інтактних шурів ($37,2 \pm 3,5 \times 10^2$ мм⁻²).

Морфометричний аналіз показав, що за розмірами пірамідні нейрони соматосенсорної кори істотно не різнилися між трьома експериментальними групами, проте суттєво поступалися нормальному значенню середнього діаметра перикаріону інтактних шурів через 10 діб після нанесення ТЧМТ (табл. 2). Найбільш виразне зменшення розмірів перикаріонів спостерігалось в першій групі тварин – на 26,3% ($p < 0,05$). У тварин другої групи параметр поступався нормальному рівню

на 25,5% ($p < 0,05$), у тварин групи порівняння – на 25,1% ($p < 0,05$). Через 20 діб у тварин першої групи параметр поступався нормі на 22,3% ($p < 0,05$), у тварин другої групи – на 20,2% ($p < 0,05$), у тварин групи порівняння – на 21,9% ($p < 0,05$). Через 40 діб після травми у тварин всіх досліджуваних груп пірамідні нейрони за розмірами не відрізнялись у статистично вагомому ступені від показника інтактних тварин.

Таблиця 2

Середній діаметр перикаріона пірамідних нейронів соматосенсорної кори, мкм (M \pm m)

| Термін після травми | Групи дослідження | | |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Перша | Друга | Порівняння |
| 10 діб | 5,32 \pm 0,47 * | 5,38 \pm 0,53 * | 5,41 \pm 0,53 * |
| 20 діб | 5,61 \pm 0,43 * | 5,76 \pm 0,46 * | 5,64 \pm 0,54 * |
| 40 діб | 6,63 \pm 0,55 | 6,85 \pm 0,61 | 6,78 \pm 0,72 |

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні зі значенням у групі інтактних шурів ($7,22 \pm 0,69$ мкм).

При аналізі впливу ТЧМТ на синаптичний апарат нейронів соматосенсорної кори з використанням моноклональних антитіл до синаптофізину (p38) у тварин всіх експериментальних груп спостерігалось помірне дифузне зниження експресії даного маркера через 10 діб після травми у порівнянні з інтактними тваринами. Рівномірне розподілення імуногістохімічної мітки маркера p38 не відрізнялося між досліджуваними групами (рис. 2). Через 20 і 40 діб після нанесення травми експресія синаптофізину у соматосенсорній корі шурів з нейрокогнітивними розладами суттєво не змінювалась, залишаючись на обмеженому рівні, в той час як у тварин групи порівняння спостері-

галось відновлення щільності p38-позитивних синапсів протягом посттравматичного періоду (рис. 3).

Дослідження синаптичного маркера GAP43, що характеризує активність ремоделювання аксонних терміналей, виявило відсутність GAP43-позитивних структур у соматосенсорній корі як у інтактних шурів, так і в усіх трьох експериментальних групах тварин протягом досліджуваного посттравматичного періоду.

При використанні маркерів NCAM1 і N-кадгерину було встановлено, що у всіх тварин після моделювання ТЧМТ незалежно від ступеня нейрокогнітивного дефіциту інтенсивність імуногі-

тохімічної мітки на поверхні перикаріонів більшості нейронів соматосенсорної кори не відрізнялась від експресії цих маркерів на мембранах інтактних нейронів. При цьому загальна інтенсивність імуногістохімічного забарвлення зрізів мозку тварин була помітно нижчою після травми,

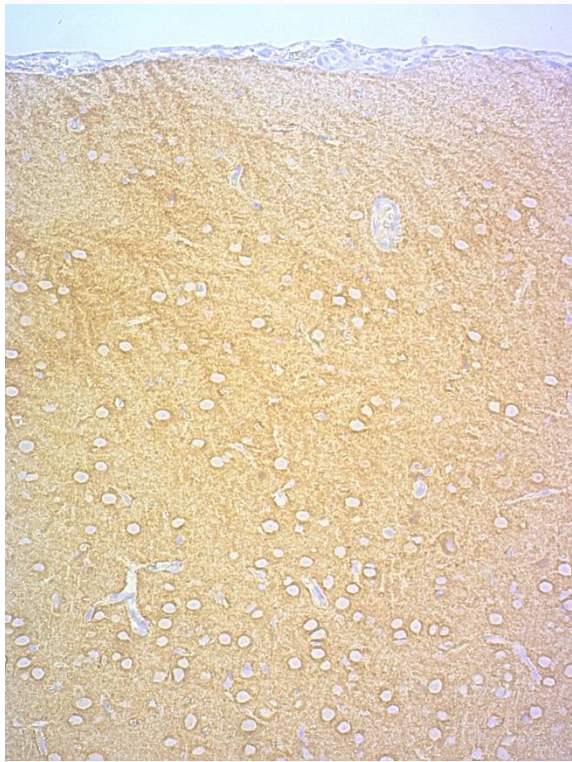


Рис. 2. Соматосенсорна кора головного мозку щура 1-ї експериментальної групи через 10 днів після ЧМТ. Імуногістохімічна реакція з маркером р38. Додаткове забарвлення гематоксилином Майєра. $\times 100$.

При дослідженні гліального компоненту соматосенсорної кори прояви аутофагії гліоцитів зустрічалися частіше, ніж у нейроцитів. Суттєві морфогенетичні перебудови макрогліоцитів у віддаленому посттравматичному періоді стосувались характеру їх просторового перерозподілу, проліферативних і міграційних властивостей. Зокрема, через 10 днів після нанесення ТЧМТ у тварин всіх експериментальних груп спостерігалось помірне збільшення кількості протоплазматичних астроцитів. Макрогліоцити інших типів у складі соматосенсорної кори не змінювались у порівнянні з інтактними тваринами. Астроцити накопичувались переважно у перикапілярних просторах поряд з осередками набряку, який через 10 днів після травми супроводжував значну кількість мікросудин у віддаленій від зони удару сірій речовині великих півкуль. Щільність розташування волокнистих астроцитів у складі нейропілю соматосенсорної кори не відрізнялась від типової інтактної архітектоники. Астроцити з розгалуженими відростками контактували між собою, проте помі-

ніж у інтактних тварин, за рахунок зниженої щільності нейронів. Характер розподілу CD56-позитивних і N-кадгерин-позитивних нейроцитів у щурів експериментальних груп не змінювався протягом досліджуваного терміну посттравматичного періоду.

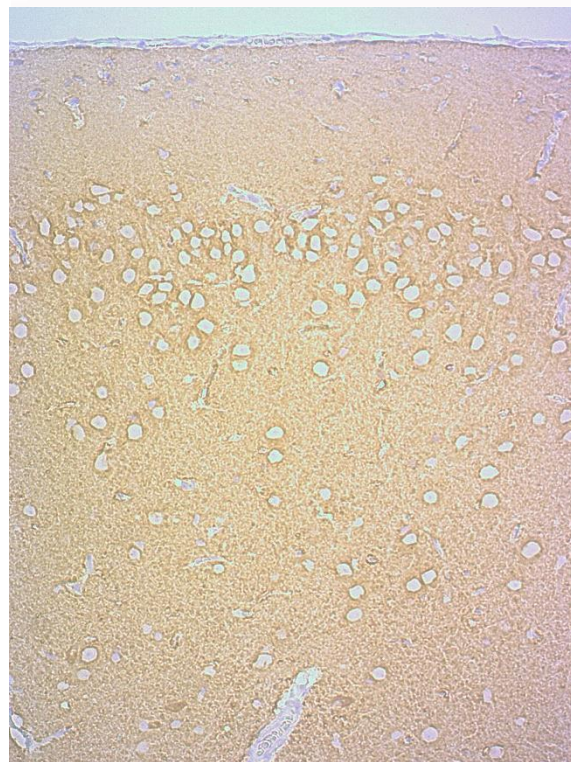


Рис. 3. Соматосенсорна кора головного мозку щура групи порівняння через 20 днів після ЧМТ. Імуногістохімічна реакція з маркером р38. Додаткове забарвлення гематоксилином Майєра. $\times 100$.

рна кількість гліоцитів була представлена відокремленими клітинами. В окремих ділянках між мікросудинами спостерігалось помітне зниження щільності астроцитів. Через 20 і 40 днів після моделювання травми у тварин всіх експериментальних груп не спостерігалось суттєвих патоморфологічних змін або перебудов структурної організації макроглії в досліджуваній локалізації.

Визначення маркерів CD56 (NCAM1) і N-кадгерину показало певні особливості розподілу імуногістохімічної мітки міжклітинної кооперації в соматосенсорній корі ГМ тварин у всіх досліджуваних групах. Зокрема, через 10 днів після нанесення ТЧМТ протоплазматичні астроцити навколо окремих мікросудин інтенсивно накопичували мітку обох означених маркерів. Нейропіль між мікросудинами містив значно меншу щільність CD56- і N-кадгерин-позитивних клітин. Через 20 і 40 днів після моделювання ТЧМТ характер розподілу імуногістохімічної мітки не змінювався і не розрізнявся між трьома експериментальними групами.

Морфометричний аналіз макрогліоцитів на

зрізах, забарвлених з використанням антитіл до GFAP, показав, що через 10 діб від початку експерименту середня чисельна щільність клітин у соматосенсорній корі поступалася нормальному значенню в першій групі тварин на 23,2% ($p < 0,05$), у другій – на 24,7% ($p < 0,05$), у групі порівняння – на 18,4% ($p < 0,05$). Через 20 діб після нанесеної травми у тварин першої і другої експериментальних груп ступінь астроцитарного дефіциту істотно не змінювався відносно попереднього терміну, поступаючи рівню інтактної

групи на 19,5% ($p < 0,05$) і 20,5% ($p < 0,05$) відповідно. У щурів групи порівняння через 20 діб експерименту відбувалося істотне зростання параметра порівняно з попереднім терміном з його відновленням до нормального рівня (табл. 3). Через 40 діб після нанесення травми у тварин першої і другої груп параметр повертався до нормальних значень і не відрізнявся від показника групи порівняння.

Таблиця 3

Чисельна щільність макроглоцитів соматосенсорної кори, $\times 10^2$ мм⁻² (M \pm m)

| Термін після травми | Групи дослідження | | |
|---------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| | Перша | Друга | Порівняння |
| 10 діб | 146 \pm 16 * | 143 \pm 19 * | 155 \pm 18 * |
| 20 діб | 153 \pm 12 * ** | 151 \pm 11 * ** | 184 \pm 13 |
| 40 діб | 172 \pm 22 | 180 \pm 18 | 194 \pm 18 |

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні зі значенням у групі інтактних щурів ($190 \pm 15 \times 10^2$ мм⁻²); ** – $p < 0,05$ при порівнянні з відповідним за терміном значенням у групі порівняння.

Розподіл та морфологія мікроглоцитів мали певні особливості у різних шарах соматосенсорної кори ГМ тварин досліджуваних груп. Переважна більшість клітин мала сплюснену форму та розгалужені відростки, які занурювалися між нейронами або в товщу нейропілю. Мікроглоцити кулястої форми з поодинокими довгими хвилеподібними відростками зустрічалися переважно навколо гемокапілярів. Дані клітини контактували з мікросудинною стінкою та протоплазматичними астроцитами. Також поблизу мікросудин з ознаками периваскулярного набряку виявлялись типові циркулюючі макрофаги та поодинокі лімфоцити. Через 40 діб посттравматичного періоду ознаки периваскулярної клітинної інфільтрації не спостерігались у жодній з експериментальних груп.

При морфометрії чисельної щільності мікро-

глоцитів у соматосенсорній корі в усіх досліджуваних тварин через 10 діб після травми відзначався значно підвищений рівень щільності клітин з макрофагальною активністю в порівнянні з інтактними тваринами: в першій групі – на 67,0% ($p < 0,05$), у другій групі – на 71,4% ($p < 0,05$), у групі порівняння – на 60,7% ($p < 0,05$). Через 20 діб після ТЧМТ спостерігалось помірне зниження щільності мікроглоцитів. Статистично значущих відмінностей параметра у першій і другій групах дослідження від показників групи порівняння не спостерігались протягом усього посттравматичного періоду (табл. 4). Через 40 діб після нанесення травми чисельна щільність мікроглоцитів перевищувала показник інтактних тварин: в першій групі – на 54,5% ($p < 0,05$), у другій групі – на 52,7% ($p < 0,05$), у групі порівняння – на 46,4% ($p < 0,05$).

Таблиця 4

Чисельна щільність мікроглоцитів соматосенсорної кори, мм⁻² (M \pm m)

| Термін після травми | Групи дослідження | | |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Перша | Друга | Порівняння |
| 10 діб | 1,87 \pm 0,34 * | 1,92 \pm 0,28 * | 1,80 \pm 0,26 * |
| 20 діб | 1,73 \pm 0,30 * | 1,71 \pm 0,30 * | 1,64 \pm 0,19 * |
| 40 діб | 1,68 \pm 0,21 * | 1,59 \pm 0,27 * | 1,62 \pm 0,23 * |

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні зі значенням у групі інтактних щурів ($1,12 \pm 0,14 \times 10^2$ мм⁻²).

При вивченні гемомікроциркуляторних змін у складі соматосенсорної кори, що відбувалися внаслідок ТЧМТ, в усіх досліджуваних експериментальних групах переважна кількість гемокапілярів у віддалених від зони удару ділянках мала інтактну структуру стінки й утворювала типовий за будовою ГЕБ. Через 10 діб після травми окремі

мікросудини мали ознаки внутрішньосудинного мікротромбозу в оточенні дрібних осередків вторинних крововиливів, з плазматичним просоченням гемокапілярної стінки та периваскулярного простору. У тварин з нейрокогнітивними розладами таких мікросудин було помітно більше, ніж у тварин групи порівняння. Крім того, виявлялись

окремі патологічно змінені мікросудин з нашаруваннями астроцитів на зовнішній поверхні (рис. 4, 5 стаття), в той час як у тварин групи порівняння астроцити не утворювали будь-яких клітинних конгломератів поблизу мікросудин (рис. 6 стаття). Гемокапіляри з некрозом, деструкцією або фрагментацією ендотеліальної стінки не виявлялись у жодній з груп. Через 20 і 40 діб після нанесення травми значно зменшувалась кількість патологічно змінених мікросудин і осередків діapedезних крововиливів у тканину кори.

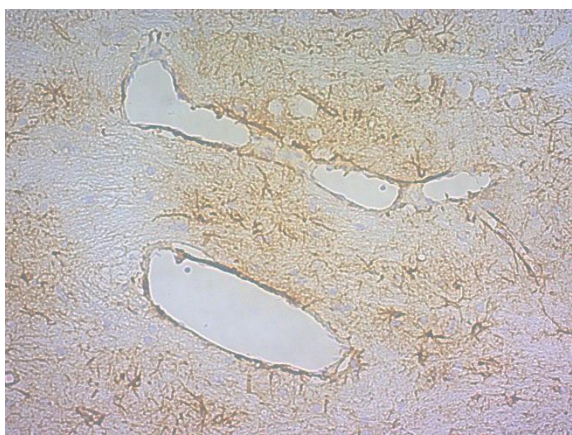


Рис. 4. Соматосенсорна кора головного мозку щура групи порівняння через 10 діб після ЧМТ. Імуногістохімічна реакція з маркером GFAP. Додаткове забарвлення гематоксилином Майєра. $\times 400$.

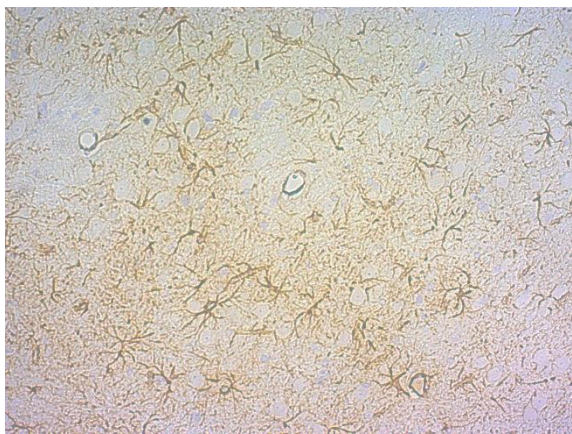


Рис. 5. Соматосенсорна кора головного мозку щура 1-ї експериментальної групи через 10 діб після ЧМТ. Імуногістохімічна реакція з маркером GFAP. Додаткове забарвлення гематоксилином Майєра. $\times 400$.

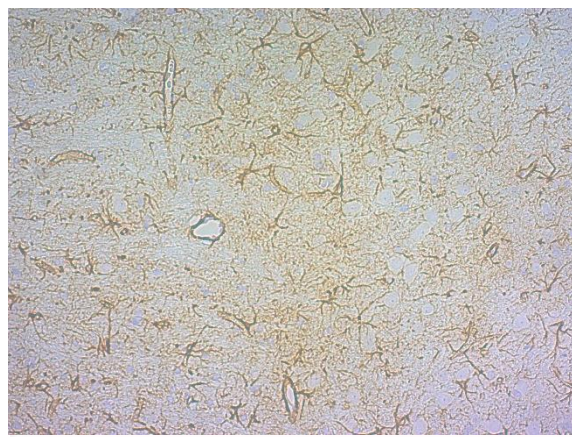


Рис. 6. Соматосенсорна кора головного мозку щура 2-ї експериментальної групи через 10 діб після ЧМТ. Імуногістохімічна реакція з маркером GFAP. Додаткове забарвлення гематоксилином Майєра. $\times 400$.

При морфометричному визначенні чисельної щільності гемокапілярів у складі соматосенсорної кори через 10 діб після ТЧМТ спостерігався достовірно підвищений у порівнянні з інтактним рівнем параметра: у тварин першої групи – на 31,4% ($p < 0,05$); другої групи – на 23,9% ($p < 0,05$); групи порівняння – на 29,4% ($p < 0,05$). Через 20 і 40 діб після нанесення експериментальної травми щільність мікросудин у соматосенсорній корі поверталась до нормального рівня у всіх експериментальних групах тварин (табл. 5).

Обговорення

ЧМТ викликає складний набір первинних і вторинних реакцій, які ушкоджують ділянки мозку, що обслуговують певні когнітивні функції. Вогнищеві ушкодження викликають стійкі когнітивні порушення, типи яких відносно нескладно зрозуміти на основі сучасних нейроанатомічних уявлень [27]. Крім того, ушкодження аксонів у поєднанні з цитотоксичними процесами є найпоширенішою патоморфологічною причиною посттравматичних когнітивних порушень і мають найбільший вплив на швидкість та ефективність обробки інформації [10, 12]. У цьому відношенні викликають інтерес конкретні топологічні особливості структурних перебудов різних відділів ГМ, які відбуваються протягом віддаленого посттравматичного періоду і пов'язані з характером нейрокогнітивних розладів.

Таблиця 5

Чисельна щільність гемокапілярів соматосенсорної кори, мм^2 ($M \pm m$)

| Термін після травми | Групи дослідження | | |
|---------------------|-------------------|------------------|------------------|
| | Перша | Друга | Порівняння |
| 10 діб | $69,4 \pm 5,7$ * | $65,4 \pm 7,2$ * | $68,3 \pm 6,4$ * |
| 20 діб | $57,2 \pm 5,3$ | $56,3 \pm 5,7$ | $55,9 \pm 6,7$ |
| 40 діб | $54,1 \pm 6,4$ | $55,0 \pm 5,1$ | $53,7 \pm 6,5$ |

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні зі значенням у групі інтактних щурів ($52,8 \pm 4,7 \text{ мм}^2$).

У нашому дослідженні проаналізовані оборотні та стабільні морфологічні зміни в соматосенсорній корі ГМ щурів протягом 40 діб після нанесення стандартизованої симетричної тяжкої ЧМТ в моделі ударного прискорення. Показано, що через 10 діб після травми у соматосенсорній корі відбуваються помірно виражені нейродегенеративні та деструктивні зміни сірої речовини. У тварин з нейрокогнітивними розладами спостерігається помірне зменшення сумарного вмісту нейронів різних типів, в той час як у тварин без когнітивного дефіциту щільність нейронів не відрізняється від нормального рівня. Через 20 і 40 діб після ЧМТ ознаки нейрозапалення в соматосенсорній корі редукуються незалежно від ступеня когнітивного дефіциту.

За результатами проведеного імуногістохімічного дослідження виявлено, що пригнічена експресія синаптофізину у соматосенсорній корі щурів з нейрокогнітивними розладами через 20 і 40 діб після ЧМТ суттєво не змінюється та залишається на низькому рівні. У тварин групи порівняння відбувається відновлення щільності р38-позитивних синапсів протягом посттравматичного періоду. Через 10 діб після ЧМТ у соматосенсорній корі тварин всіх груп спостерігається помірне накопичення CD56- і N-кадгерин-позитивних протоплазматичних астроцитів у перикапілярних просторах, що часто асоційовано з осередками набряку і підвищенням мітотичної активності гліоцитів. При цьому утворюються значні за об'ємом ділянки нейропіля з низькою щільністю розташування волокнистих астроцитів. Через 20 і 40 діб посттравматичного періоду у тварин з нейрокогнітивними розладами осередки астроцитарного дефіциту зберігаються, у щурів групи порівняння – зустрічаються дуже рідко.

Отримані нами дані кількісно характеризують та пояснюють численні відомості наукової літератури про те, що деструкція та напруження аксонів викликає різке підвищення рівня більшості церебральних нейромедіаторів, причому травматично індукований надлишок глутамату та ацетилюоліну є найбільш нейротоксичним [15]. Деструктивні наслідки такого надлишку нейромедіаторів виявляються найбільшими в тих областях, де ці нейромедіатори локалізовані сумісно – в структурах енторинально-гіпокампального комплексу, базальному відділі переднього мозку, фронтальній корі.

Заслугує на увагу той факт, що після ЧМТ запальна реакція, токсичність глутамату і активація апоптотичних процесів спричиняють масовану вторинну загибель нейронів, тим часом призводячи до нейродегенерації, що обумовлює поглиблення когнітивних порушень [3-5, 28, 29]. У нашому дослідженні показано, що у віддаленій від зони ушкодження соматосенсорній корі у тварин з нейрокогнітивними розладами спостерігається значне зростання кількості новоутворених гемокапілярів з типовою будовою ендотеліальної

стінки, проте на поверхні окремих ушкоджених капілярів виявляється велика кількість щільно упакованих протоплазматичних астроцитів. У цих випадках астроглія утворює клітинні нашарування на поверхні мікросудин у вигляді щільних муфт, що вказує на блокування трансендотеліального транспорту. На нашу думку, наявність таких патологічно змінених гемокапілярів у соматосенсорній корі може бути однією із складових стійкого нейрокогнітивного дефіциту.

Висновки

1. Через 10 діб після нанесення травми у віддаленій від зони удару соматосенсорній корі відбуваються помірно виражені нейродегенеративні та деструктивні зміни сірої речовини внаслідок посттравматичного цитотоксичного каскаду. У тварин з нейрокогнітивними розладами спостерігається помірне зменшення сумарного вмісту нейронів кори, в той час як у тварин без когнітивного дефіциту щільність нейронів не відрізняється від нормального рівня. Через 20 і 40 діб після ЧМТ ознаки нейрозапалення в соматосенсорній корі редукуються незалежно від ступеня когнітивного дефіциту.

2. Пригнічена експресія синаптофізину у соматосенсорній корі щурів з нейрокогнітивними розладами через 20 і 40 діб після ЧМТ суттєво не змінюється та залишається на низькому рівні. У тварин групи порівняння відбувається відновлення щільності р38-позитивних синапсів протягом посттравматичного періоду.

3. Через 10 діб після ЧМТ у соматосенсорній корі тварин всіх груп спостерігається помірне накопичення CD56- і N-кадгерин-позитивних протоплазматичних астроцитів у перикапілярних просторах, що часто асоційовано з осередками набряку і підвищенням мітотичної активності гліоцитів. При цьому утворюються значні за об'ємом ділянки нейропіля з низькою щільністю розташування волокнистих астроцитів. Через 20 і 40 діб посттравматичного періоду у тварин з нейрокогнітивними розладами осередки астроцитарного дефіциту зберігаються, у щурів групи порівняння – зустрічаються дуже рідко.

4. Через 10 діб після ЧМТ у тварин з нейрокогнітивними розладами спостерігається значне зростання кількості новоутворених гемокапілярів з типовою будовою ендотеліальної стінки. На поверхні поодиноких ушкоджених капілярів виявляється велика кількість щільно упакованих протоплазматичних астроцитів. В окремих випадках астроглія утворює клітинні нашарування на поверхні мікросудин у вигляді щільних муфт, що вказує на блокування трансендотеліального транспорту. Через 40 діб після травми суттєво зменшується кількість ушкоджених мікросудин з нашаруваннями астроцитів на зовнішній поверхні.

Перспективи подальших розробок полягають у з'ясуванні взаємозв'язку між патоморфологічними механізмами перетворень при ТУГМ і ха-

рактором когнітивних порушень після ЧМТ. Актуальним також є дослідження чутливості нейронів і гліоцитів до травми та їх здатності до відновлення в залежності від локалізації ушкоджень та характеру перебудов гемомікроциркуляції в пост-травматичному періоді.

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 «Оптимізація діагностики та лікування гострих церебральних пошкоджень» (номер державної реєстрації 0122U000086).

Літературні джерела References

1. Howlett JR, Nelson LD, Stein MB. Mental Health Consequences of Traumatic Brain Injury. *Biol Psychiatry*. 2022;91(5):413-420. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.09.024
2. James SL, Theadom A, Ellenbogen RG. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury, 1990-2016 a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(1):56-87. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30415-0
3. Chary K, Nissi MJ, Nykänen O, Manninen E, Rey RI, Shmueli K, Sierra A, Gröhn O. Quantitative susceptibility mapping of the rat brain after traumatic brain injury. *NMR Biomed*. 2021;34(2):e4438. doi: 10.1002/nbm.4438
4. Zohar O, Lavy R, Zi X, Nelson TJ, Hongpaisan J, Pick CG, Alkon DL. PKC activator therapeutic for mild traumatic brain injury in mice. *Neurobiol Dis* 2011;41(2):329-337. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.10.001
5. Wu M, Wang C, Gong Y, Huang Y, Jiang L, Zhang M, Gao R, Dang B. Potential mechanism of TMEM2/CD44 in endoplasmic reticulum stress-induced neuronal apoptosis in a rat model of traumatic brain injury. *Int J Mol Med*. 2023;52(6):119. doi: 10.3892/ijmm.2023.5322.
6. Di Giovanni S, Movsesyan V, Ahmed F. Cell cycle inhibition provides neuroprotection and reduces glial proliferation and scar formation after traumatic brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(23):8333-8338. DOI: 10.1073/pnas.0500989102
7. Jones NC, Cardamone L, Williams JP, Salzborg MR, Myers D, O'Brien TJ. Experimental traumatic brain injury induces a pervasive hyperanxious phenotype in rats. *J Neurotrauma*. 2008;25(11):1367-1374. DOI: 10.1089/neu.2008.0641
8. Bachstetter AD, Zhou Z, Rowe RK. MW151 Inhibited IL-1 β Levels after Traumatic Brain Injury with No Effect on Microglia Physiological Responses. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149451. DOI: 10.1371/journal.pone.0149451
9. Shaw BC, Anders VR, Tinkey RA, Habean ML, Brock OD, Frostino BJ, Williams JL. Immunity impacts cognitive deficits across neurological disorders. *J Neurochem*. 2023;10.1111/jnc.15999. doi: 10.1111/jnc.15999.
10. Macks C, Jeong D, Bae S, Webb K, Lee JS. Dexamethasone-Loaded Hydrogels Improve Motor and Cognitive Functions in a Rat Mild Traumatic Brain Injury Model. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11153. doi: 10.3390/ijms231911153.
11. Yang Z, Zhu T, Pompilus M, Fu Y, Zhu J, Arjona K, Arja RD, Grudny MM, Plant HD, Bose P, Wang KK, Febo M. Compensatory functional connectome changes in a rat model of traumatic brain injury. *Brain Commun*. 2021;3(4):244. doi: 10.1093/braincomms/fcab244.
12. Griffiths DR, Law LM, Young C, Fuentes A, Truran S, Karamanova N, Bell LC, Turner G, Emerson H, Mastroeni D, Gonzales RJ, Reaven PD, Quarles CC, Migrino RQ, Lifshitz J. Chronic Cognitive and Cerebrovascular Function after Mild Traumatic Brain Injury in Rats. *J Neurotrauma*. 2022;39(19-20):1429-1441. doi: 10.1089/neu.2022.0015.
13. Gu YL, Zhang LW, Ma N. Cognitive improvement of mice induced by exercise prior to traumatic brain injury is associated with cytochrome c oxidase. *Neurosci Lett*. 2014;570:86-91. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.04.004
14. Hui Y, Zhao H, Shi L, Zhang H. Traumatic Brain Injury-Mediated Neuroinflammation and Neurological Deficits are Improved by 8-Methoxypsoralen Through Modulating PPAR γ /NF- κ B Pathway. *Neurochem Res*. 2023;48(2):625-640. doi: 10.1007/s11064-022-03788-6.
15. Song H, Chen C, Kelley B, Tomasevich A, Lee H, Dolle JP, Cheng J, Garcia B, Meaney DF, Smith DH. Traumatic brain injury recapitulates developmental changes of axons. *Prog Neurobiol*. 2022;217:102332. doi: 10.1016/j.pneurobio.2022.102332.
16. Foda MA, Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats. Part II: Morphological characterization. *J Neurosurg*. 1994;80(2):301-313. doi: 10.3171/jns.1994.80.2.0301
17. Marmarou AI, Foda MA, van den Brink W. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg*. 1994;80(2):291-300. doi:10.3171/jns.1994.80.2.0291
18. Bureš J, Burešová O, Huston JP. Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. Second edition. Amsterdam – New York : Elsevier science publishers BV; 2016. 326 p.
19. European Convention for the protection of

vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg : Council of Europe. 1986;123:52.

20. 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. Off J Eur Union. 2010;53(L276):33-79.

21. Mulish M, Welsh U. (Eds.). Romeis Mikroskopische technic. Heidelberg : Spektrum Akademischer Verlag; 2010. 551 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-8274-2254-5>

22. Suvarna SK, Layton C, Bancroft GD. (Eds.). Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques, 8th Edition. Elsevier; 2019. 558 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6>

23. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. Methods Mol Biol. 2019;1897:289-98. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8935-5_25

24. Nguyen T. Immunohistochemistry: A Technical Guide to Current Practices. Cambridge : Cambridge University Press; 2022. 272 p.

25. Poslavska, OV. [Determination of linear di-

mensions and areas of individual morphological objects on photomicrographs using the ImageJ program]. Morphologia. 2016;10(3):377-81.

26. Hruzieva TS, Lekhan VM, Ohniev VA, Halienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI. [Biostatistics]. Vinnytsia : New Book; 2020. 384 p.

27. Nie L, He J, Wang J, Wang R, Huang L, Jia L, Kim YT, Bhawal UK, Fan X, Zille M, Jiang C, Chen X, Wang J. Environmental Enrichment for Stroke and Traumatic Brain Injury: Mechanisms and Translational Implications. Compr Physiol. 2023;14(1):5291-323. doi: 10.1002/cphy.c230007

28. Wu M, Wang C, Gong Y, Huang Y, Jiang L, Zhang M, Gao R, Dang B. Potential mechanism of TMEM2/CD44 in endoplasmic reticulum stress-induced neuronal apoptosis in a rat model of traumatic brain injury. Int J Mol Med. 2023;52(6):119. doi: 10.3892/ijmm.2023.5322

29. Nie L, He J, Wang J, Wang R, Huang L, Jia L, Kim YT, Bhawal UK, Fan X, Zille M, Jiang C, Chen X, Wang J. Environmental Enrichment for Stroke and Traumatic Brain Injury: Mechanisms and Translational Implications. Compr Physiol. 2023;14(1):5291-5323. doi: 10.1002/cphy.c230007.

Мізякіна К.В., Дзяк Л.А., Твердохліб І.В. Динаміка структурних перебудов соматосенсорної кори у щурів з різними нейрокогнітивними розладами після черепно-мозкової травми.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Потребують суттєвих уточнень відомості про чутливість різних нейронів і клітин нейроглії до травми та їх здатність до відновлення в залежності від локалізації ушкоджень та характеру перебудов гемомікроциркуляції в посттравматичному періоді. **Метою** дослідження було визначення тканинних і клітинних посттравматичних змін структури соматосенсорної кори головного мозку щурів з різними нейрокогнітивними розладами у різні терміни після тяжкої черепно-мозкової травми. **Методи.** Для відтворення тяжкої черепно-мозкової травми у щурів застосовували «модель ударного прискорення». За результатами неврологічних тестів щури були розподілені на три групи: 1) перша – тварини після травми з нейрокогнітивними розладами і порушеннями пам'яті; 1) друга – тварини після травми з нейрокогнітивними розладами без порушень пам'яті; 3) група порівняння – тварини після травми без нейрокогнітивних розладів. Проводили гістологічне, морфометричне та імуногістохімічне дослідження соматосенсорної кори з використанням маркерів β -tubulin, Synaptophysin, GAP43, NCAM1, N-cadherin, GFAP. **Результати.** У тварин з нейрокогнітивними розладами спостерігається помірне зменшення сумарного вмісту нейронів різних типів у соматосенсорній корі, в той час як у тварин без когнітивного дефіциту щільність нейронів не відрізняється від нормального рівня. Пригнічена експресія синаптофізину у соматосенсорній корі щурів з нейрокогнітивними розладами через 20 і 40 діб після травми суттєво не змінюється та залишається на низькому рівні. У тварин групи порівняння відбувається відновлення щільності р38-позитивних синапсів протягом посттравматичного періоду. Через 10 діб після травми у тварин всіх груп спостерігається помірне накопичення CD56- і N-кадгерин-позитивних протоплазматичних астроцитів у перикапілярних просторах, що часто асоційовано з осередками набряку і підвищенням мітотичної активності гліоцитів. У тварин з нейрокогнітивними розладами в окремих випадках астроглія утворює клітинні нашарування на поверхні мікросудин у вигляді щільних муфт, що вказує на блокування трансдотеліального транспорту. Через 40 діб після травми суттєво зменшується кількість ушкоджених мікросудин з нашаруваннями астроцитів на зовнішній поверхні. **Підсумок.** Через 10 діб після нанесення травми у складі соматосенсорної кори відбуваються помірно виражені нейродегенеративні та деструктивні зміни внаслідок посттравматичного цитотоксичного каскаду. Через 20 і 40 діб після травми ознаки нейрозапалення редукуються незалежно від ступеня когнітивного дефіциту.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, щури, нейрокогнітивні розлади, соматосенсорна кора, морфологія.

Є.В. Пальтов
А.І. Драгун
І.В. Челпанова

Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького
Львів, Україна

Надійшла: 28.01.2025

Прийнята: 25.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.45-52>

УДК 611.068: 616.714-089.843

ПОРІВНЯЛЬНА МАКРО- ТА МІКРО- МОРФОЛОГІЯ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЛЮДИНИ ТА ГРИЗУНА

Paltov Ye.V. , Dragun A.I. , Chelpanova I.V.  ✉ Comparative macro- and micromorphology of the human and rodent mandible.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.


ABSTRACT. Background. Experimental research is an integral part of modern medicine. It allows for in-depth and phased study of processes developing in the organism under specific conditions or under the influence of certain factors, both external and internal, revealing cause-and-effect relationships for further search of methods for early diagnosis of pathological changes, and development of preventive and therapeutic measures. Animal testing is justified by their significant biological similarity to humans, especially in mammals with a high degree of genetic relatedness, making them effective models for researching human diseases and developing treatments. Numerous medical studies have an experimental component and experimental animals are the primary subjects of such research. Therefore, comparative analysis of the morphogenesis of tissues, organs, and systems of the human organism and various animal species, identifying similar and different structural features, is of great importance. It should be noted that experimental animals are frequently used in studies of the structures of the oral and nasal cavities, the orbit, and individual bones of the skull. For a dentists, the jaws are of greatest interest. **The aim** of our research was to elucidate the species-specific features of the structure of the human mandible and those of rodents used in experimental studies, and also to evaluate the available bone volume in different areas of the mandible. **Methods.** 5 human mandibles and 10 rodent mandibles (rabbits and rats) were examined using macro- and microscopic, morphometric and radiographic methods, as well as atomic absorption spectral analysis. This allowed for a comparison of the structural features of the human, rabbit, and rat mandibles. Histological preparations were obtained from the archives of the histology department. Radiographic examination was performed using a Siemens dental radiovisiography apparatus with Trophy Radiology Software. **Results and conclusion.** In rodents, the mandible consists of two bones joined at an angle of 30-45°. The rabbit mandible has a V-shaped structure; the oral cavity is relatively deep, but the mouth does not open widely. This hinders access to the dentition, making tooth extraction and intraoral administration of mandibular nerve anesthesia impossible. There is a toothless space 18-19 mm long between the incisors and the large molars; the mental foramen is located slightly posterior to its midpoint; and there is no mental protuberance. Rabbits have four incisors on the upper jaw, primary and secondary, the latter hidden behind the primary ones. The lower jaw, like that of the rat, has only two incisors. The height of the interdental region of the alveolar part of the mandible is 0.6 to 1.3 cm, significantly different from that in rats. Radiographically, the roots of the incisors lie within the bone tissue of the body of the mandible up to the retromolar space. The roots of the large molars are short and lie within the bone tissue of the alveolar part of the mandible. The height and length of the molar localization area of the mandible are practically the same – 1.5 x 1.5 cm. We observed particularly well-developed compact bone in the lower border of the body in the area of its angles and rami, articular processes, and in the areas of muscle attachment. Thinner compact plates are located in the area of the tooth sockets. The cancellous bone of humans, rabbits, and rats forms cells of varying shape and size, filled with bone marrow. Often, expanded intertrabecular spaces contain adipose tissue, as seen in the presented preparations. Rodents are distinguished by the presence of a large number of adipocytes in the intertrabecular spaces, while in humans, the spaces of the cancellous bone tissue are filled with hematopoietic cells. Despite the differences in the macromorphology of the human and rodent mandibles, the histoarchitecture of the bone tissue of the latter can be considered similar. This indicates the possibility of using this group of animals as experimental subjects in studies of the structural and functional characteristics of bone tissue and their dynamics under the influence of various pathological factors.

Key words: experimental research, rats, rabbits, humans, bone tissue, mandible.

Paltov YeV, Dragun AI, Chelpanova IV. [Comparative macro- and micromorphology of the human and rodent mandible]. Morphologia. 2025;19(1):45-52. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.45-52>

 Paltov Ye.V. 0000-0002-2622-4753;  Dragun A.I. 0009-0005-5390-6302;

 Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X

✉ ilona.med75@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Експериментальні дослідження є невід'ємною частиною сучасної медицини. Вони дозволяють глибоко і поетапно вивчати процеси, що розвиваються в організмі за певних умов чи під дією певних чинників, зовнішніх та внутрішніх факторів, виявляти причинно-наслідкові зв'язки для подальшого пошуку методів ранньої діагностики патологічних змін, розробки профілактичних і лікувальних заходів [1-3]. Випробування на тваринах обумовлені їх значною біологічною схожістю з людиною, особливо у ссавців, що мають високий ступінь генетичної спорідненості (наприклад, миші – 98%), що робить їх ефективними моделями для дослідження людських захворювань та розробки лікування. Численні медичні дослідження мають експериментальну складову, а експериментальні тварини є основним об'єктом таких досліджень. Щури та кролі є найбільш поширеними експериментальними тваринами для вивчення патологій ротової порожнини, процесів ремоделювання кістки, імплантації, тощо. У клінічній практиці післяопераційні кісткові дефекти щелеп зустрічаються з частотою до 25% [4, 5]. Тому, порівняльний аналіз морфогенезу тканин, органів та систем організму людини та різних видів тварин, виявлення схожих та відмінних структурних особливостей має велике значення.

Метою нашого дослідження стало з'ясування видових особливостей будови нижньої щелепи людини та гризунів, що використовуються в експериментальних дослідженнях, а також оцінити доступний об'єм кістки в різних ділянках нижньої щелепи.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети ми дослідили 5 нижніх щелеп людини та 10 щелеп гризунів (кроликів та щурів), які вивчали із застосуванням таких методів дослідження, як: макро- та мікроскопічний, морфометричний, атомно-абсорбційний спектральний аналіз та рентгенологічний методи, що дало змогу провести порівняння структурних особливостей нижньої щелепи людини, кролика та щура. Рентгенографію щелеп виконано на апараті ZooMaxLG (Угорщина). Радіовізіографічне дослідження проведено на апараті для дентальної радіовізіографії фірми Siemens з програмним забезпеченням Trophy Radiology. Гістологічні препарати людської щелепи були використано з архіву кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Для отримання мікропрепаратів шліфів кістки її зразки фіксували у глютаральдегіді, здійснювали обезводнення та заливку у суміш епоксидних смол. З отриманих блоків отримували пластини та здійснювали їх шліфування у фронтальній, сагітальній, горизонтальній та косих площинах та вивчали під світловим мікроскопом [7–9]. Для гістологічного дослідження фрагменти нижньої щелепи фіксу-

вали у нейтральному 10% розчині формаліну, демінералізували у 10% водному розчині азотної кислоти, проводили у спиртах висхідної концентрації з подальшою заливкою у парафін [10]. З отриманих парафінових блоків виготовляли зрізи товщиною 5-7 мкм на санному мікротомі MC-2 TY-64-1-1629-78. Отримані зрізи поміщали на предметні скельця, депарафінували та забарвлювали гематоксилином та еозином загальноприйнятим методом [10, 11], вивчали препарати за допомогою світлового мікроскопа Ulab XSP –137TLED (КНР) та фотографували камерою XCAM-1080 P (КНР). Макроструктуру кісткової тканини вивчали після мацерації нижньої щелепи тварин, які після виварювання ретельно очищали від залишків м'яких тканин. Виварювання здійснювали у звичайній водопровідній воді, доливаючи до ємкості окріп по мірі випаровування. Після виварювання кістки нижніх щелеп охолоджували протягом 2 годин з подальшим відбілюванням в 3% розчині перекису водню (97 мл дистильованої води на 3 мл H_2O_2), в який повністю занурювали щелепи до візуально оптимального ступеня відбілювання.

Мінеральний склад кісткової тканини досліджували шляхом проведення атомно-абсорбційного та емісійного спектрального аналізу фрагментів нижніх щелеп виконаного на атомно-абсорбційному спектрофотометрі AAS-1N («Carl Zeiss Jena», Німеччина) із використанням полум'я пропан-бутан-повітря. Досліджували вміст п'яти мінеральних елементів - кальцію (Ca), фосфору (P), магнію (Mg), натрію (Na), калію (K) [13-16]. Магній визначали атомно-абсорбційним методом способом градуовального графіка та способом добавок. Кальцій, натрій та калій визначали за допомогою атомно-емісійного методу – способом порівняння та способом добавок. Вміст фосфору визначали за допомогою фотометричного методу після побудови градуовального графіка і способом добавок. Метод визначення фосфору базується на осадженні його у вигляді жовтого фосфоромолібденового комплексу, розчиненні осаду в аміаку з наступним фотометруванням забарвленого в жовтий колір P-V-Мо комплексу. Дослідження проводили у центральній науково-дослідній лабораторії Львівського національного університету ім. Івана Франка. Зразки вивчали на атомно-абсорбційному спектрофотометрі C-115 [17].

З метою екзартикуляції нижньої щелепи використовували скальпелі, хірургічні пінцети, ретрактори, ножиці. Всі процедури, що стосувалися питань утримання та догляду тварин 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), Закону України № 3447 – IV «Про

захист тварин від жорстокого поводження» 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 [18, 19].

Результати та їх обговорення

Згідно візуального огляду нижня щелепа дорослої людини – непарна кістка підковоподібної форми, складається з тіла, коміркової частини та двох гілок. Кожна гілка має два відростки - суглобової і вінцевий, що розділені вирізкою нижньої щелепи. Нижня заокруглена частина тіла – основа нижньої щелепи, а його верхня ділянка утворює коміркову частину, верхня поверхня якої представлена комірковою дугою із зубними комірками. Зубні комірки розмежовані міжкомірковими перетинками. Особливістю нижньої щелепи є її рухомість. Постійна дія жувальних м'язів впливає

як на її макрорельєф, так і на гістоархітектуру, формуючи численні нерівності, ямки та вдавлення, що відповідають місцям прикріплення вищезгаданих м'язів. Анатомічною особливістю зовнішньої поверхні нижньої щелепи є наявність підборідного виступу в ділянці зрощення двох половинок нижньої щелепи, яке відбувається на першому році життя дитини. Підборідний виступ збоку обмежений підборідним отвором, який служить місцем виходу підборідних нервів та судин і розміщується між першими і другими премолярами. Доверху і дозаду від отвору тягнеться зовнішня коса лінія, розміщена на межі між тілом нижньої щелепи і комірковою частиною.

Макроскопічне порівняння будови нижньої щелепи людини і гризунів засвідчило, що у гризунів нижня щелепа складається з двох кісток, які з'єднані під кутом 30-45 градусів (Рис. 1).



Рис. 1. А – нижня щелепа щура. В – нижня щелепа кролика; С – нижня щелепа людини.

Нижня щелепа кроликів має V-подібну будову, ротова порожнина відносно глибока, але рот широко не відкривається. Це ускладнює доступ

до зубного ряду, унеможливує виконання процедури видалення зуба та проведення анестезії *p.mandibularis* внутрішньоротовим методом [6] (Рис. 2).



Рис. 2. А – ротова порожнина кролика; В – основні та вторинні різці верхньої щелепи кролика; С – ротова порожнина щура.

На верхній щелепі деякі види кроликів мають не 2, а 4 різця, основні і вторинні, що приховані за основними (Рис. 2 В). На нижній щелепі, як і в щура, є лише 2 різця. Між різцями і великими кутніми зубами – беззуба ділянка довжиною 18-19 мм, *foramen mentale* заходить дещо дозаду від його середини, немає підборідного виступу. Висота кістки беззубої частини нижньої щелепи кролика коливається від 6,5 мм до 1см.

Корені великих кутніх зубів короткі, лежать в товщі кісткової тканини коміркової частини щелепи. Висота міжзубної ділянки коміркової частини щелепи дорівнює від 0,6 до 1,3 см. Висота та довжина ділянки локалізації молярів нижньої щелепи практично однакова і становить – 1,5x1,5см (Рис. 3).



Рис. 3. Розміри ділянок тіла нижньої щелепи кролика.

Як і на макропрепаратах на рентгеновському знімку ми бачимо основну частину і коміркову ділянку нижньої щелепи в якій фіксовані корені зубів. Рентгенологічно – корені різців лежать в товщі кісткової тканини тіла нижньої щелепи та апікальною частиною доходять до ретромоларної ділянки (Рис. 4А). Розміри і положення коренів нижніх різців, які проходять через основну частину

кістки не дозволяють створити адекватну модель для постановки дентальних імплантів (Рис. 4В).

Комірка верхнього різця не досягає рівня жувальних зубів, тоді як комірка нижнього різця проходить назовні від жувальних зубів, аж до заднього краю останніх. Внаслідок цього тіло нижньої щелепи дозаду розширюється.

Тіло нижньої щелепи щура складається з двох частин: передня різцева, яка містить комірку для різця, та задня молярна, що містить комірки для великих кутніх зубів. Гілки нижньої щелепи щурів мають кутний відросток, орієнтований до заду і вниз та суглобовий і скроневий. Суглобовий відросток має головку. На ній розміщений виростковий хрящ, який забезпечує поздовжній ріст нижньої щелепи. Найбільша висота тіла нижньої щелепи щура визначається на рівні різців, а найменша – біля 3-го великого кутнього зуба. Товщина тіла найбільша в ділянці великих кутніх зубів, найменша – на рівні малих. Поперечний розріз тіла щелепи в різних ділянках має неоднакову форму. Так, на рівні фронтальної групи зубів вона подібна до трикутника, основа якого обернена донизу, а в ділянці бічної групи зубів – навпаки (Рис. 6).

Важливою складовою нижньої щелепи щура є коміркова дуга, що містить зубні комірки для фіксації зубів та розмежовані кістковими міжзубними або міжкомірковими перетинками. Розрізняють власне коміркову кістку та підтримуючу коміркову кістку, що утворена кортикальними пластинками. Зуби є важливою складовою частиною зубощелепної системи людини, кролів та щурів. Вони забезпечують процеси кусання, жування, звукоутворення. В людини зуби філогенетично належать до дифіодонтного типу (одна зміна зубів) та гетеродонтної (різні за формою), текодонтної (закріплені у вічках щелеп) систем. Зуби людини більш диференційовані. Кожний зуб має свої анатомічні особливості, на яких базується класифікація чотирьох груп зубів – різці, ікла, малі кутні та великі кутні.

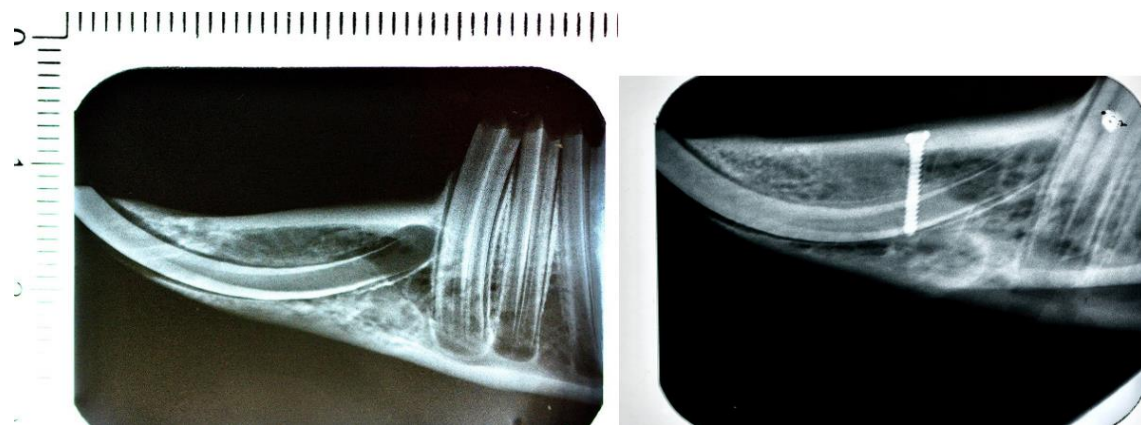


Рис. 4. Рентгенограми нижньої щелепи кроля у бічній проекції. А- інтактний кролик; В- імплантований у нижню щелепу титановий пін (дентальний імплант).



Рис. 5. Розміри ділянок тіла нижньої щелепи людини.



Рис. 6. Зображення нижньої щелепи щура на екрані монітора радіовізіографа.

Незважаючи на відмінності макроморфології нижніх щелеп людини та гризунів гістоархітектуру кісткової тканини останніх можна вважати подібною, що засвідчує можливість використання цієї групи тварин в якості експериментальних при проведенні дослідження щодо структурних і функціональних особливостей кісткової тканини та їх динаміки під впливом різних патологічних чинників.

Порівняльні відмінності кількості та груп зубів людини, кролів і щура можна побачити у представленій таблиці (Табл. 1).

При вивченні гістологічних препаратів встановлено, що кісткова тканина нижньої щелепи є пластинчастою, зовні - компактна, зсередини - губчаста. Кісткові пластинки добре візуалізуються,

як в складі остеонів компактною кістковою тканиною, так і в губчастій кістці нижніх щелеп.

Особливий розвиток компактною речовини нижньої щелепи ми спостерігали в нижньому краї тіла в ділянці її кутів і гілок, суглобових відростків та в місцях прикріплення м'язів. Більш тонкі компактні пластинки розташовані в ділянці комірок зубів. Губчаста кісткова речовина людини, кроля і щура утворює різної форми і величини комірки, заповнені кістковим мозком. Часто розширені міжтрабекулярні простори містять жирову тканину, що видно у представлених препаратах. Саме гризуни відрізняються наявністю великої кількості адипоцитів у міжтрабекулярних просторах, в той час, як в людини простори губчастою кістковою тканиною заповнені гемопоетичними клітинами (Рис. 7, 8).

Особливості зубних рядів людини, кролика та щура

| Кістка | Людина | Кролик | Щур |
|--------------------------|--------|----------|----------|
| Верхня щелепа | | | |
| Різці | 4 | 4 | 2 |
| Жувальні зуби | 10 | 12 | 6 |
| Ікла | 2 | відсутні | відсутні |
| Нижня щелепа | | | |
| Різці | 4 | 2 | 2 |
| Жувальні зуби | 10 | 10 | 6 |
| Ікла | 2 | відсутні | відсутні |
| Наявність молочних зубів | + | + | - |
| Загальна кількість зубів | 32 | 28 | 16 |

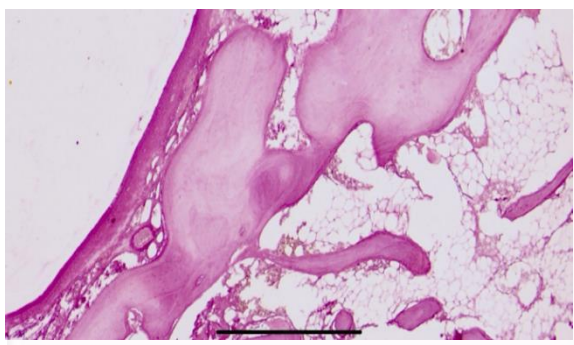


Рис. 7. Нижня щелепа кролика. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

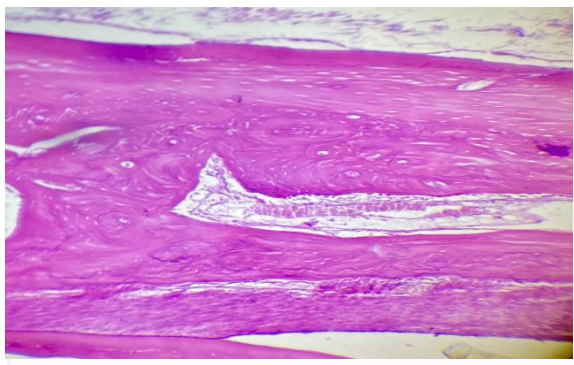


Рис. 8. Нижня щелепа людини. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

Кісткова структура щелеп у процесі розвитку набуває певну орієнтацію, розташовуючись у відповідності з напрямком і поширенням функціонального навантаження від дії вектора сили.

Аналіз мінерального складу кісткової тканини нижньої щелепи інтактного кролика та щура та дорослої людини (до 40-річного віку) дав змогу визначити у її складі вміст кальцію (Ca), фосфору (P), магнію (Mg), натрію (Na) та калію (K) в кількостях, що є можливими для виміру (Табл. 2).

У всіх досліджуваних групах в кістковій тканині комірковій частині нижньої щелепи найбільша питома частка належить кальцію, дещо менша – фосфору, питома частка магнію в усіх групах має подібні показники, а питома частка натрію в людини майже вдвічі перевищує частку магнію.

Висновки

1. Наявність беззубої ділянки між різцями і жувальними зубами у гризунів на яку не припадає жувальне навантаження.

2. Розміри і положення коренів нижніх різців, які проходять через основну частину кістки не дозволяють створити адекватну модель для постановки дентальних імплантів.

3. Губчаста речовина нижньощелепових кісток гризунів відрізняється наявністю великої кількості адипоцитів у міжтрабекулярних просторах, в той час як у людини переважають гемопоетичні клітини.

Таблиця 2

Вміст мінеральних елементів в кістковій тканині нижньої щелепи кролика, щура та людини за даними СА (мг/г)

| Об'єкт | Ca | P | Mg | Na | K |
|--------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Кролик | 13,99 \pm 0,28 | 10,83 \pm 0,66 | 2,35 \pm 0,45 | 2,27 \pm 0,33 | 1,93 \pm 0,11 |
| Щур | 14,01 \pm 0,12 | 11,5 \pm 0,53 | 2,7 \pm 0,44 | 2,4 \pm 0,33 | 2,9 \pm 0,3 |
| Людина | 123 \pm 10,07 | 85 \pm 3, 25 | 2,7 \pm 0,28 | 6,1 \pm ,0,22 | 0,7 \pm 0,1 |

4. Макроморфологія кісток нижньої щелепи гризунів відрізняється від людської, проте гістологічну структуру кісткової тканини щелепи людини і гризуна можна вважати подібною, що засвідчує можливість використання цієї групи тварин в якості експериментальних при проведенні

дослідження щодо структурних і функціональних особливостей кісткової тканини та їх динаміки під впливом різних патологічних чинників.

5. Щелепи людини і гризуна мають характерні структурні та функціональні особливості та

специфіку вмісту мінеральних елементів, які необхідно брати до уваги при виборі експериментальних тварин.

Перспективи подальших досліджень

Проведення порівняльно – морфологічних досліджень присвячених вивченню елементів спорідненості будови на макро – та мікроструктурному рівні є необхідною умовою для вибору лабораторних тварин з метою проведення експериментального вивчення впливу змодельованої нозології, що надасть можливість об'єктивно інтерпретувати отримані результати з подальшою їх

екстраполяцією в клініку та створить умови для розробки методів можливої 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

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Морфофункціональні та імуногістохімічні особливості тканин і органів в нормі та при патологічних станах» (номер державної реєстрації 0122U000168).

Літературні джерела References

1. Festing S, Wilkinson R. The ethics of animal research. *Talking Point on the use of animals in scientific research EMBO Rep.* 2007;8(6):526-30. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400993>
2. Domínguez-Oliva A, Hernández-Ávalos I, Martínez-Burnes J, Olmos-Hernández A, Verdusco-Mendoza A, Mota-Rojas D. The Importance of Animal Models in Biomedical Research: Current Insights and Applications. *Animals.* 2023;13(7):1223. <https://doi.org/10.3390/ani13071223>
3. Díaz L, Zambrano E, Flores ME, Contreras M, Crispín JC, Alemán G, et al. Ethical Considerations in Animal Research: The Principle of 3R's. *Rev Invest Clin.* 2020;73(4):199-209.
4. Ansari M. Bone tissue regeneration: biology, strategies and interface studies. *Progress in Biomaterials.* 2019;8:223-37 <https://doi.org/10.1007/s40204-019-00125-z>
5. Levine JP, Bae JS, Soares M. Jaw in a day: total maxillofacial reconstruction using digital technology. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131:1386-91. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31828bd8d0>
6. Campillo VE, Langonnet S, Pierrefeu A, Chaux-Bodard AG. Anatomic and histological study of the rabbit mandible as an experimental model for wound healing and surgical therapies. *Laboratory animals.* 2014;48(4):273-7. <https://doi.org/10.1177/0023677214540635>
7. Haas K, Storå J. Different preparation techniques - similar results? On the quality of thin-ground sections of archaeological bone. *Int J Osteoarchaeol.* 2015;25(6):935-45. <https://doi.org/10.1002/oa.2382>.
8. Neuhaus B, Schmid T, Riedel J. Collection management and study of microscope slides: Storage, profiling, deterioration, restoration procedures, and general recommendations. *Zootaxa.* 2017;4322. <https://doi.org/10.11646/zootaxa.4322.1.1>.
9. Stirling JW, Woods AE. Resin (plastic) embedding for microscopy and tissue analysis. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques.* Elsevier; 2019:96-113. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6>.
10. Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. Elsevier; 2019. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-00143-5>.
11. Aeschl E, Büchl-Zimmermann S, Burmester A, Dänhardt-Pfeiffer S, Desel C, Hamers C, et al. Romeis Mikroskopische Technik. In: Mulisch M, Welsch U, editors., Heidelberg : Spektrum Akademischer Verlag; 2010:127-54. <https://doi.org/10.1007/978-3-8274-2254-5>.
12. Horalsky L, Khomych V, Kononsky O. [Fundamentals of histological techniques and morphofunctional research methods in normal and pathological conditions. III]. *Zhytomyr : Polissya;* 2015. 286 p. Ukrainian.
13. Chelpanova IV, Masna-Chala OZ, Yashchenko AM, Masna ZZ, Rudnytska XI. [Dynamics of the state of the bone tissue of the lower jaw after dental implantation and shock wave therapy]. *Morphology.* 2021;15(3):175-9. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.3.175-179>
14. Chelpanova IV, Masna ZZ, Yashchenko AM, Dudok OV, Masna-Chala OZ. [Changes in the structure of the bone tissue of the lower jaw after the installation of a dental implant]. *Morphologia.* 2021;15(4):81-7. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.4.81-87>
15. Chelpanova IV, Masna-Chala OZ, Masna ZZ. [Dynamics of the mineral composition of the bone tissue of the lower jaw of a rabbit after osteodestructive trauma]. *Clinical Anatomy and Operative Surgery.* 2022;21(1):48-51. Ukrainian. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.1.2022.09>
16. Chelpanova I, Masna Z, Ambarova N. Dynamics of mineral element content in mandibular bone tissue of experimental animals during the healing of an artificial defect filled with octacalcium phosphate. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences.* 2024;76(2). <https://doi.org/10.25040/ntsh2024.02.06>
17. Loria M. [Analysis of experimental studies of atomic absorption spectrophotometer]. *Visnyk VPI.* 2005;4:19-25.
18. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasburg: Council of Europe. 1986;123:52.

Пальтов С.В., Драгун А.І., Челпанова І.В. Порівняльна макро- та мікроморфологія нижньої щелепи людини та гризуна.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Експериментальні дослідження є невід'ємною частиною сучасної медицини. Вони дозволяють глибоко і поетапно вивчати процеси, що розвиваються в організмі за певних умов чи під дією певних чинників, зовнішніх та внутрішніх факторів, виявляти причинно-наслідкові зв'язки для подальшого пошуку методів ранньої діагностики патологічних змін, розробки профілактичних і лікувальних заходів. Випробування на тваринах обумовлені їх значною біологічною схожістю з людиною, особливо у ссавців, що мають високий ступінь генетичної спорідненості. (наприклад, миші – 98%), що робить їх ефективними моделями для дослідження людських захворювань та розробки лікування. Численні медичні дослідження мають експериментальну складову, а експериментальні тварини є основним об'єктом таких досліджень. Тому, порівняльний аналіз морфогенезу тканин, органів та систем організму людини та різних видів тварин, виявлення схожих та відмінних структурних особливостей має велике значення. У клінічній практиці післяопераційні кісткові дефекти щелеп зустрічаються з частотою до 25%. Слід зазначити, що експериментальні тварини часто використовуються при дослідженнях структур ротової і носової порожнин, орбіти та окремих кісток черепа. Для стоматолога найбільший інтерес представляють щелепи, тому **Метою** нашого дослідження стало з'ясування видових особливостей будови нижньої щелепи людини та гризунів, що використовуються в експериментальних дослідженнях, а також оцінити доступний об'єм кістки в різних ділянках нижньої щелепи. **Методи.** Дослідили 5 нижніх щелеп людини та 10 щелеп гризунів (кроликів та щурів), які вивчали із застосуванням макро- та мікроскопічного, морфометричного та рентгенологічного методів дослідження, атомно-абсорбційного спектрального аналізу, що дало змогу провести порівняння структурних особливостей нижньої щелепи людини, кролика та щура. Гістологічні препарати використано з архіву кафедри гістології. Рентгенографічне дослідження проведено на апараті для дентальної радіовізорграфії фірми Siemens з програмним забезпеченням Trophy Radiology. **Результати та підсумок.** У гризунів нижня щелепа складається з двох кісток, які з'єднані під кутом 30-45°. Нижня щелепа кроликів має V-подібну будову, ротова порожнина відносно глибока, але рот широко не відкривається. Це ускладнює доступ до зубного ряду, унеможливорює виконання процедури видалення зуба та проведення анестезії п.mandibularis внутрішньоротовим методом. Між різцями і великими кутніми зубами – беззубий простір довжиною 18-19 мм, ментальний отвір заходить дещо дозад від його середини, немає підборідного виступу. На верхній щелепі кроликів не 2, а 4 різця, основні і вторинні, що приховані за основними. На нижній щелепі, як і в щура, є лише 2 різця. Висота міжзубної ділянки коміркової частини щелепи дорівнює 0,6 до 1,3 см, що значно відрізняється від такої в щурів. Рентгенологічно – корені різців лежать в товщі кісткової тканини тіла щелепи до ретромолярного простору. Корені великих кутніх зубів короткі, лежать в товщі кісткової тканини коміркової частини щелепи. Висота та довжина ділянки локалізації молярів нижньої щелепи практично однакова і становить – 1,5x1,5см. Особливий розвиток компактної речовини нижньої щелепи ми спостерігали в нижньому краї тіла в ділянці її кутів і гілок, суглобових відростків та в місцях прикріплення м'язів. Більш тонкі компактні пластинки розташовані в ділянці комірок зубів. Губчаста кісткова речовина людини, кроля і щура утворює різної форми і величини комірки, заповнені кістковим мозком. Часто розширені міжтрабекулярні простори містять жирову тканину, що видно у представлених препаратах. Саме гризуни відрізняються наявністю великої кількості адипоцитів у міжтрабекулярних просторах, в той час, як в людини простори губчастої кісткової тканини заповненні гемопоетичними клітинами Незважаючи на відмінності макроморфології нижніх щелеп людини та гризунів гістоархітектуру кісткової тканини останніх можна вважати подібною, що засвідчує можливість використання цієї групи тварин в якості експериментальних при проведенні дослідження щодо структурних і функціональних особливостей кісткової тканини та їх динаміки під впливом різних патологічних чинників.

Ключові слова: експериментальні дослідження, щури, кролі, людина, кісткова тканина, нижня щелепа.

Г.О. Сакал¹
Н.І. Горголь¹
С.М. Потапов²

¹ Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»

² Харківський національний медичний університет
Харків, Україна

Надійшла: 03.01.2025

Прийнята: 25.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.53-56>

УДК: 616.831.71-006.81.04-036-091/-092

ПЕРВИННА СОЛІТАРНА МЕЛАНОМА ОБОЛОНОК МОЗОЧКА (РІДКІСНИЙ ВИПАДОК З ПРАКТИКИ ПАТОЛОГОАНАТОМА)

Sakal H.O. , Horhol N.I. , Potapov S.M.  ✉ Primary solitary melanoma of the cerebral meninges (a rare case from the practice of pathologist).

Communal non-commercial enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital"; Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.


ABSTRACT. Background. Intracranial malignant melanomas are divided into primary and secondary. Secondary intracranial melanomas are metastatic, aggressive, and constitute the third most common group of metastatic brain tumors in adults. However, primary intracranial malignant melanoma (PIMM) is a rare tumor that originate from leptomeningeal melanocytes and accounts for 1% of all melanomas and 0.07% of malignant brain tumors. **Objective.** By the example of a medical case to attract attention and raise the awareness of pathologists concerning a rare localization of solitary malignant melanoma arising from the leptomeningeal membrane of the cerebellum. **Methods.** Pathomorphological examination of the primary solitary melanoma of cerebellum meninges using histological methods. **Results.** Pathomorphological examination of tissue from the tumor in the right cerebellar hemisphere, obtained during autopsy of a 66-year-old patient, showed that neoplasm is composed of polymorphic spindle-shaped cells with hyperchromic nuclei, a large number of pathological mitoses, the presence of dense intracytoplasmic deposits of black-brown pigment granules, foci of hemorrhages and necrosis, and invasion into the cerebellar tissue and intracerebellar vessels. Taking into account the absence of pigmented neoplasms of other locations, the presence of a pigmented tumor in the cerebellum, which is associated with the soft meninges, and a negative Perl's reaction, the following pathological diagnosis was formulated: "Primary solitary melanoma of the soft meninges of the cerebellum with ingrowth into the cerebellar tissue and with foci of necrosis, complicated by edema-swelling of the brain tissue with dislocation of the brainstem". **Conclusion.** The presented clinical case shows that, despite the significant difficulties in the intravital diagnostics of PIMM, adequate oncological alertness and careful examination of patients with similar clinical manifestations with the involvement of specialists of other profiles and MRI examination in the diagnostic process should be maintained in clinical practice.


Key words: primary malignant melanoma of the cerebellum, solitary type, clinic-anatomical observation.

Sakal HO, Horhol NI, Potapov SM. [Primary solitary melanoma of the cerebral meninges (a rare case from the practice of pathologist)]. Morphologia. 2025;19(1):53-6. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.53-56>

 Sakal H.O. 0000-0002-1648-0585;

 Horhol N.I. 0000-0003-2735-0310;

 Potapov S.M. 0000-0002-5718-3341

✉ pathomorphologist@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Злоякісна меланома зазвичай походить із ділянок шкіри, а також може виникати в рогівці, увеальній оболонці очного яблука, кон'юнктиві, цилиарному тілі, наднирниках та слизових оболонках. Злоякісні внутрішньочерепні меланоми поділяються на первинні та вторинні. Вторинні злоякісні меланоми, які є метастатичними, відомі своїми агресивними прогресуючими злоякісними

ознаками і становлять третю за величиною групу метастатичних внутрішньочерепних пухлин дорослих [1]. Навпаки, первинна внутрішньочерепна злоякісна меланома (ПВЗМ) – рідкісна пухлина, яка походить з меланоцитів, що вистилають лептоменінгеальну оболонку [2, 3]. На її частку припадає приблизно 1% усіх меланом і 0,07% усіх злоякісних пухлин мозку [2, 4-6].

Лептоменінгеальні меланоцити походять з

гетеротопної маси клітин нервового гребня під час раннього ембріонального розвитку [7]. Основними локалізаціями ПВЗМ є область лобних часток головного мозку (53,1%), задньої черепної ямки (17,3%), шишкоподібного тіла (13,6%) [8]. Також описані випадки локалізації ПВЗМ в області мосто-мозочкового кута [9, 10].

ПВЗМ поділяється на 2 типи: дифузний менингеальний меланоматоз та солітарна (дискретна) солідна пухлина [1, 9]. ПВЗМ солітарного і дифузного типу відрізняються клініко-анатомічною поведінкою [11]. Так, дифузні ПВЗМ інфільтрують м'яку мозкову оболонку та субарахноїдальний простір, що швидше призводить до несприятливих наслідків, тоді як при солітарному типі можливе більш тривале виживання хворих [8].

ПВЗМ рідко метастазує за межі центральної нервової системи (ЦНС) і гістологічно подібна до меланоми інших локалізацій. ПВЗМ діагностуються після виключення наявності екстракраніальних уражень за результатами ретельного фізикального та МРТ-дослідження. Крім цього, відрізнити ПВЗМ від метастатичної меланоми також допомагає виявлення специфічних молекулярних мутацій в генах GNAQ і GNA11 [12].

Попри те, що ПВЗМ має загальну агресивну поведінку з ранніми рецидивами, з огляду літератури відомо про спостереження, у яких зафіксоване тривале виживання [1].

Враховуючи рідкісність ПВЗМ, ми представляємо випадок з патологоанатомічної практики.

Мета

На прикладі клініко-атомічного спостереження привернути увагу та підвищити обізнаність лікарів-патологоанатомів стосовно рідкісної локалізації солітарної злоякісної меланоми, яка виникла з лептоменингеальної оболонки мозочка.

Матеріали та методи

У статті представлено клінічний випадок хворого М., 66 років, у якого було діагностовано пухлинне утворення правої півкулі мозочка. Отриману упродовж аутопсії тканину пухлини з правої півкулі мозочка було зафіксовано в 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал піддавали стандартній проводці через спирти зростаючої концентрації, після чого заливали парафіном. З приготованих таким чином блоків робили серійні зрізи товщиною $4-5 \times 10^{-6}$ м, які забарвлювали гематоксиліном та еозином. Гістологічні методики виконували за прописами, що викладені в інструкціях з гістологічної техніки [13].

Результати та їх обговорення

У хворого М., чоловіка 66 років, який за життя проходив лікування в хірургічному відділенні районної міської лікарні протягом 10 днів з діагнозом «Паралітичний ілеус». Консервативна терапія поліпшила стан хворого, який був виписаний під медичний нагляд сімейного лікаря. Через два тижні після виписки хворий в ургентному по-

рядку був доставлений машиною екстреної швидкої допомоги в хірургічне відділення КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» зі скаргами на болі в мезогастрії, затримку випорожнення кишечника, загальну слабкість. Об'єктивно стан хворого був оцінений, як тяжкий за рахунок вираженої кахексії, адинамії, нездатності до самостійного пересування, порушеної свідомості. За два тижні перебування в стаціонарі в процесі обстеження діагноз часткової кишкової непрохідності не був підтверджений, але стан хворого неухильно погіршувався і на тлі падіння артеріального тиску, порушення кровообігу та ефективного дихання відбулась зупинка серця. Реанімаційні заходи ефекту не дали, була констатована біологічна смерть.

Під час аутопсії звертала на себе увагу виражена кахексія з повною втратою підшкірно-жирової клітковини та виснаження внутрішніх жирових депо. При дослідженні ЦНС виявлено: тверда мозкова оболонка білувата, тонка, напружена, у синусах – рідка темна кров. Півкулі головного мозку симетричні, в'ялі, м'які мозкові оболонки і речовина мозку набрякли. По краю мигдаликів мозочка видима чітка борозна глибиною 0,5 см. В правій півкулі мозочка виявлений пухлинний вузол без чітких меж, бурого кольору, розмірами $4,0 \times 3,0 \times 3,0$ см, з наявністю безструктурного осередка $1,5 \times 1,0 \times 1,0$ см у центрі. Пухлинний вузол пов'язаний з м'якими мозковими оболонками, при цьому пухлинна маса інфільтрує тканину мозочка. Надана нами макроскопічна картина меланоми мозочка збігається з описом ПВЗМ, що викладені в науковій літературі [8, 10].

При гістологічному дослідженні новоутворення мозочку виявлено, що пухлина побудована з поліморфних веретеноподібних клітин з гіперхромними ядрами і центрально розташованими ядерцями, з великою кількістю патологічних мітозів, наявністю щільного інтрацитоплазматичного відкладення гранул чорно-бурого пігменту (рис. 1), осередками крововиливів і некрозу та з інвазією у тканину мозочка (рис. 2, 3) та внутрішньомозочкові судини (рис. 4).

Гістопатологічна картина пухлини в описуваному випадку збігається з даними інших дослідників [9, 14].

Проведене гістохімічне забарвлення для виявлення заліза за Перлсом з метою виключення крововиливу з утворенням пігменту гемосидерину показало негативний результат.

Дослідження свідчать, що відсутність первинної екстракраніальної меланоми допомагає в диференціальній діагностиці ПВЗМ та метастатичного ураження ЦНС [15]. В описаному нами спостереженні з урахуванням відсутності пігментних новоутворень інших локалізацій (шкіра, слизові оболонки, оболонки очей, наднирники), наявності в мозочку пігментної пухлини, яка пов'язана з м'якими мозковими оболонками, негативного ре-

зультату гістохімічної реакції Перлса був сформульований наступний патологоанатомічний діагноз: «Первинна солітарна меланома м'яких оболонок мозочка з вrostанням в тканину мозочка та

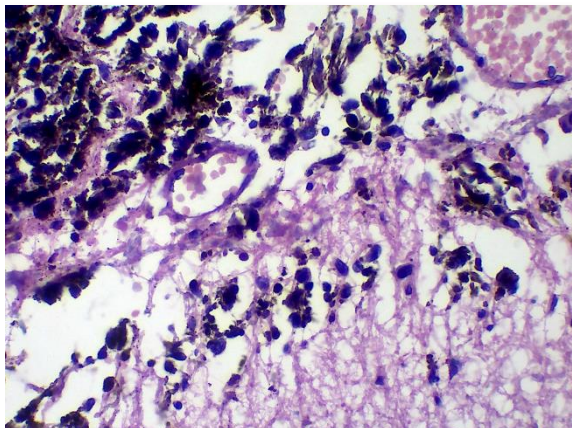


Рис 1. ПВЗМ: розростання меланобластів у м'якій мозковій оболонці мозочка. Забарвлення гематоксином і еозином. $\times 400$.

з осередками некрозу, яка ускладнилась набряком-набуханням речовини головного мозку з дислокацією стовбура мозку».

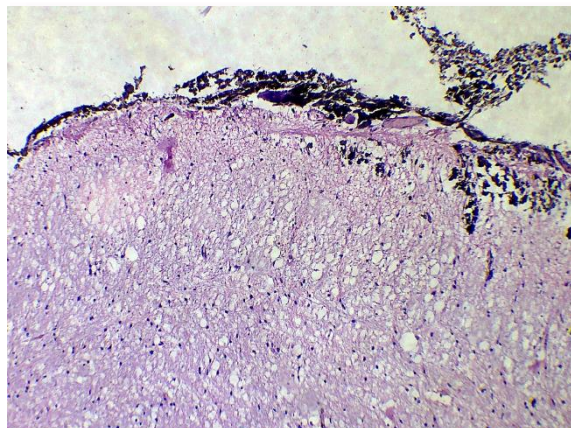


Рис 2. ПВЗМ: розростання меланобластів у м'якій мозковій оболонці мозочка і інвазія пухлинних комплексів в кору мозочка. Забарвлення гематоксином і еозином. $\times 100$.

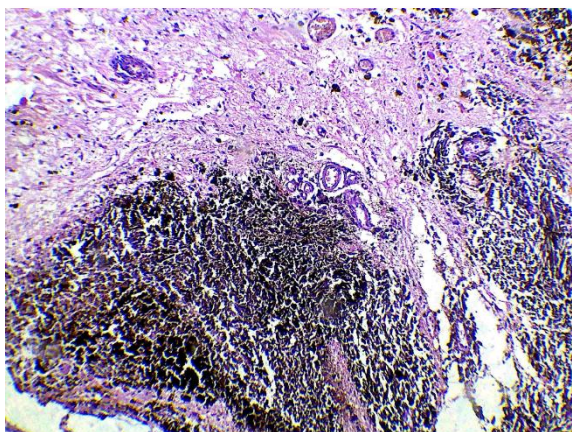


Рис 3. ПВЗМ: інвазія меланоми в тканину мозочка. Забарвлення гематоксином і еозином. $\times 200$.

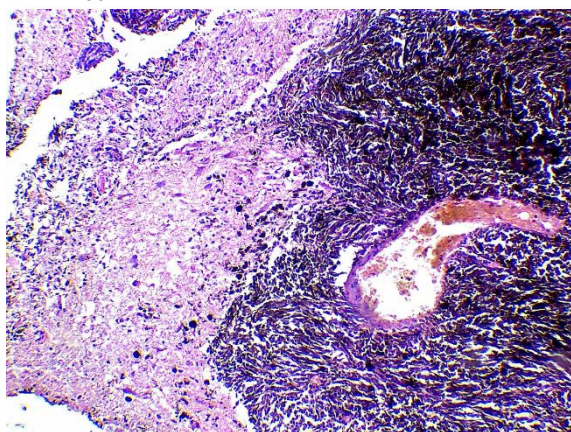


Рис 4. ПВЗМ: інвазія пухлинних клітин меланоми в судину. Забарвлення гематоксином і еозином. $\times 200$.

Підсумок

Крім надзвичайної рідкості локалізації меланоми у мозочку описаний клінічний випадок привертає увагу тим, що за життя пацієнта дану пухлину не було діагностовано. Адинамія, нездатність до самостійного пересування та порушення свідомості хворого не були розцінені як прояв неврологічної патології, а з урахуванням вираженої кахексії – онкологічного захворювання, зокрема, з ураженням головного мозку. Представлене клінічне спостереження свідчить, що, попри значні

труднощі прижиттєвої діагностики ПВЗМ, в клінічній практиці повинні зберігатись адекватна онкологічна настороженість і ретельне обстеження хворих з подібними клінічними проявами із залученням до діагностичного процесу фахівців інших профілів та МРТ-дослідження.

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. Liubinas SV, Maartens N, Drummond KJ. Primary melanocytic neoplasms of the central nervous system. *J Clin Neurosci*. 2010;17(10):1227-32.

doi: 10.1016/j.jocn.2010.01.017.

2. Dupin E, Le Douarin NM. Development of melanocyte precursors from the vertebrate neural

crest. *Oncogene*. 2003;22(20):3016-23. doi: 10.1038/sj.onc.1206460.

3. Brat DJ, Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC. Primary melanocytic neoplasms of the central nervous systems. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(7):745-54. doi: 10.1097/0000478-199907000-00001.

4. Greco CS, Soffietti R, Bradac GB, Boldorini R. Primitive cerebral melanoma: case report and review of the literature. *Surg Neurol*. 2001;55(3):163-8. doi: 10.1016/s0090-3019(01)00348-2.

5. Byun J, Park ES, Hong SH, Cho YH, Kim YH, Kim CJ, Kim JH, Lee S. Clinical outcomes of primary intracranial malignant melanoma and metastatic intracranial malignant melanoma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Jan;164:32-38. doi: 10.1016/j.clin-neuro.2017.11.012.

6. Lee P-H, Wang L-C, Lee E-J. Primary intracranial melanoma. *Journal of Cancer Research and Practice* 2017;4(1):23-6.

7. Narayan RK, Rosner MJ, Povlishock JT, Gi-revendulis A, Becker DP. Primary dural melanoma: a clinical and morphological study. *Neurosurgery*. 1981;9(6):710-7. doi: 10.1227/00006123-198112000-00017.

8. Rodriguez y Baena R, Gaetani P, Danova M, Bosi F, Zappoli F. Primary solitary intracranial melanoma: case report and review of the literature. *Surg Neurol*. 1992;38(1):26-37. doi: 10.1016/0090-3019(92)90208-5.

9. Bhandari L, Alapatt J, Govindan A, Sreekumar T. Primary cerebellopontine angle melanoma: a case report and review. *Turk Neurosurg*. 2012;22(4):469-74. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.3632-10.2.

10. Ponni A, Jagannatha A, Gururajachar J, Harjani R, Koushik K, Subramanian N, Sowmya R, Varma R. Primary cerebello-pontine angle melanoma: a case report. *Int J Cancer Ther Oncol*. 2014;2(3):020315.

11. Ma Y, Gui Q, Lang S. Intracranial malignant melanoma: A report of 7 cases. *Oncol Lett*. 2015;10(4):2171-5. doi: 10.3892/ol.2015.3537.

12. Puyana C, Denyer S, Burch T, Bhimani AD, McGuire LS, Patel AS, Mehta AI. Primary Malignant Melanoma of the Brain: A Population-Based Study. *World Neurosurg*. 2019;130:e1091-7. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.095.

13. Suvarna SK, Layton C, Bancroft GD. (Eds.). *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*, 8th Edition. Elsevier; 2019. 558 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6>

14. Suranagi VV, Maste P, Malur PR. Primary intracranial malignant melanoma: A rare casewith review of literature. *Asian J Neurosurg*. 2015;10(1):39-41. doi: 10.4103/1793-5482.151508.

15. Al-Zaidi RS. Primary CNS Melanoma: A Case Report with Review of the Literature. *Saudi J of Pathology and Microbiology*. 2020; 5(10):414-9.

Сакал Г.О., Горголь Н.І., Потапов С.М. Первинна солітарна меланома оболонки мозочка (рідкісний випадок з практики патологоанатома).

РЕФЕРАТ. Актуальність. Внутрішньочерепні злویкісні меланоми поділяються на первинні та вторинні. Вторинні внутрішньочерепні меланоми є метастатичними, агресивними та становлять третю за поширеністю групу метастатичних пухлин мозку у дорослих. Натомість первинна внутрішньочерепна злویкісна меланома – рідкісна пухлина, яка походить із лептоменінгеальних меланоцитів і становить 1% усіх меланом та 0,07% злویкісних пухлин мозку. **Мета:** на прикладі клініко-атомічного спостереження привернути увагу та підвищити обізнаність лікарів-патологоанатомів стосовно рідкісної локалізації солітарної злویкісної меланоми, яка виникла з лептоменінгеальної оболонки мозочка. **Методи.** Патоморфологічне дослідження первинної солітарної меланоми оболонки мозочка із застосуванням гістологічних методів. **Результати.** Патоморфологічне дослідження тканини новоутворення правої півкулі мозочка, яку було отримано впродовж аутопсії 66-річного пацієнта, показало, що пухлина побудована з поліморфних веретеноподібних клітин з гіперхромними ядрами, з великою кількістю патологічних мітозів, наявністю щільного інтрацитоплазматичного відкладення гранул чорно-бурого пігменту, осередками крововиливів і некрозу та з інвазією у тканину мозочка та внутрішньомозочкові судини. З урахуванням відсутності пігментних новоутворень інших локалізацій, наявності в мозочку пігментної пухлини, яка пов'язана з м'якими мозковими оболонками, негативної реакції Перлса був сформульований патологоанатомічний діагноз: «Первинна солітарна меланома м'яких оболонки мозочка з вrostанням в тканину мозочка та з осередками некрозу, яка ускладнилась набряком-набуханням речовини головного мозку з дислокацією стовбура мозку». **Підсумок.** Представлене клінічне спостереження свідчить, що, попри значні труднощі прижиттєвої діагностики первинної внутрішньочерепної злویкісної меланоми, в клінічній практиці повинні зберігатись адекватна онкологічна настороженість і ретельне обстеження хворих з подібними клінічними проявами із залученням до діагностичного процесу фахівців інших профілів та МРТ-дослідження.

Ключові слова: первинна злویкісна меланома мозочка, солітарний тип, клініко-анатомічне спостереження.

О.К. Синах

КП «Слобожанська центральна лікарня»
Слобожанське, Дніпропетровська область, Україна

Надійшла: 22.01.2025

Прийнята: 12.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.57-66>

УДК: 616.5-003.871:618.173]-07-092

ПОРІВНЯЛЬНА МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ШКІРИ ХВОРИХ НА КЛІМАКТЕРИЧНУ КЕРАТОДЕРМІЮ

Synakh O.K.  Comparative morphological characteristics of the skin condition in patients with climacteric keratoderma.

ME “Slobozhanska Central Hospital”, Slobozhanske, Dnipropetrovsk region, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Modern data on structural transformations of the epidermis and dermis indicate significant changes in the composition of the skin in patients with climacteric keratoderma, however, problematic issues of pathomorphogenesis of damage to the epithelial, microvascular and connective tissue components of the skin remain unsolved and require a substantiated solution. **The aim** of this study was to determine the morphological changes of the epithelial, connective tissue and microcirculatory components of the skin in patients with climacteric keratoderma. **Methods.** Using light-optical and transmission electron microscopy, a study of the skin condition of the foot and gluteal region in women of three groups was conducted. The first group (control) consisted of women aged 21 to 40 years without manifestations of menopause, keratoderma and other dermatological diseases. The second group (comparison group) included patients aged 50 to 65 years in the climacteric period without clinical signs of keratoderma. The third clinical group consisted of patients aged 50 to 68 years, who were diagnosed climacteric keratoderma with a disease duration of 4 to 21 years. **Results and conclusion.** The morphological analysis performed using modern research methods allowed us to identify a number of systemic and local structural changes in the skin, which characterize the restructuring of epithelial and extraepithelial cells of the epidermis, as well as microvascular and connective tissue components of the dermis in patients with climacteric keratoderma. It has been proven that under conditions of estrogen deficiency, the hyperkeratosis process in patients of this group is not associated with the proliferative activity of keratinocytes, but depends on local changes in the morpho-functional state of epidermal cells of monocytic origin (Langerhans cells), fibroblasts of the papillary layer of the dermis and their reaction to microcirculation damage.

Key words: climacteric keratoderma, skin, morphology, epidermis, dermis, microcirculation, morphometry.

Synakh OK. [Comparative morphological characteristics of the skin condition in patients with climacteric keratoderma]. *Morphologia*. 2025;19(1):57-66. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.57-66>

 Synakh O.K. 0000-0002-6626-7723

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Сучасні відомості про зміни шкіри при розвитку КК свідчать, що в основі структурних перебудов епідермісу і дерми внаслідок активації даного захворювання лежать ускладнення епідермальної десквамації, порушення епідермально-дермальних взаємовідношень та комплекс перетворень мікроциркуляторного і сполучнотканинного компонентів дерми [1-3].

Під час гістологічного дослідження шкіри у хворих на КК спостерігалися наступні перебудови: всі шари епідермісу були збережені, зазначалося потовщення епідермісу, помірний акантоз, яскраво виражений гіперкератоз, в окремих випадках – невеликий вогнищевий паракератоз і спонгіоз, помірний папіломатоз. Дерма була набрякла, у верхній частині, переважно периваскулярно,

були розташовані невеликі лімфогістіоцитарні інфільтрати [4-6].

Показано, що для КК Хакстхаузена характерними є зміни профілю продукції цитокератину 16 й інволюкрину, наростання дистрофічних змін у клітинах епідермісу, порушення ліпідного обміну, яке супроводжується появою у їхній цитоплазмі ліпідних включень. Виникнення у клітинах при патологічних умовах жирових відкладень може мати двояке походження: ендогенне, у вигляді жирової дегенерації структур, що містять ліпіди, і жирова інфільтрація екзогенними ліпідами. Водночас, в ізольованому роговому шарі фосfolіпіди не визначаються, їх заміщають цераміди, холестерин, вільні жирні кислоти. Таке співвідношення і розподіл ліпідів в епідермісі значною мірою забезпечують його бар'єрну функцію, зок-

рема, водонепроникний бар'єр, адгезію і десквамацію корнеоцитів. Виявлені при КК Хакстхаузена грубі порушення ліпідного обміну можуть бути однією з ланок патогенезу цього захворювання. В умовах дефіциту естрогенів, напевно, відбувається порушення співвідношення фосfolіпідів, нейтральних ліпідів, керамідів та холестеринсульфату, який значною мірою забезпечує адгезивні властивості корнеоцитів. У нормі в роговому шарі під впливом стероїдсульфатази відбувається його десульфатування й утворення холестерину. У результаті, зменшуються сили адгезії і відбувається десквамація корнеоцитів. Порушення ліпідного обміну призводить до зміни міжкорнеального цементу і, внаслідок цього, – збільшення сил адгезії та зниження десквамації [7, 8].

З віком виявляється складна морфо-функціональна організація епідермісу, а також взаємодія клітин у процесі кератинізації, регенерації і в забезпеченні захисту від дії зовнішніх факторів та тлі інволютивних змін. Крім того, структурні основи інволютивних змін шкіри полягають в ушкодженні системи мікроциркуляції, яке включає порушення структури внутрішньососочкових капілярних петель за рахунок локальних розширень гемокapілярів у внутрішньососочковому просторі та звуження початкових і кінцевих сегментів петель, дезорганізацію артеріолярних компонентів ГМЦР у складі сосочкового і сітчастого шарів дерми, а також ушкодження дренажної ланки мікроциркуляції за рахунок змін фібрилярного каркасу мікрооточення в зоні підсосочкових венозних сплетень [9-12].

На сьогодні очевидною є важливість подальшого вивчення субстрату інволюції шкіри у жінок – її структури, де одне з найважливіших місць посідає система гемомікроциркуляції. Саме ця система найбільш чітко реагує на численні ушкоджувальні впливи, вона визначає гістогенетичні закономірності перетворень шкіри з часом, саме вона є найчутливішим компонентом дерми, який відповідає за стан епітеліальних, нервових і сполучнотканинних структур шкіри за умов дії локальних і системних патологічних процесів [13, 14]. За даними наукової літератури, естрогени стимулюють проліферацію клітин епітелію, пігментацію шкіри, призводять до зменшення пото- і саловиділення, відіграють важливу роль у формуванні ліпідного профілю шкіри. У хворих на КК у дермі відзначається помірний набряк, який супроводжується набряком колагенових волокон і судин з ознаками підвищеної функціональної активності клітин ендотелію. За умов дефіциту естрогенів зменшується проліферативна активність клітин і, ймовірно, порушується їхня десквамація [15, 16].

Отже, сучасні відомості про структурні перетворення епідермісу і дерми свідчать про суттєві зміни у складі шкіри хворих на КК, проте проблемні питання патоморфогенезу ушкоджень епітеліального, мікросудинного і сполучнотканинного компонентів шкіри, їх залежність від локалізації

та кількісна оцінка морфологічних змін залишаються й досі не розкритими й потребують обґрунтованого вирішення.

Метою даного дослідження було визначення морфологічних змін епітеліального, сполучнотканинного та мікроциркуляторного компонентів шкіри у хворих на клімактеричну кератодермію.

Матеріали та методи

Морфологічне дослідження стану шкіри проводили у жінок трьох груп. Першу групу (контрольну) склали 7 жінок віком від 21 до 40 років без проявів клімаксу, кератодермії та інших дерматологічних захворювань. До другої групи (групи порівняння) увійшли 11 пацієток віком від 50 до 65 років у клімактеричному періоді без клінічних ознак кератодермії. Третю клінічну групу склали 15 пацієток віком від 50 до 68 років, у яких діагностовано КК з тривалістю захворювання від 4 до 21 року. Дослідження проводили відповідно до моральних і правових вимог згідно з наказом МОЗ України №66 від 13 лютого 2006 р., етичним стандартам та Гельсінській декларації прав пацієнтів. Усі пацієнти перед початком дослідження надавали інформовану згоду на його проведення.

Для гістологічного вивчення структури епідермісу і сполучнотканинної основи шкіри у кожній пацієнтки досліджували біоптати розміром 2×2×4 мм, взяті з ділянок стопи та верхнього зовнішнього квадранту сідниці. У хворих на КК біоптати шкіри стопи отримували з візуально визначених ділянок гіперкератозу. Зразки шкірних біоптатів фіксували у рідині Буена, обробляли у висхідній концентрації етанолу та виготовляли парaplастові блоки за стандартною методикою. Зрізи тканини виготовляли завтовшки 5-7 мкм та фарбували гематоксилином-еозином, за Масоном, За Пачіні, за Ван-Гізеном, за Вейгертом, конго червоним за Матсуура, за Маллорі-Слінченком. Використовували загально прийняті стандарти гістологічних процедур [17, 18].

Проведення кількісного морфологічного дослідження здійснювали з використанням програмного пакету ImageJ 1,47v [19, 20] із застосуванням загальних принципів морфометричного аналізу [21].

Для ультраструктурного аналізу зразки шкіри протягом 2 годин фіксували при +2°C в 2,5%-ному розчині глютарового альдегіду, виготовленому на 0,2М фосфатному буфері (pH 7,4). Матеріал переносили для постфіксації в 1%-ний забуферений (pH 7,4) розчин тетроксиду осмію ("SPI", США) на 1 годину. Зневоднювали зразки за допомогою пропіленоксиду в розчинах зростаючої концентрації. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдіт. Напівтонкі зрізи завтовшки 1 мкм забарвлювали метиленовим синім і основним фуксином. Для електронномікроскопічного дослідження виготовлення ультратонких зрізів прово-

дили на ультрамікромомі УМТП-6М. Зрізи контр-растували за Рейнольдсом при кімнатній темпера-турі протягом 30 хвилин [22]. Дослідження про-водили за допомогою трансмісійного електрон-ного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMІ», Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 3000 до 15000. У цілому, елект-ронномікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою [23].

У кількісному морфологічному дослідженні вивчали відносний об'єм всіх елементів ГМЦР у сосочковому та сітчастому шарах дерми окремо для кожного шару, а також зовнішній діаметр ар-теріол підсосочкової сітки, венул поверхневого та глибокого підсосочкових сплетень, внутрішньо-сосочкових капілярів та основи внутрішньососоч-кових капілярних петель, максимальну і мініма-льну загальну товщину базального, остистого та зернистого шарів епідермісу. Також розрахову-вали чисельну щільність ядер кератиноцитів, мі-тотичні індекси (МІ) кератиноцитів, ендотеліаль-них клітин мікросудин, перицитів, гладких міоци-тів і фібробластів.

Отримані кількісні дані піддавали біостатис-тичній обробці з визначенням вірогідності розхо-дження між вибірками проводили на основі крите-рію t Стюдента. У тому випадку, якщо отримане в дослідженні емпіричне розподілення не відпові-дало нормальному закону, оцінку відмінностей між вибірками проводили за допомогою непара-метричних критеріїв за стандартною технікою [24]. При проведенні статистичної обробки всі ро-зрахунки виконували в оболонці електронної таб-лиці Excel із застосуванням ліцензійної програми STATISTICA (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA).

Результати та їх обговорення

Морфологічне дослідження стану шкіри у жінок без клінічних ознак кератодермії в клімак-теричному періоді виявило типові інволютивні зміни епідермісу. Зокрема, на поверхні згладже-них сосочків спостерігалось нерівномірне стон-шення епідермісу в порівнянні з контрольною групою як у шкірі стопи, так і в сідничній ділянці (рис. 1, 2). Клітини базального, остистого та зер-нистого шарів над верхівками сосочків значно по-ступалися за розмірами кератиноцитам у складі шкіри жінок віком від 21 до 40 років без проявів клімаксу. У групі порівняння остисті кератино-цити нормальної форми склали 5-8 рядів неза-лежно від локалізації досліджуваних ділянок шкіри. Клітини зернистого шару мали типову ро-мбовидну або полігональну форму, поблизу скла-док формуючи потовщення 8-10 рядів. Кількість кератиносом була невеликою. Апоптотичні фі-гури виявлялися без істотних порушень.

Співвідношення клітин по шарах епідермісу з віком залишалось без патологічних ознак, проте мало суттєві локальні особливості. У тонкій шкірі сідничної ділянки жінок контрольної групи і групи порівняння загальна товщина епідермісу

становила від 80 до 135 мкм; у товстій шкірі стопи вона сягала 400-600 мкм переважно за рахунок ро-гового та блискучого шарів кератиноцитів, що від-ображає нормальні гісто-фізіологічні особливо-сті шкіри. В клімактеричному періоді спостеріга-лася обмежена синтетична активність базальних кератиноцитів з незмінними ядрами, роговий шар виявлявся дещо стоншеним, корнеоцити гру-пувалися у фрагменти нерівномірної товщини. Базальна мембрана епідермісу була без патологі-чних змін і мала згладжений контур. Проявів ака-нтозу, паракератозу та кератогіалінозу не спосте-рігалось. Стан дермо-епідермального розмежу-вання відповідав віковій нормі.

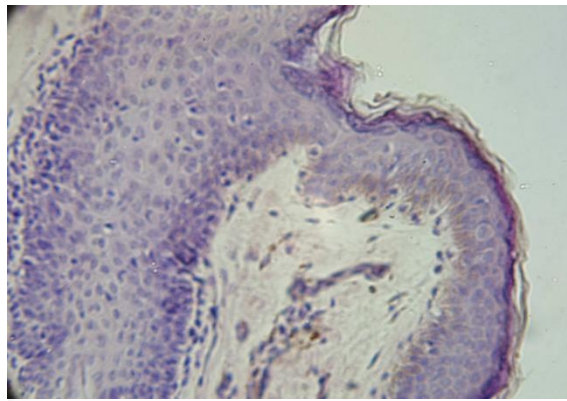


Рис. 1. Гістологічний зріз шкіри сідничної ділянки жі-нки контрольної групи віком 27 років. Забарвлення за Ван-Гізеном, $\times 200$.

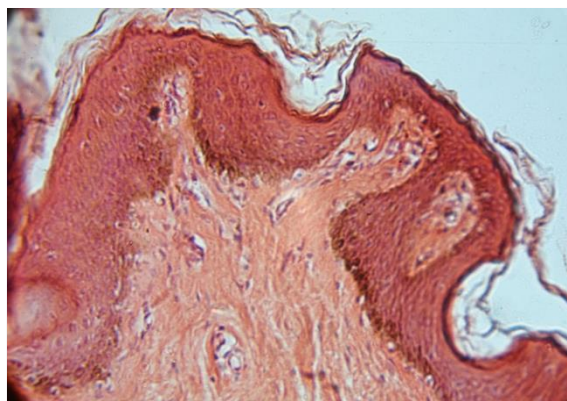


Рис. 2. Гістологічний зріз шкіри стопи жінки групи по-рівняння віком 55 років. Забарвлення конго червоним за Матсуура, $\times 100$.

У хворих на КК патоморфологічні зміни епі-дермісу в ушкоджених ділянках шкіри стопи сут-тєво перебільшували за своєю інтенсивністю ін-волютивні перебудови, що спостерігалися в осіб групи порівняння, а також помітно відрізнялись від змін, що визначалися в шкірі сідничної діля-нки. На тлі дефіциту естрогенів в основній кліні-чній групі виявлялися ознаки виразного акантозу, гіпер- і паракератозу, спонгіозу та екзоцитозу ке-ратиноцитів ушкоджених ділянок стопи (рис. 3). Товщина рогового та блискучого шарів значно та

нерівномірно зростала у порівнянні з групою жінок без КК, в той час як клітини гермінативних шарів епідермісу виглядали як невеликі гетероморфні утворення зі значною кількістю апоптотичних тілець.

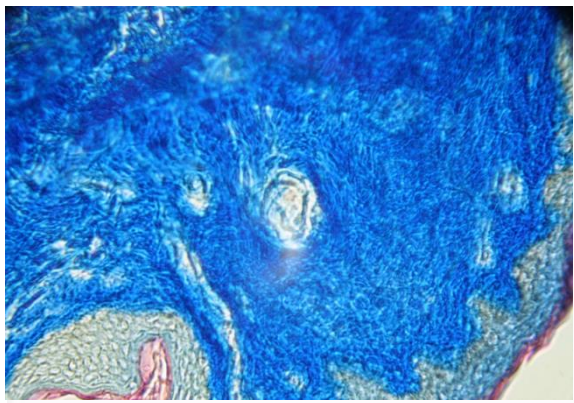


Рис. 3. Гістологічний зріз шкіри стопи жінки основної клінічної групи віком 52 роки. Ділянка тріщини епідермісу. Забарвлення за Пачіні, $\times 200$.

У біоптатах шкіри стопи пацієнок з КК виявлялися групи різних конфігурацій згладженого дермо-епідермального з'єднання, що вказувало на поєднання загальних інволютивних перебудов зі специфічними для КК гіперкератичними змінами. Базальні мембрани епідермісу зазнавали набряку, потовщення, фрагментації. Над верхівками невисоких дермальних сосочків виявлялися ознаки ущільнення рядів корнеоцитів, в окремих ділянках – розшарування і відшарування епідермісу від базальної мембрани з її оголенням. Також у складі епідермісу ушкоджених ділянок шкіри стопи спостерігалися зони трансудації та помірної лейкоцитарної інфільтрації у вигляді дрібних осередків. Зменшені за розмірами епідермоцити базального, остистого і зернистого шарів набували зміненої полігональної форми внаслідок міжклітинного і внутрішньоклітинного набряку і часто містили пічнокормні ядра в оточенні зони перинуклеарної дистрофії цитоплазми.

У шкірі сідничної ділянки жінок віком від 50 до 65 років без клінічних ознак кератодермії структура епідермісу і стан його гермінативної зони, загалом, відповідали ознакам вікової норми, хоча й відрізнялися від гістологічної картини, що спостерігалася у шкірі стопи. У сідничній ділянці хворих основної клінічної групи морфологічна будова епідермісу була такою ж, як й у жінок групи порівняння, що вказувало на відсутність системного ушкодження епітеліального компоненту шкіри на тлі дефіциту естрогенів за умов наявності КК.

За даними морфометричного дослідження, у жінок віком від 50 до 65 років без клінічних ознак кератодермії спостерігалася суттєве зниження МІ кератиноцитів у порівнянні з групою контролю: у шкірі стопи – на 32,0 % ($p < 0,05$), сідничної ділянки – на 30,9 % ($p < 0,05$). При цьому розрізнення

значень проліферативної активності клітин епідермісу між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідниці були відсутні. Аналогічна тенденція була характерною у групі пацієнок з КК. МІ шкіри стопи та сідничної ділянки у даній клінічній групі поступався контрольним значенням на 27,0 % ($p < 0,05$) і на 23,6 % ($p < 0,05$) відповідно, не відрізняючись істотно від значень параметра у групі порівняння та не виявляючи локальних розбіжностей у шкірі стопи та сідниці. Наведені дані свідчать про відсутність гіперпластичних процесів у епідермісі у хворих на КК та віддзеркалюють загальне пригнічення проліферації кератиноцитів з віком.

При вивченні чисельної щільності ядер кератиноцитів у жінок у клімактеричному періоді без клінічних проявів КК досліджуваний параметр значно перевищував показники контрольної групи: у шкірі стопи – на 48,1 % ($p < 0,05$), у сідничній ділянці – на 40,2 % ($p < 0,05$). Значення показника між ділянками шкіри стопи та сідниці не виявлялися. У пацієнок з КК спостерігалися схожі зміни. Чисельна щільність ядер кератиноцитів шкіри на стопі у даній клінічній групі перевищувала контрольні величини на 52,8 % ($p < 0,05$), у сідничній ділянці – на 52,1 % ($p < 0,05$). При цьому варіювання параметра у ділянках стопи та сідниці не відрізнялися статистично значущою мірою від значень показника у групі порівняння. Отже, зміни досліджуваного параметра, що відображає відстань між ядрами кератиноцитів і відповідно, в оборотній залежності, їх розміри, не залежали від наявності гіперкератозу та локалізації патоморфологічних змін.

Максимальна загальна товщина базального, остистого та зернистого шарів епідермісу у жінок віком від 50 до 65 років без КК значно поступалася показникам контрольної групи: у шкірі стопи – на 30,4 % ($p < 0,05$), сідничної ділянки – на 28,6 % ($p < 0,05$). Розрізнення значень показника у досліджуваних ділянках шкіри стопи та сідниці не виявлялися. У групі пацієнок з КК спостерігалися схожі зміни. Максимальна товщина гермінативного шару епідермісу стопи та сідничної ділянки у даній клінічній групі поступалася контрольним значенням на 37,6 % ($p < 0,05$) і на 36,8 % ($p < 0,05$) відповідно, не відрізняючись істотно у ділянках стопи та сідниці, а також від значень параметра у групі порівняння.

При вивченні мінімальної загальної товщини базального, остистого та зернистого шарів епідермісу спостерігався значний градієнт параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної ділянки у всіх трьох групах дослідження. Зокрема, в контрольній групі товщина гермінативного шару епідермісу у шкірі стопи перевищувала відповідний показник шкіри сідниці на 63,9 % ($p < 0,05$), у групі порівняння – на 73,2 % ($p < 0,05$), в основній клінічній групі – на 65,2 % ($p < 0,05$). При цьому значення параметра в групі порівняння поступалися контрольному рівню на

33,9 % ($p < 0,05$) та 37,4 % ($p < 0,05$) в епідермісі стопи та сідниці відповідно. Аналогічні за напрямом зміни відзначалися у хворих на КК: зменшення параметра у шкірі стопи становило 29,8 % ($p < 0,05$), у шкірі сідничної ділянки – 30,4 % ($p < 0,05$).

На напівтонких зрізах, виготовлених з епоксидних блоків, у складі гермінативної зони епідермісу визначалися клітини неепітеліального походження – меланоцити, клітини Лангерганса і клітини Меркеля. Меланоцити локалізувалися між кератиноцитами базального шару у шкірі сідничної ділянки; їх щільність значно варіювала у кожній з трьох досліджуваних груп і не залежала від віку жінок або наявності кератодермічного процесу. В епідермісі шкіри стопи меланоцити не виявлялися. Клітини Лангерганса визначалися на межі між базальним та остистим шарами епідермісу. У жінок контрольної групи їхня частка складала не більше 3% від клітинної популяції та не розрізнялася в товстій шкірі стопи і тонкій шкірі сідничної ділянки (рис. 4).

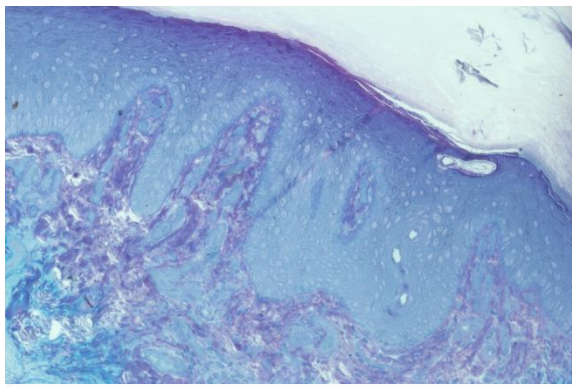


Рис. 4. Напівтонкий зріз дермо-епідермального сполучення шкіри стопи жінки контрольної групи віком 35 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином, $\times 100$.

У жінок віком від 50 до 65 років без клінічних ознак кератодермії кількість клітин Лангерганса помітно збільшувалася в обох досліджуваних локалізаціях шкіри (рис. 5). У третій клінічній групі на тлі КК спостерігалася важлива особливість: у шкірі сідничної ділянки щільність епідермальних моноцитів складала 6-8% клітин гермінативної зони, в той час як у шкірі стопи виявлялися лише поодинокі клітини Лангерганса невеликого розміру з ознаками обмеженої функціональної активності.

Клітини Меркеля візуалізувалися в базальному шарі епідермісу, утворюючи дотикові меніски на межі дермо-епідермального з'єднання (рис. 6). Їх щільність у шкірі стопи жінок контрольної групи значно перевищувала таку в шкірі сідничної ділянки, що характерно для нормального локального градієнта. У жінок групи порівняння даний градієнт зберігався, проте кількість клітин

Меркеля істотно знижувалася, відображаючи вікову інволюцію сенсорного апарату шкіри. В основній клінічній групі на тлі розвитку КК відзначалася майже повна редукція дотикових менісків у шкірі стопи, в той час як у сідничній ділянці вони зберігалися на рівні вікової норми.

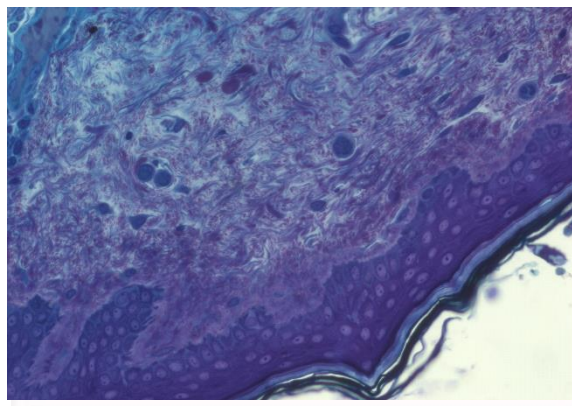


Рис. 5. Напівтонкий зріз дермо-епідермального сполучення шкіри стопи жінки групи порівняння віком 58 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином, $\times 200$.

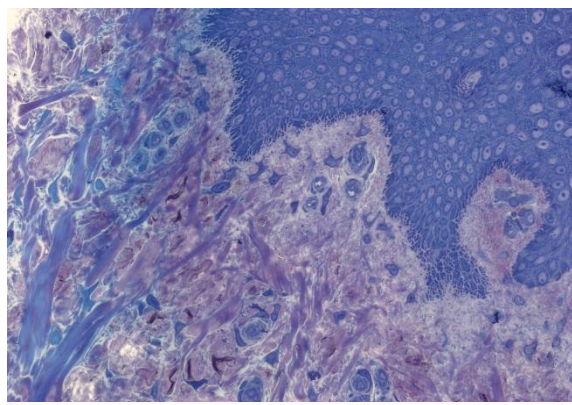


Рис. 6. Напівтонкий зріз дермо-епідермального сполучення шкіри стопи жінки основної клінічної групи віком 56 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином, $\times 200$.

При використанні трансмісійної електронної мікроскопії встановлено, що на тлі клімактеричних змін у жінок без КК у цитоплазмі базальних кератиноцитів відбувалася деструкція мітохондріальних крист, причому ступінь кристолізу в шкірі стопи помітно перевищував зміни, що спостерігалися в сідничній ділянці. З віком зростали ознаки порушення міжклітинних контактних структур остистого і зернистого шарів епідермісу, відзначалося різке зростання рівня вакуолізації клітин гермінативної зони у порівнянні з морфологічною картиною контрольної групи. У жінок групи порівняння поряд з ушкодженням мітохондрій спостерігалися численні порушення тонофібрил та інших органел кератиноцитів в обох досліджуваних локалізаціях.

У хворих на КК ультраструктурні зміни епідермісу сідничної ділянки не відрізнялися суттєво

від загальних інволютивних перетворень, які спостерігалися у жінок групи порівняння. Навроти, під час електронно-мікроскопічного дослідження шкіри стопи були зазначені зміни базальної мембрани у вигляді ділянок нерівномірної товщини й набухання. У клітинах базального і шипуватого шарів спостерігалися ознаки гідропічної дистрофії: помірне розрідження нуклеоплазми, перинуклеарний набряк, численні дрібні вакуолі у цитоплазмі, набухання гранулярної цитоплазматичної сітки та мітохондрій. У цитоплазмі кератиноцитів шипуватого та зернистого шарів з'являлася також значна кількість ліпідних включень і поодиноких утворень, що нагадували мієлінові фігури. У роговому шарі ліпідні включення зберігалися. Іноді визначалися залишки ядер і кератогалінових гранул. Сам кератин мав неоднорідну структуру, відстані між лусочками були розширені і заповнені аморфним електроннощільним матеріалом.

Дослідження сполучнотканинної основи шкіри щодо відносного об'єму судин ГМЦР у складі сосочкового шару дерми виявило вагомий відмінності параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної ділянки у жінок контрольної групи. У дермі стопи практично здорових осіб величина параметра перевищувала відповідний показник шкіри сідниці на 40,3 % ($p < 0,05$). Значення параметра в групі порівняння не відрізнялися суттєво за локалізацією, проте значно поступалися контрольним величинам: у шкірі стопи – на 31,9 % ($p < 0,05$), у сідничній ділянці – на 20,5 % ($p < 0,05$), що вказує на певне зменшення гемомікроциркуляторних структур у складі сосочків дерми з віком. Більш складними виявилися зміни відносного об'єму судин ГМЦР у хворих на КК. Зокрема, шкіра сідничної ділянки містила мікросудини у такому ж об'ємі, що й у жінок групи порівняння, проте поступалася контрольному значенню на 19,0 % ($p < 0,05$). В ушкодженій шкірі стопи на тлі КК відносний об'єм мікросудин не відрізнявся суттєво від контрольного значення, але значно перевищував відповідний показник групи жінок без ознак КК (на 32,3 %; $p < 0,05$). Також у хворих на КК спостерігалася істотна різниця параметра між шкірою сідничної ділянки та стопи (56,2 %; $p < 0,05$). На наш погляд, переважання відносного об'єму ГМЦР у шкірі сосочків стопи пов'язано не з розвитком компенсаторних змін мікроциркуляції, а з явищами набряку стінки мікросудин.

У складі сітчастого шару дерми відносний об'єм судин ГМЦР у групі порівняння значно перевищував контрольні значення незалежно від локалізації: у шкірі стопи – на 52,8 % ($p < 0,05$), у шкірі сідничної ділянки – на 50,3 % ($p < 0,05$). При цьому в групі контролю величини показника не розрізнялися в досліджених локалізаціях. Аналогічно відрізнення по локалізаціях були відсутні в групі жінок без КК. Навпроти, у пацієток з КК патоморфологічні зміни суттєво залежали від локалізації шкіри. Відносний об'єм судин ГМЦР у

шкірі стопи на 75,8 % ($p < 0,05$) перевищував відповідне значення у шкірі сідничної ділянки. Крім того, вміст мікросудин сітчастого шару дерми стопи на тлі КК у 2,6 разів перевищував контрольне значення та був на 72,1 % ($p < 0,05$) вищим за значення показника у групі порівняння. При цьому зміни параметра у шкірі сідничної ділянки не відрізнялися від таких у жінок без КК.

Морфометрія зовнішнього діаметру артеріол підсосочкової сітки дерми не виявила вагомих відмінностей параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної ділянки у жінок контрольної групи, а також у групі порівняння, проте віковий фактор обумовлював значне зростання параметра. Зокрема, у жінок з клімаксом відзначалося збільшення діаметра артеріол як у складі дерми стопи (на 39,4 %; $p < 0,05$), так і в шкірі сідничної ділянки (на 44,2 %; $p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою. У групі хворих на КК параметр шкіри стопи не відрізнявся у статистично вагомому ступені від контрольної величини, проте значно поступався показнику групи порівняння – на 25,6 % ($p < 0,05$). При цьому зовнішній діаметр артеріол підсосочкової сітки у сідничній локалізації на 41,1 % ($p < 0,05$) перевищував величину, що визначалася у шкірі стопи хворих даного контингенту.

Дослідження зовнішнього діаметру венул підсосочкових сплеть показало схожі зміни. У нашому дослідженні не було виявлено різниці між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної ділянки у жінок контрольної групи, а також у групі жінок з клімаксом без клінічних проявів гіперкератозу, проте віковий фактор обумовлював значну редукцію параметра. У жінок з клімаксом відзначалося зменшення зовнішнього діаметра венул у складі дерми стопи (на 23,7 %; $p < 0,05$) та в шкірі сідничної ділянки (на 25,1 %; $p < 0,05$) у порівнянні з контрольним рівнем. У групі хворих на КК параметр шкіри стопи не відрізнявся у статистично вагомому ступені від контрольної величини, проте значно перевищував відповідні показники групи порівняння – на 31,9 % ($p < 0,05$). При цьому зовнішній діаметр венул підсосочкових сплеть у сідничній локалізації на 23,9 % ($p < 0,05$) поступався величині, що визначалася у шкірі стопи хворих основної клінічної групи.

Зовнішній діаметр внутрішньососочкових гемокapілярів у групі порівняння значно перевищував контрольні значення незалежно від локалізації: у шкірі стопи – на 46,3 % ($p < 0,05$), у шкірі сідничної ділянки – на 39,6 % ($p < 0,05$). При цьому в групі контролю величини показника не розрізнялися в досліджених локалізаціях. Аналогічно відрізнення по локалізаціях були відсутні в групі жінок без КК. Навпроти, у пацієток з КК патоморфологічні зміни суттєво залежали від локалізації шкіри. Зовнішній діаметр внутрішньососочкових гемокapілярів у шкірі стопи на 38,1 % ($p < 0,05$) перевищував відповідне значення у шкірі

сідничної ділянки. Крім того, досліджуваний параметр сосочків дерми стопи на тлі КК майже вдвічі перевищував контрольне значення та був на 33,1 % ($p < 0,05$) вищим за значення показника у групі порівняння. При цьому зміни параметра у шкірі сідничної ділянки не відрізнялися від таких у жінок без клінічних проявів гіперкератозу.

Зовнішній діаметр гемокапілярів в основі капілярних петель у групі порівняння значно поступався контрольним значенням незалежно від локалізації: у шкірі стопи – на 20,6 % ($p < 0,05$), у шкірі сідничної ділянки – на 26,8 % ($p < 0,05$). При цьому в групі контролю величини показника не розрізнялися в досліджених локалізаціях. Відрізнення по локалізаціях не спостерігалися ні в контрольній групі, ні в групі жінок без КК. В основній клінічній групі на тлі КК патоморфологічні зміни суттєво залежали від локалізації шкіри. Відносний об'єм судин ГМЦР у шкірі стопи на 20,9 % ($p < 0,05$) поступався відповідному значенню у шкірі сідничної ділянки. Крім того, вміст мікросудин сітчастого шару дерми стопи на тлі КК на 47,1 % ($p < 0,05$) поступався контрольному значенню та був на 33,3 % ($p < 0,05$) нижчим за значення показника у групі порівняння. Зміни параметра у шкірі сідничної ділянки не відрізнялися від таких у жінок групи порівняння.

Дослідження МІ ендотеліальних клітин мікросудин ГМЦР дерми виявило вагомий відмінності параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної ділянки у жінок контрольної групи та групи порівняння. У контрольній групі проліферативна активність ендотеліоцитів у дермі стопи перевищувала відповідний показник шкіри сідниці на 64,0 % ($p < 0,05$), у групі порівняння – на 60,0 % ($p < 0,05$). Значення параметра в групі порівняння не відрізнялися суттєво від контрольного рівня незалежно від локалізації. Також не виявлялося статистично вагомих відмінностей проліферативної активності ендотеліальних клітин шкіри сідничної ділянки між трьома досліджуваними групами жінок. У складі ушкодженої шкіри стопи хворих на КК величина МІ ендотеліоцитів на 69,0 % ($p < 0,05$) поступалася контрольному рівню та на 65,5 % ($p < 0,05$) – значенню групи порівняння.

При вивченні МІ перицитів у складі мікросудин ГМЦР дерми спостерігався значний градієнт параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної ділянки у всіх трьох групах дослідження. Зокрема, в контрольній групі проліферативна активність перицитів у шкірі стопи перевищувала відповідний показник шкіри сідниці на 55,6 % ($p < 0,05$), у групі порівняння – на 72,1 % ($p < 0,05$), в основній клінічній групі – на 209,1 % ($p < 0,05$). При цьому значення параметра в групі порівняння не відрізнялися суттєво від контрольного рівня. Також не виявлялося статистично вагомих відмінностей проліферативної активності перицитів шкіри сідничної ділянки між трьома досліджуваними групами жінок. Навпроти, у шкірі

стопи хворих на КК величина МІ перицитів на 81,2 % ($p < 0,05$) перевищувала контрольний рівень та на 93,3 % ($p < 0,05$) переважала над величиною групи порівняння.

За даними морфометрії, у жінок віком від 50 до 65 років без клінічних ознак кератодермії спостерігалася суттєве зниження МІ гладких міоцитів мікросудин ГМЦР у порівнянні з групою контролю: у шкірі стопи – на 35,6 % ($p < 0,05$), сідничної ділянки – на 38,9 % ($p < 0,05$). При цьому розрізнення значень проліферативної активності міоцитів між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідниці були відсутні. Аналогічна тенденція була характерною у групі пацієток з КК. МІ гладких міоцитів стінки мікросудин шкіри стопи та сідничної ділянки у даній клінічній групі поступався контрольним значенням на 44,7 % ($p < 0,05$) і на 43,7 % ($p < 0,05$) відповідно, не відрізняючись істотно від значень параметра у групі порівняння та не виявляючи локальних розбіжностей у шкірі стопи та сідниці. Означені зміни вказують на певні обмеження компенсаторних перебудов стінки ГМЦР дерми, що мають системний інволютивний характер та не залежать від локалізації досліджуваних ділянок шкіри або наявності кератодермії.

За даними гістологічного та ультраструктурного дослідження, у жінок у клімактеричному періоді без ознак кератодермії дерма сідничної ділянки містила переважно фіброцити з обмеженою функціональною активністю, в той час як у шкірі стопи спостерігалися активні фібробласти, хоча і з меншою чисельною щільністю. Ці дані суттєво відрізнялися від тих, що спостерігалися в контрольній групі (рис. 7, 8).

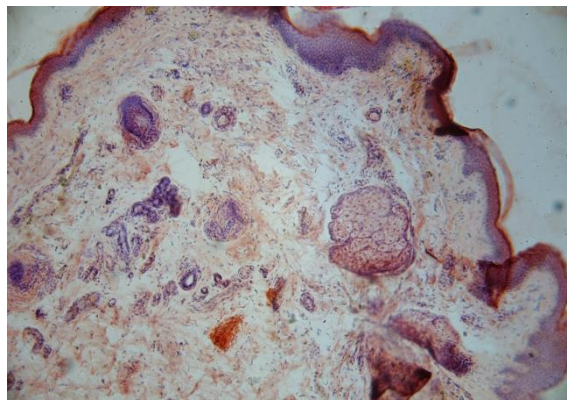


Рис. 7. Стан дерми шкіри сідничної ділянки жінки контрольної групи віком 35 років. Гістологічний зріз. Забарвлення за Ван-Гізеном, $\times 100$.

При цьому встановлене зменшення зовнішнього діаметра венул, на наш погляд, було наслідком двох загальнотканинних інволютивних змін шкіри – стоншення обох шарів дерми і зовнішнього стискання безм'язових мікросудин ущільненим фібрилярним каркасом сполучнотканинного мікрооточення. Наведені інволютивні зміни,

що обумовлені розростанням колагенового матриксу навколо основи капілярних петель, супроводжувались перикапілярним набряком, ознаками стазу і сладжування еритроцитів, а також помірною навколосудинною лімфоцитарною інфільтрацією (рис. 9).

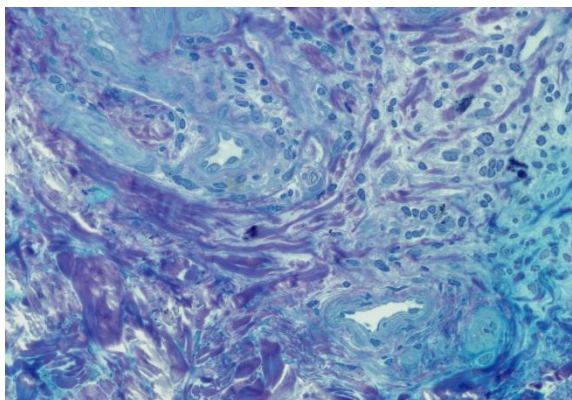


Рис. 8. Напівтонкий зріз дерми стопи жінки контрольної групи віком 31 рік. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином, $\times 400$.



Рис. 9. Стан дерми шкіри стопи жінки групи порівняння віком 59 років. Гістологічний зріз. Забарвлення конго червоним за Матсуура, $\times 200$.

Співвідношення між гетерохроматином і еухроматином у складі ядер фібробластів, яке є одним з критеріїв транскрипційної діяльності клітин, виявляло тенденцію до зростання у жінок групи порівняння як у шкірі стопи, так і в сідничній ділянці. Заслужує на увагу той факт, що щільність колагенових волокон залишалася без істотних змін (рис. 10).

Враховуючи дані щодо зменшення щільності фібробластів та обмеження їх синтетичної активності, можна заключити, що на тлі дефіциту естрогенів відбувалося накопичення стабільного, але інертного колагену, що супроводжувалося значним пригніченням його оновлення. Зазначені ультраструктурні особливості фібрилярного компонента були характерними для обох досліджуваних локалізацій. Вікові особливості еластичної сітки дерми виявлялися в редукції фібрил, що в групі порівняння мала системний характер.

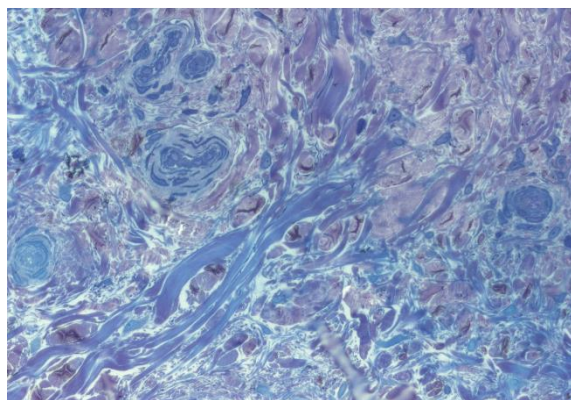


Рис. 10. Напівтонкий зріз дерми шкіри стопи жінки групи порівняння віком 57 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином, $\times 400$.

У жінок основної клінічної групи (хворі на КК віком від 50 до 68 років) стан сполучнотканинного компонента шкіри сідничної ділянки не відрізнявся істотно від тих інволютивних змін, що спостерігалися у відповідних за віком жінок групи порівняння (рис. 11, 12).

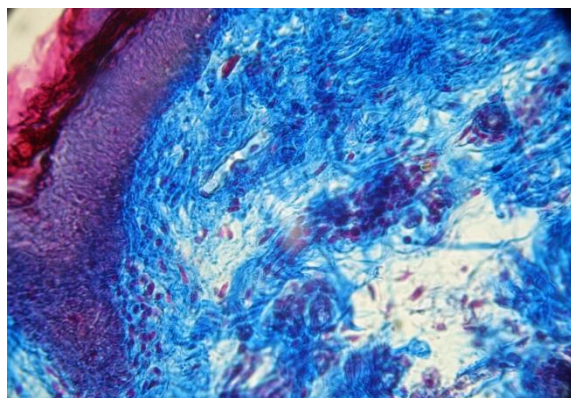


Рис. 11. Стан дерми та дермо-епідермального сполучення в шкірі стопи жінки основної клінічної групи віком 52 роки. Гістологічний зріз. Забарвлення резорцин-фуксин-гемалауном, $\times 400$.

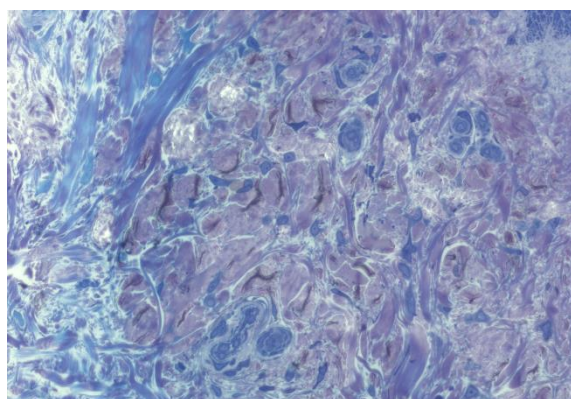


Рис. 12. Напівтонкий зріз дерми шкіри стопи жінки основної клінічної групи віком 59 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином, $\times 400$.

У складі дерми стопи на тлі КК до інволютивних перетворень долучалися суттєві патоморфологічні зміни, специфічні для кератодермічного процесу. Зокрема, поряд із збільшенням зовнішнього діаметра артеріол, венул і гемокапілярів обох шарів дерми відбувалося звуження їх внутрішнього просвіту за рахунок різкого набряку стінки мікросудин. Відносно групи порівняння більш виразними ставали прояви перикапілярного набряку, стази і сладжування еритроцитів у всіх елементах ГМЦР. У складі периваскулярних інфільтратів виявлялася велика кількість лімфоцитів, гістіоцитів, тканинних базофілів у стані дегрануляції.

Запальна інтерстиційна інфільтрація охоплювала переважну площу сосочків і розповсюджувалася на сітчастий шар дерми. На відміну від групи порівняння, відбувалося різке зростання ознак проліферації фібробластів та їх функціональної активності. В ядрах фібробластів значно зростала частка деконденсованого хроматину. На наш погляд, це можна пояснити відповіддю клітин на поглиблення гіпоксичного стану шкіри стопи у хворих даного контингенту за умов гіперкератозу. При цьому ультраструктура колагенових волокон та їх комплексів зазнавала істотних ушкоджень за рахунок розпушення, набряку та потовщення, втрати нормальної поперечної посмогваності. Еластинові волокна виглядали як короткі поліморфні фрагменти, що вказувало на значну деструкцію еластичної сітки обох шарів дерми, що пов'язано з метаболічними особливостями еластину на тлі різкого обмеження кровопостачання та змін кисневого статусу тканин шкіри

стопи у хворих на КК.

Підсумок

Проведений морфологічний аналіз за допомогою сучасних методів дослідження дозволив визначити низку системних і локальних структурних змін шкіри, які характеризують перебування епітеліальних і позаепітеліальних клітин епідермісу, а також мікросудинного і сполучнотканинного компонентів дерми у хворих на КК. Доведено, що за умов дефіциту естрогенів гіперкератичний процес у пацієнтів даного контингенту не пов'язаний з проліферативною активністю кератиноцитів, а залежить від локальних змін морфо-функціонального стану епідермальних клітин моноцитарного походження (клітин Лангерганса), фібробластів сосочкового шару дерми та їх реакцією на ушкодження мікроциркуляції.

Перспективи подальших досліджень

Наступним етапом вивчення морфологічних особливостей шкіри у хворих на клімактеричну кератодермію буде доцільним проведення імуногістохімічного визначення патогномонічних і прогностичних маркерів.

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

Роботу проведено в рамках науково-дослідної теми «Гістогенез компонентів серцево-судинної системи людини та лабораторних тварин в нормі та за умов експерименту» (номер державної реєстрації 0118U004730).

Літературні джерела References

1. Pierard-Franchimont C. Climacteric skin ageing of the face – a prospective longitudinal comparative trial on the effect of oral hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1999;32:87-93.
2. Has C, Technau-Hafsi K. Palmoplantar keratodermas, clinical and genetic aspects. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;149(2):3-142.
3. Lovgren ML, McAleer MA, Irvine AD, Wilson NJ, Tavadia S, Schwartz ME, Cole C, Sandilands A, Smith F, Zamiri M. Mutations in desmoglein1 cause diverse inherited palmoplantar keratoderma phenotypes: implications for genetic screening. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1345-50.
4. Enta T. Keratoderma climactericum. *Can. Fam. Physician*. 1996;42:629-31.
5. Itin PH, Fistarol SK. Palmoplantar keratodermas. *Clin Dermatol*. 2005;23(1):15-22.
6. Bergman R, Hershkovitz D, Fuchs D, Indelman M, Gadot Y, Sprecher E. Disadhesion of epidermal keratinocytes: a histologic clue to palmoplantar keratodermas caused by DSG1 mutations. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):107-13.
7. Deschamps P, Leroy D, Pedailles S, Mandard JC. Keratoderma climactericum (Haxthausen's disease): clinical signs, laboratory findings and etretinate treatment in 10 patients. *Dermatologica*. 1986;172(5):258-62.
8. Raone B, Raboni R, Patrizi A. Alitretinoin: a new treatment option for hereditary punctate palmoplantar keratoderma (Brauer-Buschke-Fischer syndrome). *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):48-9.
9. Kubo A, Oura Y, Hirano T, Aoyama Y, Sato S, Nakamura K. Collapse of the keratin filament network through the expression of mutant keratin 6c observed in a case of focal plantar keratoderma. *J Dermatol*. 2013;40(7):553-7.
10. Buka GYu, Dasyuk TYe, Dasyuk IJ, Tverdokhlib IV. [Quantitative morphological assessment of the temporal region skin in different age categories of women with additional internal pathology]. *Morphologia*. 2024;18(4):22-31. Ukrainian.
11. Tverdokhlib IV, Makarchuk OI. [Morphological characteristics of temporal area skin in patients with an additional pathology on age aspect].

- Morphologia. 2015;9(3):83-8. Ukrainian.
12. Makarchuk OI, Silkina YuV, Tverdokhlib IV. [Morphological analysis of temporal area skin in patients with an additional pathology on age aspect]. *Morphologia*. 2020;14(4):35-41. Ukrainian.
13. Sakiyama T, Kubo A. Hereditary palmoplantar keratoderma "clinical and genetic differential diagnosis". *J Dermatol*. 2016;43(3):264-74.
14. Guerra L, Castori M, Didona B, Castiglia D, Zambruno G. Hereditary palmoplantar keratodermas. Part I. Non-syndromic palmoplantar keratodermas: classification, clinical and genetic features. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018;32(5):704-19.
15. Irisawa R, Yamazaki M, Yamamoto T, Tsuboi R. A case of porokeratosis plantaris palmaris et disseminata and literature review. *Dermatol Online J*. 2012;18(8):5-15.
16. Akbar A, Prince C, Payne C, Fasham J, Ahmad W, Baple EL, Crosby AH, Harlalka GV, Gul A. Novel nonsense variants in SLURP1 and DSG1 cause palmoplantar keratoderma in Pakistani families. *Med Genet*. 2019;20(1):145-52.
17. Mulish M, Welsh U. (Eds.). *Romeis Mikroskopische technic*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2010. 551 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-8274-2254-5>
18. Suvarna SK, Layton C, Bancroft GD. (Eds.). *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*, 8th Edition. Elsevier; 2019. 558 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6>
19. Collins TJ. ImageJ for microscopy. *Bio-Techniques*. 2007;43:25-30.
20. Poslavska OV. [Determination of linear dimensions and square surfaces areas of morphological objects on micrographs using ImageJ software]. *Morphologia*. 2016;10(3):377-81. Ukrainian.
21. Méndez-Vilas A, Rigoglio NN, Mendes Silva MV. *Current microscopy contributions to advances in science and technology*. Badajoz : Formatex, 2012. 1523 p.
22. Hayat MA. *Principles and techniques of electron microscopy: Biological applications* [4th ed.]. Cambridge : Cambridge University Press; 2000. 543 p.
23. Kuo J. *Electron microscopy: methods and protocols*. Totowa, New Jersey : Humana Press Inc; 2007. 608 p.
24. Hruzieva TS, Lekhan VM, Ohniev VA, Haliienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. [Biostatistics]. Vinnytsia : New Book; 2020. 384 p. Ukrainian.

Синах О.К. Порівняльна морфологічна характеристика стану шкіри хворих на клімактеричну кератодермію.

Актуальність. Сучасні відомості про структурні перетворення епідермісу і дерми свідчать про суттєві зміни у складі шкіри хворих на клімактеричну кератодермію, проте проблемні питання патоморфогенезу ушкоджень епітеліального, мікросудинного і сполучнотканинного компонентів шкіри залишаються й досі не розкритими й потребують обґрунтованого вирішення. **Метою** даного дослідження було визначення морфологічних змін епітеліального, сполучнотканинного та мікроциркуляторного компонентів шкіри у хворих на клімактеричну кератодермію. **Методи.** За допомогою світлооптичної та трансмісійної електронної мікроскопії проведено дослідження стану шкіри стопи і сідничної ділянки у жінок трьох груп. Першу групу (контрольну) склали жінки віком від 21 до 40 років без проявів клімаксу, кератодермій та інших дерматологічних захворювань. До другої групи (групи порівняння) увійшли пацієнтки віком від 50 до 65 років у клімактеричному періоді без клінічних ознак кератодермії. Третю клінічну групу склали пацієнтки віком від 50 до 68 років, у яких діагностовано клімактеричну кератодермію з тривалістю захворювання від 4 до 21 року. **Результати та підсумок.** Проведений морфологічний аналіз за допомогою сучасних методів дослідження дозволив визначити низку системних і локальних структурних змін шкіри, які характеризують перебудови епітеліальних і позаепітеліальних клітин епідермісу, а також мікросудинного і сполучнотканинного компонентів дерми у хворих на клімактеричну кератодермію. Доведено, що за умов дефіциту естрогенів гіперкератичний процес у пацієнтів даного контингенту не пов'язаний з проліферативною активністю кератиноцитів, а залежить від локальних змін морфо-функціонального стану епідермальних клітин моноцитарного походження (клітин Лангерганса), фібробластів сосочкового шару дерми та їх реакцією на ушкодження мікроциркуляції.

Ключові слова: клімактерична кератодермія, шкіра, морфологія, епідерміс, дерма, мікроциркуляція, морфометрія.

Л.П. Шаравара ¹
Р.О. Щербина ¹
С.І. Тертишний ¹
Н.М. Дмитруха ²
І.М. Андрусихина ²

¹ Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

² ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва» НАМН України
Запоріжжя, Київ, Україна






Надійшла: 12.01.2025

Прийнята: 28.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.67-74>

УДК: 613.632/.633:[616.1/.2+616.831]-091.8-092.9

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ЛЕГЕНЯХ, МІОКАРДІ ТА ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ЗА УМОВИ ВПЛИВУ ЗВАЖЕНИХ ЧАСТИНОК УЛЬТРАДИСПЕРСНОГО ДІАПАЗОНУ ПРОМИСЛОВОГО АЕРОЗОЛЮ

Sharavara L.P.  ✉, Shcherbyna R.O. , Tertyshnyi S.I. , Dmytrukha N.M. , Andrusyshyna I.M. 

Pathomorphological changes in the lungs, myocardium and brain of experimental animals under the conditions of the influence of suspended particles of the ultrafine range of industrial aerosol.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia; State Institution «Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

ABSTRACT. **Aim.** To evaluate pathomorphological changes in the lungs, myocardium and brain of experimental animals under the conditions of exposure to suspended particles (SP) of the ultrafine range of industrial aerosol. **Methods.** Sampling of industrial aerosol SP was carried out at the welder's workplace using a TYPHOON R-20-2 sampler using a Zaitsev absorber containing deionized water. To separate SP (≤ 100 nm), the obtained colloidal solution was filtered through a syringe with an attached filter holder with a membrane disk filter with a pore size of 100 nm. Their chemical composition was determined by the method of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma. The study used a model of subchronic intoxication on Wistar rats to determine the negative effect of SP. The experimental animals had been injected with ultradispersed SP in a colloidal solution intraperitoneally for 6 weeks 5 times a week at the rate of 1 ml per 100 g. body weight of the animal. Quantitative indicators of individual structural elements of internal organs were carried out using the morphometry program Videotest - Morphology 5.2.0.158.axis using an Axio Scope A1 "Carl Zeiss" microscope (Germany) with a Jenoptik Progres gryphax® camera of the SUBRA series (Germany). **Results.** It was established that the composition of ultradispersed suspended particles SP included iron, copper, nickel, molybdenum, tungsten, silicon, titanium and vanadium in various concentrations. After 6 weeks from the beginning of exposure, morphological changes in internal organs (lungs, heart, brain) did not differ from control observations. After 12 weeks from the beginning of the experiment, pathological changes were observed in all the studied organs, among which the greatest changes were observed in lung tissue. **Conclusion.** It was established that suspended particles of the ultrafine range, which are formed during metal welding, lead to the development of dystrophic, dyscirculatory, inflammatory, sclerotic changes in the structure of internal organs (lungs, heart, brain). The most pronounced changes in the structure of all organs were detected on the 12th week of the experiment. **Key words:** suspended particles of the ultrafine range, working zone, pathomorphological changes, welder.

Sharavara LP, Shcherbyna RO, Tertyshnyi SI, Dmytrukha NM, Andrusyshyna IM. [Pathomorphological changes in the lungs, myocardium and brain of experimental animals under the conditions of the influence of suspended particles of the ultrafine range of industrial aerosol]. Morphologia. 2025;19(1):67-74. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.67-74>

 Sharavara L.P. 0000-0001-9102-3686;  Shcherbyna R.O. 0000-0002-9742-0284;

 Tertyshnyi S.I. 0000-0003-3856-4234;  Dmytrukha N.M. 0000-0001-9161-3889;

 Andrusyshyna I.M. 0000-0001-5827-3384

✉ saravaralarisa@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

В останні роки в світі велика увага приділяється зваженим частинкам (ЗЧ) пилу у складі атмосферного повітря. Проведені дослідження свідчать, що вони мають вплив на бронхо-легеневу та

серцево-судинну системи, оскільки здатні проникати в нижні дихальні шляхи, бронхи та альвеоли легень, подразнювати слизові оболонки дихальних шляхів, що в подальшому може викликати рак легень [1-3].

У літературі є дані щодо вмісту металевих ультрадисперсних частинок у складі промислового аерозолі на металургійних, гірничо-видобувних, будівельних підприємствах [4, 5]. Отримані нами результати дослідження повітря робочої зони працівників підприємств металургійної та машинобудівної галузі підтверджують наявність ЗЧ ультрадисперсного діапазону (≤ 100 нм) у різних кількісних концентраціях, які утворюються при технологічних процесах плавлення та зварювання металів [6, 7]. Недостатнє розуміння взаємодії ЗЧ ультрадисперсного діапазону промислового аерозолі з біологічними системами потребує вдосконалення методів контролю та оцінки ризику їх впливу на стан здоров'я для прийняття комплексних профілактичних заходів [8, 9].

Питанням дослідження негативного впливу ЗЧ фракцією 2,5 мкм ($PM_{2.5}$), 10 мкм (PM_{10}) та ультрадисперсного діапазону (≤ 100 нм) займається велика кількість вчених. Отримані дані підтверджують можливість негативного впливу ультрадисперсних ЗЧ, а саме здатні викликати запальні реакції та окислювальний стрес в організмі людини, що може призводити до розвитку різних хвороб [10], в першу чергу захворювань серцево-судинної системи та органів дихання [1-3], інсультів, інфарктів та передчасної смерті [11].

Численні наукові дослідження впливу на тварин проводяться саме для штучно синтезованих наночастинок, які використовуються у різних галузях промисловості. Кількість досліджень ЗЧ ультрадисперсного діапазону, що утворюються при різних технологічних процесах на виробництвах, незначна. Саме випадково утворенні ЗЧ у повітрі робочої зони працівників можуть мати як комбінований хімічний склад, так і різні за розміром та формою ЗЧ. Ці властивості будуть залежати від особливостей технологічної операції на виробництві і відповідно мати різний негативний вплив на працюючих. Тому питання вивчення особливостей негативної дії ЗЧ ультрадисперсного діапазону різного хімічного складу на організм працюючих при технологічних процесах плавлення та зварювання металів, які є джерелами їх утворення, залишається актуальним.

Мета

Провести оцінку патоморфологічних змін у легенях, міокарді та головному мозку експериментальних тварин за умов впливу зважених частинок (ЗЧ) ультрадисперсного діапазону промислового аерозолі.

Матеріали та методи

Відбір ЗЧ промислового аерозолі проводили на робочому місці зварювальника у плавильному цеху машинобудівного підприємства за допомогою пробовідбірника ТАЙФУН Р-20-2 з використанням поглинача Зайцева, що містив деіонізовану воду в об'ємі 10 мл. Відбір проб повітря на робочих місцях для експерименту проводили безпосередньо в області дихання працівників на

початку кожного тижня (6 проб). Для відокремлення ЗЧ ультрадисперсного діапазону (≤ 100 нм) отриманий колоїдний розчин фільтрували через шприц з мембранним дисковим фільтром «Domnick Hunter» (Англія) діаметром 25 мм і розміром пор 100 нм. Методом оптико-емесійної спектрометрії з індуктивнозв'язаною плазмою (ОЕС-ІЗП) за допомогою приладу «Optima 2100 DV» («PerkinElmer», США) було визначено їх хімічний склад [12]. Результати хімічного складу аналізувалися за допомогою програмного забезпечення приладу ОЕС-ІЗП WinLab32 в операційній системі Windows XP prof.

Експеримент з моделювання хронічної інтоксикації ЗЧ ультрадисперсного діапазону проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 220-335 гр, які були поділені на 2 групи (експериментальна та контрольна по 6 тварин в кожній). Щури отримані з розплідника Інституту фармакології і токсикології НАМН України. Тварин утримували в умовах віварію на стандартному раціоні із вільним доступом до питної водогінної води в режимі природного освітлення «день і ніч» При роботі з лабораторними тваринами користувалися положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних або інших наукових цілях (Страсбург, 18.03.1986) [13].

Колоїдний розчин ЗЧ ультрадисперсного діапазону (≤ 100 нм) вводили щурам експериментальної групи у розрахунку 1 мл на 100 гр. маси тіла тварини (кількісна концентрація 182460 частинок/ cm^3) внутрішньоочеревинно щоденно протягом 5 днів на тиждень (моделювання робочого тижня). Контрольній групі вводили 1 мл чистої деіонізованої води на 100 гр маси тіла тварин.

Оцінку морфологічних змін структури легень та міокарду проводили через 6 тижнів від початку експозиції та через 6 тижнів після її припинення (12 тижнів від початку експерименту). Для гістологічного дослідження внутрішні органи тварин після виведення їх з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом (5 мг/1 мл фіз. розчину), фіксували 10% розчином нейтрального формаліну протягом 24-48 годин, зневоднювали і заливали в парафін. На прецизійному ротаційному мікромомі НМ 3600 (фірми «MICROM Laborgerte GmbH», Німеччина) виготовляли серійні зрізи товщиною 5 мкм з подальшим фарбуванням гематоксиліном і еозіном. Основні етапи виготовлення гістологічних препаратів викладені у відповідному керівництві [14]. Кількісні показники окремих структурних елементів внутрішніх органів проводилися за допомогою програми морфометрії Відеотест - Морфологія 5.2.0.158.ось із використанням мікроскопу Axio Scope A1 «Carl Zeiss» (Німеччина) з камерою Jenoptik Progres gryphax® сериї SUBRA (Німеччина).

Статичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., ліцензія №

JPZ804I382130ARCN10-J). Статистичний аналіз кількісних показників виконано з обчисленням медіани (Me), нижнього та верхнього квартилей (Q₁;Q₃). Статистично значущими вважалися відмінності між порівнювальними значеннями на рівні 95 % (p≤0,05).

Результати та їх обговорення

Хімічний склад ЗЧ ультрадисперсного діапа-

зону відібраного на робочому місці зварювальника представлений у таблиці 1. Встановлено, що в повітрі робочої зони працівників були присутні частинки що містили залізо, мідь, нікель, молібден, вольфрам, кремній, титан та ванадій. Такий склад хімічних елементів пояснюється особливістю технологічного процесу зварювання різних сплавів з використанням різних видів електродів.

Таблиця 1
Хімічний склад ЗЧ ультрадисперсного діапазону у повітрі робочої зони зварювальника, мг/м³

| Хім. елемент | Проба 1 | | Проба 2 | | Проба 3 | | Проба 4 | | Проба 5 | | Проба 6 | |
|--------------|---------|---------------------|---------|--------------------|---------|-------------------|---------|--------------------|---------|--------------------|------------|--------------------|
| | СК | Min Max | СК | Min Max | СК | Min Max | СК | Min Max | СК | Min Max | СК | Min Max |
| Fe | 0,016 | 0,0157 0,0163 | 0,018 | 0,0176 0,0184 | 0,034 | 0,033 0,0347 | 0,02 | 0,019 0,021 | 0,018 | 0,0177 0,0184 | 0,016 | 0,0157 0,0164 |
| Cu | < | | < | | < | | 0,0003 | 0,00029 0,00031 | 0,0018 | 0,0018 0,0019 | 0,002 5 | 0,0024 0,0026 |
| Ni | 0,035 | 0,0343 0,036 | 0,035 | 0,0341 0,035 | 0,034 | 0,033 0,035 | 0,034 | 0,033 0,035 | 0,037 | 0,036 0,038 | 0,036 8 | 0,0360 0,0375 |
| Mo | < | | < | | < | | < | | < | | 0,001 3 | 0,00126 0,00134 |
| V | < | | 0,001 | 0,00097 0,00103 | 0,001 | 0,00097 0,0010 | 0,0016 | 0,00155 0,00165 | 0,0003 | 0,00029 0,00031 | 0,001 5 | 0,00145 0,00155 |
| Si | < | | < | | < | | 0,0084 | 0,0082 0,0087 | < | | < | |
| W | 0,473 | 0,464 0,482 | 0,45 | 0,441 0,459 | 0,103 | 0,10 0,106 | 0,57 | 0,558 0,58 | 0,012 | 0,0116 0,0124 | 0,25 | 0,24 0,26 |
| Ti | 0,001 | 0,000971 0,00103 | < | | 0,007 | 0,00679 0,0072 | < | | 0,006 | 0,006 | < | |

Примітка: СК – середня концентрація.

При морфологічному дослідженні контрольної групи експериментальних тварин легенева паренхіма відрізнялася досить однорідною будовою у всіх відділах. Міжальвеолярні перегородки були тонкими, містили фіброblastи витягнутої або округлої форми, а також еластичні волокна. Товщина міжальвеолярних перегородок становила 4,59 мкм (4,17; 5,69). На окремих ділянках реєструвалися потовщення міжальвеолярних перегородок з більш значною щільністю клітинних елементів, ймовірно за рахунок наявності окремих гладком'язових клітин, які мали округлі ядра, ядерця і компактні глибокі хроматину. Такі ділянки спостерігалися зазвичай вздовж альвеолярних ходів у ділянці відходження альвеол. Більшість капілярів, які проходили в міжальвеолярних перегородках зазвичай містили поодинокі еритроцити. Внутрішня вистілка альвеол складалася з плоских клітин і клітин більшого розміру, ядра яких виступали в просвіт альвеол, що добре реєструвалося при великому збільшенні. Слизова оболонка бронхів утворювала численні складки, у формуванні яких брав участь епітелій та власний шар слизової оболонки. Навколо окремих бронхіол визначалося

зкупчення лімфоїдної тканини.

Через 6 тижнів експозиції ультрадисперсними частинками щурів експериментальної групи морфологічні зміни в легенях практично не відрізнялися від контрольних спостережень, однак в просвіті поодиноких альвеол з'являлися крупні макрофаги з гіперхромним ядром і дрібногранулярною цитоплазмою. Наявність таких клітин свідчило про активацію системи альвеолярних макрофагів. Морфологічні зміни на 6 тижнів експерименту в інших органах не відрізнялися від контрольної групи спостережень. Товщина міжальвеолярних перегородок в цей термін становила 4,77 (3,75;5,69) мкм. В поодиноких ділянках відзначалося стоншення міжальвеолярних перегородок за рахунок формування вогнищ емфіземи, але в порівнянні контрольними спостереженнями ці зміни були статистично не достовірними (p ≥ 0,05).

Через 12 тижнів від початку експерименту виявлялися зміни в усіх досліджуваних органах. Найбільш суттєві зміни визначалися в легенях. В досліджуваній групі виявлялося емфізематозне

розширенням частини альвеол, зазвичай виявлялася дистальна ацинарна емфізема з дрібними, множинними ділянками розширення альвеол в субплевральних відділах (рис. 1).

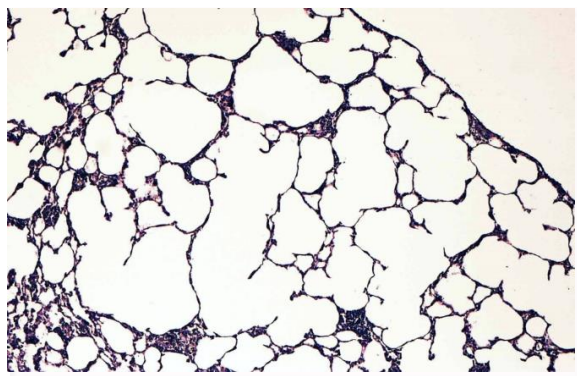


Рис. 1. Емфізематозне розширення альвеол субплевральної ділянки легенів щура експериментальної групи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$.

Відмічалася значна редукція капілярної мережі в респіраторній частині ацинусів. Поряд з ділянками емфіземи більш розповсюдженими були вогнища зі значним потовщенням міжальвеолярних перегородок за рахунок переважно лімфо-макрофагальної клітинної інфільтрації. У запальному інфільтраті також зустрічалися поодинокі нейтрофіли. Поряд з описаними вище змінами спостерігалися різного ступеня виразності субплевральні крововиливи, від поодиноких ділянок до значних, які визначалися у 2/3 тварин експериментальної групи (рис. 2).

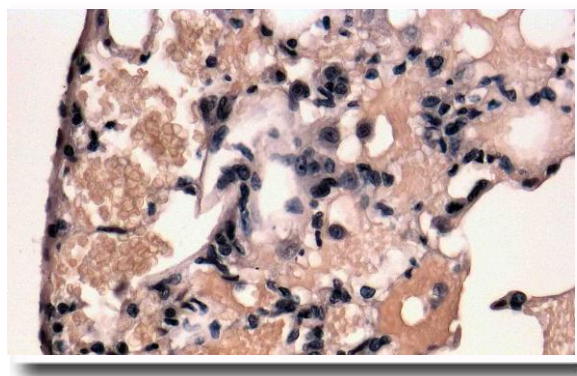


Рис. 2. Субплевральні крововиливи в легенях щура експериментальної групи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

Крововиливи також реєструвалися навколо повнокровних судин міжальвеолярних перегородок, що сприяло формуванню ділянок гемосидерозу. Локалізація гемосидерину була як внутрішньоклітинна (в цитоплазмі макрофагів) так і позаклітинна у вигляді дрібних гранул пігменту дифузно розташованого в інтерстиції (рис. 3). Морфологічні особливості таких ділянок свідчили про поступовий, тривалий процес формування таких змін.

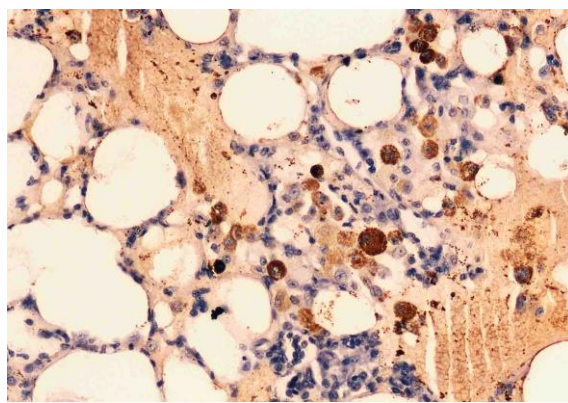


Рис. 3. Субплевральні крововиливи в легенях щура експериментальної групи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

У всіх тварин експериментальної групи реєструвалися неповні ателектази з ущільненням різних за площею ділянок легеневої паренхіми. Такі зміни супроводжувалися потовщенням міжальвеолярних перегородок і лімфо-макрофагальною інфільтрацією. У тварин цієї групи також визначалися склеротичні зміни: ділянки склерозу носили слабо, або помірно виражений характер, формувалися як перибронхіально, париваскулярно, так і інтерстиціально, що призводило до значного потовщення міжальвеолярних перегородок (рис. 4). Товщина міжальвеолярних перегородок в цей термін становив 5,98 (5,13;7,37) мкм. Різниця між двома вибірками: контрольні спостереження - 12 тижнів, а також між 6 і 12 тижнями була статистично достовірною ($p < 0,01$). Зведена діаграма товщини міжальвеолярних перегородок у досліджуваних групах тварин представлена на рисунку 5.

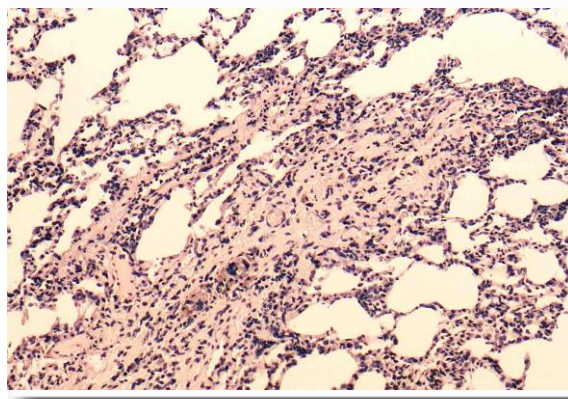


Рис. 4. Склеротичні зміни легені з потовщенням міжальвеолярних перегородок. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$.

Дистрофічні зміни визначалися і з боку бронхіального епітелію, які проявлялися вакуолізацією клітин, набуханням, або пікнотичними змінами ядер, внаслідок чого епітеліальна вистілка набувала поліморфного вигляду. Визначалася вогнищева десквамація бронхіального епітелію і запальна інфільтрація підслизового шару бронха.

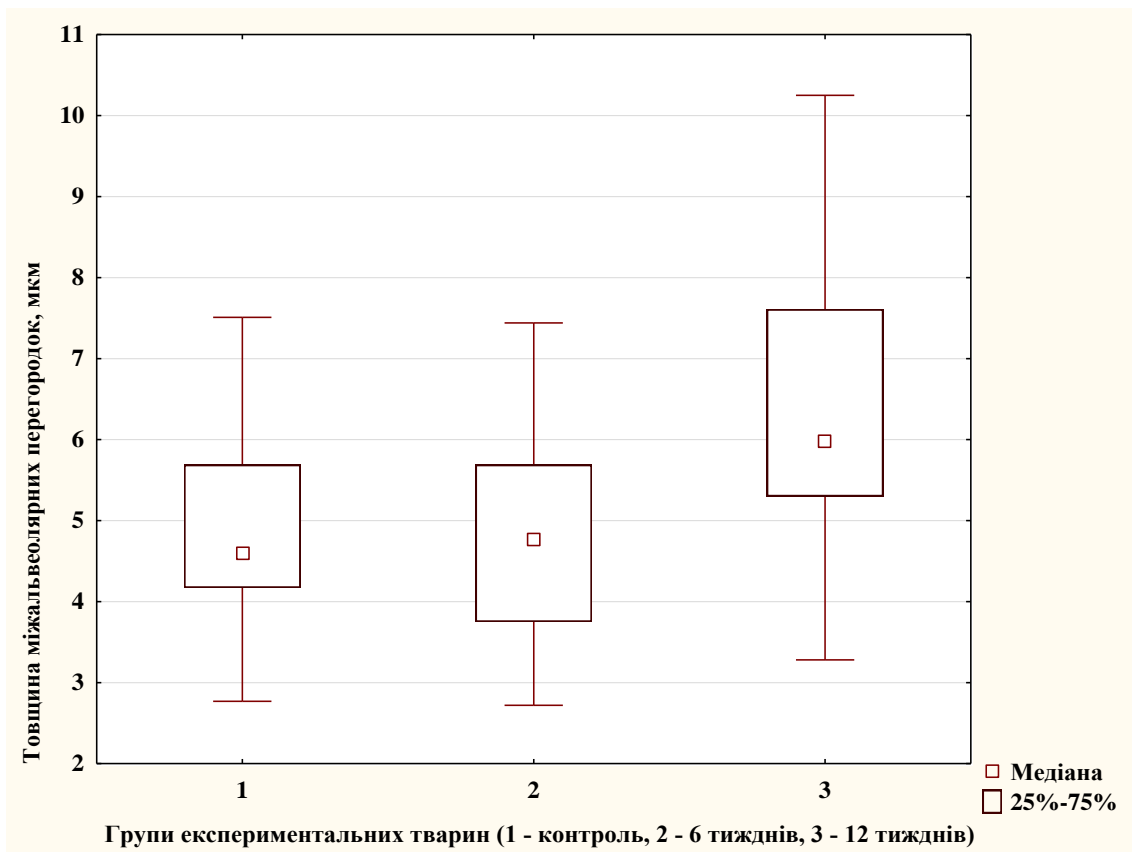


Рис 5. Товщина міжальвеолярних перегородок у досліджуваних групах тварин.

Гістологічне дослідження серця показало відсутність змін на 6 тижні після внутрішньоочеревинного введення ультрадисперсних зважених частинок. Кардіоміоцити як в контрольній так і в експериментальній групі тварин через 6 тижнів в різних полях зору мали відносно однорідну будову і забарвлення.

Через 12 тижнів від початку експерименту у тварин експериментальної групи гістологічні зміни були більш значними, але вони також були осередковими і не носили вираженого дифузного характеру. Відмічався каріолізис, розпад міофібрил, контрактури окремих груп саркомірів (рис. 6).

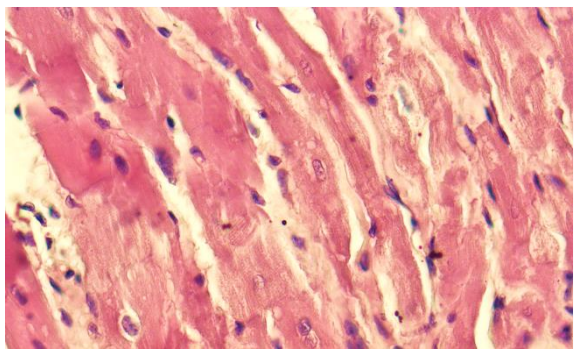


Рис. 6. Гістологічна будова міокарда щура експериментальної групи. Забарвлення гематоксиліном та еозинном. $\times 400$.

Більш демонстративні зміни виявлялися при проведенні поляризаційної мікроскопії, яка дозволяла діагностувати початкові зміни в кардіоміоцитах, які торкаються енергетичного обміну і таким чином можуть впливати на стан скорочувального міокарда. У поляризованому світлі в осередках розпаду міофібрил зникала поперечна смугастість, з'являлися анізотропні глибоки, які чергувалися з ділянками без анізотропних структур. Зміна структури міофібрил призводила до тінкторіальних особливостей саркоплазми, що проявлялося різним забарвленням впродовж всього серцевого волокна (рис. 7).

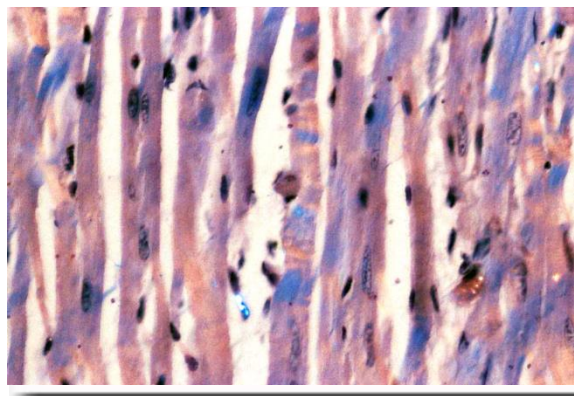


Рис. 7. Поляризаційна мікроскопія міокарду тварин експериментальної групи на 12 тижнів експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозинном. $\times 400$.

В головному мозку морфологічні зміни добре виявлялися через 12 тижнів від початку експерименту. Відбувалося селективне руйнування окремих нейронів, які виглядали пікнотичними, забарвленими в інтенсивно синій колір. В окремих дрібних капілярах визначався стаз крові. Але паренхіма мозку залишалася компактною, без набрякових змін, а кількість дегенеративно змінених і пікнотичних нейронів при дослідженні різних відділів головного мозку не перевищувала 8-10%. До 30% нейронів гіпокампа були пікнотичними, перичелюлярним набряком були охоплені також нейрони із збереженою структурою (рис. 8).

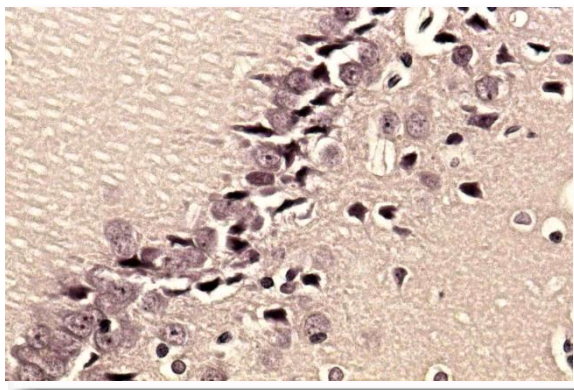


Рис. 8. Гіпокамп шурів експериментальної групи. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

Хімічний склад, вміст та фізичні властивості ЗЧ ультрадисперсного діапазону у повітрі робочої зони працівників в першу чергу залежить від виду технологічного процесу і містить комбінований хімічний склад металевих наночастинок у вигляді оксидів металу [3, 6, 7], і як результат має певні особливості негативної дії для здоров'я працівників.

Проведені нами морфологічні дослідження внутрішніх органів дослідних тварин (легені, серце, головний мозок) підтверджують негативний вплив ЗЧ комбінованого хімічного складу на експериментальних тварин.

Виявлені нами морфологічні зміни міокарда опосередковано підтверджують дані щодо патологічних змін в міокарді під дією ЗЧ ультрадисперсного діапазону описані в роботі Trachtenberg I. M. et al. [15], в якій доводять цито- та генотоксичну дію на кардіоміоцити наночастинок металів.

У дослідженнях Kuntic M. et al. [16] експериментальних тварин піддавали впливу штучно синтезованих ЗЧ різного розміру. Автори довели, що зважені частинки фракцією PM_{10} та $PM_{2,5}$ накопичувались у легенях і призводили до виникнення окислювального стресу та запальним реакціям у легеневій тканині. На відміну від ЗЧ ультрадисперсного розміру які не мали накопичення в легенях, що може бути пов'язано з їх розмірами і обумовлено проникненням у кровоток. Визначено, що саме ЗЧ ультрадисперсного діапазону

сприяли виникненню патологічних змін в головному мозку та органах серцево-судинної системи.

Отримані дані морфологічних досліджень Яворовським О. П. та ін. [17] щодо патологічних змін у легенях тварин після інтратрахеального введення суспензії наночастинок нітриду титану свідчать про дистрофічні пошкодження альвеолоцитів, збільшення кількості сполучнотканинних волокон та розвитку пневмосклерозу у легенях. Наші дані також підтверджують негативний вплив на легені ультрадисперсних ЗЧ, які сприяють розвитку дифузних, двосторонніх, дистрофічних, склеротичних процесів, та утворенню осередків хронічного запалення у легенях.

Дані досліджень N.S. Al-Hamadany et al. [18] визначили зміни в головному мозку дослідних тварин у вигляді некрозу, гліозу, застійних явищ у кровоносних судин, утворенням тромбів, нейронофагією та периваскулярним набряком у корі головного мозку. У наших дослідженнях відмічалось селективне руйнування окремих нейронів, в окремих дрібних капілярах визначався стаз крові, але паренхіма мозку залишалася компактною, без набрякових змін. До 30 % нейронів гіпокампа у дослідних тварин були незворотно змінені. Виявлені зміни доводять можливість проникнення ЗЧ ультрадисперсного діапазону через гематоенцефалічний бар'єр, їх розподіл та викликання селективного ушкодження нейронів певних ділянок мозку, найбільш чутливих до дії токсичних впливів. Також в дослідженнях Song J. et al. [19] було встановлено на експериментальних тваринах наявність нейродегенеративних розладів, які характеризуються зниженням нейрогенезу, активованою мікроглією та нейрозапаленням.

В науковій роботі De A. et al. [20] проводилось дослідження токсичного впливу наночастинок оксиду алюмінію на білих мишах. Авторами встановлено, що оксид алюмінію після перорального надходження визначався в головному мозку, селезінці, нирках, печінки, але гістологічні зміни визначалися тільки в печінці та головному мозку.

Наявні відмінності у патологічних змінах різних органів тварин можуть бути пов'язані з різними дозами наночастинок, їх хімічним складом та розмірами які використовувалися у експерименті, а також шляхом їх введення в організм дослідних тварин.

Таким чином, проведений нами експеримент з моделювання субхронічної інтоксикації на щурах дає можливість отримати реальні данні щодо впливу випадково утворених ЗЧ ультрадисперсного діапазону під час плавлення та зварювання металу, безпосередньо відібраних на робочому місці зварювальника.

Висновки

1. Умови праці зварювальників під час зварювання металів характеризуються утворенням ультрадисперсного промислового аерозолі, до складу якого входять ЗЧ з вмістом заліза, міді, нікелю, молібдену, вольфраму, кремнію, титану та

ванадію, що є потенційно небезпечним через можливість потрапляння їх інгаляційним шляхом до легень і через особливості своїх розмірів долати біологічні бар'єри і током крові розноситись по організму.

2. Встановлено, що ЗЧ ультрадисперсного діапазону, які утворюються під час зварювання металу, призводять до розвитку дистрофічних, дисциркуляторних, запальних, склеротичних змін в структурі внутрішніх органів (головний мозок, легені, серце). Максимально виражені зміни в структурі всіх органів виявлялися на 12 тиждень експерименту, що підтверджує накопичувальний ефект ультра дисперсних ЗЧ промислового аерозолу і з часом може призводити до незворотних змін в органах і системах з порушенням їх функції.

3. Отриманні данні підтверджують важливість подальших досліджень негативних властивостей ЗЧ ультрадисперсного промислового аерозолу на лабораторних тваринах для вивчення їх

впливу на стан здоров'я працівників у різних галузях промисловості, де є джерела утворення частинок < 100 нм з метою контролю їх концентрації і застосування ефективних заходів профілактики.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується дослідити вміст мікроелементів у тканинах експериментальних тварин за допомогою методу атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою для визначення розподілу хімічних елементів у органах та їх кумулятивного ефекту.

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

Роботу проведено в рамках науково-дослідної теми «Сучасні фактори ризику та їх профілактика в системі громадського здоров'я» (номер державної реєстрації 0123U100215).

Літературні джерела

References

1. Downward GS, van Nunen EJHM, Kerckhoffs J, Vineis P, Brunekreef B, Boer JMA, Messier KP, Roy A, Verschuren WMM, van der Schouw Y, Sluijs I, Gulliver J, Hoek G, Vermeulen R. Long-Term Exposure to Ultrafine Particles and Incidence of Cardiovascular and Cerebrovascular Disease in a Prospective Study of a Dutch Cohort. *Environmental health perspectives*. 2018;126(12):127007. <https://doi.org/10.1289/EHP3047>
2. Zou B, Wu P, Luo J, Li L, Zhou M. Analysis of the global burden of cardiovascular diseases linked to exposure to ambient particulate matter pollution from 1990 to 2019. *Frontiers in Public Health*. 2024;12. DOI 10.3389/fpubh.2024.1391836
3. Leikauf GD, Kim SH, Jang AS. Mechanisms of ultrafine particle-induced respiratory health effects. *Experimental & molecular medicine*. 2020;52(3):329–37. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0394-0>
4. Marcias G, Fostinelli J, Catalani S, Uras M, Sanna AM, Avataneo G, De Palma G, Fabbri D, Paganelli M, Lecca LI et al. Composition of Metallic Elements and Size Distribution of Fine and Ultrafine Particles in a Steelmaking Factory. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018;15(6):1192. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061192>
5. Viitanen A-K, Uuksulainen S, Koivisto AJ, Hämeri K, Kauppinen T. Workplace Measurements of Ultrafine Particles - A Literature Review. *Ann. Work Expo Heal*. 2017;61:749–58. DOI: 10.1093/annweh/wxx049
6. Sharavara LP, Dmytrukha NM, Andrusyshyna IM. Ultrafine industrial aerosol as a risk factor for the health of smelting shop workers at a machine-building enterprise. *Zaporozhye Medical Journal*. 2024;26(1):44-52. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.1.290499>
7. Sharavara LP. [Assessment of industrial aerosol content at the workplace of a metal and alloy smelter in machine-building production]. *Ukrainian journal on problems of occupational medicine*. 2021;17(4):245-52. Ukrainian. <https://doi.org/10.33573/ujoh2021.04.245>
8. Nyuk LM, Nan Z, Wilson TLY, Suzana M, Fatimah H, Chin FS, Gim PL, Wanxi P, Christian S. Use, exposure and omics characterisation of potential hazard in nanomaterials. *Materials Today Advances*. 2023;17:100341. <https://doi.org/10.1016/j.mtadv.2023.100341>
9. Francesca B, Ilaria P. Nanotoxicity assessment: A challenging application for cutting edge electroanalytical tools. *Analytica Chimica Acta*. 2019;1072:61-74. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.04.035>
10. Schraufnagel DE. The health effects of ultrafine particles. *Exp Mol Med*. 2020;52:311-7. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0403-3>
11. Weichenthal S, Lloyd M, Ganji A, Simon L, Xu J, Venuta A, Schmidt A, Apte J, Chen H, Lavigne E, Villeneuve P, Olaniyan T, Tjepkema M, Burnett RT, Hatzopoulou M. Long-Term Exposure to Outdoor Ultrafine Particles and Black Carbon and Effects on Mortality in Montreal and Toronto, Canada. Research report (Health Effects Institute). 2024;217:1–63.
12. American Society for Testing and Materials (ASTM): D7035-10 Standard Test Method for Determination of Elements in Airborne Particulate Matter by Inductively Coupled Plasma Atomic Emission

Spectrometry (ICP-AES) West Conshohocken, Pa : ASTM; 2010.

13. Kozhemyakin YM, Chromov OS, Filonenko MA et al. [Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them]. Kyiv : Interservis; 2017. 186 p. Ukrainian.

14. Vakhnyuk TV. [Histology with the technique of histological research]. Kyiv : Medicine; 2018. 256 p. Ukrainian.

15. Trachtenberg IM, Dmytrukha NM, Kozlov KP. Cardio-vasotoxic effect of heavy metal compounds and their nanoparticles (review). Ukrainian Journal of Occupational Health. 2022;18 (3):237–52. Ukrainian. <https://doi.org/10.33573/ujoh2022.03.237>

16. Kuntic M, Kuntic I, Cleppien D, Pozzer A, Nußbaum D, Oelze M et al. Differential cardiovascular effects of nano- and micro-particles in mice: Implications for ultrafine and fine particle disease burden in humans. ChemRxiv. 2024. doi:10.26434/chemrxiv-2024-hhn4v

17. Yavorovskyy OP, Stechenko LO, Solokha NV, Kryvosheyeva OI, Chukhray SM. [The effect of

titanium nitride nanoparticles on the ultrastructure of the respiratory department of the lungs of rats in a chronic experiment]. Environment and health. 2017;2:4-7. Ukrainian.

18. Al-Hamadany NS, Alzubaidy MH. Evaluating the toxic oral doses of iron oxide nanoparticles in mice. Iraqi Journal of Veterinary Sciences. 2023;37(4):801-11. DOI: 10.33899/ijvs.2023.138368.2796

19. Song J, Han K, Wang Y, Qu R, Liu Y, Wang S, Wang Y, An Z, Li J, Wu H, Wu, W. Microglial Activation and Oxidative Stress in PM_{2.5}-Induced Neurodegenerative Disorders. Antioxidants. 2022;11(8):1482. <https://doi.org/10.3390/antiox11081482>

20. De A, Ghosh S, Chakrabarti M, Ghosh I, Banerjee R, Mukherjee A. Effect of low-dose exposure of aluminium oxide nanoparticles in Swiss albino mice: Histopathological changes and oxidative damage. Toxicology and Industrial Health. 2020;36(8):567-79. <https://doi.org/10.1177/0748233720936828>

Шаравара Л.П., Щербина Р.О., Тертишний С.І., Дмитруха Н.М., Андрусишина І.М. Патоморфологічні зміни у легенях, міокарді та головному мозку експериментальних тварин за умов впливу зважених частинок ультрадисперсного діапазону промислового аерозолію.

РЕФЕРАТ. Мета. Провести оцінку патоморфологічних змін у легенях, міокарді та головному мозку експериментальних тварин за умов впливу зважених частинок (ЗЧ) ультрадисперсного діапазону промислового аерозолію. **Методи.** Відбір ЗЧ промислового аерозолію проводили на робочому місці зварювальника за допомогою пробовідбірника ТАЙФУН Р-20-2 з використанням поглинача Зайцева, що містив деіонізовану воду. Для відокремлення ЗЧ (≤ 100 нм) отриманий колоїдний розчин фільтрували через шприц з приєднаним фільтротримачем з мембранним дисковим фільтром з розміром пор 100 нм. Методом атомно-емсійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою визначали їх хімічний склад. Для визначення негативної дії ЗЧ в дослідженні використовували модель субхронічної інтоксикації на щурах лінії Wistar. Піддослідним тваринам вводили ультрадисперсні ЗЧ у колоїдному розчині внутрішньоочеревинно протягом 6 тижнів 5 разів на тиждень у розрахунок 1 мл на 100 гр. маси тіла тварини. Кількісні показники окремих структурних елементів внутрішніх органів проводилися за допомогою програми морфометрії Відеотест - Морфологія 5.2.0.158.ось із використанням мікроскопу Axio Scope A1 «Carl Zeiss» (Німеччина) з камерою Jenoptik Progres gryphax® серії SUBRA (Німеччина). **Результати.** Встановлено, що до складу ультрадисперсних ЗЧ входили залізо, мідь, нікель, молібден, вольфрам, кремній, титан та ванадій в різних концентраціях. Через 6 тижнів від початку експозиції морфологічні зміни у внутрішніх органах (легені, серце, головний мозок) не відрізнялися від контрольних спостережень. Через 12 тижнів від початку експерименту патологічні зміни спостерігалися у всіх досліджуваних органах, серед яких найбільші зміни спостерігалися у легеневої тканині. **Підсумок.** Встановлено, що зважені частинки ультрадисперсного діапазону, які утворюються під час зварювання металу, призводять до розвитку дистрофічних, дисциркуляторних, запальних, склеротичних змін в структурі внутрішніх органів (легені, серце, головний мозок). Максимально виражені зміни в структурі всіх органів виявлялися на 12 тижнів експерименту.

Ключові слова: зважені частинки ультрадисперсного діапазону, робоча зона, патоморфологічні зміни, зварювальник.

М.М. Шевчук^{1,2}
Л.І. Волос¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
² КЗ Львівської Обласної Ради «Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи»
Львів, Україна

Надійшла: 22.01.2025
Прийнята: 12.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.75-82>

УДК 611.36:616.161-018]-076.4-019

УЛЬТРАСТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ СТІНКИ СИНУСОЇДНОГО ГЕМОКА- ПІЛЯРА ПЕЧІНКИ БІЛОГО ЩУРА В НОРМИ

Shevchuk M.M. , Volos L.I.  ✉ Ultrastructural organization of the wall sinusoidal hemocapillary of the liver in intact white rat.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Communal Institution of the Lviv Regional Council «Lviv Regional Bureau of Forensic Medical Examination», Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The liver is a vital organ for many physiological processes, playing a major role in metabolism, detoxification, plasma protein synthesis and nutrient storage, immunity, and it can only perform its many functions if there is an adequate blood supply to the liver cells. **Objective:** to study the ultrastructural organization of the wall sinusoidal hemocapillary of the liver intact white rat. **Methods.** Experimental studies were conducted on 10 sexually mature white male outbred rats weighing 180-230 g. The experiments were carried out in compliance with moral and ethical standards in accordance with the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), Council Directive 2010/63/EU, and Law of Ukraine No. 3447-IV 'On the Protection of Animals from Cruelty'. All rats were on a standard diet designed for laboratory animals and had free access to water - ad libitum. During the 10 days of quarantine, daily observations were made of the animals' appearance, behaviour, food intake and general condition. The material for electron microscopic examination was obtained immediately after the rats were withdrawn from the experiment and sections were prepared according to the generally accepted method. Ultrathin liver sections were examined and photographed using a transmission electron microscope PEM-100-01 (Ukraine), accelerating voltage - 75 kV, magnification $\times 1500$ - $\times 40000$. **Results.** Electron microscopic examination demonstrates the presence of gaps and fenestrae in the sinusoid wall; thus, the endothelial lining is not continuous. The combination of discontinuity with the absence of a basement membrane in the sinusoid is a unique feature of the fine structure of the liver and corresponds to its functions. Based on electron microscopic examination, several types of cells were differentiated: endothelial, Kupffer cells, fat-storing cells (Ito cells) and pit cells, which are characterized by differences in ultrastructure, and location, which confirms their wide functional capabilities. Special attention is paid to the ultrastructural features of the nuclei and cytoplasm of endothelial cells and Kupffer cells and their relationships. **Conclusion.** The identified features of the ultrastructural organization of the sinusoidal capillaries of the liver are important for establishing a standard basis and subsequently for comparison with the detected changes obtained in experimental models of induced pathologies.

Key words: liver, sinusoids, Disse space, endothelial cells, Kupffer cells, Ito cells, Pit cells, electron microscopy, intact rats.

Shevchuk MM, Volos LI. [Ultrastructural organization of the wall sinusoidal hemocapillary of the liver in intact white rat]. *Morphologia*. 2025;19(1):75-82. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.75-82>

 Shevchuk M.M. 0000-0001-7852-5980

 Volos L.I. 0000-0002-1733-589X

✉ liliya.volos@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Печінка є життєво важливим органом у фізіології ссавців і відіграє вирішальну роль у метаболізмі, детоксикації, синтезі білків плазми крові та зберіганні поживних речовин [1]. Її правильне функціонування має важливе значення для підтримки гомеостазу організму.

Щурів часто використовують як піддослідних тварин у наукових дослідженнях для вивчення фізіологічних і патологічних механізмів через їхню біологічну та генетичну схожість з людиною [2, 3].

Проводяться численні дослідження печінки

на експериментальних моделях індукованих патологій, включаючи стеатоз, фіброз печінки, цукровий діабет, серцево-судинну недостатність, ішемію-реперфузію, регенераторні процеси, дію токсичних речовин і медикаментів, злоякісні пухлини та ін. з вивченням морфологічних змін лобулярного і судинного компартменту печінки [4-12].

Печінка є унікальною завдяки подвійному кровопостачанню з ворітної вени та печінкової артерії [1]. У щурів печінка має добре організовану часточкову будову з гепатоцитами та регулярною синусоїдною мережею [3, 13].

Раніше було вказано на суттєву різницю вистилки синусоїдних гемокапілярів від капілярів інших органів [14]. Ендотелій капілярів відіграє центральну й активну роль у регуляції обміну макромолекул, розчинених речовин і рідини між кров'ю та навколишніми тканинами. Висока проникність ендотелію капілярів для макромолекул, розчинених речовин і води відображається в наявності спеціальних транспортних систем, представлених везикулами, каналами, діафрагмами і фенестрами. [15].

За допомогою скануючої електронної мікроскопії було продемонстровано зміни у фенестрованих структурах синусоїдних гемокапілярів печінки у відповідь на дію гормонів, ліків, токсинів, при порушеннях метаболізму ліпопротеїнів, при гіпоксії, фіброзу та раку печінки [15, 16]. Так як фенестри гемокапілярів печінки є динамічними структурами, їх зміна може мати несприятливий вплив на гепатоцити та функцію печінки в цілому. Крім дослідження фенестрованих структур, важливим є детальне вивчення клітин, які вистилають синусоїди. Дослідження ультраструктури клітин стінки синусоїдних гемокапілярів в інтактних білих щурів є важливими для встановлення еталонної основи і в подальшому для співставлення з виявленими змінами, отриманими на експериментальних моделях індукованих патологій.

Метою роботи було вивчити ультраструктурну організацію стінки синусоїдного гемокапіляра печінки білого щура в нормі.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведені на 10 статевозрілих білих безпородних щурах-самцях масою 180-230 г. Експерименти проведені з дотриманням морально-етичних норм у відповідності до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/ EU, Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження». Проведення дослідження було схвалене членами комісії з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і встановлено, що наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01. 11. 2000 року (протокол №7 від 29 серпня 2022 року).

Тварин для проведення дослідження ретельно відбирали, оглядали, зважували. Впродовж 10 діб щури утримувались на карантині в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького у стандартних клітках, призначених для утримання гризунів, по 3-4 особин у клітці, в приміщенні з кімнатним температурним режимом і припливною вентиляцією, при звичайному світловому режимі. Усі щури мали стандартний раціон, призначений для лабораторних тварин, і вільний доступ до корму та води – *ad libitum*. Протягом карантину велися щоденні спостереження за зовнішнім виглядом, поведінкою, поїданням корму та загальним станом тварин. Перед забором матеріалу тканини печінки тварину виводили з експерименту з використанням диетилового ефіру.

Матеріал для електронно-мікроскопічного дослідження отримували одразу після виведення щурів з експерименту, висікаючи невелику ділянку тканини з лівої латеральної частки печінки та поміщаючи в 2,5% розчин глутаральдегіду, розведеного на 0,1 М фосфатному буфері (при рН 7,36). Постфіксацію проводили в 2% розчині чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,36), в подальшому матеріал піддавали дегідратації у серії спиртів висхідної концентрації та абсолютному ацетону і поміщали в суміш епоксидних смол епон-аралдиту за А. Glauert [17]. Перед приготуванням ультратонких зрізів отримували напівтонкі зрізи 1 мкм, які фарбували метиленовим синім і досліджували під світловим мікроскопом за допомогою імерсії при збільшенні мікроскопа $\times 1000$. Ультратонкі зрізи вирізали з вибраних середньозональних ділянок за допомогою скляних ножів на ультрамікромомі УМТП – 2. Зрізи спочатку контрастували в 2 % розчині уранілу ацетату [18], потім контрастували цитратом свинцю [19]. Ультратонкі зрізи печінки вивчали і фотографували за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 (виробник Україна), при скорююча напруга – 75 кВ, збільшення $\times 1500 - \times 40000$.

Результати дослідження

При ультраструктурному вивченні стінки синусоїда основні питання, що виникли, - це форма клітин, що вистеляють стінку синусоїда, їх взаємозв'язки, морфологічні особливості ядер і цитоплазми ендотеліальних клітин, клітин Купфера, жиронакопичувальних клітин.

Зазвичай на електронограмах візуалізуються капіляри, які неоднаково орієнтовані відносно площини зрізу. У випадку, коли зріз пройшов перпендикулярно ходу судини, ендотеліальна вистилка часто має вигляд вузьких смужок. На електронограмі дуже добре видно численні пори в ендотелії і ділянки синусоїдного капіляра, в яких ендотелій відсутній (рис. 1). Поверхні гепатоцитів, що контактують з гемокапіляром, характеризувалися наявністю чисельних мікроворсинок, які

випиналися у простір Діссе, що розташований між стінкою гемокапіляра і гепатоцитами, і проникли у просвіт капіляра (рис. 2).

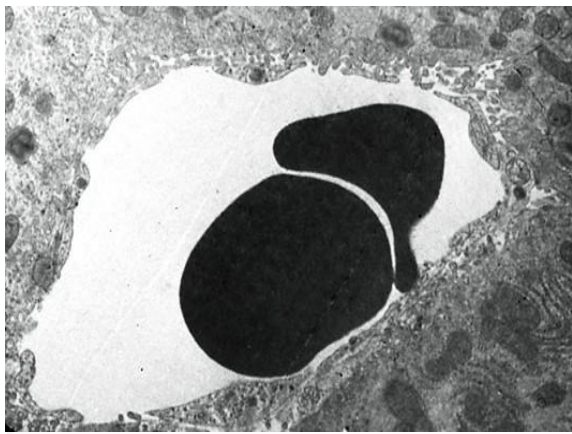


Рис. 1. Поперечний зріз синусоїда, стінка якого обмежена тонкою ендотеліальною вистилкою, в якій виразно видно щілини і пори. У просвіті еритроцити. Електроннограма. $\times 2200$.

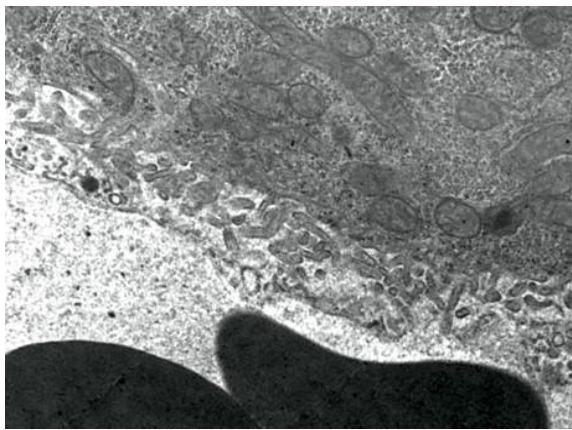


Рис. 2. Безпосередній контакт гепатоцита з синусоїдом. Чітко видно чисельні мікрворсини гепатоцита у просторі Діссе і просвіті синусоїдного капіляра, у просвіті синусоїда також наявні еритроцити. Електроннограма. $\times 7500$.

Цитоплазма ендотеліальних клітин дуже бідна на вміст, зустрічаються міхурці різного розміру і невелика кількість вільних рибосом. На ультратонких зрізах, що пройшли в ділянці біля ядра ендотеліоцита, клітина глибоко виступає в просвіт синусоїда. Форма ядер ендотеліальних клітин може бути різноманітною. В більшості ендотеліоцитів ядра мали витягнуту форму з брилчастим розташуванням хроматину (рис. 3).

Окремі ядра характеризуються наявністю гомогенного дрібнозернистого вмісту. Скупчення гранул високої щільності регулярно розташовуються по периферії ядра і в окремих ділянках нуклеоплазми. В центрі ядра речовина каріоплазми просвітлена і пухкіша. Ядерце дрібногранулярне, щільне, округле (рис. 4). Щільність цитоплазми ендотеліальних клітин в цілому сильно варіює від клітини до клітини. Найбільш щільні ділянки

містять значну кількість вільних рибосом, які згруповані в полісоми. Проте цитоплазма більшій частини ендотеліальних клітин, не дивлячись на значну кількість органел і включень, є світлою (рис. 4). Дуже рідко зустрічалися ендотеліальні клітини з надто світлою цитоплазмою, в якій майже не візуалізувалися органели.

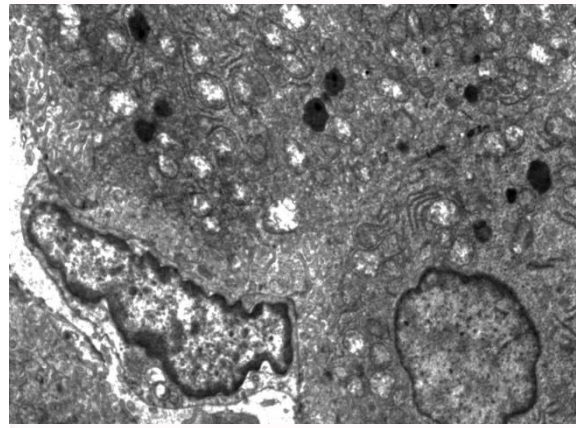


Рис. 3. Ультраструктура синусоїда і гепатоцитів інтактних експериментальних тварин. Ядерна зона ендотеліоцита на $\frac{3}{4}$ виступає у просвіт синусоїда. Електроннограма. $\times 7500$.

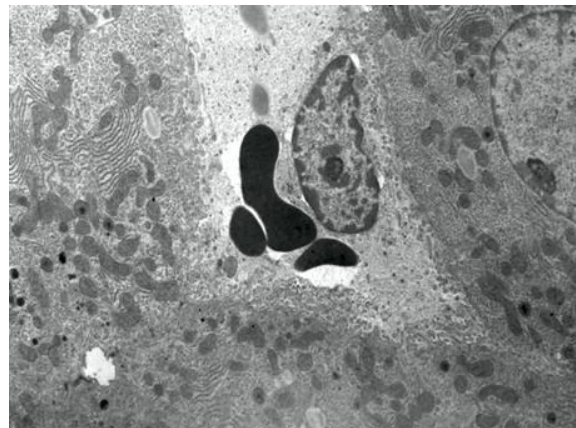


Рис. 4. Ультратонкий зріз через ендотеліальну клітину в ділянці ядра. Ендотеліальна клітина глибоко виступає у просвіт синусоїдного капіляра, оточена зі всіх сторін гепатоцитами. Ядро ендотеліоцита витягнутої форми з брилчастим розташуванням хроматину. У просвіті синусоїда наявні еритроцити. Електроннограма. $\times 4500$.

В ультраструктурному компартменті ендотеліальних клітин становлять інтерес мітохондрії. Вони є менші за розмірами, ніж мітохондрії гепатоцитів. Також зустрічаються дрібні, витягнутої форми зі щільним матриксом і поперечно розташованими кристами. Поряд з мітохондріями маленького розміру в цих же ендотеліальних клітинах знаходяться мітохондрії більшого розміру, з дуже світлим матриксом та однією або двома кристами. Часто зустрічаються мітохондрії середніх розмірів, з помірно щільним матриксом і кристами у вигляді складної сітки анастомозуючих ка-

нальців (рис. 5). Також звертає увагу добре розвинений комплекс Гольджі в цитоплазмі ендотеліальних клітин. Його структурні елементи займають значну площу цитоплазми клітин. Гранулярна ендоплазматична сітка була у двох формах: у вигляді дрібних вузьких трубочок або у вигляді вакуолей, деякі з них були великі.

Одним із важливих компонентів цитоплазми ендотеліальних клітин є включення. В цитоплазмі вони спостерігалися у великій кількості, були різного розміру, мали вигляд як світлих, так і темних вакуолей. Дрібні міхурці світлі, розкидані по всій цитоплазмі, але найбільше їх візуалізувалося по периферії клітини. Більші за розмірами вакуолі розташовувалися ближче до центру клітини, мали високу щільність і були дещо темнішими. Деякі вакуолі мали вигляд гранул з поліморфним вмістом, так звані фагосоми (рис. 5).

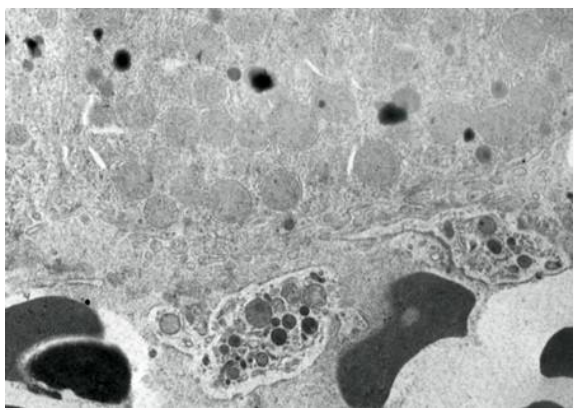


Рис. 5. Ультратонкий зріз через ендотеліальні клітини в ділянці цитоплазми поза ядром. В цитоплазмі клітин видно мітохондрії, ендоплазматична сітка, включення. У просвіті синусоїда наявні еритроцити. Електроннограма. $\times 4500$.

Ендотеліальні клітини по ходу капіляра розташовуються доволі щільно, тому деколи буває важко візуалізувати межу між двома ендотеліоцитами (рис. 6). В окремих електроннограмах спостерігалися глибокі інвагінації цитоплазми однієї клітини в тіло іншої клітини. Проте мікроворсинок, які у великій кількості розташовані у просторі Діссе з боку гепатоцитів, на поверхні ендотеліальних клітин нами не виявлялося. В електроннограмах можна було бачити, як ендотеліальні клітини частково оточені мікроворсинками гепатоцитів, тому було важко в окремих випадках побачити перехід від паренхіми до ендотелію.

Стінка синусоїдних капілярів крім ендотеліоцитів містила клітини Купфера (рис. 7). Частіше вони розташовувалися всередині синусоїдних капілярів, частково на їх біфуркаціях. Клітини Купфера характеризувалися наявністю великого овального ядра і значного об'єму цитоплазми, мали добре розвинутий комплекс Гольджі, численні мітохондрії з чіткими кристами і матриксом помірної електронної щільності, гранулярну ендоплаз-

матичну сітку, багато первинних і вторинних лізосом. На поверхні клітин Купфера мікроворсинки і відростки-філоподії, які переплітаються з мікроворсинками гепатоциту (рис. 8).

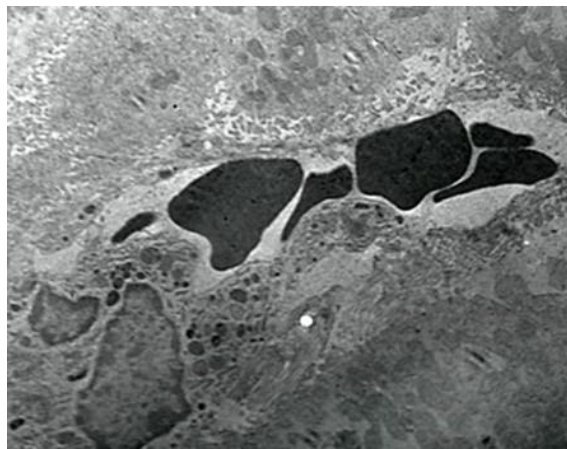


Рис. 6. Тісний контакт двох суміжних ендотеліальних клітин. В цитоплазмі видно мітохондрії, включення, ендоплазматичну сітку, два ядра різної форми і розміру з брилистим розташуванням хроматину. Електроннограма. $\times 4500$.

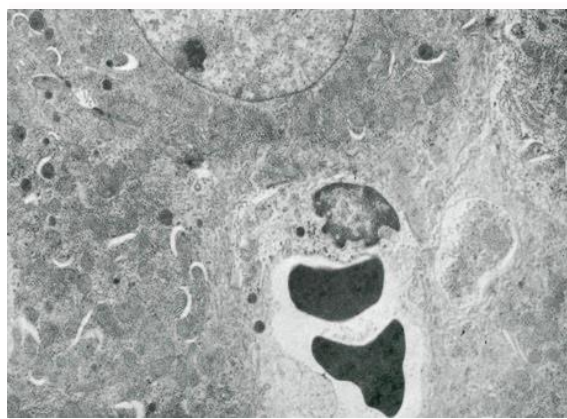


Рис. 7. Клітина Купфера з великим ядром і значним об'ємом цитоплазми «вбудована» в ендотеліальну вистилку синусоїдного капіляра. Електроннограма. $\times 2200$.

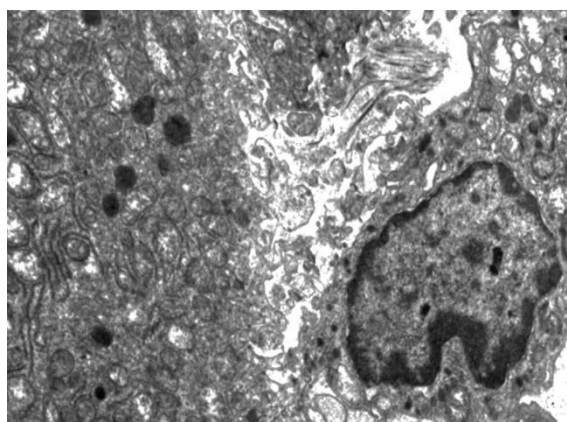


Рис. 8. Велика клітина Купфера містить численні цитоплазматичні компоненти, на її поверхні мікроворсинки і відростки-філоподії, які переплітаються з мікроворсинками гепатоциту. Електроннограма. $\times 4500$.

Більшість клітин Купфера розташовувалися в синусоїдах в перипортальній зоні часточки, менша кількість знаходилась в середній частині і біля центральної вени. Перипортальні клітини Купфера були значно більші за розміром порівняно з клітинами середньої і перивенозної зон (рис. 9).

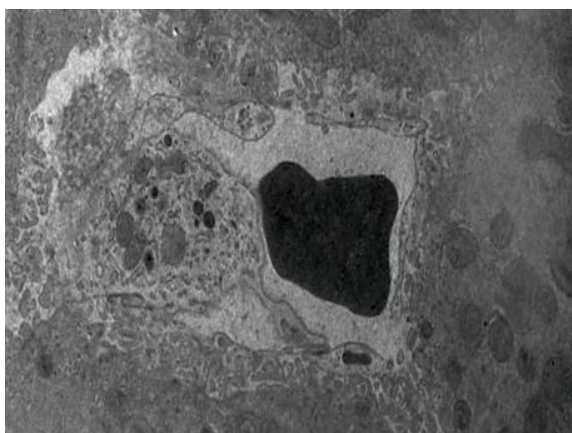


Рис. 9. Ультраструктурний компартмент клітини Купфера, ультратонкий зріз, що пройшов через цитоплазму: мітохондрії різного розміру з матриксом різної щільності, комплекс Гольджі, гранулярна ендоплазматична сітка і включення. Електронограма. $\times 2200$.

У зв'язку з тим, що ендотелій, який вистилає синусоїдні капіляри, не має підтримуючої його базальної мембрани, важливе значення надається жиронакопичувальним клітинам Іто, або ліпоцитам. Шар ендотеліальних клітин місцями підтримується цитоплазматичними відростками клітин Іто, які охоплюють синусоїдний капіляр. Жиронакопичувальні клітини Іто розташовуються між гепатоцитами і зв'язані з простором Діссе синусоїдів, і їх можна вважати особливим типом інтерстиційних клітин в паренхімі. Характерною особливістю клітин Іто була наявність глобул, які містять краплі жиру у їх цитоплазмі (рис. 10). У просторі Діссе розміщувалися поодинокі фібробласти. Клітини Іто розташовувалися ближче до центральної вени.

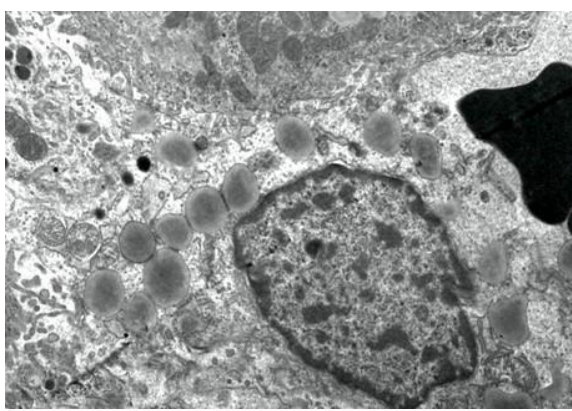


Рис. 10. Ліпоцит, розташований в синусоїді між гепатоцитами і зв'язаний з простором Діссе синусоїдів, містить ліпідні трофічні краплі. У просвіті синусоїда еритроцит. Електронограма. $\times 2200$.

Обговорення

Печінка є критично важливим центром для чисельних фізіологічних процесів. До них належать метаболізм макроелементів, регуляція об'єму крові, підтримка імунної системи, ендокринний контроль сигнальних шляхів росту, гомеостаз ліпідів і холестерину, розщеплення ксенобіотичних сполук, у тому числі багатьох медикаментозних препаратів [20].

Свої багаточисельні функції печінка в змозі виконувати тільки при достатньому кровопостачанні печінкових клітин. Тому особливості структури кровоносних судин печінки є предметом більше, ніж простої зацікавленості. Синусоїдні ендотеліальні клітини печінки складають синусоїдну стінку, яку також називають ендотелієм або ендотеліальною вистилкою. Синусоїди печінки можна розглядати як особливі або незвичайні капіляри, які відрізняються від інших капілярів в організмі через наявність відкритих пор або фенестр без діафрагми та базальної пластинки під ендотелієм [15]. Електронно-мікроскопічна картина демонструє наявність щілин і фенестр в стінці синусоїда, таким чином, ендотеліальна вистилка не є суцільною. Поєднання переривчастості з відсутністю базальної мембрани в синусоїді є унікальною особливістю тонкої структури печінки і відповідає її функціям.

Перший опис та електронно-мікроскопічну картину фенестр синусоїдних ендотеліальних клітин надав E. Wisse у 1970 році [14]. У наступних повідомленнях було підтверджено існування фенестр в ендотеліальній вистилці за допомогою трансмісійної і скануючої електронної мікроскопії [21-23].

З моменту початкового спостереження за фагоцитарною активністю в клітинах, що вистилають печінкові синусоїди і опису фагоцитуючих клітин Купфера фон Купфером, постало питання про клітини, які вистилають синусоїди, яке було предметом суперечок: чи печінкові синусоїди вистелені одним типом клітин чи двома або більше різними типами клітин. Проводилися електронно-мікроскопічні дослідження і дебати щодо типів клітин в стінці синусоїдних гемокапілярів, вказувалося на наявність щонайменше двох типів клітин вистилання, тобто наявність ендотеліальної клітини, що утворює стінку, і фагоцитарної клітини Купфера [14, 15, 21].

На основі ультраструктурних характеристик і пероксидазної активності було диференційовано три різні типи клітин. Це типові пероксидазо-позитивні клітини клітин Купфера, пероксидазо-негативні ендотеліальні клітини і жиронакопичуючі клітини [21]. Клітини Купфера характеризувалися відносно рясною цитоплазмою, були багаті цитоплазматичними органелами та мали численні гранули різної щільності та форми і часто виявлялися в прямому контакті з мікрворсинками гепатоцитів, що підтверджується результатами наших дос-

ліджень (рис. 7-9). Типові стінкоутворюючі ендотеліальні клітини, за даними J.J. Widmann [21] були негативними до пероксидази, мали менше ядро, менший об'єм цитоплазми та менше органел, проте в цитоплазмі було багато мікропіноцитозних везикул. На наших електронограмах (рис. 5 і 6) в ендотеліоцитах цитоплазматичні включення спостерігалися також у великій кількості, були різного розміру, мали вигляд як світлих, так і темних вакуолей. Дрібні міхурці світлі, розкидані по всій цитоплазмі, але найбільше їх візуалізувалося по периферії клітини. Більші за розмірами вакуолі розташовувалися ближче до центру клітини, мали високу щільність і були дещо темнішими. Що стосується міжэндотеліальних щілин і фенестр, то ми спостерігали різні за розміром фенестри і щілини, але визначити, чи були такі розміри щілин раніше, чи збільшувалися в розмірах через перфузійний тиск, не було можливості. Це також цікаве і дискусійне питання, але воно потребує окремого дослідження.

Третім типом клітин були так звані жиронакопичуючі клітини, негативні до пероксидази [21]. На нашій електронограмі (рис. 10) для цих клітин характерна наявність невеликої кількості крапельок ліпідів, кілька мітохондрій і помітна гранулярна ендоплазматична сітка. Такі клітини були відокремлені від синусоїдного простору тонкими відростками цитоплазми ендотеліальних клітин, і тому їх можна вважати справді перисинусоїдними клітинами, і ми погоджуємося з дослідженнями авторів [20, 21].

Крім представлених описаних трьох типів клітин в синусоїдній стінці, які морфологічно, функціонально та цитохімічно різні, є ще один тип клітин – ямкові клітини (Pit-клітини), які також розташовані в стінці синусоїдів печінки щурів і характеризуються наявністю псевдоподій, що змішуються з мікрворсинками паренхімних клітин [24]. Pit-клітини є природними Т-клітинами-кілерами, які відіграють важливу роль у імунному захисті першої лінії проти вторгнення патогенів, модуляції пошкодження печінки та залученні циркулюючих лімфоцитів.

За даними авторів [21], які проводили підрахунок різних клітин стінки гемосинусоїдних капілярів печінки, з понад 1000 підрахованих клітин синусоїдної стінки 39% були клітинами Купфера, 48% - ендотеліальними клітинами і 13% - жиронакопичуючими клітинами. Проте є й інші підрахунки, які дещо відрізняються від вище вказаних.

Так, за даними V. Racanelli, B. Rehmann [25] популяція непаренхіматозних клітин стінки синусоїда складається з ендотеліальних клітин печінки (~50%), клітин Купфера (~20%) і зірчастих жиронакопичуючих клітин (<1%). Решта складають лімфоцити (~25%) і жовчні клітини (~5%).

Таким чином, ендотелій капілярів відіграє центральну й активну роль у регуляції обміну макромолекул, розчинених речовин і рідини між кров'ю і навколишніми тканинами. Висока проникність ендотелію капілярів відображається в наявності спеціальних транспортних систем, представлених везикулами, каналами, діафрагмами і фенестрами.

Висновки

Печінка є критично важливим центром для багатьох фізіологічних процесів і свої багаточисельні функції печінка в змозі виконувати тільки при достатньому кровопостачанні печінкових клітин.

Електронно-мікроскопічне дослідження демонструє наявність щілин і фенестр в стінці синусоїда, таким чином, ендотеліальна вистилка не є суцільною. Поєднання переривчастості з відсутністю базальної мембрани в синусоїді є унікальною особливістю тонкої структури печінки і відповідає її функціям.

На основі електронно-мікроскопічного дослідження диференційовано різні типи клітин: ендотеліальні, клітини Купфера, жиронакопичуючі клітини і ямкові клітини, які характеризуються відмінностями ультраструктури, що підтверджує їх широкі функціональні можливості.

Особливості ультраструктурної організації синусоїдних капілярів печінки є важливими для встановлення еталонної основи і в подальшому для співставлення з виявленими змінами, отриманими на експериментальних моделях індукованих патологій.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження ультраструктурної організації синусоїдних капілярів печінки при експериментальному впливі олії канабідіолу та конопляної олії і порівняння зі стінкою синусоїдного гемокапіляра печінки білого щура в нормі.

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. Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, Tuma F. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2024. Physiology, Liver <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535438/>
2. Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its

Age with Human's. Int J Prev Med. 2013;4(6):624-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23930179/>

3. Maldonado-Rengel R, Sócola-Barsallo Z, Vásquez B. Alterations of Liver Morphology in Senescent Rats. Int J Mol Sci. 2024;25(18):9846. doi:

10.3390/ijms25189846.

4. Gavrylyuk OM, Gavrylyuk IM, Chikaylo IP. [Morphological manifestations of damage and healing in chronic toxic liver damage in the experiment]. *Pathology*. 2010;7(2):90–3. Ukrainian.

5. Gavrylyuk AO, Tumansky VO, Moroz LV. [Morphological features of liver cancer against the background of cirrhosis of viral genesis]. *World of Medicine and Biology*. 2012;2(33):89-94. Ukrainian.

6. Mustika S, Santosaningsih D, Handayani D, Rudijanto A. Impact of multiple different high-fat diets on metabolism, inflammatory markers, dysbiosis, and liver histology: study on NASH rat model induced diet. *F1000Res*. 2023;12:80. doi: 10.12688/f1000research.129645.2.

7. Klantsa MP. [Peculiarities of angioarchitectonics of hepatic veins of rats and their remodeling during poisoning with acetylsalicylic acid]. *Bulletin of Scientific Research*. 2019;2:95-100. Ukrainian. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.2.10249>

8. Shevchuk OO. [Morphofunctional state of the liver against the background of cytostatic therapy and its pharmacocorrection]. *Bulletin of Scientific Research*. 2015;3:92-6. Ukrainian. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.3.5214>

9. Nefyodova OO, Yanushkevych KS. [Study of the isolated effect of cadmium salts on the morphology and biochemistry of the rat liver in an experiment]. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2023;4(171):351-60. Ukrainian. <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-351-360>.

10. Pivtorak KV. [Electron microscopic changes in the liver in experimental steatosis]. *Bulletin of Morphology*. 2015;1(21):69-72.

11. Zinenko DYU, Tverdokhlib IV, Zinenko MD. [Microcirculation and liver parenchyma in a model of acute pancreatitis using different doses of sodium taurocholate]. *Morphology*. 2023;2(17):12-19. Ukrainian.

12. Nechyporuk VM, Korda MM, Kovalchuk OV. Morphological changes of the liver under conditions of hyperhomocysteinemia in the background of hypo- and hyperthyroidism. *Reports of Morphology*. 2020;26(2):19-25. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2020-26\(2\)-03](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2020-26(2)-03)

13. Shevchuk MM. [Macro- and microstructural organization of the normal white rat liver]. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2022;3(166):456-9. Ukrainian. <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2022-3-166-456-459>

14. Wisse E. An electron microscopic study of the fenestrated endothelial lining of rat liver sinusoids. *J Ultrastruct Res*. 1970;31(1):125-50. doi:

10.1016/s0022-5320(70)90150-4.

15. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol*. 2002;1(1):1. doi: 10.1186/1476-5926-1-1.

16. Fraser R, Dobbs BR, Rogers GW. Lipoproteins and the liver sieve: the role of the fenestrated sinusoidal endothelium in lipoprotein metabolism, atherosclerosis, and cirrhosis. *Hepatology*. 1995;21(3):863-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7875685/>

17. Glauert AM. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens. In: *Practical methods in electron microscopy*. Ed. by Glauert A.M. North Holland. American Elsevier; 1975. 207 p.

18. Stempac JG, Ward RT. An improved staining method for electron microscopy. *J. Cell Biol*. 1964;22:697-701. <https://doi.org/10.1083/jcb.22.3.697>

19. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol*. 1963;17(1):208-12. <https://doi.org/10.1083/jcb.17.1.208>

20. Pandey E, Nour AS, Harris EN. Prominent Receptors of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Liver Homeostasis and Disease. *Front Physiol*. 2020;11:873. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00873>

21. Widmann JJ, Cotran RS, Fahimi HD. Mononuclear phagocytes (Kupffer cells) and endothelial cells. Identification of two functional cell types in rat liver sinusoids by endogenous peroxidase activity. *J Cell Biol*. 1972;52(1):159-70. <https://doi.org/10.1083/jcb.52.1.159>

22. Ogawa K, Minase T, Enomoto K, Onoé T. Ultrastructure of fenestrated cells in the sinusoidal wall of rat liver after perfusion fixation. *Tohoku J Exp Med*. 1973;110:89-101. <https://doi.org/10.1620/tjem.110.89>

23. Wisse E, De Zanger RB, Charels K, Van Der Smissen P, McCuskey RS. The liver sieve: considerations concerning the structure and function of endothelial fenestrae, the sinusoidal wall and the space of Disse. *Hepatology*. 1985;5(4):683-92. <https://doi.org/10.1002/hep.1840050427>

24. Wisse E, van't Noordende JM, van der Meulen JW, Th. Daem. The pit cell: Description of a new type of cell occurring in rat liver sinusoids and peripheral blood. *Cell Tissue Res*. 1976;173:423–35. <https://doi.org/10.1007/BF00224305>

25. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*. 2006;43(2(1)): 54-62. <https://doi.org/10.1002/hep.21060>

Шевчук М.М., Волос Л.І. Ультрaструктурна організація стінки синусоїдного гемокапіляра печінки білого щура в нормі.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Печінка є життєво важливим органом для багатьох фізіологічних процесів, відіграє вирішальну роль у метаболізмі, детоксикації, синтезі білків плазми крові та зберіганні поживних речовин, і свої багаточисельні функції вона в змозі виконувати тільки при достатньому кровопостачанні печінкових клітин. **Мета.** Вивчити ультрaструктурну організацію стінки синусоїдного гемокапіляра

печінки білого щура в нормі. **Методи.** Експериментальні дослідження проведені на 10 статевозрілих білих безпородних щурах-самцях масою 180-230 г. Експерименти проведені з дотриманням морально-етичних норм у відповідності до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/ EU, Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження». Усі щури мали стандартний раціон, призначений для лабораторних тварин, і вільний доступ до корму та води – *ad libitum*. Протягом 10 діб карантину велися щоденні спостереження за зовнішнім виглядом, поведінкою, поїданням корму та загальним станом тварин. Матеріал для електронно-мікроскопічного дослідження отримували одразу після виведення щурів з експерименту і готували зрізи за загально прийнятою методикою. Ультратонкі зрізи печінки вивчали і фотографували за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 (виробник Україна), прискорююча напруга – 75 кВ, збільшення $\times 1500$ – $\times 40000$. **Результати.** Електронно-мікроскопічне дослідження демонструє наявність щілин і фенестр в стінці синусоїда, таким чином, ендотеліальна вистилка не є суцільною. Поседнання переривчастості з відсутністю базальної мембрани в синусоїді є унікальною особливістю тонкої структури печінки і відповідає її функціям. На основі електронно-мікроскопічного дослідження диференційовано різні типи клітин: ендотеліальні, клітини Купфера, жиронакопичуючі клітини і ямкові клітини, які характеризуються відмінностями ультраструктури, локалізації, що підтверджує їх широкі функціональні можливості. Особливу увагу приділено ультраструктурним особливостям ядер і цитоплазми ендотеліальних клітин і клітин Купфера та їх взаємозв'язкам. **Підсумок.** Визначені особливості ультраструктурної організації синусоїдних капілярів печінки є важливими для встановлення еталонної основи і в подальшому для співставлення з виявленими змінами, отриманими на експериментальних моделях індукованих патологій.

Ключові слова: печінка, синусоїди, простір Діссе, ендотеліоцити, клітини Купфера, клітини Іто, Ріт-клітини, електронна мікроскопія, щури, норма.

A. Yanchyshyn

Bogomolets National Medical
University
Kyiv, Ukraine

Надійшла: 26.01.2025

Прийнята: 10.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.83-89>

UDC: 61:612.1:615.9.616.1:616-099

FEATURES OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE MYOCARDIUM AFTER RATS' EXPOSURE TO THE SCORPION *LEIURUS MACROCTENUS* VENOM

Yanchyshyn A.  ✉ Features of morphometric parameters of the myocardium after rats' exposure to the scorpion *Leiurus macroctenus* venom.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Toxic components of scorpion venom cause local symptoms and the development of severe neurological, hematological disorders, cardiovascular, respiratory, excretory systems, etc. Among the leading causes of death under these conditions are heart failure and pulmonary edema. Expanding the understanding of the effects of scorpion venoms will make it possible to establish pathogenetic mechanisms for developing certain complications and patterns of histological and biochemical changes in target organs. It can also be essential in developing treatment methods, prevention, and manufacturing medicines and antidotes. **Objective.** Morphometric analysis of changes in the structure of the rat heart wall and the course of hemodynamic processes in it in response to the effect of the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*. **Methods.** Experimental studies were conducted on 60 male rats (180 g±3 g), which were injected intramuscularly with 0.5 ml of the venom solution (28.8 mg/ml) (LD50=0.08 mg/kg). Morphometry of digital images was performed in the Fiji: ImageJ program. The width of cardiomyocytes and the percentage of myocardial area occupied by blood were determined. **Results and conclusion.** Against the background of the action of the scorpion venom *Leiurus macroctenus*, a statistically significant increase in the width of cardiomyocytes and the area of hemorrhage zones in the myocardium is observed; these characteristics are more pronounced over time. Cardiomyocytes showed signs of pathological changes already in the first hour of the venom action, when, morphometrically, the difference from the control group was still impossible to register. In the case of cardiomyocyte sizes, if in the first hour after the venom administration, the increase in their width was not observed in the experimental group. The width was already significantly more significant in the third hour than in the control group. The area of the vessels increased due to the aggregation in their lumens and near the walls of formed blood elements, the perfusion of the vessels themselves and edema of the middle and outer membranes. The area of hemorrhagic zones outside the vessels was determined by the increase in permeability, or even the destruction of their walls, which led to diapedesis and passive penetration of formed blood elements into the surrounding tissues.

Key words: venom, scorpions, myocardium, morphometry, rats.

Yanchyshyn A. Features of morphometric parameters of the myocardium after rats' exposure to the scorpion *Leiurus macroctenus* venom. *Morphologia*. 2025;19(1):83-9.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.83-89>

 Yanchyshyn A. 0000-0003-1598-8106

✉ Anatomynmu@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Introduction

Poisoning due to scorpion stings is a current medical problem that poses a threat to the health and life of people, especially children and the elderly with a complicated medical history [1]. The epidemiology of scorpionism worldwide is impressive. Every year, about 1.2-1.5 million people suffer from the bites of these animals, which leads to 2600 deaths. Until recently, it was believed that poisoning due to scorpion stings is characteristic mainly of poorly developed tropical and subtropical countries, namely Africa, India, the Middle East, Mexico, and Latin America. However, it is now well known that their usual distribution area has significantly expanded, so fatal cases are also recorded in countries with a high standard of

living [2, 3].

Currently, there are over 1500 different species of scorpions, of which 50 are venomous subspecies [4, 5, 6, 7, 8, 9]. It has been established that the toxic components of their venom cause not only local symptoms but also the development of severe neurological, hematological disorders, disorders of the cardiovascular, respiratory, excretory systems, etc. Among the leading causes of death under these conditions are heart failure and pulmonary oedema [10]. Proteins are essential structural components of their venom and have extremely toxic properties [11, 12, 13, 14, 15]. Even though more than 800 peptides have been identified to date, the composition of scorpion venom is considered poorly studied. In addition, it

can vary significantly even within the species; therefore, the features of biological action, impact on target organs, and morphological changes in body systems are variable. Therefore, a detailed study of the structural elements of scorpion toxins is a promising direction in toxicology, molecular biology, morphology, etc. Expanding the understanding of the effects of scorpion venoms will make it possible to establish pathogenetic mechanisms for developing certain complications and patterns of histological and biochemical changes in target organs. It can also be essential in developing treatment methods, prevention, and manufacturing medicines and antidotes.

In recent years, pronounced changes in climatic conditions have been recorded, which can lead to the appearance in specific territories of animals, including scorpions, that are not typical for a particular area. In addition, the creation of artificial conditions for breeding predatory, poisonous animals that pose a significant threat to the life and health of living organisms is currently relevant. That is why the importance of the problem of poisoning due to bites of predatory animals, their consequences, and practical and, most importantly, timely treatment is growing.

The above data indicate the need for an in-depth study of the structure, biological action, and functional activity of toxins of various species of scorpions since a significant proportion of them remains unknown. In addition, it is essential to deepen knowledge in this field since every year, scientists discover new representatives of these animal species. Thus, *Leiurus macroctenus*, belonging to the Buthidae family, was found recently. Toxicological studies of the composition of its venom are minimal, and the specifics of the impact on the victims' bodies are entirely unknown. Based on this, the importance and timeliness of our study on the study of morphometric indicators of the hearts of rats exposed to the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus* are undeniable.

The study aims to perform a morphometric analysis of changes in the structure of the rat heart wall and the course of hemodynamic processes in response to the effect of the scorpion venom *Leiurus macroctenus*.

Materials and methods

Experimental studies were conducted on 60 male rats (180 g±3 g), which were injected intramuscularly with 0.5 ml of venom solution (28.8 mg/ml) (LD50=0.08 mg/kg) dissolved in saline (0.9%) [16]. The control group (13 rats) was injected with only 0.5 ml of saline (0.9%).

In this study, absolute and relative variables were selected that reflect the potential myocardial response to the toxic effect of scorpion venom. To assess these changes over time, measurements were performed on digital images of histological preparations of tissues removed one and three hours after the corresponding venom entered the body. Morphometry of digital images was performed in the Fiji: ImageJ program. The width of cardiomyocytes was de-

termined (higher accuracy of measurements was ensured by working with images at a magnification of x200 and using preparations stained using the unique Azan Trichrome method; the data were compared between the intact and two experimental groups, which differed in the duration of the poison; in each of the two groups, measurements were performed in 16 fields of view (5 random cardiomyocytes in each); as a result of this approach, 80 measurements were obtained for each group) and the percentage of the myocardial area occupied by blood (since the rate of the area is a relative indicator, measurements were performed both in micrometers and in pixels to calculate it; the percentage ratio between the regions filled with red blood cells and the surrounding tissues was calculated; 20 digital images were analyzed for each group: one control and two experimental; the obtained indicators were statistically processed in Excel, in (Graphs were also constructed based on these measurements to better illustrate the results obtained).

Results and discussion

At the beginning of our analysis, we assessed the normality of the distribution of the data obtained in the control and four experimental groups, which showed that the graph that displayed it did not correspond to a Gaussian curve. In connection with such results, the non-parametric Mann-Whitney test was used to assess the reliability of the increase in the size of cardiomyocytes in the experimental groups relative to the control and the differences between them. Statistical analysis of the data on the width of cardiomyocytes showed a significant increase in the size of heart cells relative to animals not exposed to scorpion venom in all experimental groups, except for the group with the shortest duration of its exposure - one hour (Fig. 1). If for the control group the average value of this indicator is 21.22 μm (first quartile 19.44 μm; third quartile 22.73 μm), then for rats one hour after exposure to *Leiurus macroctenus* poison, it is 20.44 μm (first quartile 17.84 μm; third quartile 22.88 μm).

In general, the smaller average width of cardiomyocytes in this group is only evidence that the toxic effect on the proteins of their cytoplasm did not have enough time to manifest itself at the cellular level. In particular, the loss of transverse striation of muscle fibers in the rat heart, noted already an hour after inoculation, indicates a toxic effect of the poison on the proteins actin and myosin, which determine the striation of muscle fibers, or on auxiliary proteins that help in their attachment to the cytoskeleton and the organization of organelles in the cytoplasm. The destruction of such finely constructed interactions between proteins sooner or later inevitably leads to the stratification of structures in the cytosol, their disorganization and expansion.

At the same time, the cardiomyocytes of the hearts of rats from the control group, although they were slightly (statistically unreliable) more expansive than those in the group after one hour of exposure to the poison, had pronounced transverse striations and

even intercalated discs, which stood out as thickenings between neighboring cells. Thus, despite the morphometric data, with a careful assessment of the results of the morphological description, we can say that there were no intracellular changes in the sarcoplasm of cardiomyocytes that were not exposed to toxins from scorpion venom. In the experimental

groups, at later times after the introduction of the poison, a statistically significant increase in the size of heart muscle cells was noted as a result of changes in sarcolemmal proteins, which appeared already in the first hour of exposure to the poison but were not observed in the control group.

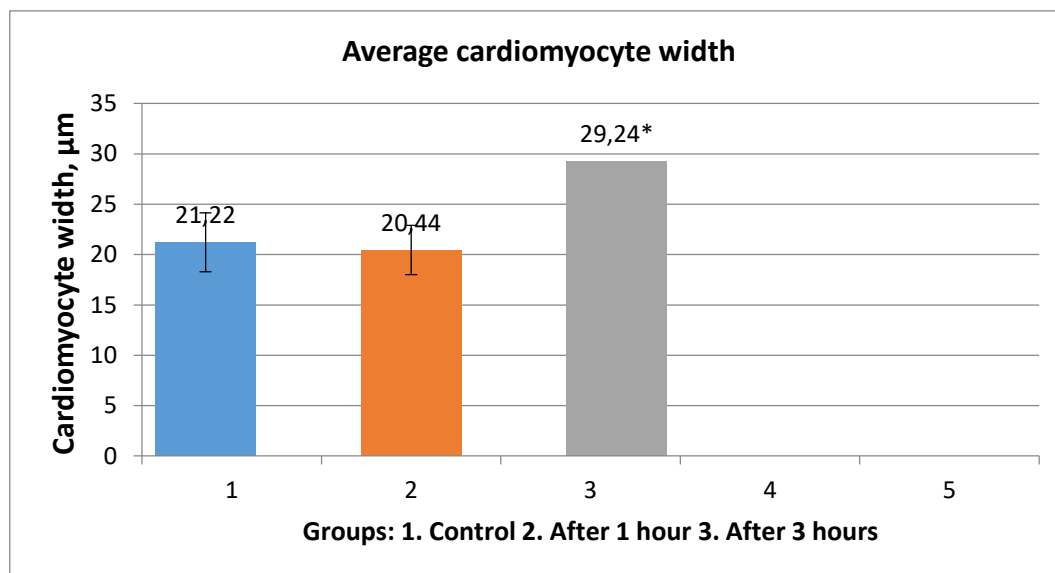


Fig. 1. Average value of cardiomyocyte width in the control group and experimental groups with different durations of action of *Leiurus macroctenus* venom. * - difference from the control and experimental groups 1 hour after venom administration is significant at $p \leq 0.01$; ** - difference from the experimental group 3 hours after venom administration is significant at $p \leq 0.01$.

Another critical aspect for comparing the results of quantitative assessment of the width of cardiomyocytes is the dispersion of data relative to their average value. In the control group, this indicator is $2.34 \mu\text{m}$; in the experimental group, after one hour of exposure to the poison, it is $3.8 \mu\text{m}$. This indicates the presence of significantly smaller and significantly larger cardiomyocytes in width, which does not affect the average indicator of their size, but shows the presence of single cells, which already at such an early stage show signs of edema and other hypertrophic processes, which will be more clearly manifested in later stages of the poison. However, the presence of a certain number of narrower than usual cardiomyocytes affected the average value of the width of these cells in this group.

Suppose we return to the morphological description of the rat myocardium in the first hour after the poison enters the body. In that case, we cannot ignore other evidence of intracellular changes, which will later be reflected in the quantitative characteristics of its muscle cells. The blurred contours of the cardiomyocyte nuclei in this group indicate the early stages of developing edema processes, which cause moderate hypertrophy of only single cells. The homogenisation of the cytoplasm confirms the destructuring of actin-myosin interactions, which, on the one hand, are manifested by the loss of striation and, on the other hand, indicate the further development of intracellular edema.

And suppose this edema, the most apparent

cause of an increase in the size of any cell, including cardiac cardiomyocytes, is a wholly expected cause of such a significant difference for more extended periods of exposure to the poison. In that case, it is interesting to note the statistically significant increase in the size of heart cells relative to the control in the “next” experimental group – only three hours after the start of the poison. However, this result correlates with the data of morphological studies of heart tissues conducted in this group.

Three hours after exposure to *Leiurus macroctenus* venom, the width of cardiac muscle cells in rats is already $29.24 \mu\text{m}$ (first quartile $26.50 \mu\text{m}$; third quartile $31.22 \mu\text{m}$) (Fig. 1). This is significantly greater not only in the control group but also in the rats one hour after the venom was administered.

An examination of the results of the morphological study of the heart tissues of rats from this group explains such a dramatic increase in their size. After all, the wave-like modification of the shape of these cells intensified, which confirmed the further development of edema. The sarcoplasm of cardiomyocytes became more eosinophilic and somewhat enlightened, the first morphological sign of fluid penetration into the cell and oedema of the cytosol. Interestingly, at this stage, edema, as the leading cause of the increase in cell size, had already reached the nuclei of cardiomyocytes, which contained numerous vacuoles, presumably with fluid. Vacuolisation of the nuclei confirms the deep stage of edema of cardiomyocytes, which significantly increased their size and

width. If one hour after the introduction of the poison, the actin-myosin interactions underlying striation were only beginning to be disturbed, here the striation was no longer determined. This speaks in favor of the loss of spatial structuring of motor proteins, which determine the intracellular organisation of muscle fibers.

A review of the sources also helped to understand the origins of such an increase in cell size. As is known, the action of toxic substances causes a deterioration in local blood circulation precisely at the third hour after the poison's impact on the organ, which, in turn, leads to a decrease in the level of Oxygen in the cardiac muscle, which is morphologically manifested in the appearance of vacuoles in the cytosol at earlier stages of damage and the nucleus at later ones [17]. The expansion of the lumen between the membranes of the smooth endoplasmic reticulum and the swelling of lysosomes primarily determines vacuolisation of the cytoplasm. These single-membrane organelles are responsible for counteracting and neutralising toxins that enter the cytosol through the membrane.

The set of morphological features we have presented confirms the most acute manifestation of the processes of destruction of the surface apparatus, intracellular edema and death of rat cardiomyocytes on the third day after the introduction of the poison, which was morphometrically reflected in a statistically significant increase in the size, namely the width of these cells, not only relative to the control group, but also relative to the groups with earlier periods of exposure to the poison.

Another probable mechanism of the action of scorpion venom on cardiomyocytes, and, accordingly, their morphometric characteristics, is myocardial ischemia, caused primarily by impaired microcirculation in its tissues [18]. In studies on the effect of scorpion venom on the heart muscle, impaired blood

flow in the coronary vessels is separately noted [19]. That is why the second parameter on which we focused our attention is the state of the vessels of the myocardial microcirculatory bed in response to the action of scorpion venom.

We needed to quantitatively assess such processes in the vessels as their expansion, filling with blood, violation of the integrity of their walls and hemorrhages, which are logical consequences of the action of scorpion venom toxins on the heart. For this purpose, we chose a threshold method of assessing the area of a specific color in a digital image by screening out other spectrum elements. The use of this method of quantitative analysis became possible due to the contrast of rat heart preparations when stained with Azan trichrome [20], because the blue color of cardiomyocytes and connective tissue elements of the extracellular matrix contrasted sufficiently with the intense red blood cells, so that it was possible to screen out all areas except the zones occupied by blood for further assessment of their absolute area and fate relative to all other structures on the section.

As is known, the vessels deliver the poison to the surrounding tissues, and their wall is the first barrier to the poisons' toxins. In addition, as already mentioned, the vessels are the main factor in ischemia, one of the characteristic effects of scorpion venom on the heart of its victim.

It is quite characteristic that, according to the results of our morphometric studies, all experimental groups demonstrated a statistically significant increase in the area occupied by red blood cells relative to the control group starting from the first hour of the poison's action (Fig. 2, 3). Such results correlate with the literary sources' data and the morphological study of myocardial tissues in these groups.

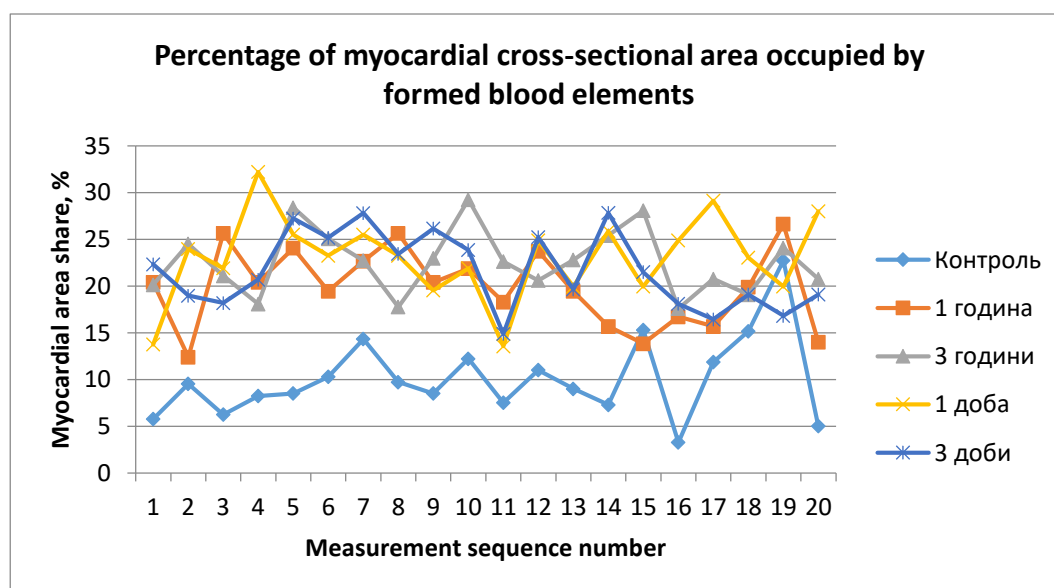


Fig. 2. Individual indicators of the proportion of myocardium filled with formed blood elements in the control and experimental groups with different durations of exposure to the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*.

Many studies on the effects of scorpion venom on the myocardium identify three main factors of cardiac dysfunction: adrenergic myocarditis, toxic myocarditis and myocardial ischemia [21]. These acute effects develop within the first hour after the venom enters the body [22]. In our case, after just one hour, the proportion of the myocardium filled with red

blood cells in the experimental group was significantly higher than in the control group. If in the intact group, this figure was 10.08% (first quartile 7.5%; third quartile 12.0%), then for the group whose animals were exposed to *Leiurus macroctenus* venom for one hour, it was 19.84% (first quartile 16.45%; third quartile 22.95%).

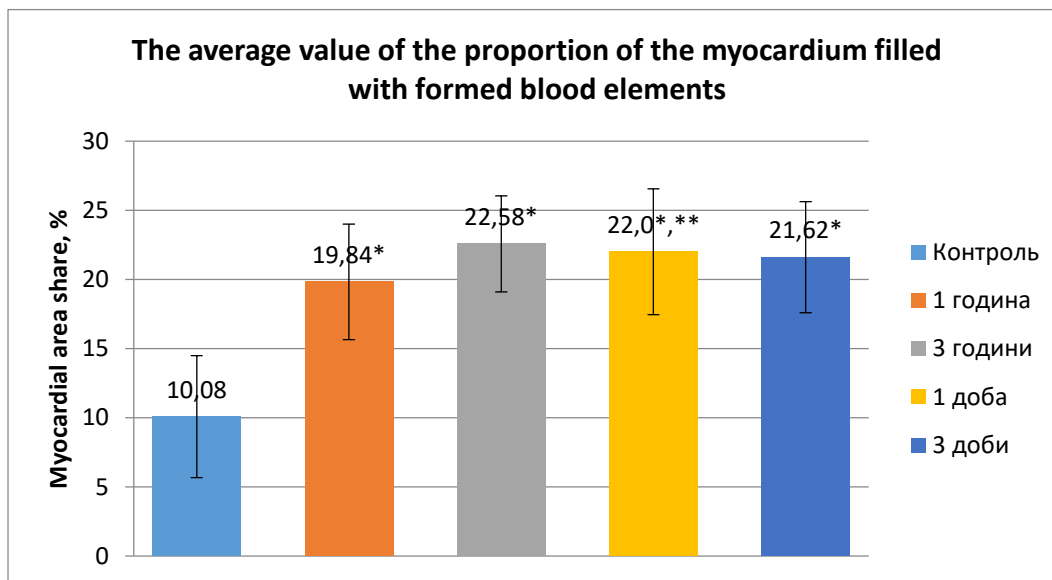


Fig. 3. Average value of the percentage of myocardium filled with blood in the control and experimental groups with different scorpion venom *Leiurus macroctenus* action durations. * - difference from the control group is significant at $p \leq 0.01$; ** - difference from the experimental group of animals 1 hour after venom administration is significant at $p \leq 0.05$.

Let's turn to the data of the histological analysis of the state of the blood vessels in the heart's muscular wall in the control group. We can note the initial characteristics, which in the future, with an increase in the total time of exposure of the poison to the heart, will be modified more and more deeply. In particular, it is necessary to pay attention to the state of endothelial cells in the vessels of the microcirculatory bed. Here, endothelial cells were located on the basement membrane tightly to each other and did not show signs of detachment. Tunica media and tunica adventitia also demonstrated the absence of oedema in smooth muscle and loose connective tissues. It is also essential to pay attention to the internal contents of the vessels because the processes of erythrocyte agglomeration and whole blood significantly affect the cross-sectional area of the vessels. In the intact group, the lumens of the blood vessels demonstrated only the presence of red blood cells, without any hints of clumping or coagulation.

In turn, in our morphological analysis of the state of the microcirculatory bed in the experimental group, where rats were exposed to poison for one hour, attention is drawn to the presence of significant diapedetic hemorrhages and the presence of red blood cells outside the vessels - they infiltrated between the fibers of the heart muscle. Thus, the exit of erythrocytes outside the microcirculatory bed could not but affect the increase in the proportion of the myocardium filled with blood.

Another factor that increased this indicator was the expansion of the venous vessels of the heart muscle due to their entire blood supply. As is known, the wall of venous vessels is devoid of a developed framework of elastic fibers and membranes, so it does not resist a change in shape and stretching in response to blood stasis. Such vessel stretching, accompanied by increased diapedesis, was also confirmed by increased gaps between endothelial cells on the basal membrane. Venous vessel hyperextension was determined by whole blood, as evidenced by the aggregated accumulations of erythrocytes noted by us both in the lumens of the vessels and attached to their walls. The walls themselves were already characterised by desquamation of endothelial cells from the basement membrane and their invagination at such an early stage.

Let's look at the dynamics of changes in the myocardial microcirculatory bed at the third hour after the onset of the poison. We note a slight further increase in the area of hemorrhage, which nevertheless does not significantly differ from the indicators at the first hour after poisoning (Fig. 3). Here, the proportion of the area of the sections filled with blood elements was on average 22.58% (first quartile 20.48%; third quartile 24.65%).

Morphologically, this group revealed areas of hemorrhage, while morphometric assessment did not show a significant increase in their area compared to animals after one hour of exposure to the poison. This

does not indicate the absence of further development of pathological processes in and around the vessels because we observed increased infiltration of immune cells through their walls and clumps of erythrocytes stuck together in their lumens. Simply deepening these processes did not significantly affect the increase in the area of the vessels. Nevertheless, there was fullness of blood and expansion of the vessels, and the divergence of endothelial cells from each other, which was noted even in the first hour of exposure to the poison, continued to intensify, in places resulting in the detachment of these cells from the basement membrane and their desquamation into the lumen of the vessels. Such changes in the lining of the vessel wall cannot but increase diapedesis and the outflow of fluid from the vessels, which was morphologically reflected in the accumulation of formed blood elements outside the vessels and edema in the matrix, respectively.

Conclusion

According to the results of the morphometric analysis of the data, we can speak of a statistically significant increase in the width of cardiomyocytes and the area of hemorrhagic zones in the myocardium; these characteristics became more pronounced over time. In particular, cardiomyocytes morphologically showed signs of pathological changes already in the first hour of the poison's action, when morphometrically, the difference from the control group was still

impossible to register. In the case of cardiomyocyte sizes, if an increase in their width was not observed in the first hour after the poison's administration in the experimental group, the width was already significantly more significant in the third hour than in the control group. In the statistical analysis of the fraction of the area of the sections occupied by red blood cells in or outside the vessels, a significant difference from the control group according to the Mann-Whitney criterion was observed already from the first hour of the poison's action. The area of the vessels increased due to aggregation of formed blood elements in their lumens and near the walls, engorgement of the vessels themselves, and edema of the tunica media and tunica adventitia. The area of hemorrhagic zones outside the vessels was determined by increased permeability or even destruction of their walls. This led to diapedesis and passive penetration of formed blood elements into the surrounding tissues.

Prospects for further development are related to the study of histological changes in the myocardium of rats exposed to the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus* at later stages of the experiment.

Information on conflict of interest

No potential or apparent conflicts of interest are associated with this manuscript at publication, and no conflicts of interest are anticipated.

References

1. Almeida ACC, Carvalho FM, Mise YF. Risk factors for fatal scorpion envenoming among Brazilian children: a case-control study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021;115(9):975-83. DOI: 10.1093/trstmh/trab120
2. Cid-Urbe JI, Veytia-Bucheli JI, Romero-Gutierrez T, Ortiz E, Possani LD. Scorpion venomics: a 2019 overview. *Expert Rev Proteomics.* 2020;17(1):67-83. doi: 10.1080/14789450.2020.1705158.
3. Torrez PPQ, Dourado FS, Bertani R, Cupo P, França FOS. Scorpionism in Brazil: exponential growth of accidents and deaths from scorpion stings. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52:e20180350. doi: 10.1590/0037-8682-0350-2018.
4. Abd El-Aziz FEA, El Shehaby DM, Elghazally SA, Hetta HF. Toxicological and epidemiological studies of scorpion sting cases and morphological characterization of scorpions (*Leiurus quuestriatus* and *Androctonus crassicauda*) in Luxor, Egypt. *Toxicol Rep.* 2019;6:329-35. doi: 10.1016/j.toxrep.2019.03.004.
5. Boubekour K, L'Hadj M, Selmane S. Demographic and epidemiological characteristics of scorpion envenomation and daily forecasting of scorpion sting counts in Touggourt, Algeria. *Epidemiol Health.* 2020;42:45-50. <https://doi.org/10.4178/epih.e2020050>.
6. Araújo KAM, Tavares AV, Marques MRV, Vieira AA, Leite RS. Epidemiological study of scorpion stings in the Rio Grande do Norte State, Northeastern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2017;59:e58. doi: 10.1590/S1678-9946201759058.
7. Vaucel JA, Larréché S, Paradis C, Labadie M, Courtois A, Grenet G, Kallel H. Relationship Between Scorpion Stings Events and Environmental Conditions in Mainland France. 2021;58(6):2146-53. doi: 10.1093/jme/tjab109.
8. Nejati J, Saghafipour A, Rafinejad J, Mozafari E, Keyhani A, Abolhasani A, Kareshk AT. Scorpion composition and scorpionism in a high-risk area, the southwest of Iran. *Electron Physician.* 2018;10(7):7138-45. doi: 10.19082/7138.
9. Grashof DGB, Kerkkamp HMI, Afonso S, Archer J, Harris DJ, Richardson MK, van der Meijden A. Transcriptome annotation and characterization of novel toxins in six scorpion species. *BMC Genomics.* 2019;20(1):645. doi: 10.1186/s12864-019-6013-6.
10. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Tilouche N, Elatrous S. Scorpion envenomation: state of the art. *Intensive Care Med.* 2020;46(3):401-10. doi: 10.1007/s00134-020-05924-8.
11. Tobassum S, Tahir HM, Arshad M, Zahid MT, Ali S, Ahsan MM. Nature and applications of scorpion venom: an overview. *Toxin Reviews.* 2018;3:214-25. doi: 10.1080/

15569543.2018.1530681.

12. Amorim-Carmo B, Daniele-Silva A, Parente AMS, Furtado AA, Carvalho E, Oliveira JWF, Fernandes-Pedrosa MF. Potent and Broad-Spectrum Antimicrobial Activity of Analogs from the Scorpion Peptide Stigmurin. *Int J Mol Sci.* 2019;20 (3):623. doi: 10.3390/ijms20030623.

13. Boghozian A, Nazem H, Fazilati M, Hejazi SH, Sheikh Sajjadi M. Toxicity and protein composition of venoms of *Hottentotta saulcyi*, *Hottentotta schach* and *Androctonus crassicauda*, three scorpion species collected in Iran. *Vet Med Sci.* 2021;7(6):2418-26. doi: 10.1002/vms3.593.

14. Alvarenga E, Mendes T, Magalhaes B, Siqueira F, Dantas A, Barroca T, Kalapothakis E. Transcriptome analysis of the *Tityus serrulatus* scorpion venom gland. *Open Journal of Genetics.* 2012;2:210-20. doi: 10.4236/ojgen.2012.24027.

15. Valdez-Velázquez LL, Cid-Urbe J, Romero-Gutierrez MT, Olamendi-Portugal T, Jimenez-Vargas JM, Possani LD. Transcriptomic and proteomic analyses of the venom and venom glands of *Centruroides hirsutipalpus*, a dangerous scorpion from Mexico. *Toxicon.* 2020;179:21-32. doi: 10.1016/j.toxicon.2020.02.021.

16. Gunas V, Maievskiy O, Raksha N, Vovk T, Savchuk O, Shchypanskyi S, Gunas I. Study of the Acute Toxicity of Scorpion *Leiurus macroctenus* Venom in Rats. *The Scientific World Journal.* 2024;1:9746092. doi: 10.1155/2024/9746092

17. Bahloul M, Bouchaala K, Chtara K, Bouaziz

M. Myocardial ischemia after severe scorpion envenomation: a narrative review. *J Trop Med Hyg.* 2024;111(6):1178-83. doi: 10.4269/ajtmh.24-0163.

18. Bahloul M, Hamida ChB, Chtourou Kh, Ksibi H, Dammak H, Kallel H, Chaari A, Chelly H, Guermazi F, Rekik N, Bouaziz M. Evidence of myocardial ischaemia in severe scorpion envenomation. *Intensive Care Medicine.* 2004;30:461-7. doi: 10.1007/s00134-003-2082-7.

19. Tarasiuk A, Sofer S, Huberfeld SI, Scharf SM. Hemodynamic effects following injection of venom from the scorpion *Leiurus quinquestriatus*. *J. Crit. Care.* 1994;9(2):134-40. doi: 10.1016/0883-9441(94)90024-8.

20. Schipke J, Brandenberger Ch, Rajces A, Manninger M, Alogna A, Post H, Mühlfeld Ch. Assessment of cardiac fibrosis: a morphometric method comparison for collagen quantification. *J. Appl. Physiology.* 2017;122(4):1019-30. doi: 10.1152/jap-physiol.00987.2016.

21. Mabrouk B, Hatem K, Noureddine R, Chokri BH, Hédi C, Mounir B. Cardiovascular dysfunction following severe scorpion envenomation. Mechanisms and physiopathology. *Review Presse Med.* 2005;34(2(1)):115-20. doi: 10.1016/s0755-4982(05)88241-7.

22. Tarasiuk A, Janco J, Sofer S. Effects of scorpion venom on central and peripheral circulatory response in an open-chest dog model. *Acta Physiol. Scand.* 1997;161(2):141-9. doi: 10.1046/j.1365-201X.1997.00202.x.

Янчишин А. Особливості морфометричних показників міокарда після впливу на щурів отрути скорпіонів *Leiurus macroctenus*.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Токсичні компоненти отрути скорпіонів зумовлюють появу не лише місцевих симптомів, але і розвиток важких неврологічних, гематологічних розладів, порушень діяльності серцево-судинної, дихальної, видільної систем, тощо. Серед основних причин смерті за даних умов є серцева недостатність та набряк легень. Розширення уявлень щодо впливу отрут скорпіонів надасть змогу встановити патогенетичні механізми розвитку тих, чи інших ускладнень, закономірностей гістологічних та біохімічних змін в органах-мішенях, а також може відіграти важливу роль у розробці методів лікування, профілактики, виготовлення лікарських засобів і протиотрут. **Мета.** Морфометричний аналіз змін структури стінки серця щурів та перебігу гемодинамічних процесів в ній у відповідь на вплив отрути скорпіонів *Leiurus macroctenus*. **Методи.** Експериментальні дослідження проводили на 60 щурах-самцях щурів (180 г±3 г), яким внутрішньом'язово вводили 0,5 мл розчину отрути (28,8 мг/мл) (LD50=0,08 мг/кг). Морфометрія цифрових зображень проводилась у програмі Fiji:ImageJ. Визначали ширину кардіоміоцитів та відсоток площі міокарду, зайнятий кров'ю. **Результати та підсумок.** На тлі дії отрути скорпіонів *Leiurus macroctenus* статистично достовірно спостерігається зростання ширини кардіоміоцитів та площі зон крововиливів у міокарді, ці характеристики виявляються все яскравіше з плином часу. Кардіоміоцити проявляли ознаки патологічних змін вже на першу годину дії отрути, коли морфометрично відмінність від групи контролю ще неможливо було зареєструвати. У випадку розмірів кардіоміоцитів, якщо на першу годину після введення отрути зростання їх ширини у експериментальній групі не відмічалось взагалі, то на третю ширину вже була достовірно більшою відносно групи контролю. Площа судин зростала через агрегацію в їх просвітах та біля стінок формених елементів крові, повнокрів'я самих судин та набряки середньої та зовнішньої оболонки. Площа ж геморагічних зон поза судинами визначалась підвищенням проникності, або навіть руйнуванням їх стінок, що призводило до діapedезу і пасивного проникнення формених елементів крові в оточуючі тканини.

Ключові слова: отрута, скорпіони, міокард, морфометрія, щури.

P.A. Kobeza


Dnipro State Medical University
Dnipro, Ukraine

Надійшла: 18.01.2025
Прийнята: 27.02.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.90-100>

UDC 611.018:576.3:591.134

MYOFIBRILLOGENESIS: FORMATION OF THE CONTRACTILE APPARATUS OF MUSCLE CELLS (LITERATURE REVIEW. ISSUES OF INTEGRATION BETWEEN RESEARCH DISCIPLINES)

Kobeza P.A.  ✉ Myofibrillogenesis: formation of the contractile apparatus of muscle cells (Literature review. Issues of integration between research disciplines). Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Myofibrillogenesis is a critical process for the normal functioning of muscle cells, as the ability of muscles to contract and perform basic physiological functions depends on its efficiency. Understanding the molecular and cellular mechanisms that regulate myofibril formation is important for fundamental biology and biomedicine. Disorders in myofibrillogenesis can lead to various myopathies and other diseases associated with muscle dysfunction. **Objective:** The objective of this review is to study and form a comprehensive understanding of the latest concepts in the interaction of myofibrillogenesis mechanisms at the molecular and cellular levels, including the study of genetic regulation, synthesis and organization of contractile proteins, cytoskeletal organization, and intercellular interactions ensuring myofibril stability and functional integration. **Methods:** Systematic search of scientific publications in international databases such as PubMed, Scopus, and Google Scholar. Utilization of atlases and methodological materials from leading universities specializing in morphology. Analysis of virtual preparations using key methods such as fluorescence microscopy, electron microscopy, and genetic modification techniques. **Results:** Myofibrillogenesis involves genetic regulation, synthesis and organization of contractile proteins, cytoskeletal framework formation, sarcomere organization, intercellular interactions, and mechanotransduction. Myofibrils mature through intercellular interactions and interactions with the sarcoplasmic reticulum and T-tubules. **Conclusion:** Myofibrillogenesis is a complex process involving genetic regulation, protein synthesis and organization, biomechanical influences, and intercellular interactions. Its understanding is crucial for fundamental biology, medicine, and the development of methods for restoring muscle tissue in pathological conditions.

Key words: myofibrillogenesis, sarcomere, actin, myosin.

Kobeza PA. Myofibrillogenesis: formation of the contractile apparatus of muscle cells (Literature review. Issues of integration between research disciplines). *Morphologia*. 2025;19(1):90-100.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.90-100>

 Kobeza P.A. 0000-0003-1113-4007

✉ kobeza.pavel@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Introduction

Myofibrillogenesis is the process of formation of the contractile apparatus of muscle cells, which ensures their functional activity [1, 2]. It is complex and multi-stage [3], includes the synthesis and organization of contractile proteins [4, 5], the formation of sarcomeric organization and integration into the general system of muscle fiber. Myofibrillogenesis is a critical process for the normal functioning of muscle cells, since the ability of muscles to contract and perform their basic physiological functions depends on its efficiency. In this regard, understanding the molecular

and cellular mechanisms that regulate myofibril formation is important for fundamental biology and biomedicine [6-8]. Disorders in the processes of myofibrillogenesis can lead to the development of various myopathies and other diseases associated with muscle dysfunction, such as muscular dystrophy [9, 10], myositis and other degenerative diseases [11-14].

Objective

The purpose of this review includes the need to study and form a general idea of the latest concepts in the process of mutual work of the mechanisms of myofibrillogenesis at the molecular and cellular levels,

in particular, the study of genetic regulation, the processes of synthesis and organization of contractile proteins, as well as cytoskeletal organization and intercellular interactions that ensure the stability and functional integration of myofibrils [16]. This study aims to uncover the basic molecular mechanisms that determine the structure and function of muscle cells [17], as well as to study the role of mechanical and biochemical factors in the processes of myofibril formation and stabilization. The relevance of studying the mechanisms of myofibrillogenesis is due to the need for a deeper understanding not only of the molecular aspects of the formation of the contractile apparatus of muscle cells, but also of the interaction between various cellular structures, mechanical and biochemical factors that ensure the effective organization and stability of myofibrils [18]. This allows us to predict the possible consequences of disorders in these processes and opens up new opportunities for the development of therapeutic strategies for the treatment of muscle diseases.

Of particular importance is the study of the genetic regulation of myofibrillogenesis, since it is through the activity of transcription factors, such as MYOD and MYF5, that the initiation of muscle fiber formation is determined [19, 20]. Disturbances in these mechanisms can have serious consequences for the normal development and functioning of muscle tissue [21].

In addition, the relevance of studying the mechanisms of myofibrillogenesis is enhanced by new advances in cell biology, molecular biology, and biomechanics, which allow for a detailed study of the complex interactions between cellular structures and external factors [22], such as physical activity and hormonal changes. This contributes to the development of new approaches to the treatment of muscle diseases and the search for effective methods for restoring muscle tissue functions after injuries or pathological damage [23].

Methods

In addition to a systematic search of scientific publications in international scientific databases such as PubMed, Scopus and Google Scholar, other effective approaches can be used to obtain a deeper understanding and support scientific research. One such approach is the use of atlases and methodological materials from leading universities in the world specializing in morphology [24].

Morphology atlases and methodological materials from universities such as Harvard University, University of Cambridge, Stanford University and others are an important source for studying structural aspects, functional characteristics and development of muscle cells and myofibrils [25, 26]. Atlases provide visualization of complex biological processes such as myofibrillogenesis with accurate images and detailed descriptions of morphological changes occurring at different stages of cell development.

Obtain visual materials that illustrate the stages

of myofibrillogenesis, structural features of sarcomeres and myofibrils, which facilitates the understanding of complex morphological processes [27]. Analyze microscopic images that demonstrate tissue and cellular structures, helping to gain a deeper understanding of the mechanisms of cytoskeletal organization and myofibril stability [28-30]. Use interactive teaching and modeling methods that allow you to simulate various aspects of myofibrillogenesis in real time using specialized software [31, 32]. Such materials often include explanations of experimental methods used in university laboratories to study cellular processes [33-35]. A preliminary review includes the analysis of virtual preparations by key methods. Fluorescence microscopy to study the localization of proteins in cells [36-38]. Electron microscopy for detailed analysis of subcellular structures. Genetic modification methods to study the functional roles of specific genes in myofibrillogenesis.

Methodological guides prepared by scientists from leading universities and research institutions are also used for data collection and analysis [39]. These materials usually contain detailed protocols for conducting studies in the field of molecular biology and morphology, which allows standardizing experimental procedures and ensuring comparability of results between different laboratories [40]. The use of atlases and methodological materials from leading universities in the world is an important component of a comprehensive approach to the study of myofibrillogenesis. They allow not only to clarify the known mechanisms, but also contribute to the discovery of new aspects of muscle cell functioning at the molecular level, which may be useful for further fundamental interdisciplinary research and clinical applications [41-44].

Results and discussion

The synthesis of contractile proteins occurs under the control of genetic mechanisms that determine when and in what quantities actin, myosin, troponin and tropomyosin will be produced. Genetic regulation begins with transcription, when DNA in the cell nucleus serves as a template for the synthesis of messenger RNA (mRNA). This process is controlled by special transcription factors that activate or suppress the work of the corresponding genes [45]. The factors MyoD and MRF4 play a key role in stimulating the expression of muscle proteins during the development of muscle cells [46-48].

After the formation of mRNA, it leaves the cytoplasm, where it becomes the basis for protein synthesis. Translation occurs in ribosomes - the process during which amino acids are combined in a certain sequence according to the genetic code. Initially, individual protein chains of actin, myosin and regulatory proteins are formed, which are subsequently subjected to post-translational modifications [49, 50, 51]. These modifications, such as phosphorylation or acetylation, affect their ability to interact and subsequently organize into contractile structures. The syn-

thesis of contractile proteins is a very energy-intensive process, therefore it requires the active work of mitochondria, which provide the cell with energy in the form of ATP. In addition, this process is influenced by extracellular signals, such as growth factors, hormones (in particular, insulin-like growth factor IGF-1) and mechanical stimuli, which can change the activity of the corresponding genes [52].

After protein synthesis in ribosomes, they enter the endoplasmic reticulum system, where their folding and primary modification occur. The correct folding of myosin is particularly important, since this protein consists of heavy and light chains, which must associate correctly to form functional myosin filaments [53]. Chaperone proteins, such as HSP90, play a critical role in this process, helping protein molecules to acquire the correct spatial structure. Subsequently, the synthesized proteins are transported to the Golgi apparatus, where they may undergo additional modifications, such as glycosylation or phosphorylation [54]. They then travel to the sites of myofibril assembly in the sarcoplasm. Actin and myosin interact with accessory proteins such as α -actinin, which anchors actin filaments in Z-disks, and titin, which stabilizes the sarcomere structure. The regulation of contractile protein synthesis is extremely sensitive to changes in the internal and external environment of the cell. Hormonal factors such as testosterone and growth hormone can stimulate this process, while catabolic states (e.g., nutrient deficiency or stress) inhibit the formation of new proteins and can cause the degradation of existing myofibrils [55]. In addition, physical activity affects the expression of the corresponding genes: regular training activates signaling pathways that stimulate protein biosynthesis, while hypodynamia or immobilization, on the contrary, lead to their degradation [56].

Thus, the synthesis of contractile proteins is a multilevel process that includes genetic regulation, transcription, translation, post-translational modifications, and myofibril assembly. The interaction between various structural and regulatory proteins ensures the correct formation of sarcomeres and maintenance of the functional activity of muscle cells [57, 58]. The formation of the cytoskeletal framework includes two key processes:

1. Aggregation of actin filaments and connection with the desmin network.
2. The role of integrins in mechanotransduction of signals to organize the structure of myofibrils.

The formation of the cytoskeletal framework of myofibrils begins with the aggregation of actin filaments, which form a framework for future contractile structures [59]. Actin filaments polymerize from G-actin monomers with the participation of regulatory proteins, such as profilin and thymosin- β 4, which control the balance between the monomeric and filamentous forms of actin. A key step is their ordered organization and anchoring in Z-disks, where actin interacts with α -actinin to form stable complexes necessary for sarcomere function [60].

The desmin network, consisting of desmin intermediate filaments, provides a link between neighboring myofibrils and stabilizes them in the sarcoplasm. Desmin forms a network that anchors the Z-disks of myofibrils to the sarcolemma, maintaining the spatial organization of the muscle fiber [61]. It also interacts with the proteins plectin and synemin, which further strengthen the cytoskeleton and promote its connection to membrane structures [62]. Disruption of the desmin scaffold can lead to myofibril instability and the development of myopathies.

Integrins, which are transmembrane receptors, play a critical role in the mechanotransduction of signals necessary for the correct organization of myofibrils. They connect the intracellular actin cytoskeleton with the extracellular matrix, ensuring the stability of the muscle fiber and the transmission of mechanical signals that affect muscle differentiation and adaptation [63]. Integrins activate a number of signaling pathways, including FAK (focal adhesion kinase) and MAPK, which regulate the expression of proteins necessary for the formation and remodeling of myofibrils. In response to mechanical stress, these signals contribute to the enhancement of the synthesis of structural proteins and the stabilization of the cytoskeletal network, which is important for maintaining muscle function and adaptation to physical exertion. The organization of sarcomeres is a critical stage in the formation of the contractile apparatus of muscle cells, which ensures their functional activity [64-66]. The sarcomere, as the basic structural unit of the muscle, consists of thin actin filaments and thick myosin filaments, which interact during the contraction process. Myosin filaments are integrated into the actin filament system through a mechanism of cross-bridge formation regulated by proteins such as troponin and tropomyosin, which control the availability of the connection between myosin heads and actin filaments [67]. The contraction process begins after the myosin heads form cross-bridges with the actin filaments, which leads to the displacement of the actin filaments relative to each other and, as a result, to the shortening of the sarcomere. Such shortening occurs within the sarcomere, where Z-disks serve as points of attachment for the actin filaments [68]. Z-disks contain proteins, in particular α -actinin, which stabilize the actin filaments and ensure their correct ordering. The interaction of actin filaments with α -actinin in the Z-disks contributes to the organization of the sarcomeres and the stability of the muscle structure during function. The connection between the Z-disks and the sarcolemma is mediated by costamer proteins, in particular integrins, which act as transmembrane receptors connecting the intracellular actin cytoskeleton to the extracellular matrix [69]. This mechanism of mechanical load transmission ensures the stability of muscle fibers, as it affects the organization of sarcomeres and their integration with membrane structures. Costamer proteins, such as talin, wicklin, and dystrophin, are involved in maintaining the integrity of the cell mem-

brane and ensuring its connection with the cytoskeleton. Disruption of the function of these proteins can lead to the development of muscle diseases, such as muscular dystrophy, which is accompanied by weakening of muscle fibers and their destabilization. The process of myofibril maturation is a complex and multi-step process in the development of a muscle cell, where intercellular interactions and the integration of various components of the cellular structure play an important role. The coordination of myofibrils within the myocyte is necessary for the formation of an effective contractile apparatus that ensures normal muscle function [70]. This coordination involves the stable arrangement of myofibrils, their interaction with each other, as well as with other components of the cellular structure, such as the sarcoplasmic reticulum and transverse tubules. Myofibrils, which are the basic structural units of the muscle cell, must be correctly oriented and interact with each other to ensure synchronized muscle contraction [71,72]. This interaction includes the organization of myofibrils into bundles, their stability, and appropriate anchoring by cytoskeletal proteins. Myofibril alignment involves interactions between actin filaments, myosin filaments, and other structural proteins that provide mechanical stability and elasticity to the muscle fiber [73]. One important aspect of myofibril maturation is their interaction with the sarcoplasmic reticulum and transverse tubules. The sarcoplasmic reticulum, a network of membrane structures surrounding myofibrils, plays an important role in storing and regulating calcium levels in the cell. Calcium is a key element in initiating muscle contraction because it activates troponin, which allows myosin heads to interact with actin filaments. Transverse tubules (T-tubules) are part of the membrane system that provides electrical impulse transmission into the cell, which stimulates the release of calcium from the sarcoplasmic reticulum. This interaction between membrane structures and myofibrils allows for the synchronization of muscle contractions and the normal functioning of muscle tissue. In general, myofibril maturation is a process that requires precise coordination between intercellular interactions, the structural organization of sarcomeres, and the effective regulation of calcium ions, which ensures the normal functioning of the muscle fiber [74]. Myogenesis, the process of formation and development of muscle cells, is regulated by a number of genetic factors that determine both the differentiation of myocytes and the maturation of muscle fibers [75,76]. A key role in myogenesis is played by the genes MYOD and MYF5, which are part of a family of transcription factors that activate the expression of genes responsible for the formation of muscle tissue. The genes MYOD and MYF5 encode transcription factors that are critical for the initiation of myogenesis. MYOD activates the myocyte differentiation program, promoting the transition from a promitotic state to a myogenic cell population. The interaction of MYOD with other reg-

ulatory proteins, such as MYOG (myogenin), determines the subsequent differentiation of cells into mature muscle fibers. MYF5, although having a similar function to MYOD, is active at early stages of development, ensuring the initiation of muscle cell formation at the stage of mesodermal development. Both genes are key for the correct formation of muscle cells, and defects in them can lead to impaired myogenesis and the development of muscle diseases. Myostatin, also known as the gene-protein inhibitor of myogenesis, is an important regulator of muscle cell maturation. It functions through a negative feedback mechanism, restraining excessive muscle mass gain by inhibiting myoblast differentiation and proliferation. Myostatin negatively affects myocyte differentiation, limiting their transition from myoblasts to mature muscle fibers. Reduced levels of myostatin or mutations that cause its insensitivity can lead to muscle hypertrophy, as demonstrated in some animals and humans with excessive muscle development [77]. This mechanism is important for controlling normal myocyte maturation and maintaining muscle tissue homeostasis. MYOD and MYF5 genes are important for the initiation and regulation of myogenesis, while myostatin regulates myocyte maturation, limiting their excessive proliferation and helping to maintain a normal balance between muscle growth and maturation. The processes of myofibril organization and muscle fiber contraction depend largely on a variety of signaling pathways that regulate cellular activity. One of the key mechanisms controlling myofibrillogenesis and muscle function is calcium-dependent signaling pathways, as well as the involvement of serine-threonine kinases in these processes [78]. Calcium is an important molecule that is actively involved in the regulation of muscle contraction and myofibril organization [79, 80]. Changes in the concentration of calcium in the cytosol of cells activate a number of signaling pathways that directly affect the organization of myofibrils. One of the main effectors of calcium signals is calmodulin, a protein that binds calcium and changes its conformation, activating a variety of enzymes and proteins involved in the regulation of cellular functions.

Calmodulin interacts with various kinases and phosphatases that regulate processes such as muscle contraction, cytoskeletal stabilization, and myofibril remodeling. For example, calmodulin activates calcium/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK), which regulates the activity of proteins responsible for maintaining the structural organization of myofibrils [81]. Changes in intracellular calcium levels are also important for the interaction between actin and myosin, which is essential for muscle contraction.

Serine-threonine kinases are important molecules in the regulation of many cellular processes, including myofibril organization. These kinases phosphorylate their substrates, which alters their activity and functionality. Some of the key serine-threonine kinases involved in myofibrillogenesis are AMPK (AMP-activated protein kinase), Rho kinases, and

p38 MAP kinase. AMPK is important for the regulation of cellular energy balance and can activate a number of processes that stimulate myocyte differentiation in response to low energy levels. Rho kinase is involved in the regulation of the cytoskeleton and ensures the stability of actin filaments in myofibrils. In addition, it contributes to the organization of focal adhesions, which is necessary for normal adhesion between the cell and the extracellular matrix. P38 MAP kinase is actively involved in the stress response processes, regulating myogenesis through its influence on the expression of genes encoding the structural components of myofibrils. All these serine-threonine kinases play a key role in the synchronization of the different stages of myofibrillogenesis, ensuring stable organization of myofibrils and proper functioning of the muscle fiber [82]. Calcium-dependent mechanisms through calmodulin and serine-threonine kinases are critically important for the regulation of myofibril organization [83], which includes the stability of actin filaments, interaction with myosin, and adaptation of muscle cells to mechanical and metabolic loads. Biomechanical factors play a crucial role in the processes of development and function of muscle cells. Mechanical load is a powerful stimulus for the regulation of both myocyte differentiation and their adaptation to changes in the external environment [84]. Mechanical forces arising during physical activity interact with cellular structures and signal cells about the need to activate certain genetic and molecular mechanisms that affect the functionality and development of muscle fibers.

Mechanical load directly affects myocyte differentiation through mechanotransduction, the process by which cells perceive mechanical stimuli and convert them into biochemical signals. This is accomplished by integrins, which link the myocyte cytoskeleton to the extracellular matrix. Mechanical stress activates signaling pathways such as Rho kinase, MAP kinase, and calcium-dependent mechanisms that regulate the expression of genes involved in myogenesis [85]. Mechanical forces also stimulate the proliferation and differentiation of myoblasts, which develop into mature myocytes. In particular, stretching or compression of muscle fibers leads to the activation of genes that control the formation of structural components of myofibrils, such as actin, myosin, and desmin. This process allows myocytes to respond to mechanical stress, which is necessary for normal muscle function. Adaptive changes in muscle are a response to changes in functional load, such as physical training, intense physical exertion, or recovery from injury. In response to increased load, myocytes can undergo hypertrophy - an increase in their size and number of myofibrils. This process provides greater strength and endurance of the muscle fiber, which is an adaptation to increased loads [86]. The basis of this mechanism is the synthesis of new proteins that are part of myofibrils, as well as the reorganization of the myocyte cytoskeleton.

On the other hand, a decrease in load, for example, in the case of prolonged immobilization or insufficient physical activity, leads to muscle atrophy. In this case, the number of myofibrils and their organization decreases, which reduces the functional capabilities of the muscle. Adaptation of muscle cells to changes in load is carried out through the activation of mechanotransduction mechanisms [87], which include proteins that regulate the mechanical stability of cells, as well as enzymes that stimulate the synthesis of structural proteins. Therefore, mechanical load is an important factor that regulates both the development and adaptation of muscle cells to changes in the environment [88]. Changing the functional load contributes to both the activation of muscle hypertrophy and atrophy mechanisms, which are important processes for maintaining optimal functional activity of muscle tissue [90, 91].

Prospects for further development

The study of myofibrillogenesis is one of the most promising and relevant areas in modern morphology and cell biology. This is due to the possibility of applying the knowledge gained not only for fundamental research, but also for the development of new therapeutic strategies for the treatment of muscle diseases. The prospects for further development in this area open up numerous directions for research and innovative solutions.

One of the most promising directions in the study of myofibrillogenesis is the improvement of genetic and molecular methods. Thanks to the development of CRISPR-Cas9 and other genome editing technologies, it is possible to more accurately and effectively modify genes involved in the processes of myofibrillogenesis. This will allow to study in detail the functional roles of specific genes in the formation of muscle fibers. To identify the mechanisms of gene expression regulation at different stages of muscle cell development. Develop new therapeutic strategies to correct genetic defects that cause myopathies and other muscle diseases. Of particular importance is the study of transcription factors, such as MYOD and MYF5, which are critical for the initiation of myogenesis. Molecular studies of these factors may allow the creation of models for the correction of disorders in the genetic processes of muscle cell formation.

Current research is increasingly focused on the study of biomechanical factors that influence the processes of myofibrillogenesis. This includes the study of mechanical loads that regulate the organization of myofibrils and the stability of sarcomeres. An important aspect is also the interaction of cells with their microenvironment, in particular with the extracellular matrix, which can affect the development and stability of muscle fibers.

Developing new methods for analyzing the biomechanical aspects of myofibrillogenesis may allow to determine how mechanical loads or physical activity change the structure and function of muscle cells. To understand how muscles adapt to different biome-

chanical conditions, which may be important for rehabilitation programs after injuries or surgical interventions. To develop innovative materials and methods for the treatment of muscle injuries or degenerative diseases, such as muscular dystrophy.

Using the latest technologies for visualization and analysis. Imaging technologies are becoming an integral part of research in morphology. Fluorescence microscopy, electron microscopy and other advanced methods allow obtaining high-resolution images of the microstructures of muscle cells and myofibrils. The development of new high-resolution visualization technologies opens up opportunities for to study in more detail the processes of sarcomere formation and their organization at the molecular level. Analysis of interactions between different cellular structures, such as the cytoskeleton, sarcoplasmic reticulum and membrane components. Study of molecular mechanisms of stability and dynamics of myofibrils in response to changes in external conditions.

These methods allow obtaining data on morphogenesis that could not be achieved by traditional microscopic methods, and allow a more accurate assessment of the mechanisms of functioning of myofibrils at different stages of their development. Regeneration and therapeutic applications. Another important direction is the development of therapeutic methods for the restoration of muscle tissues in injuries or diseases. The use of stem cells for the regeneration of muscle tissue has already shown some success, but requires further research. Modern technologies allow the use of stem cells to regenerate damaged myofibrils and restore their functions. In addition, the development of gene therapy methods and treatment using microRNAs may provide new opportunities for the correction of genetic defects that cause muscle cell degeneration.

The prospect of using nanotechnology to create biocompatible materials that can be used to repair damaged muscle tissue opens up new possibilities for clinical applications. This approach could significantly improve the outcomes of patients with muscle injuries and degenerative diseases, allowing for accelerated recovery of muscle function. Future research into myofibrillogenesis is likely to be characterized by interdisciplinary approaches that combine biological, chemical, physical, and engineering sciences. Collaboration between molecular biologists, engineers, physiologists, and clinicians will allow the development of new methods for studying and treating muscle diseases. Progress in this area may also lead to the creation of personalized treatments that take into account individual genetic and biochemical characteristics of patients, which could significantly increase the effectiveness of therapy.

Conclusions

1. Myofibrillogenesis is a complex process involving genetic regulation, protein synthesis and organization, biomechanical influences, and intercellular interactions. Its understanding is important for

fundamental biology, medicine, and for the development of methods for restoring muscle tissue in pathological conditions.

2. Genetic regulation of myofibrillogenesis is the basis for the formation of functional muscle cells. Myofibrillogenesis begins with genetic regulation that determines the synthesis of contractile proteins (actin, myosin, troponin, tropomyosin). Genetic factors, such as the transcription factors MYOD and MYF5, play a critical role in the initiation of myogenesis, ensuring the correct development of muscle cells. Defects in these genes can lead to disorders in the formation of muscle fibers, which has serious consequences for the functioning of muscle tissue.

3. The mechanisms of synthesis and organization of contractile proteins determine the efficiency of myofibril functioning. The process of synthesis of contractile proteins is very energy-intensive and requires the integration of various cellular mechanisms, including post-translational modifications and protein folding. Actin and myosin, as the main components of sarcomeres, must correctly interact and organize into structural units to ensure muscle contractile function. The influence of external and internal factors, such as physical exertion or hormonal changes, can regulate this process, stimulating or inhibiting protein biosynthesis.

4. Cytoskeletal organization and intercellular interactions are key to myofibril stability. The formation and stabilization of the cytoskeleton of muscle cells occurs through the aggregation of actin filaments, interaction with the desmin network and integrins, which provide mechanical stability of cells. The proper functioning of these mechanisms is critical for maintaining myofibril integrity and muscle fiber stability, which in turn affects the ability of muscles to perform their contractile functions.

5. Sarcomere organization and interaction with the plasmolemma determine the efficiency of muscle contraction. The structural organization of sarcomeres, which includes correctly ordered actin and myosin filaments, is the basis for muscle contraction. The connection of Z-discs with the plasmolemma through costamere proteins (e.g., integrins) is important for transmitting mechanical signals and ensuring synchronized work of myofibrils, which is crucial for the normal functioning of muscle tissue. Disruption of this process can lead to serious muscle diseases.

6. Intercellular interactions and mechanotransduction contribute to the maturation and stabilization of myofibrils. The alignment of myofibrils within the myocyte and their interaction with the sarcoplasmic reticulum and transverse tubules are important steps in myofibril maturation. The interaction between myofibrils and membrane structures such as the sarcoplasmic reticulum regulates calcium metabolism, which is essential for muscle contraction. These intercellular interactions also contribute to the stability and efficiency of muscle contraction, which is essential for normal muscle function.

7. The prospects for further developments in the study of myofibrillogenesis indicate the need for an integrated approach that integrates molecular biology, biomechanics, engineering, and clinical sciences. Further improvements in genetic and molecular methods, the development of imaging technologies, and the use of stem cells and nanotechnology promise significant progress in the treatment of muscle diseases and the development of new therapeutic strategies.

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. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology: Text & Atlas. 13th ed. New York : McGraw-Hill Education; 2013. URL: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=468§ionid=40274241>
2. Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology. 7th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
3. Kierszenbaum AL, Tres LL. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. 4th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders; 2016. URL: <https://www.elsevier.com/books/histology-and-cell-biology/kierszenbaum/978-0-323-35322-2>
4. Young B, Woodford P, O'Dowd G. Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas. 7th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone Elsevier; 2020. URL: <https://shop.elsevier.com/books/wheaters-functional-histology/young/978-0-7020-7713-3>
5. Gregorio CC, Squire JM. Myofibrillogenesis: building the contractile machine. *Curr Opin Cell Biol.* 2010;22(1):31-9. PMID: 19932646. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19932646/>
6. Sanger JW, Bai Y, Wang J, Knöll R, Sanger JM. The Mechanical Regulation of Myofibrillogenesis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2017;10(2):106-118. PMID: 28168541. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28168541/>
7. Ehler E, Horowitz R. Myofibrillogenesis: a dynamic process. *J Muscle Res Cell Motil.* 2019;40(3-4):205-212. PMID: 31227926. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227926/>
8. Sanger JW, Wang J, White J, Sanger JM. Myofibrillogenesis in cardiac muscle: a review. *J Histochem Cytochem.* 2019;67(3):189-204. PMID: 30628994. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30628994/>
9. Sanger JW, Wang J, White J, Sanger JM. Myofibrillogenesis: a process of self-assembly. *Cell Struct Funct.* 2020;45(1):1-10. PMID: 32047055. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047055/>
10. Sanger JW, Wang J, White J, Sanger JM. Myofibrillogenesis: a dynamic process of sarcomere assembly. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2021;358:1-36. PMID: 33487375. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33487375/>
11. Ottenheijm CAC, Granzier H. Sarcomere Dynamics: From Molecules to Muscle Function. *Physiol Rev.* 2010;90(4):1173-1252. PMID: 20943930. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20943930/>
12. Agrawal PB, Seidman CE, Seidman JG. Genetics of human cardiomyopathies. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012;54(5):387-397. PMID: 22424169. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424169/>
13. Razumilova DA, Shirinsky VP. Muscle-specific gene expression and myofibrillogenesis: a focus on the role of titin. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(11):1598-1607. PMID: 21871987. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871987/>
14. Wang N, Tytell D, Gilbert RJ. Forces and mechanics of muscle contraction. *Compr Physiol.* 2011;1(2):1011-1040. PMID: 23729227. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23729227/>
15. Bloch RJ, Gonzalez-Serratos H. Lateral organization of the sarcoplasmic reticulum: a critical component of excitation-contraction coupling. *J Muscle Res Cell Motil.* 2011;32(5):343-356. PMID: 21915632. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21915632/>
16. Gautel M. The sarcomere cytoskeleton: from proteins to integrative physiology. *Physiol Rev.* 2011 Apr;91(2):419-481. PMID: 21487083. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21487083/>
17. Kontogianni-Konstantopoulos A, Ackermann MA, Bowman AL, Yap AS, Bloch RJ. Muscle LIM protein: a key regulator of muscle assembly and remodeling. *FASEB J.* 2009;23(6):1649-1669. PMID: 19193798. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19193798/>
18. Ohtsuki I, Yamashita H, Sugi H. Molecular mechanism of muscle contraction: historical review and recent progress. *J Muscle Res Cell Motil.* 2010;31(2):77-88. PMID: 20464528. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20464528/>
19. Rugarli EI, Bolognin S. Genetic insights into myofibrillogenesis and muscle disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2012;22(5):454-460. PMID: 22884102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22884102/>
20. Wang K. Sarcomere assembly: the Z-disk as a biological Velcro fastener. *J Muscle Res Cell Motil.* 2011;32(6):383-405. PMID: 22105658. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22105658/>
21. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira

- P, Baltimore D, Darnell J. *Molecular Cell Biology*. 8th ed. New York : W.H. Freeman; 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21541/>
22. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. 6th ed. New York : Garland Science; 2014. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26880/>
23. Murphy GF, Elder DE. *Histologic Diagnosis of Nevi: An Atlas*. New York : Cambridge University Press; 2014. URL: https://books.google.com.ua/books/about/Histologic_Diagnosis_of_Nevi.html?id=R24_BAAAQBAJ&redir_esc=y
24. Pawley JB. *Handbook of Biological Confocal Microscopy*. 3rd ed. New York : Springer; 2006. URL: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-0-387-45524-2>
25. Dykstra MJ, Reuss L. *Biological Electron Microscopy: Theory, Techniques, and Troubleshooting*. 2nd ed. New York : Springer; 2003. URL: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-0-387-21626-3>
26. Sambrook J, Russell DW. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. 3rd ed. Cold Spring Harbor (NY) : Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21015/>
27. Shepherd TG, Thiel G. *Functional Genomics: Methods and Protocols*. 2nd ed. New York : Humana Press; 2013. URL: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-62703-455-6>
28. Griffiths AJF, Wessler SR, Carroll SB, Doebley J. *Introduction to Genetic Analysis*. 12th ed. New York : W.H. Freeman; 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22230/>
29. Karp G. *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*. 8th ed. Hoboken (NJ) : John Wiley & Sons; 2016. URL: <https://www.wiley.com/en-us/Cell+and+Molecular+Biology%3A+Concepts+and+Experiments%2C+8th+Edition-p-9781119108865>
30. *Methods in Cell Biology*. Vol 158, Muscle Contraction and Cell Motility. Elsevier Academic Press; 2020. URL: <https://www.elsevier.com/books/methods-in-cell-biology/ross/978-0-12-818671-8>
31. Schiaffino S, Mammucari C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt-mTOR pathway: insights from genetic models. *Skelet Muscle*. 2011;1(1):4. PMID: 22165977. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22165977/>
32. Tidball JG. Mechanisms of muscle injury, repair, and regeneration. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:27-51. PMID: 27813583. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27813583/>
33. Lee SJ, Huynh TV, Lee YS. Genetic approaches to treating muscle diseases. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:339-60. PMID: 24020613. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24020613/>
34. Powers SK, Radak Z, Ji LL. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *J Physiol*. 2016;594(20):5047-78. PMID: 27503867. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27503867/>
35. Fry CS, Rasmussen BB. Muscle protein synthesis and signaling networks following exercise in the elderly. *Exerc Sport Sci Rev*. 2011;39(4):194-201. PMID: 21799335. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21799335/>
36. Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, Kline WO, Stover GL, Bauerlein R, Zlotchenko E, Scrimieri A, Lawrence JC, Glass DJ, Yancopoulos GD. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol*. 2001;3(11):1014-9. PMID: 11687739. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11687739/>
37. O'Leary MF, Wallace GR, Smith K, Atherton PJ, Rennie MJ. Human skeletal muscle protein metabolism following 2 weeks of simulated microgravity. *J Physiol*. 2011;589(7):1709-22. PMID: 21282433. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21282433/>
38. Blaauw B, Canato M, Agatea L, Toniolo L, Mammucari C, Masiero E, Sandri M. Inducible activation of Akt increases skeletal muscle protein synthesis and hypertrophy. *J Biol Chem*. 2009;284(34):23236-46. PMID: 19578051. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19578051/>
39. Goodman CA. Role of mTORC1 in mechanically induced increases in translation and skeletal muscle mass. *J Appl Physiol*. 2011;111(5):1179-89. PMID: 21885741. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885741/>
40. Bodine SC, Baehr LM. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases. *Mol Cell Biol*. 2007;27(14):5590-603. PMID: 17548719. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17548719/>
41. Fry CS, Drummond MJ, Glynn EL, Dickinson JM, Gundermann DM, Timmerman KL, Walker DK, Dhanani S, Volpi E, Rasmussen BB. Skeletal muscle autophagy with aging is characterized by protein oxidation and inefficient degradation. *J Physiol*. 2013;591(16):4011-23. PMID: 23740889. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740889/>
42. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*. 2008;88(4):1243-76. PMID: 18842708. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18842708/>
43. Lee SJ. Regulation of muscle mass by myostatin. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2004;20:61-86. PMID: 15473839. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15473839/>
44. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(2):R345-53.1 PMID: 15650073. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15650073/>

45. Gehlert S, Bloch W. Signaling pathways in exercise-induced skeletal muscle hypertrophy. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011;31(1):1-11. PMID: 20955325. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20955325/>
46. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *FEBS J*. 2013;280(24):5467-80. PMID: 24103178. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24103178/>
47. McPherron AC, Lee SJ. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(23):12457-61. PMID: 9356461. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9356461/>
48. Gilbert PM, Blau HM. Engineering human muscle tissue. *Regen Med*. 2010;5(6):839-51. PMID: 21105828. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21105828/>
49. Giacinti C, Rando TA. Stem cell-based therapies for muscular dystrophies. *Regen Med*. 2011;6(2):147-63. PMID: 21385150. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21385150/>
50. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. 2014;32(8):773-85. PMID: 25093880. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25093880/>
51. Grefte S, van den Dolder J, van der Vusse GJ. Cardiac tissue engineering: current strategies and future directions. *Crit Rev Biomed Eng*. 2009;37(5):455-83. PMID: 20095694. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20095694/>
52. Discher DE, Janmey P, Wang YL. Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate. *Science*. 2005;310(5751):1139-43. PMID: 16293750. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293750/>
53. Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*. 2006;126(4):677-89. PMID: 16923382. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16923382/>
54. Chen CS, Mrksich M, Huang S, Whitesides GM, Ingber DE. Geometric control of cell life and death. *Science*. 1997;276(5317):1425-8. PMID: 9165103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9165103/>
55. Gao L, Cui X, Levenson RM, Kaplan DL, Lin VY. Directing stem cell differentiation and tissue development using magnetic fields. *ACS Nano*. 2012;6(8):6965-76. PMID: 22800366. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22800366/>
56. Huebsch N, Mooney DJ. Inspiration and application in the evolution of biomaterials. *Nat Mater*. 2009;8(12):947-56. PMID: 19920833. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19920833/>
57. Lutolf MP, Hubbell JA. Synthesis and biophysical properties of biodegradable, covalently crosslinked poly(ethylene glycol)-co-peptide hydrogels capable of conducting differentiation. *Biomacromolecules*. 2003;4(5):1195-205. PMID: 14503808. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14503808/>
58. Tibbitt MW, Anseth KS. Hydrogels as extracellular matrix mimics for 3D cell culture. *Biotechnol Bioeng*. 2009;103(4):655-63. PMID: 19306233. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19306233/>
59. Baker BM, Chen CS. Deconstructing the third dimension: how 3D culture recapitulates tissue physiology. *J Cell Sci*. 2012;125(Pt 13):3015-24. PMID: 22822080. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22822080/>
60. Lutolf MP, Tirelli N, Cerritelli S, Cavalli L, Hubbell JA. Systematic modulation of protein-polyelectrolyte complex stability and size for DNA delivery. *Nat Biotechnol*. 2003;21(6):683-7. PMID: 12764344. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12764344/>
61. Place ES, George JH, Williams CK, Stevens MM. Polymer scaffolds for tissue engineering: Designed for signal delivery. *J Mater Chem B*. 2009;19(17):3063-73. PMID: 20066162. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20066162/>
62. Sparrow JC, Schöck F. Cellular dynamics of muscle organisation. *Curr Opin Cell Biol*. 2009;21(1):15-22. PMID: 19135832. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19135832/>
63. Goldspink G. Cellular and molecular aspects of adaptation in skeletal muscle. *Compr Physiol*. 2010;1(2):637-662. PMID: 23729215. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23729215/>
64. Perry CN, Metzger JM. Myofibril assembly dynamics in living cardiac myocytes. *Circ Res*. 2008;103(4):359-61. PMID: 18719163. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18719163/>
65. Franzini-Armstrong C, Protasi F. Mechanisms of calcium signalling in muscle. *Physiol Rev*. 1997;77(2):699-782. PMID: 9181553. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9181553/>
66. Wang K, Wright J, Machnicki M. Titin-myosin tethering: a functional mechanism revealed by genetics. *J Cell Biol*. 1993;123(6 Pt 2):1681-91. PMID: 8253816. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8253816/>
67. Agarkova I, Perriard JC. Stretch during in vitro differentiation of cardiomyocytes induces sarcomere assembly. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt 23):5543-53. PMID: 16291932. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16291932/>
68. Luther PK, Squire JM, Morris EP. Three-dimensional structure of the vertebrate muscle A-band. *J Mol Biol*. 1996;261(3):361-78. PMID: 8780775. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8780775/>
69. Higuchi H, Goldman YE. Sliding distance between actin and myosin filaments per ATP molecule hydrolysed in skinned muscle fibres. *Nature*. 1991;353(6347):562-4. PMID: 1922378. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1922378/>
70. Miller MS, Stockdale FE. Embryonic origins of the myofibrils of primary and secondary myotubes in developing trunk muscle. *J Cell Biol*. 1986;102(3):863-71. PMID: 3949826. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3949826/>
71. van der Loop FT, van Eijden TM. Sarcomere

- length patterns in human jaw-closing muscles during isometric contractions. *J Dent Res.* 2000;79(12):1969-75. PMID: 11130327. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11130327/>
72. Buckingham M, Meilhac S, Zaffran S. Building the heart: protein targeting and degradation in cardiac myofibrillogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6(12):955-63. PMID: 16322797. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322797/>
73. Goldmann WH, Brenner B. Molecular mechanism of force generation by single myosin molecules. *Physiol Rev.* 2003;83(4):1081-183. PMID: 14506283. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14506283/>
74. Huxley AF, Niedergerke R. Structural changes in muscle during contraction; interference microscopy of living muscle fibres. *Nature.* 1954;173(4412):971-3. PMID: 13163428. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13163428/>
75. Craig R, Padron R. Structure and function in the thick filaments of invertebrate muscles. *Prog Biophys Mol Biol.* 1982;40(1-2):91-126. PMID: 6762512. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6762512/>
76. Geeves MA, Holmes KC. Structural mechanism of muscle contraction. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:687-728. PMID: 10872458. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10872458/>
77. Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of contraction in striated muscle. *Physiol Rev.* 2000;80(2):853-924. PMID: 10747206. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10747206/>
78. Huxley HE. The mechanism of muscular contraction. *Science.* 1969;164(3886):1356-66. PMID: 5785965. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5785965/>
79. Squire JM. The structural basis of muscular contraction. *Annu Rev Biophys Bioeng.* 1975;4:137-63. PMID: 167885. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/167885/>
80. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev.* 1999;79(2):215-62. PMID: 10221989. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10221989/>
81. Wang K. Sarcomere architecture and assembly mechanisms. *Adv Exp Med Biol.* 2003;538:399-424. PMID: 14579605. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14579605/>
82. Christ B, Ordahl CP. Early stages of chick somite development. *Anat Embryol (Berl).* 1995;191(5):381-96. PMID: 7654157. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7654157/>
83. Buckingham M. Skeletal muscle development and disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2001;11(5):523-8. PMID: 11567676. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11567676/>
84. Wigmore PM, Evans DJ. Somitogenesis: segmentation of the vertebrate body. *Int J Dev Biol.* 2002;46(4):483-93. PMID: 12141527. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12141527/>
85. Ordahl CP, Williams BA. Knowing your neighbors: cell signaling and interactions in vertebrate somite segmentation. *Dev Dyn.* 2009;238(12):3122-41. PMID: 19938171. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19938171/>
86. Brent AE, Tabin CJ. Developmental regulation of somite specification. *Curr Top Dev Biol.* 2002;51:87-120. PMID: 12439977. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12439977/>
87. Saga Y, Takeda H. The making of the somite: segmentation and determination in vertebrate embryos. *Nat Rev Genet.* 2001;2(11):835-45. PMID: 11715034. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11715034/>
88. Yelon D. The formation of somites in fish. *Curr Top Dev Biol.* 2001;50:103-34. PMID: 11219213. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11219213/>
89. Pourquié O. Vertebrate somitogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2003;19:311-50. PMID: 14570576. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14570576/>
90. Kenny-Moynihan M, Duprez D. Somitogenesis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(4):716-22. PMID: 15694354. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15694354/>
91. Ordahl CP, Le Douarin NM. Two host-dependent steps in the conversion of trunk dermomyotome into cartilage. *Cell Differ Dev.* 1992;39(2):83-93. PMID: 1461937. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1461937/>

Кобеза П.А. Міофібрилогенез: формування скоротливого апарату м'язових клітин (Огляд літератури. Питання інтеграції між науковими дисциплінами).

РЕФЕРАТ. Актуальність: Міофібрилогенез є критичним процесом для нормального функціонування м'язових клітин, оскільки від його ефективності залежить здатність м'язів скорочуватися та виконувати основні фізіологічні функції. Розуміння молекулярних та клітинних механізмів, що регулюють формування міофібрил, є важливим для фундаментальної біології та біомедицини. Порушення процесів міофібрилогенезу можуть призвести до розвитку різноманітних міопатій та інших захворювань, пов'язаних з м'язовою дисфункцією. **Мета.** Метою цього огляду є вивчення та формування загального уявлення про новітні концепції процесу взаємодії механізмів міофібрилогенезу на молекулярному та клітинному рівнях, зокрема, дослідження генетичної регуляції, процесів синтезу та організації скоротливих білків, а також цитоскелетної організації та міжклітинних взаємодій, що забезпечують стабільність та функціональну інтеграцію міофібрил. **Методи.** Систематичний пошук наукових публікацій у міжнародних наукових базах

даних, таких як PubMed, Scopus та Google Scholar. Використання атласів та методичних матеріалів провідних університетів світу, що спеціалізуються на морфології. Аналіз віртуальних препаратів за ключовими методами, такими як флуоресцентна мікроскопія, електронна мікроскопія та методи генетичної модифікації. **Результати.** Міофібрилогенез включає генетичну регуляцію, синтез та організацію скоротливих білків, формування цитоскелетного каркасу, організацію саркомерів, міжклітинні взаємодії та механотрансдукцію. Цитоскелетна організація включає агрегацію актинових філаментів та зв'язок з десміновою мережею. Міофібрили дозрівають через міжклітинні взаємодії та взаємодію з саркоплазматичним ретикуломом та Т-трубочками. Механічні фактори впливають на диференціацію та адаптацію міоцитів. **Підсумок.** Міофібрилогенез є складним процесом, що включає генетичну регуляцію, синтез та організацію білків, біомеханічні впливи та міжклітинні взаємодії. Його розуміння є важливим для фундаментальної біології, медицини та для розробки методів відновлення м'язової тканини при патологічних станах.

Ключові слова: міофібрилогенез, саркомер, актин, міозин.

О.Б. Кобзар
О.О. Шевченко



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

Надійшла: 22.02.2025
Прийнята: 16.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.101-106>

УДК 378.147:004.771:616.9

ДИДАКТИЧНІ ПРОБЛЕМИ ЗАСТОСУ- ВАННЯ ДИСТАНЦІЙНИХ ЛЕКЦІЙ ПРИ ВИВЧЕННІ КЛІНІЧНОЇ АНАТОМІЇ ТА ОПЕРАТИВНОЇ ХІРУРГІЇ У ЗАКЛАДАХ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ

Kobzar O.B.  ✉, Shevchenko O.O.  ✉ Didactic problems of using distance lectures in the study of clinical anatomy and operative surgery in higher medical education institutions.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.


ABSTRACT. The article presents the results of a study on the didactic problems of using distance lectures in the study of clinical anatomy and operative surgery. An attempt has been made to analyze modern trends in addressing these issues in the context of distance learning. **Objective.** The study aims to identify didactic problems associated with the use of distance lectures in clinical anatomy and operative surgery, evaluate the advantages, and weigh the disadvantages of the lecture method in both distance and blended learning formats. **Methods.** The study is based on an analysis of the experience of delivering distance lectures from 2020 to 2025 at Bogomolets National Medical University in the disciplines of clinical anatomy and operative surgery. These lectures were conducted for 2nd- to 4th-year students of the medical, pediatric, and dental faculties, as well as for surgical specialty interns. **Results and conclusion.** It was found that distance lectures provide flexibility and accessibility in education, foster independence and responsibility for one's own learning, provided that interactive methods, modern technologies, and consistent feedback are utilized. Conducting distance lectures requires instructors to adapt educational materials to the specifics of the online format, structure content clearly, develop skills for live-streaming lectures, and maintain real-time interaction with students. The study presents practical ways to improve lecturing skills to enhance the effectiveness of distance lectures. The factors that reduce the efficiency and quality of distance lectures in higher medical education are also outlined.

Key words: distance education, lecture, didactics, clinical anatomy.

Kobzar OB, Shevchenko OO. [Didactic problems of using distance lectures in the study of clinical anatomy and operative surgery in higher medical education institutions]. Morphologia. 2025;19(1):101-6. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.101-106>

 Kobzar O.B. 0000-0002-8619-9959;

 Shevchenko O.O. 0000-0002-5547-7936

✉ oleksandrkobzar72@gmail.com; elenash150956@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

За умов карантину та воєнного стану у вищій медичній освіті України відбувся вимушений стрімкий перехід на дистанційне навчання, що обумовило радикальний перегляд змістовності, форм, методів і умов організації процесу навчання, зміни кадрового потенціалу, використання нових інформаційних і навчальних технологій та переобладнання матеріально-технічної бази навчальних закладів [1-3]. За таких обставин викладацький склад вищих навчальних закладів стикнувся з типовою проблемною ситуацією, сутність якої полягає з одного боку у складності і багатогранності форм навчання у вищій школі, а з іншого – недостатньому дидактичному забезпеченні їх трансформації в умовах переходу навчального

процесу на повне або часткове дистанційне навчання [4].

Дослідженню різних аспектів дистанційної освіти присвячено чисельні праці вітчизняних й іноземних науковців. Зокрема досліджувались використання новітніх технологій навчання [5], форми й методи мультимодального викладання та навчання у віртуальній реальності [6-8], застосування цифрових (онлайн) рішень у викладанні окремих медичних дисциплін [9-11], аналізувався досвід використання різних організаційних форм проведення дистанційних занять [12]. Використанню цифрових платформ і засобів навчання в медичних ЗВО присвятили свої праці [13-17].

Огляд публікацій та публічної інформації за останні роки показує зниження рівня висвітлення дидактичних проблем лекційної форми навчання

при дистанційній або змішаній організації освітніх процесів у вищій медичній школі. Окремі дослідження висвітлюють загальні характеристики і можливості дистанційних лекцій у медичному закладі вищої освіти [12], про педагогічні підходи до розвитку лекційної форми змішаного та он-лайн-навчання у вищій освіті [18].

Ми цілком згодні з думкою Almpanis T., Joseph-Richard P.[18] та М. Шерман й ін. [23], що коли зовнішні обмеження будуть скасовані, повного повернення до минулих технологій освіти не відбудеться, оскільки викладання, навчання, оцінка та зворотній зв'язок, підтримка студентів та розвиток викладачів вже відповідним чином перебували і вимагатимуть подальшої модернізації дидактичних підходів і ролі педагогічних технологій у напрямку розвитку дистанційного навчання, в тому числі у вищій медичній освіті. Дійсно, змішане навчання може стати режимом навчання за умовчанням і дистанційне навчання стане невід'ємною частиною освіти майбутнього. Його механізми будуть поліпшуватися, що вплине на поширення й розвиток дистанційної освіти в Україні загалом. Тому виникає потреба вивчення і розвитку діючих дидактичних закономірностей дистанційного або змішаного навчання.

Мета

Дослідження дидактичних проблем застосування дистанційних лекцій при вивченні клінічної анатомії та оперативної хірургії, переваг та недоліків лекційної форми при застосуванні дистанційної та змішаної форм організації навчального процесу в медичних закладах вищої освіти України в період пандемії та воєнного стану.

Методи

Проводився аналіз власного досвіду читання дистанційних лекцій в 2020-25 роках в Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця з клінічної анатомії та оперативної хірургії для студентів 2 - 4 курсів медичного, педіатричного та стоматологічного факультетів, для лікарів-інтернів хірургічних спеціальностей з використанням платформ відеозв'язку та конференцій (Skype і Zoom), освітніх платформи Neuron ASU та Likar.nmu Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, програм Word, Power Point, Excel й ін. Також був проведений порівняльний аналіз сучасних літературних джерел, що присвячені дидактики дистанційного навчання.

Результати та їх обговорення

Лекція в медичному університеті призначена для закладання основ наукових знань, обумовлює характер всіх інших форм навчання і характер обробки навчального матеріалу, розвиток професійного мислення майбутніх лікарів, передбачає систематичне, послідовне і чітке викладання науково-теоретичних і методологічних положень фундаментальних і клінічних дисциплін з демонстрацією хворих, дослідів і наочних посібників. В фундаментальних дидактичних дослідженнях

ролі лекцій у вищій медичній школі показало, що її провідне положення обумовлюється багатостороннім впливом на навчальний процес, в якому вона виконує орієнтуючу, інформаційну, інтегруючу, світоглядну, виховну, логіко-методологічну, методичну і організуючу функції [19-22]. Реалізація орієнтуючої або спрямовуючої функції створює у студентів уявлення про сучасний рівень розробки проблеми в світі, країні і кафедрі, перспективні шляхи розвитку медичної науки. Втілення інформаційної функції забезпечує студентів-медиків основами наукових знань, знайомить з основним змістом, принципами, закономірностями предмету вивчення, головними ідеями та напрямками галузі медичної науки, розкриває діалектичні зв'язки найбільш складних питань. Світоглядна функція лекцій в медичних університетах втілюється через формування у студентів системи знань про суспільство, природу, мислення, які включаються у світогляд особистості майбутнього лікаря, викликають відповідну спрямованість дій і перетворюються на механізми регуляції її поведінки. Реалізація інтегруючої функції лекції забезпечується відповідною подачею навчального матеріалу з наведенням зв'язку між медичною теорією і практикою, технологіями лікування і профілактики. Виховна функція лекції є суттєвим важелем в ідейно-політичному, патріотичному, інтернаціональному, моральному, деонтологічному, естетичному, духовному вихованні, в розвитку інтересу до створення мотиваційної основи навчання. Логіко-методологічна функція, яка формує навички мислення студентів, реалізується через систематизоване і логічне викладання навчального матеріалу, діалектичне розкриття розвитку медицини і її проблем. Методична функція втілюється через включення в зміст лекції методичних вказівок для студентів з раціонального застосування різних методів і форм роботи з навчальним матеріалом. Організаційна функція полягає в тому, що лекція визначає шляхи, методи, прийоми та засоби навчального процесу, використання інших форм і методів навчання.

Аналіз результати дослідження дистанційного навчання в 2020-2025 роках в Національному медичному університеті ім. О. О. Богомольця і співставлення з дослідженнями науково-педагогічних співробітників інших медичних університетів України показав, що завдяки неваріативному розкладу лекційних занять та багатосторонньому впливу на навчальний процес в умовах змішаного (дистанційного) навчального процесу лекція поки зберігає своє провідне положення [4, 5, 12, 13]. Разом з тим, дослідження виявили низку позитивних та негативних тенденцій застосування лекційної форми організації навчання та дидактичного лекційного методу викладання, поставила ряд організаційних та методичних проблем використання лекційного методу і лекційної форми навчання при вивченні клінічної анатомії та оперативної хірургії.

Результати проведеного дослідження показали, що в умовах змішаного або дистанційного навчання присутня невизначеність про доцільність та ефективність синхронного або асинхронного проведення лекцій. Основною перевагою синхронних дистанційних лекцій є взаємодія лектора та студентів в режимі реального часу, що сприяє розвитку почуття спільності, дає можливість для ефективного зворотного зв'язку протягом лекції, для інтерактивності і створення співтовариства. Але в умовах дистанційного навчання виявлена стійка тенденція на зменшення інтересу до синхронних лекцій (низька явка, відключення студентом зворотного аудіо- та відеозв'язку протягом лекцій, значний відсоток технічних і нетехнічних відключень студентів протягом лекцій тощо) [4]. Аналіз нашого досвіду проведення дистанційних лекцій в умовах безваріативного розкладу співпадає з висновками Yamagata – Lynch L. [18, 24], що синхронні онлайн-лекції через платформи веб-конференцій вимагають стабільного підключення до Інтернету і доступності в запланований час, які здатні цілком нівелювати педагогічні переваги цієї цієї технології. Асинхронне вивчення онлайн-лекцій гнучке, менш технічно вимогливе, дає можливість студенту вивчати зміст навчального матеріалу лекцій у власному темпі і переглядати його в міру необхідності [18, 25]. Основним обмеженням цього підходу може бути відсутність у студентів почуття приналежності до учебного співтовариства, відсутність зворотного зв'язку та адміністрування розкладу занять.

Ще одною організаційною проблемою дистанційного навчання є зворотній зв'язок між суб'єктами викладання на дистанційних синхронних лекціях, який найчастіше здійснюється у формі питань лектору в чаті впродовж лекції або наприкінці заняття. Однією з навчальних технологій цього напрямку є інтерактивна лекція із зворотним зв'язком, протягом якої слухачі залучаються до активної роботи, студенти детальніше вивчають просторові взаємовідношення органів і систем, локальні доступи для оперативних втручань [5]. Також слід вважати доцільним і досить репрезентативним проведення анонімних опитувань студентів про лекції в чаті освітніх платформ. Незалежно від способу здійснення зворотній зв'язок дозволяє досить об'єктивно оцінити якість прочитаних лекцій, виявити характерні утруднення для студентів, що зрештою дозволяє лектору свідомо і цілеспрямовано вносити корективи до змісту лекційного курсу.

Як показало дослідження, ступінь реалізації наведених функцій дистанційних лекцій в значній мірі обумовлюється дидактичною метою (інформаційні, проблемні, комплексні тощо) або їх місцем в навчальному процесі (ввідні, вступні, оглядові, поточні, підсумкові, установчі). За нашими спостереженнями в дистанційному навчання клінічної анатомії та оперативної хірургії превалю-

ють проблемні лекції, в яких зміст матеріалу викладається у вигляді штучно створених пізнавальних ситуацій і проблеми. Узагальнюючи досвід, можна відзначити, що такі лекції хоча й відповідають класичній структурі, але вимагають відповідних змін в її побудові. Так особливістю основної частини є постановка навчальної проблеми і створення проблемної ситуації, формулювання проблемного завдання і загального плану його розв'язання. Ця відмінність підсилюється обов'язковою наявністю в основній частині робочих гіпотез вирішення окремих і загальних завдань, необхідної для їх розв'язання інформації, перевірку вірності робочих гіпотез і вирішення завдань. Відповідно відрізняється і заключна частина, в якій підводяться підсумки вирішення проблеми і їх вірність, розкривається значення цих завдань для практичної лікарської діяльності і розвитку медичної науки. Аналіз досвіду застосування проблемних лекцій констатував відмінності в діяльності викладача і студентів під час таких лекцій. Лектор, поставивши проблему і створивши проблемну ситуацію, розкриває логіку пошуку розв'язання проблеми, викладає сучасну систему доказів їх вірності, показуючи еталон культури наукового, клінічного і гігієнічного мислення. З свого боку студенти з'ясовують проблему, усвідомлюють проблемну ситуацію, аналізують та оперують знаннями, спрямовуючи свою увагу на логічну послідовність вирішення проблемних завдань і прогнозування наступних кроків розв'язання завдання. І хоча на таких лекціях головними є репродуктивна і репродуктивно-перетворююча пізнавальна діяльність, проте в них включаються елементи пошуку можливих результатів, які необхідні для формування і розвитку у студентів творчих здібностей.

Досить дискусійним є питання про співвідношення наукового рівня лекцій з рівнем підготовки студентів. Практика показує, що досвідчений лектор завжди орієнтується на цей чинник. Студентська аудиторія завжди неоднорідна, тому лектор не повинен знижувати науковий рівень лекції на догоду слабким студентам, проте водночас має турбуватись про посиленість лекційного матеріалу для студентів. На нашу думку, викладач повинен орієнтувати студентів на подолання труднощів науки, не спрощуючи і не ускладнюючи науково-учбових завдань. Науковий рівень лекції з клінічної анатомії та оперативної хірургії повинен бути дещо вищим за звичайний рівень конкретної аудиторії.

Дискутабельним є питання про відповідність дистанційної лекції всім елементам навчальної програми та підручника. Учбова програма – керівний документ, що встановлює зміст підручника, всіх учбових занять і обсяг вимог до студентів медичних ЗВО. Тому, на нашу думку, в сучасних умовах скорочення аудиторного часу навчання дистанційні лекції не повинні і не можуть відтворювати всі розділи програми, повторювати зміст

підручника. Доцільно основні науково-теоретичні питання викласти на лекціях, а про більш конкретні питання достатньо лише згадати, щоб надати напрям у роботі під час семінарів, практичних занять і самостійної роботи.

Аналіз власного досвіду та дослідження інших авторів показали, що при змішаному або дистанційному навчанні кардинально інтенсифікується робота викладача при підготовці та проведенні лекцій. На етапі підготовки дистанційної лекції викладач визначає зміст та структурно-логічні схеми лекції, створює опорну презентацію, підбирає відеоматеріали, планує поєднання оптимальних інтерактивних дидактичних методів, передбачає можливості комп'ютерних технологій. При проведенні лекції викладач здійснює пряму трансляцію заняття, роботу на віртуальній дошці, підтримує онлайн-дискусію, здійснює зворотній зв'язок в режимі реального часу, додає переклад або голосові коментарі до презентацій та відеоматеріалів. Результати дослідження ряду авторів свідчать, що онлайн викладання дуже трудомістко для викладачів [18, 26, 27]. Відповідно дослідженню Savanagh [28] кількість часу, витраченого на викладання в Інтернеті, в два рази перевищувало кількість часу навчання в аудиторії. Діючими положеннями така інтенсифікація науково-педагогічної діяльності при підготовці та проведенні дистанційного навчання не вважається інтелектуальною власністю, особливості дистанційного навчання не враховуються при визначенні педагогічного навантаження викладачів і тим більш не оплачуються. Крім того, самі організації та програмні засади, матеріально-технічне оснащення навчального процесу у вищій медичній школі, які і до того були мало пристосовані до індивідуалізації та введення в навчання інтерактивних творчих синхронних методів, при переході на дистанційну форму залишилися без змін.

Підсумки

Результати проведеного дослідження засвідчили, що дистанційне та змішане навчання стало вимушеною невід'ємною частиною освітнього процесу в медичних закладах вищої освіти в умовах пандемії COVID-19 та воєнного стану.

Викладання лекцій у дистанційному форматі забезпечує гнучкість та доступність навчання - студенти мають можливість навчатися з будь-якого місця, що забезпечує економію часу та ресурсів.

Викладання лекцій у дистанційному форматі забезпечує розвиток самостійності: дистанційне навчання сприяє розвитку навичок самостійної роботи та відповідальності за власне навчання.

Дослідження показують, що дистанційні лекції можуть бути ефективними за умови використання інтерактивних методів викладання та сучасних технологій. Залучення студентів до обговорень, використання віртуальних симуляцій та інших інтерактивних елементів підвищує зацікавленість та ефективність навчання, сприяє активній

участі студентів та покращує засвоєння матеріалу

Дистанційні синхронні лекції забезпечують регулярний зворотний зв'язок. Надання студентам можливості ставити запитання та отримувати відповіді в режимі реального часу сприяє кращому розумінню матеріалу.

Проведення дистанційних лекцій вимагає від викладача адаптації навчальних матеріалів з урахуванням специфіки онлайн-формату, відбору візуальних матеріалів та чіткої структури подачі інформації, здійснення прямої трансляції заняття, роботу на віртуальній дошці, підтримання зворотнього зв'язку в режимі реального часу, додавання перекладу або голосових коментарів до презентацій та відеоматеріалів тощо. Результати проведеного дослідження показали реальні шляхи удосконалення лекторської майстерності для підвищення ефективності дистанційних лекцій в навчальному процесі вищої медичної освіти:

- відмінне знання предмету і професійний досвід, викладання змісту медичної дисципліни і проблем на рівні їх сучасного розв'язання;

- врахування загального і спеціального медичного рівнів підготовки і розвитку студентів, основних психологічних особливостей студентської аудиторії;

- дидактично виправданий добір медичної інформації, ілюструючих прикладів з практики, доцільне і оптимальне використання наочних посібників: моделей, макетів, муляжів, таблиць, плакатів, малюнків, схем, презентацій тощо;

- дотримання попередньо спланованих структури і плану лекції;

- знання і вміння використання фаз динаміки лекції, що базується на фізіологічних особливостях людини, створення оптимальної емоційної атмосфери упродовж читання лекції, чергування підвищеної уваги і зацікавленості, розумової напруги з її послабленням;

- постійне удосконалення спрямовуючої, формуючої і настановної ролі мови, в тому числі й мови медичної науки;

- гармонійне і виправдане використання слова, іронії, інтонацій, допоміжних засобів;

- постійне вивчення майстерності та досвіду кращих лекторів, постійне удосконалення змісту, прийомів, засобів, мови та дикції.

Знижують ефективність і якість дистанційних лекцій недостатня забезпеченість сучасними програмними продуктами та технічними ІТ-засобами як здобувачів освіти, так і науково-педагогічних працівників; недостатній рівень розвитку цифрової освітньої інфраструктури, обмежена доступність швидкісного інтернету в регіонах України; зниження мотивації та невисока готовність студентів та викладачів до впровадження сучасних дистанційних технологій; відсутність безпосереднього контакту між студентами та викладачами; невизначеність державних та установчих підходів до змісту, результатів та оцінювання на-

уково-педагогічної інтелектуальної діяльності викладачів вищої медичної школи.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з поступовим вирішенням технічних, організаційних та методичних, факторів, що стри-

мують розвиток змішаного або дистанційного навчання у вищій медичній освіті.

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. Popova OI, Ilina-Stohnienko VYu, Herasymenko OA. Uspishni keisy dystantsiinoho navchannia v medychnykh zakladakh osvity Ukrainy v period voiennoho stanu [Successful cases of distance learning in medical educational institutions of Ukraine during martial law]. *Akademichni Vizii*. 2023;18. Ukrainian. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7774504>
2. Korda MM, Shulhai AG, Mashtalir AI. [Features of the educational process organization at I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University during martial law]. *Medychna Osvita*. 2023;2:44–50. Ukrainian. <https://doi.org/10.11603/m.2414-5998.2023.2.14013>
3. Hnatiuk MS, Kobsar OB, Pivtorak VI, Slabyi OB. Modernization of the teaching of clinical anatomy in medical institutions of higher education of Ukraine. *Medychna Osvita*. 2024;(4):59–65. Ukrainian. <https://doi.org/10.11603/m.2414-5998.2024.4.15138>
4. Kobzar OB. Lektsiia v umovakh dystantsiinoho vyvchennia klinichnoi anatomii ta operatyvnoi khirurgii [Lecture in the context of distance learning of clinical anatomy and operative surgery]. *Visnyk Problem Biologii i Medytsyny*. 2023;2(169):82. Ukrainian. <https://vpbim.com.ua/uk/knowledgebase-category/vypusk-2-169-dodatok/>
5. Bilash SM, Pronina OM. [Features of teaching clinical anatomy and operative surgery in modern conditions]. *Klin Anat Oper Khir*. 2020;19(4):51-5. Ukrainian. DOI: 10.24061/1727-0847.19.4.2020.52
6. Philippe S, Souchet A, Lameris P, Petridis P, Caporal J, Coldeboeuf G, Duzan H. Multimodal teaching, learning and training in virtual reality: a review and case study. *Virtual Reality & Intelligent Hardware*. 2020;2(5):421-2. <https://doi.org/10.1016/j.vrih.2020.07.008>
7. Dzevulska IV, Synytska AM, Tytarenko VM, Matkivska RM, Konovalenko SO, Ibrahimova IV, Kostyukova IM, Nevmerzheritska NM, Lavrynevych OS. [Modern approaches to teaching the "Autonomic Department of the Peripheral Nervous System" in practical classes on human anatomy]. *Morphologia*. 2024;18(3):156-9. Ukrainian. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.156-159>
8. Dzevulskay IV, Synytska AM, Kostyukova IM. The use of visualization of anatomical forms by modern methods of clinical research in the study of the discipline "Human Anatomy" at the Department of Descriptive and Clinical Anatomy. *Morphologia*. 2024;18(3):149-55. Ukrainian. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.149-155>
9. Dubossarska YuO. [Experience of distance learning in obstetrics and gynecology during quarantine]. In: *Sotsialno-humanitarni doslidzhennia ta innovatsiina osvittia diialnist: Proceedings of the II International Scientific Conference; 2020 Jun 26-27; Dnipro, Ukraine*. p. 316-7. Ukrainian.
10. Herasymenko OI, Polesova TR, Herasymenko VV, Kukhareva NS. Dystantsiine navchannia u profesiinii pidhotovtsi maibutnikh likariv: pro et contra [Distance learning in the professional training of future doctors: pro et contra]. *Travma*. 2021;22(5):38-40. Ukrainian. DOI: 10.22141/1608-1706.5.22.2021.244466
11. Mochulska OM. Osoblyvosti dystantsiinoho navchannia na kafedri dytiachykh khvorib z dytiachoiu khirurgiieiu Ternopilskoho natsionalnoho medychnoho universytetu imeni I.Ya. Horbachevskoho MOZ Ukrainy [Features of distance learning at the Department of Pediatric Diseases with Pediatric Surgery of Ternopil National Medical University]. *Medychna Osvita*. 2021;2:47–53. Ukrainian. Doi: 10.11603/me.2414-5998.2021.2.12168
12. Lyamar L. Dystantsiine navchannia medykyv v umovakh COVID-19 yak vykyk suchasnoi pedahohichnoi systemi Ukrainy. *Vyshcha osvita Ukrainy u konteksti intehtratsii do yevropeiskoho osvitt'oho prostoru*. 2022;89(1):114-24. <https://doi.org/10.38014/osvita.2022.89.10>
13. Kuchin YuL, Lyamar LV. Osnovni pryntsyipy orhanizatsii dystantsiinoho navchannia medykyv. *Medychna osvita*. 2022;1:30–7. <https://doi.org/10.11603/m.2414-5998.2022.1.12652>
14. Bader S, Oleksienko A, Mereniuk K. Digitalization of future education: analysis of risks on the way and selection of mechanisms to overcome barriers (Ukrainian experience). *Futurity Education*. 2022;2(2):21–33. Doi: 10.57125/FED/2022.10.11.26
15. Nalyvaiko N, Nalyvaiko O. Zmishane navchannia v medychnykh zakladakh vyshchoi osvity [Blended learning in medical higher education institutions]. *Osvitolohichni dyskursy*. 2021;32(1):101–11. <https://doi.org/10.28925/2312-5829.2021.1.1>. Ukrainian.
16. Boyarchuk OR, Mochulska OM. Osoblyvosti ta perspektyvy dystantsiinoho navchannia pry vykladanni pediatrichnykh dystsyplin na etapi dodiplomnoi pidhotovky likariv [Features and prospects of distance learning in teaching pediatric

disciplines at the stage of undergraduate medical training]. *Medychna Osvita*. 2021;2:81–6. Doi: 10.11603/me.2414-5998.2021.2.12143 Ukrainian.

17. Ferfetska KV, Pits LO, Stefaniuk YeS. Vykorystannia tekhnologii dystantsiinoho navchannia u medychnykh zakladakh osvity Bukovyny v umovakh sohodennia [The use of distance learning technologies in medical educational institutions of Bukovyna in modern conditions]. *Medychna Osvita*. 2022;2:46–50. Ukrainian.

18. Almpanis T, Joseph-Richard P. Lecturing from home: Exploring academics' experiences of remote teaching during a pandemic. *Int J Educ Res Open*. 2022;3:100133. Doi: 10.1016/j.ijedro.2022.000133

19. Alekseyuk AM. Pedagogika vyshchoi osvity Ukrainy. Istoriiia. Teoriiia [Pedagogy of higher education in Ukraine. History. Theory]. Kyiv : Lybid; 1998. 560 p. Ukrainian.

20. Myleryan VE. Metodicheskye osnovy podhotovky u provedeniia uchebnykh zaniatii v medysynskykh vuzakh [Methodological foundations of preparation and conducting educational classes in medical universities]. Kyiv : Khreshchatyk; 1998. 68 p. Russian.

21. Filonenko MM. Metodyka vykladannia u vyshchii medychnii shkoli na zasadakh kompetentnisnogo pidkhotu [Teaching methodology in higher medical school based on a competency-based approach]. Kyiv : Tsentr uchbovoi literatury; 2016. 88 p. Ukrainian.

22. Kobzar OB, Doroshenko SV, Levon MM, Parkhomenko MV, Prokopets KO, Khvorostiana TT. Dydaktychna rol leksii v navchalnomu protsesi

vyshchoi medychnoi shkoly [Didactic role of the lecture in the educational process of the higher medical school]. *Naukovi zapysky Mizhnarodnoho universytetu* [Scientific notes of the International University]. 2017;27:73-7. Ukrainian.

23. Sherman M, Puhovskiy E, Kambalova Y, Kdyrova I. The future of distance education in war or the education of the future (the Ukrainian case study). *Futurity Education*. 2022;2(3):13–22. <https://doi.org/10.57125/FED/2022.10.11.30>

24. Yamagata-Lynch L. Blending Online Asynchronous and Synchronous Learning. *International Review of Research in Open and Distributed Learning*. 2014;15(2):189–212. DOI: 10.19173/irrod.v15i2.1778.

25. Yang B, Huang C. Turn crisis into opportunity in response to Covid-19: Experience from a Chinese University and future prospects. *Studies in Higher Education*. 2021;46(1):121–32. DOI: 10.1080/03075079.2020.1859687.

26. De Vries F, Kester L, Sloep P, Van Rosmalen P, Pannekeet K, Koper R. Identification of critical time-consuming student support activities in e-learning. *Association for Learning Technology Journal*. 2005;13(3):219–29. DOI: 10.1080/09687760500376488

27. Walker JT, Fontinha R, Haak-Saheem W, Brewster C. The Effects of the COVID-19 Lockdown on Teaching and Engagement in UK Business Schools. 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3717423

28. Cavanaugh J. Teaching online: A time comparison. *Online Journal of Distance Learning Administration*, 8(1). Spring 2005 <https://www.westga.edu/~distance/ojdla/spring81/cavanaugh81.htm>.

Кобзар О.Б., Шевченко О.О. Дидактичні проблеми застосування дистанційних лекцій при вивченні клінічної анатомії та оперативної хірургії у закладах вищої медичної освіти.

РЕФЕРАТ. У статті представлені результати дослідження дидактичних проблем застосування дистанційних лекцій при вивченні клінічної анатомії та оперативної хірургії, зроблена спроба проаналізувати сучасні тенденції вирішення цих завдань в умовах дистанційного навчання. **Мета** дослідження - визначити дидактичні проблеми застосування дистанційних лекцій при вивченні клінічної анатомії та оперативної хірургії, оцінити переваги та зважити недоліки лекційної методу при дистанційній та змішаній форм організації навчального процесу. **Методи.** Аналіз досвіду читання дистанційних лекцій в 2020-25 роках в Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця з клінічної анатомії та оперативної хірургії для студентів 2 - 4 курсів медичного, педіатричного та стоматологічного факультетів, для лікарів-інтернів хірургічних спеціальностей. **Результати та підсумок.** Встановлено, що лекції у дистанційному форматі забезпечують гнучкість та доступність навчання, розвиток самостійності та відповідальності за власне навчання за умови використання інтерактивних методів та сучасних технологій, забезпечення сталого зворотного зв'язку. Проведення дистанційних лекцій вимагає від викладача адаптації навчальних матеріалів з урахуванням специфіки онлайн-формату, чіткої структури подачі інформації, навичок прямої трансляції заняття та підтримання зворотного зв'язку в режимі реального часу тощо. В дослідженні наведені реальні шляхи удосконалення лекторської майстерності для підвищення ефективності дистанційних лекцій. Окремі фактори, які знижують ефективність і якість дистанційних лекцій в навчальному процесі вищої медичної освіти.

Ключові слова: дистанційна освіта, лекція, дидактика, клінічна анатомія.

К.Л. Шамелашвілі

Дніпровський державний
медичний університет
Дніпро, Україна

Надійшла: 22.01.2025

Прийнята: 12.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.107-112>

УДК 599.323.4:591.436:591.3:546.48:616-092.9

ТОКСИЧНИЙ ВПЛИВ КАДМІЮ НА ЖИВИЙ ОРГАНІЗМ

Shamelashvili K.L.   Toxic effects of cadmium on a living organism.
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.


ABSTRACT. Background. The remaining fates will increase the dowkill's confusion. In addition, the concentration of important metals in the middle part increases. Heavy metals can destroy various aspects of a person's health. One of these metals is cadmium, which is widely distributed in the medium and can easily bioaccumulate in the body after passing through chemical and herbal pathways. This is a difficult biological period in decline (10-30 years), which leads to irreversible harm to the health of animals and people. **Objective.** To analyze literary sources on the toxic effects of cadmium on a living organism. **Methods.** An extensive collection and analysis of literary scientific data on the effects of cadmium on a living organism was carried out in the scientific and metric databases PubMed, Web of Science, Google Scholar. **Results.** Cadmium mainly accumulates in skins, livers and legs. However, with chronic influx, veins can accumulate in other parts of the body, including the ovaries, cysts, nervous system and immune system, which can lead to various illnesses. Epidemiological studies provide more evidence that this influx can lead to diseases such as osteoporosis from cyst fractures, neurodegenerative disorders, infertility, etc. **Conclusion.** To promote a healthy way of living, as well as to promote effective preventive measures and improve public health, continuous monitoring of individuals who are professionally susceptible to the influx of important metals such as cadmium And understanding the nature and mechanisms of the action of cadmium makes it possible to develop methods for correcting environmental and mental disorders in a living organism.

Key words: cadmium, heavy metal, toxic effect.

Shamelashvili KL. [Toxic effects of cadmium on a living organism]. *Morphologia*. 2025;19(1):101-12. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.101-112>

 Shamelashvili K.L. 0000-0001-5509-3011

 Shamelashvili2018@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Забруднення навколишнього середовища, ґрунту, води та повітря важкими металами стає глобальною проблемою у зв'язку зі швидким розвитком та модернізацією промисловості [1,2]. Ця постійна проблема в першу чергу обумовлена геологічною та антропогенною діяльністю, що розширюється, та пов'язана зі збільшенням видобутку корисних копалин і розвитком сільського господарства [3] Важкі метали це хімічні елементи які мають властивості металів і мають значну атомну вагу або щільність. На відміну від органічних забруднювачів, важкі метали не піддаються біологічному розкладу. Більшість важких металів токсичні і небезпечні, оскільки вони можуть потрапляти в організм людини через їжу, воду, повітря і контакт зі шкірою і легко накопичуватися в органах тіла і живих організмах [4,5]. До таких металів відносяться залізо (Fe), цинк (Zn) та селен (Se). Однак деякі важкі метали, такі як кадмій (Cd), свинець (Pb), миш'як (As) і нікель (Ni), можуть негативно впливати на здоров'я людини,

включаючи збільшення ризику розвитку інфекцій та підвищений ризик аутоімунних захворювань та різних видів раку, навіть у невеликих кількостях [8]

Кадмій (Cd) – важкий метал, який згубно впливає на навколишнє середовище та здоров'я людини. Кадмій існує у природі у формі руди. Цей елемент був відкритий Ф. Штрмейером в Геттінгені, Німеччина, в 1817 році [9]. Його викид у довкілля з природних чи антропогенних джерел може призвести до забруднення ґрунту та продуктів харчування. Кадмій широко використовується у сталеливарній та авіаційній промисловості, виробництві пластмас або акумуляторів, пігментів для фарб при виплавці цинку або свинцю, гальванізації сталі, виробництві телевізійних екранів та фосфатних добрив [10,11]. Таким чином, люди, які працюють на таких виробництвах, більшою мірою зазнають впливу цього металу. Однак для населення в цілому основними джерелами щоденного впливу кадмію є забруднені продукти

харчування або водопостачання. Більше того, повідомлялося, що листя тютюну накопичують високий рівень кадмію із ґрунту, який є основним непрофесійним джерелом впливу Cd для курців та пасивних курців [12]. Таким чином люди постійно піддаються впливу низьких рівнів Cd, в основному через їжу та споживання води, сигаретний дим, забруднене повітря та професійний контакт [13]. Поглинений Cd не може ефективно виводитись і, таким чином, накопичується в організмі людини протягом усього життя з тривалим біологічним періодом напіврозпаду 15–30. Кадмій в основному накопичується в нирках, печінці та легенях. Однак при хронічному впливі Cd може накопичуватися в інших частинах тіла, включаючи серце, аорту, кістки та кишечник [14], що призводить до різних захворювань. Токсичність кадмію викликає проблеми з нирками (пошкодження каналців та клубочків), остеопороз, дисфункцію яєчок та рак [8, 15], в тому числі і рак печінки, простати, молочної залози, легень, нирок, шкіри та підшлункової залози [16, 17]. За даними Міжнародного агентства з дослідження раку, кадмій та його сполуки були класифіковані як канцерогени групи 1 [18]. Крім того, кадмій несприятливо впливає і на імунну систему [19].

Мета

Проаналізувати літературні джерела щодо токсичного впливу кадмію на живий організм.

Матеріали та методи

Було проведено широкий збір та аналіз літературних наукових даних щодо впливу кадмію на живий організм у науково-метричних базах PubMed, Web of Science, Google Scholar.

Результати та їх обговорення

Вплив кадмію на жіночу статеву систему

Згідно з дослідженнями, кадмій здатний накопичуватися в яєчниках, зрештою впливаючи на якість ооцитів і ембріонів, що розвиваються. Були виявлені порушення структури та функцій яєчників з пошкодженням різних органел, таких як ендоплазматичний ретикулум, мітохондрії, апарат Гольджі та зміни ендометрію, деградація жовтого тіла, розташування фолікулів та жовтого тіла у поєднанні зі збільшенням кількості атрезованих фолікулів [20, 21]. Варто також враховувати, що кадмій може сприяти розвитку злоякісних новоутворень, пов'язаних з естрогенами, таких як рак яєчників, який є найбільш смертельним раком у жінок [22]. Згідно з дослідженнями, кадмій також негативно впливає і на фолікулярні клітини. Може викликати окислювальний стрес, апоптоз та зупинку клітинного циклу, що призводитиме до пошкоджень яєчника та фолікулярної атрезії [23].

Дослідження показали, що кадмій також може інгібувати овогенез, посилюючись на те, що витіснення першого полярного тільця було заблоковано, отже, впливаючи на процес мейозу ооцитів [24]. Інший механізм токсичності Cd, що ле-

жить в основі, що перешкоджає дозріванню ооцитів, полягає в порушенні організації цитоскелета, пошкодженні функції мітохондрій і зміні модифікацій гістонів [25]. Кадмій також має цитотоксичну дію на фолікулогенез, переважно через окислювальний стрес, що спричиняє каскад ушкоджень.

Вплив кадмію на чоловічу статеву систему

Кадмій легко проникає через гемато-тестикулярний бар'єр, тим самим ушкоджуючи клітини яєчок та знижуючи кількість сперматозоїдів, зрештою впливаючи на сперматогенез. Він може викликати окислювальний стрес і загибель клітин, викликаючи репродуктивну токсичність за допомогою різних механізмів, включаючи шкідливий вплив на клітини Сертолі та Лейдіга. Вплив низьких доз Cd може спричинити зниження синтезу тестостерону в яєчках [26].

Кадмій виявляється в сім'яній рідині. Його токсичність для сперматозоїдів зазвичай приписувалася втручанням у фазу диференціювання зародкової лінії в яєчках через порушення щільних контактів між клітинами Сертолі та дисбаланс окислювально-відновної системи клітини шляхом зміни гомеостазу мікроелементів, таких як мідь та цинк. Додаткове механістичне порушення окисно-відновної системи клітини під впливом кадмію було визначено через пряме порушення мітохондріального дихального ланцюга або через незворотні окислювальні модифікації внутрішньоклітинних антиоксидантних білків, таких як тіоредоксин 1 і пероксиредоксин 1, [27, 28]. Однак було висловлено припущення, що Cd, виявлений в сім'яній рідині, може чинити можливий прямий вплив навіть на повністю диференційовані і функціонально зрілі сперматозоїди [29].

Вплив кадмію на сечову систему

Cd накопичується в нирках, в основному в епітеліальних клітинах проксимальних каналців, а високі рівні викликають пошкодження нирок [30, 31]. Протеїнурія може бути одним із найбільш тривалих симптомів, за яким йде глюкозурія, аміноацидурія, підвищене виділення кальцію та фосфору із сечею та підвищена концентрація креатиніну. Токсична нефропатія часто є єдиним наслідком впливу кадмію [33, 34].

Вплив кадмію на опорно-рухову систему

Дослідження показали, що вплив кадмію, навіть при низьких рівнях у навколишньому середовищі, може призвести до зниження кісткової маси та підвищення ризику остеопорозу та переломів кісток. Біологічні механізми, за допомогою яких цей важкий метал може надавати свій токсичний вплив на структуру кісток, складні і поки що повністю не з'ясовані. Остеопороз, викликаний кадмієм, може бути пов'язаний з пошкодженням нирок, які також зазнали впливу цього металу, за рахунок зниження реабсорбції в ниркових каналцях та збільшення екскреції з сечею таких елементів, як кальцій та фосфор, які мають вирішальне значення для підтримки метаболізму та здоров'я

кісток. Кадмій може чинити і пряму остеотоксичну дію, яка може виникати незалежно від ниркової дисфункції. Гомеостаз кісткової тканини підтримується балансом між опосередкованим остеобластами утворенням кісток та опосередкованою остеокластами резорбцією кісток. Дисбаланс у remodelованні кісток призводить до втрати кісткової маси та остеопору. Кадмій здатний порушувати диференціацію та метаболізм остеобластів та їх попередників, стимулює утворення та активність остеокластів, перешкоджає виробленню кісткового колагену та прискорює remodelовання кісток [35-37]. Механізми, що лежать в основі згубного впливу Cd на метаболізм кісток, не вивчені до кінця, але, ймовірно, вони включають клітинне старіння, окислювальний стрес, пошкодження ДНК, дисфункцію мітохондрій, апоптоз і аутофагію [38].

Вплив кадмію на нервову систему

Кадмій має кілька основних шляхів токсичного ураження нервової системи. Він спочатку потрапляє в організм або через вдихання, при цьому він може накопичуватися в нюховій цибулині, або, що більш поширене, через їжу, зрештою потрапляючи в кровотік і центральну нервову систему через гематоенцефалічний бар'єр. Кадмій послаблює гематоенцефалічний бар'єр, тим самим збільшуючи можливість подальшого проникнення цього металу. Потім кадмій може проникати у клітини та клітинні компартменти через переносники кальцію та цинку. Внутрішньоклітинний кадмій може глибоко порушувати метаболізм глікогену, змінювати сигналізацію нейротрансмітерів та порушувати функцію мітохондрій, що, у свою чергу, збільшує ризик нейродегенеративних захворювань [39]. Вважається, що Cd може відігравати роль у розвитку захворювань, пов'язаних з центральною нервовою системою, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, бічний аміотрофічний склероз та розсіяний склероз поведінкових функцій [40, 41].

Вплив кадмію на імунну систему організму

Кадмій несприятливо впливає на імунну систему. Він підвищує експресію деяких запальних медіаторів та маркерів та змінює імунні реакції, функцію лімфоцитів, вироблення цитокінів та

імуноглобулінів [42, 43]. Вплив кадмію викликає зміни у кількості, дозріванні та функції Т-клітин за допомогою комплексного впливу на такі клітини, як макрофаги, натуральні кілери (NK), клітини селезінки та клітини тимусу. Гострий вплив кадмію впливає на імунну систему та клітинні структури за допомогою посилення генерації активних форм кисню (АФК), що, своєю чергою, викликає окислювальний стрес. Високі рівні АФК, викликані кадмієм у навколишньому середовищі, можуть завдати шкоди імунітету та клітинним структурам, включаючи ліпіди, білки та ДНК через їхню реактивність з АФК. Хронічний вплив кадмію призводить до змін у рівнях цитокінів. Індукуючи окислювальний стрес і знижуючи регуляцію специфічних для Т-клітин цитокінів, кадмій може викликати апоптоз Т-клітин [44, 45]

Підсумок

Кадмій – один із найтоксичніших елементів. Його дії людина може піддаватися на роботі або у повсякденному житті. Вплив кадмію відбувається в основному через дихальні шляхи, їжу та воду, і після абсорбції елемент зберігається в організмі та накопичується протягом усього життя. Відомо, що кадмій порушує роботу різних систем організму, включаючи дихальну, неврологічну, репродуктивну, опорно-рухову, сечовидільну, імунну систему тощо. Для підтримки здорового способу життя, а також для впровадження ефективних профілактичних заходів та покращення громадського здоров'я потрібен постійний моніторинг осіб, які професійно піддаються впливу важких металів, в тому числі і кадмію. А розуміння характеру та механізмів дії сполук кадмію дає можливість розробити методи корекції екологічно-обумовлених порушень у живому організмі.

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 «Біологічні основи морфогенезу органів та тварин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті» (номер державної реєстрації 0118U006635).

Літературні джерела References

1. Feng W, Dong T, Li K, Wang T, Chen Z, Wang R. Characterization of binding behaviors of Cd²⁺ to rice proteins. *Food Chem.* 2019;275:186–92. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.09.123.
2. Yao Y, Wu H, Ping J. Simultaneous determination of cd (II) and Pb (II) ions in honey and milk samples using a single-walled carbon nanohorns modified screen-printed electrochemical sensor. *Food Chem.* 2019;274:8–15. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.08.110.
3. Maqsood UH, Sadam H, Muhammad A, Atif A, Hafiz A K, Shaista J, Muhammad S, Quanzhen W, Mingke Y, Kadambot H M S, Muhammad T. Calcium oxide nanoparticles ameliorate cadmium toxicity in alfalfa seedlings by depriving its bioaccumulation, enhancing photosystem II functionality and antioxidant gene expression. *Sci Total Environ.* 2024;955:176797. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.176797.
4. Lee C-Y, Su C-H, Tsai P-K, Yang M-L, Ho

- Y-C, Lee S-S, Chen CH, Chen WY, Lin ML, Chen CJ, Chian CY, Huang-Liu R, Chang YL, Kuan YH. Cadmium nitrate-induced neuronal apoptosis is protected by N-acetyl-L-cysteine via reducing reactive oxygen species generation and mitochondria dysfunction. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:448–56. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.054.
5. Caini S, Bendinelli B, Masala G, Saieva C, Lundh T, Kyrtopoulos SA, Palli D. Predictors of erythrocyte cadmium levels in 454 adults in Florence. *Italy Science of the Total Environment.* 2018;644:37–44. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.06.347.
6. Esposito F, Nardone A, Fasano E, Scognamiglio G, Esposito D, Agrelli D, et al. A systematic risk characterization related to the dietary exposure of the population to potentially toxic elements through the ingestion of fruit and vegetables from a potentially contaminated area. A case study: the issue of the "land of fires" area in Campania region, Italy. *Environ Pollut.* 2018;243:1781–90. doi: 10.1016/j.envpol.2018.09.058.
7. Dai J, Zhang L, Du X, Zhang P, Li W, Guo X, et al. Effect of Lead on antioxidant ability and immune responses of Crucian carp. *Biol Trace Elem Res.* 2018;1:8.
8. Ebrahimi M, Khalili, N., Razi, S., Keshavarz-Fathi, M., Khalili, N., & Rezaei, N. Effects of lead and cadmium on the immune system and cancer progression. *Journal of Environmental Health Science and Engineering.* 2020;18(1):335–43. doi:10.1007/s40201-020-00455-2
9. John E. *The Elements.* 2nd ed. Oxford : Clarendon Press; 1991.
10. Lee C-Y, Su C-H, Tsai P-K, Yang M-L, Ho Y-C, Lee S-S, Chen CH, Chen WY, Lin ML, Chen CJ, Chian CY, Huang-Liu R, Chang YL, Kuan YH. Cadmium nitrate-induced neuronal apoptosis is protected by N-acetyl-L-cysteine via reducing reactive oxygen species generation and mitochondria dysfunction. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:448–56. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.054.
11. Caini S, Bendinelli B, Masala G, Saieva C, Lundh T, Kyrtopoulos SA, Palli D. Predictors of erythrocyte cadmium levels in 454 adults in Florence. *Italy Science of the Total Environment.* 2018;644:37–44. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.06.347.
12. Järup L, Åkesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2009;238(3):201–8. doi:10.1016/j.taap.2009.04.020
13. Jingwen Q, Qiang W, Xiaomei S, Yongjun L. The environment and female reproduction: Potential mechanism of cadmium poisoning to the growth and development of ovarian follicle, *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022;244:114029. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.114029
14. Tai YT, Chou SH, Cheng CY, Ho C-T, Lin HC, Jung SM, Chu PH, Ko FH. The preferential accumulation of cadmium ions among various tissues in mice. *Toxicol Rep.* 2022;9:111-9, DOI: 10.1016/j.toxrep.2022.01.002
15. Chou SH, Lin HC, Chen SW, Tai YT, Jung SM, Ko FH, Su PJ, Chu PH. Cadmium exposure induces histological damage and cytotoxicity in the cardiovascular system of mice. *Food Chem Toxicol.* 2023;175:113740. doi: 10.1016/j.fct.2023.113740.
16. Shan Z, Wei Z, Shaikh ZA. Suppression of ferroportin expression by cadmium stimulates proliferation, EMT, and migration in triple-negative breast cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;356:36–43. doi: 10.1016/j.taap.2018.07.017.
17. Richardson JB, Dancy BC, Horton CL, Lee YS, Madejczyk MS, Xu ZZ, et al. Exposure to toxic metals triggers unique responses from the rat gut microbiota. *Sci Rep.* 2018;8(1):6578 DOI: 10.1038/s41598-018-24931-w
18. IARC. Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: inorganic and organic lead compounds. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2006.
19. Liaw F-Y, Chen W-L, Kao T-W, Chang Y-W, Huang C-F. Exploring the link between cadmium and psoriasis in a nationally representative sample. *Sci Rep.* 2017;7(1):1723. doi: 10.1038/s41598-017-01827-9
20. Nna VU, Usman UZ, Ofutet EO, Owu DU. Quercetin exerts preventive, ameliorative and prophylactic effects on cadmium chloride - induced oxidative stress in the uterus and ovaries of female Wistar rats. *Food Chem. Toxicol.* 2017;102:143-55. doi: 10.1016/j.fct.2017.02.010.
21. Wang Y, Wang X, Wang Y, Fan R, Qiu C, Zhong S, Luo D. Effect of Cadmium on Cellular Ultrastructure in Mouse Ovary. *Ultrastructural Pathology.* 2015;39(5): 324–8. doi:10.3109/01913123.2015.1027436
22. Ataei N, Aghaei M, Panjehpour M. The protective role of melatonin in cadmium-induced proliferation of ovarian cancer cells *Res Pharm. Sci.* 2018;13(2):159-67. doi: 10.4103/1735-5362.223801.
23. Zhu M, Miao S, Zhou W, Elnesr SS, Dong X, Zou X. . Corrigendum to: "MAPK, AKT/FoxO3a and mTOR pathways are involved in cadmium regulating the cell cycle, proliferation and apoptosis of chicken follicular granulosa cells". *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 2021;217:112187. doi:10.1016/j.ecoenv.2021.112187
24. Liu J, Lu X, Wang W, Zhu J, Li Y, Luo L, Zhang W. Activity of MPF and expression of its related genes in mouse MI oocytes exposed to cadmium. *Food and Chemical Toxicology.* 2018;112:332–41. doi:10.1016/j.fct.2017.12.046
25. Zhu J-Q, Liu Y, Zhang J-H, Liu Y-F, Cao J-Q, Huang Z-T, Liu Z-P. Cadmium Exposure of Female Mice Impairs the Meiotic Maturation of Oocytes and Subsequent Embryonic Development. *Toxicological Sciences.* 2018;164(1):289–299.

doi:10.1093/toxsci/kfy089

26. Jia D, Huang W, Yin Q, Wang H, Wang Z, Zhang M, Gong W, Wang R, Zhu Y, Ji Y. Melatonin alleviates ferroptosis triggered by cadmium via regulating ferritinophagy and iron metabolism in spermatogonia. *Sci Rep.* 2025;15(1):8910. doi: 10.1038/s41598-025-93822-8.

27. Cao W, Liu X, Huang X, Liu Z, Cao X, Gao W. Hepatotoxicity-related oxidative modifications of thioredoxin 1/peroxiredoxin 1 induced by different cadmium-based quantum dots. *Anal. Chem.* 2022;94:3608–16. doi: 10.1021/acs.analchem.1c05181

28. Wang Y, Chi H, Xu F, He Z, Li Z, Wu F. Cadmium chloride-induced apoptosis of HK-2 cells via interfering with mitochondrial respiratory chain. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2022;236:113494. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113494

29. Pappalardo C, Cosci I, Moro G, Stortini AM, Sandon A, De Angelis C, Galdiero G, Trifuoggi M, Pivonello R, Pedrucci F, Di Nisio A, Foresta C, Ferlin A, De Toni L. Seminal cadmium affects human sperm motility through stable binding to the cell membrane. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1134304. doi: 10.3389/fcell.2023.1134304

30. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17:3782. doi: 10.3390/ijerph17113782.

31. Prozialeck W.C., Edwards J.R. Mechanisms of cadmium-induced proximal tubule injury: New insights with implications for biomonitoring and therapeutic interventions. *J. Pharm. Exp.* 2012;343:2–12. doi: 10.1124/jpet.110.166769

32. Satarug S. Is Chronic Kidney Disease Due to Cadmium Exposure Inevitable and Can It Be Reversed? *Biomedicines.* 2024;12(4):718. doi: 10.3390/biomedicines12040718

33. Li H, Fagerberg B, Sallsten G, Borné Y, Hedblad B, Engström G, Barregard L, Andersson EM. Smoking-induced risk of future cardiovascular disease is partly mediated by cadmium in tobacco: Malmö Diet and Cancer Cohort Study. *Environ. Health.* 2019;18:56. doi: 10.1186/s12940-019-0495-1.

34. Lech T, Sadlik JK. Cadmium concentration in human autopsy tissues. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017;179:172–7. doi: 10.1007/s12011-017-0959-5.

35. Lv YJ, Song J, Xiong LL, Huang R, Zhu P, Wang P, Liang XX, Tan JB, Wang J, Wu SX. Association of environmental cadmium exposure and bone remodeling in women over 50 years of age. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021;211:111897. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.111897

36. Ma Y, Ran D, Zhao H, Song R, Zou H, Gu

J, Yuan Y, Bian J, Zhu J, Liu Z. Cadmium exposure triggers osteoporosis in duck via P2X7/PI3K/AKT-mediated osteoblast and osteoclast differentiation. *Sci. Total Environ.* 2021;750:141638. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.141638.

37. Wang M, Liu J, Zhu G, Chen X. Low levels of cadmium exposure affect bone by inhibiting Lgr4 expression in osteoblasts and osteoclasts. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2022;73:127025. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.127025.

38. Kunioka CT, Manso MC, Carvalho M. Association between Environmental Cadmium Exposure and Osteoporosis Risk in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;20(1):485. doi: 10.3390/ijerph20010485

39. Arruebarrena MA, Hawe CT, Lee YM, Branco RC. Mechanisms of Cadmium Neurotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2023;24(23):16558. doi: 10.3390/ijms242316558

40. Ruczaj A, Brzóska MM. Environmental exposure of the general population to cadmium as a risk factor of the damage to the nervous system: A critical review of current data. *J. Appl. Toxicol.* 2023;43:66–88. doi: 10.1002/jat.4322.

41. Syeda T, Cannon JR. Environmental exposures and the etiopathogenesis of Alzheimer's disease: The potential role of BACE1 as a critical neurotoxic target. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2021;35:e22694. doi: 10.1002/jbt.22694

42. Yin Y, Zhang P, Yue X, Du X, Li W, Yin Y, et al. Effect of sub-chronic exposure to lead (Pb) and *Bacillus subtilis* on *Carassius auratus gibelio*: bioaccumulation, antioxidant responses and immune responses. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2018;161:755–62. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.06.056.

43. Zhang Q, Huang Y, Zhang K, Yan Y, Wu J, Wang F, Zhao Y, Xu H, Jiang W, Yu D, Chen Y, Ye D. Progesterone attenuates hypertension and autoantibody levels to the angiotensin II type 1 receptor in response to elevated cadmium during pregnancy. *Placenta.* 2018;62:16–24. doi: 10.1016/j.placenta.2017.12.004.

44. Cao J, Xu X, Zhang Y, Zeng Z, Hylkema MN, Huo X. Increased memory T cell populations in Pb-exposed children from an e-waste-recycling area. *Sci Total Environ.* 2018;616:988–95. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.220.

45. Ebrahimi M, Khalili N, Razi S, Keshavarz-Fathi M, Khalili N, Rezaei N. Effects of lead and cadmium on the immune system and cancer progression. *J Environ Health Sci Eng.* 2020;18(1):335–43. doi: 10.1007/s40201-020-00455-2

Шамелашвілі К.Л. Токсичний вплив кадмію на живий організм.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Останніми роками збільшується забруднення довкілля. У тому числі зростає концентрація важких металів у навколишньому середовищі. Тяжкі метали можуть порушувати різні аспекти здоров'я людини. Одним із таких металів є кадмій, який широко поширений у навколишньому середовищі і може легко біоакмулюватись в організмі після проходження через дихальні та травні шляхи.

Cd має тривалий біологічний період напіврозпаду (10-30 років), що завдає незворотної шкоди здоров'ю тварин і людей. **Мета.** Проаналізувати літературні джерела щодо токсичного впливу кадмію на живий організм. **Методи.** Було проведено широкий збір та аналіз літературних наукових даних щодо впливу кадмію на живий організм у науково-метричних базах PubMed, Web of Science, Google Scholar. **Результати** Кадмій в основному накопичується в нирках, печінці та легенях. Однак при хронічному впливі він може накопичуватися в інших частинах тіла, включаючи яєчники, кістки, нервову та імунну системи, що призводить до різних захворювань. Епідеміологічні дослідження надають більше доказів того, що цей вплив може призвести до таких хвороб як остеопороз із переломами кісток, нейродегенеративні розлади, безпліддя і т.п. **Підсумок.** Для підтримки здорового способу життя, а також для впровадження ефективних профілактичних заходів та покращення громадського здоров'я потрібен постійний моніторинг осіб, які професійно піддаються впливу важких металів, таких як кадмій. А розуміння характеру та механізмів дії сполук кадмію дає можливість розробити методи корекції екологічно-обумовлених порушень у живому організмі.

Ключові слова: кадмій, важкий метал, токсичний ефект.

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 абревіатур)
- 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)

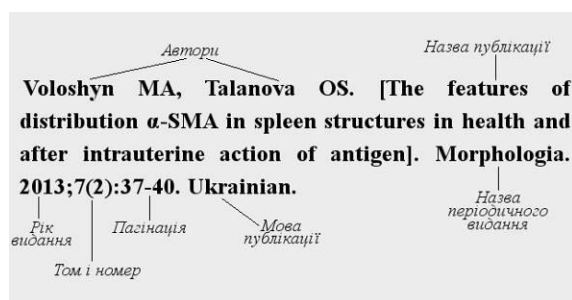
Всі літературні посилання, які наведені в роботі, обов'язково повинні бути представлені в списку першоджерел у порядку використання (посилань) у тексті. Скорочення назв журналів наводяться згідно зі стандартами Index Medicus (http://www.wsulibs.wsu.edu/general/journal_abbreviations.html). За достовірність 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 розмішувати URL адресу документа; за наявності слід також вказувати DOI або PMID статті. При оформленні посилань на періодичні видання, що мають кілька варіантів назви, слід віддавати перевагу англійській.

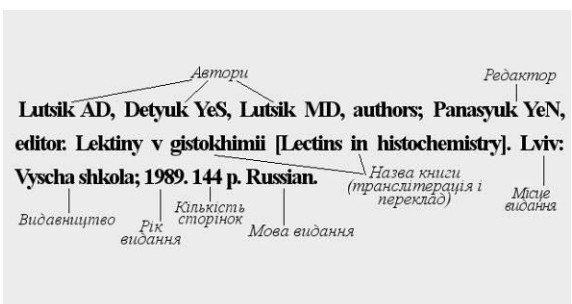
Коротка інструкція по оформленню типових літературних посилань відповідно до міжнародних вимог [Vancouver reference style \(NLM/PubMed\)](#).

Оформлення посилання на статтю, опубліковану в періодичному виданні:



Необхідно вказувати всіх авторів, відокремлювати їх один від одного комою і пробілом. Ініціали вказуються після прізвища, знаками пунктуації не розділяються. Повні імена авторів не наводяться. Після переліку авторів ставиться крапка і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою у квадратних дужках. Після назви статті ставиться крапка і пробіл. Для статті англійською мовою назва вказується без квадратних дужок. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерацією назви символами латинського алфавіту. Допускається наводити зареєстроване скорочення назви періодичного видання. Після назви видання ставиться крапка і пробіл. Інформація про видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, в круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки приводиться діапазон сторінок. Для статті, що опублікована не англійською мовою, в кінці сформованого посилання вказується мова оригіналу. Додаткова інформація про статтю номери DOI PubMed ID та ін.

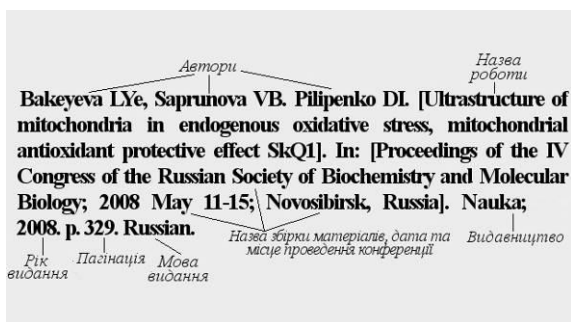
Оформлення посилання на книгу:



Необхідно вказувати всіх авторів, відокремлювати їх один від одного комою і пробілом. Ініціали вказуються після прізвища, знаками пунктуації не розділяються. Повні імена авторів не наводяться. Автори першого і другого порядків розділяються крапкою з комою і пробілом. Автори другого порядку редактори, перекладачі. Після переліку авторів ставиться крапка і пробіл. Назва книги: наводиться транслітерація назви книги і/або переклад назви книги англійською мовою в

квадратних дужках. Якщо книга видана англійською мовою, назва її в квадратні дужки не береться. Після назви книги ставиться крапка і пробіл. Номер видання (у форматі 1st, 2nd, 3rd, 4th тощо), додаткова інформація про видання: виправлене (rev.), доповнене (enl.), стереотипне (repr.) та інш. Зверніть увагу перше видання вказується тільки в тому випадку, якщо достовірно відомо про подальші перевидання і Ви цитуєте саме перше видання. Місце видання вказується місто, в круглих дужках за необхідності вказується країна. Після зазначення місця публікації ставиться двокрапка і пробіл. Видавництво наводиться транслітероване латиницею або його англійська назва. Після видавництва ставиться крапка з комою і пробіл. Рік видання, після вказівки його ставиться крапка і пробіл. Обсяг книги в сторінках (наприклад, 568 p.), після зазначення його ставиться крапка і пробіл. Для книги, що опублікована не англійською мовою, в кінці посилання вказується мова оригіналу.

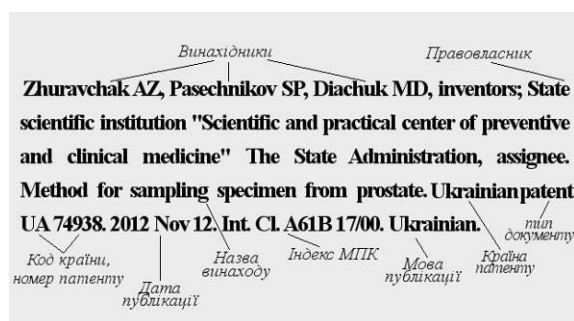
Оформлення посилання на матеріали конференції:



Необхідно вказувати всіх авторів, відокремлювати їх один від одного комою і пробілом. Ініціали вказуються після прізвища, знаками пунктуації не розділяються. Повні імена авторів не наводяться. Після переліку авторів ставиться крапка і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою у квадратних дужках. Після назви статті ставиться крапка і пробіл. Для матеріалів англійською мовою назва вказується без квадратних дужок. Сполучна фраза «In:». Назва збірника матеріалів конференції, а також назва конференції наводяться англійською мовою у квадратних дужках. Для матеріалів, що видавались 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.IC-MJE.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 im-

portance 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)

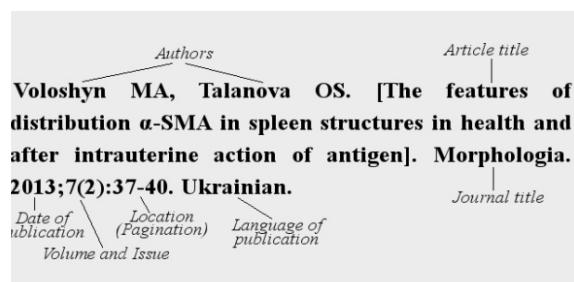
All references cited in the paper must be arranged in a list in order of their first mentioning in the text. Abbreviations of journal titles are provided in accordance with the standards of [Index Medicus](#). The author is responsible for the accuracy of the data provided in the bibliography.

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](#).

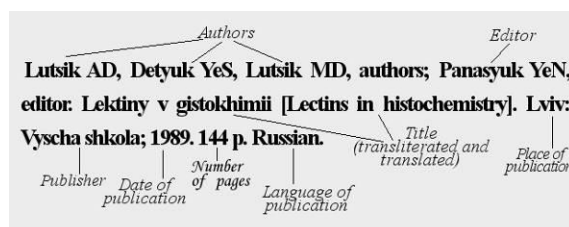
Reference to an article published in a periodical:



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

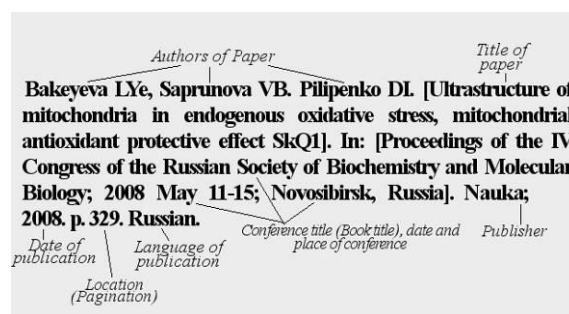
square parentheses. Indicate journal title in English or by transliteration with symbols of the latin alphabet. It is possible to use the registered abbreviation of the periodical title. The title of the journal is preceded by a point and a space. Publication Information: year of publication separated 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.

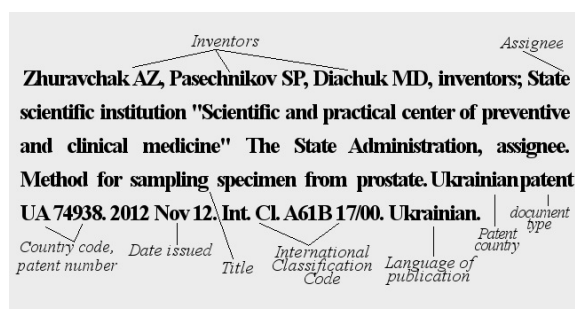
Reference to a conference materials:



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.

Reference to a patent:



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.

Address of the editorial office: 49005, Ukraine, Dnipro, Sevastopolska str., 19.

Editorial office of the journal «Morphologia».

Tel.: +380974584284.

E-mail: morphology.ivt@gmail.com



Handwritten text in a cursive script, likely Latin, located below the anatomical drawing. The text is arranged in several lines and appears to be a descriptive or explanatory passage related to the brain's anatomy. The script is dense and difficult to decipher without specialized knowledge of the language.