

MORPHOLOGIA



ISSN 1997-9665

2025 • Tom 19 • Homep 2

2025 • Volume 19 • Number 2

MORPHOLOGIA

2025 • Том 19 • Номер 2

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 № 12 від 26 червня 2025 року).

Підписано до друку 27.06.2025 р. Умовн. друк. арк. 14.

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

MORPHOLOGIA

2025 • Volume 19 • Number 2

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

Periodicity quarterly

Founders:

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

Indexed by:

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

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

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

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

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

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

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

Certificate of state registration № 26 Apr 25, 2014.

Editor-in-chief

Tverdokhlib I.V.

Editorial board

Appelhans O.L. (Odessa), Bondarenko I.M. (Dnipro), Bondarenko O.O. (Dnipro), Indzhukulian A.A. (Boston), Kovalchuk O.I. (Kyiv), Lugovskyj S.P. (Kyiv), Lutsyk O.D. (Lviv), Maievskiy O.Ye (Kyiv), Medvediev M.V. (Dnipro), Melnyk N.O. (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 № 12 Jun 26, 2025).

Signed for publishing on Jun 27, 2025. Conventional printed pages 14.

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

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

Адамович О.О., Криницький Р.П., Войценко Н.М., Масна-Чала О.З., Панкевич Л.В.

Аналіз якості кісткової тканини щелеп в нормі і при різних видах стоматологічної патології

Вільхова І.В., Подолук М.В.

Морфологічні зміни кори ниркового тільця після двотижневого введення налбуфіну та після його відміни

Довган Р.Р., Масна З.З.

Аналіз впливу іммобілізаційної гіподинамії на амплітуду рухів у кульшовому суглобі

Кріцак М.Ю., Слабий О.Б., Головата Т.К., Ясіновський О.Б.

Вплив пневмоперитонеуму на морфометричні показники артерій дрібного калібру діафрагми: експериментальне рандомізоване контрольоване дослідження

Лаб'як І.Г., Кіндратів Е.О. Патоморфологічні особливості пошкоджень печінки у пацієнтів з коронавірусною хворобою, цукровим діабетом 2 типу та при їх коморбідності

Налескіна Л.А., Лук'янова Н.Ю., Задворний Т.В., Кунська Л.М., Чехун В.Ф.

Колагенвмісний сполучнотканинний компонент раку молочної та передміхурової залоз як ключовий детермінант ризику метастатичної прогресії

Скалецький М.В., Масна З.З., Лопушанська Г.Р.

Клінічний випадок гігантського багатовузлого зобу

Фік В.Б., Криницький Р.П., Дудок О.В.

Патоморфологічні зміни у тканинах пародонта на пізніх термінах хронічного опіоїдного впливу

Челпанова І.В.

Гістоензимологічний аналіз розвитку метаболічного гетерогенітету міокарда в онтогенезі щурів

Шевченко О.О., Левон М.М.

Морфологічні та біохімічні аспекти розвитку базальної мембрани кровеносних мікросудин на ранніх стадіях пренатального онтогенезу людини

CONTENTS

Research, original papers

Adamovych O.O., Krynytskyi R.P., Voitsenko N.M., Masna-Chala O.Z., Pankevych L.V.

Analysis of jaw-bone tissue quality in normal conditions and in various dental pathologies

Vilkhova I.V., Podolyuk M.V.

Morphological changes in the renal corpuscle cortex after two-week administration of nalbuphine and after its withdrawal

Dovgan R.R., Masna Z.Z.

Analysis of the impact of immobilisation-induced hypodynamia on hip-joint range of motion

Kritsak M.Yu., Slabyi O.B., Golovata T.K., Yasinovskiy O.B.

The effect of pneumoperitoneum on morphometric parameters of small-caliber diaphragmatic arteries: an experimental randomized controlled study

Labiak I.H., Kindrativ E.O.

Pathomorphological features of liver injury in patients with coronavirus disease, type 2 diabetes mellitus, and their comorbidity

Naleskina L.A., Lukianova N.Yu., Zadvornyi T.V., Kunska L.M., Chekhun V.F.

The collagen-containing connective tissue component of breast and prostate cancer as a key determinant of the risk of metastatic progression

Skaletskyi M.V., Masna Z.Z., Lopushanska H.R.

Giant multinodular goiter: clinical case

Fik V.B., Krynytskyi R.P., Dudok O.V.

Pathomorphological changes in periodontal tissues under experimental chronic opioid exposure

Chelpanova I.V.

Histochemical analysis of the development of myocardial metabolic heterogeneity in the rat ontogenesis

Shevchenko O.O., Levon M.M.

Morphological and biochemical aspects of the development of the basement membrane of blood microvessels in the early stages of human prenatal ontogenesis

Шевчук М.М.

Особливості гістологічної структури і морфометричні параметри мікроциркуляторного русла печінки щурів на 42-у добу експериментального впливу олії канабідіолу

73

Shevchuk M.M.

Features of the histological structure and morphometric parameters of the rat liver microcirculatory vessels on day 42 of experimental exposure to cannabidiol oil

Методологія наукових досліджень

Гринь В.Г., Тихонова О.О., Тарасенко Я.А., Білаш В.П., Северин Ю.М., Стриженок В.П., Горобець О.В.

Кісткова опора стопи: анатомія та варіативність п'яткової кістки

82

Hryn V.H., Tikhonova O.O., Tarasenko Ya.A., Bilash V.P., Severyn Yu.M., Strizhenok V.P., Gorobets O.V.

Bone support of the foot: anatomy and variability of the calcaneus

Кобеза П.А., Твердохліб І.В.

Механізми міофібрилогенезу та формування саркомерів у кардіоміоцитах

88

Kobeza P.A., Tverdokhlib I.V.

Mechanisms of myofibrillogenesis and sarcomere formation in cardiomyocytes

Марченко Д.Г., Морозова С.Б., Пальтов Є.В., Похил А.В., Смолькова О.В.

Вплив тератогенних факторів на розвиток ембріонального серця

97

Marchenko D.G., Morozova S.B., Paltov Ye.V., Pokhyl A.V., Smolkova O.V.

Influence of teratogenic factors on embryonic heart development

Шамелашвілі К.Л.

Цинк та його біологічний вплив на організм

105

Shamelashvili K.L.

Zinc and its biological effect on the organism

До відома авторів

113

Author guidelines

О.О. Адамович¹, Р.П. Криницький¹,
Н.М. Войценко², О.З. Масна-Чала¹,
Л.В. Панкевич¹

¹ ДНП «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»

² КНП Стоматологічна поліклініка 1
Львів, Україна

Надійшла: 22.04.2025

Прийнята: 12.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.6-11>

УДК 611.728.2:616.74-008.64

АНАЛІЗ ЯКОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЩЕЛЕП В НОРМІ І ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ СТО- МАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛО- ГІЇ

Adamovych O.O. , Krynytskyi R.P. , Voitsenko N.M. , Masna-Chala O.Z. , Pankevych L.V.  Analysis
of jaw-bone tissue quality in normal conditions and in various dental pathologies.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Dental clinic 1, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. Recent clinical and epidemiological studies show that dentoalveolar pathologies are widespread across different ages and sexes. Deformations of dental arches and occlusion are often accompanied by alterations in the structure and quality of jaw-bone tissue. **The aim** of our study was to evaluate bone-tissue density parameters of the jaws in adults and their changes against different types of dental pathology. **Methods.** One hundred anonymised series of jaw radiovisiograms of adults aged 22–35 years were analysed. The sample was formed by randomisation and comprised 45 men and 55 women. Radiovisiograms were obtained with a Siemens dental radiovisiography unit using TrophyRadiology software. A density-measurement program was used; the unit of density was the relative grey scale unit (GSU). Bone-tissue density was assessed in the incisor segments and in the segments of the large molar teeth. **Results and conclusion.** Analysis of the randomised radiovisiogram series allowed us to establish the prevalence of different dental pathologies among men and women of mature age, in particular the frequency of various occlusion types. Orthognathic occlusion was detected in only 31 % of subjects (27 % of men, 34 % of women). Orthognathic occlusion was most common among women, whereas crossbite had the highest frequency (33 %) among men. Various kinds of edentulism were found in 66 % of subjects, crowding in 17 %, temporomandibular joint dysfunction in 8 %, and periodontal disease in 9 %. Braces had been applied in 21 % of subjects to correct occlusal and tooth-alignment defects. Analysis of bone-density in alveolar segments showed similar ratios in men and women. In all assessed areas bone-density values in men were higher than in women; density at the molar segments was higher than at the incisor segments; density of the lower-jaw areas exceeded that of the upper jaw. Characteristic changes in bone-tissue quality of alveolar segments were identified in association with different occlusion types, localised or generalised maxillofacial pathologies, and brace correction. Patients with various dentoalveolar anomalies exhibited a tendency towards reduced bone-density indices, indicating lower quality bone. Correction with braces was accompanied by a minor decrease in bone density of both jaws' alveolar segments by 3–5 %.

Key words: bone tissue; jaws; dentoalveolar anomalies; occlusion; density; dental radiovisiography.

Adamovych OO, Krynytskyi RP, Voitsenko NM, Masna-Chala OZ, Pankevych L. [Analysis of jaw-bone tissue quality in normal conditions and in various dental pathologies]. Morphologia. 2025;19(2):6-11. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.6-11>

 Adamovych O.O. 0000-0001-5729-1118;  Krynytskyi R.P. 0000-0002-2764-8814;

 Voitsenko N.M. 0009-0008-1340-9127;  Masna-Chala O.Z. 0000-0002-8076-1322;

 Pankevych L.V. 0000-0001-8687-7628

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Результати клінічних та епідеміологічних досліджень останніх років свідчать про високу поширеність стоматологічних захворювань серед осіб різного віку та статі в різних країнах світу. За

даними численних дослідників патологію пародонта сьогодні мають понад 80% населення планети, а аномалії розвитку щелеп і положення зубів належать до найчастіше діагностованих стоматологічних захворювань [1-6].

Вивченню впливу деформації зубних рядів і

прикусу на стан зубів і скронево-нижньощелепного суглоба присвячені численні дослідження [7-12], проте недостатньо дослідженим залишається їх вплив на структуру і якість кісткової тканини щелеп.

Відомо, що щільність кісткової тканини є універсальним біомаркером якості кісткової тканини [13-15]. Тому **метою** нашого дослідження стало вивчення співвідношення показників щільності кісткової тканини щелеп у осіб зрілого віку та особливостей їх змін на тлі різних видів стоматологічної патології.

Матеріали та методи

В процесі виконання дослідження опрацьовано 100 серій анонімізованих радіовізіограм щелеп осіб зрілого віку (22-35 років), пацієнтів стоматологічної клініки «СТОМАТОЛОГІЯ». Вибірку сформовано методом рандомізації. До її складу увійшло 45 чоловіків та 55 жінок.

Радіовізіограми опрацьовано на апараті для дентальної радіовізіографії фірми Siemens з програмним забезпеченням TrophyRadiology. При опрацюванні радіовізіограм застосовували програму для виміру щільності твердих тканин. Одиниця виміру щільності тканин – умовна одиниця сірості (УОС).

Беручи до уваги структурні особливості та різне функціональне навантаження різних ділянок щелеп, щільність кісткової тканини визначали в ділянці різцевих сегментів та в ділянці сегментів великих кутніх зубів.

Проведені дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ та законам України.

Результати та їх обговорення

Проведений аналіз рандомізованої вибірки серій радіовізіограм дав змогу встановити частоту різних видів стоматологічної патології серед чоловіків та жінок зрілого віку. Зокрема, з'ясовано частоту виявлення різних видів прикусу серед осіб даної вікової групи (рис. 1-3).

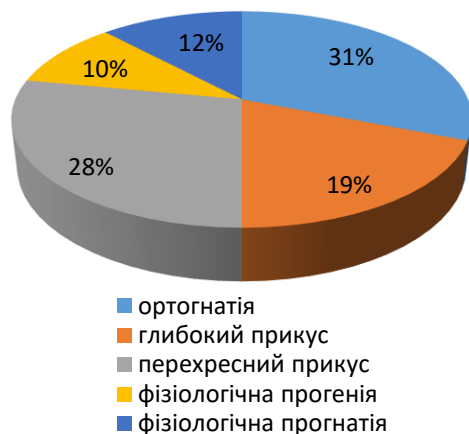


Рис. 1. Розподіл частоти зустрічання різних видів прикусу у осіб зрілого віку.

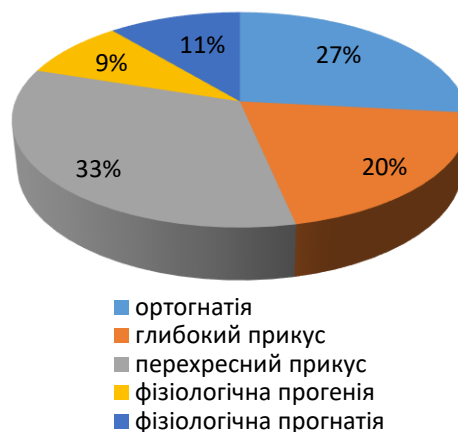


Рис. 2. Розподіл частоти зустрічання різних видів прикусу у чоловіків.



Рис. 3. Розподіл частоти зустрічання різних видів прикусу у жінок.

Встановлено, що ортогнатичний прикус має лише 31% осіб, що увійшли до рандомізованої групи, серед чоловіків частка осіб з таким прикусом складає 27%, а серед жінок – 34%. В загальній групі та серед обстежених жінок ортогнатичний прикус має найбільшу частоту зустрічання; в групі обстежених чоловіків найбільшу частоту зустрічання – 33% має перехресний прикус.

Серед інших видів стоматологічної патології виявлено різні види адентії у 66 осіб (34 чоловіка, 32 жінки), скученість зубів у 17 осіб (7 чоловіків, 10 жінок), дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба у 8 осіб (3 чоловіків, 5 жінок), захворювання тканин пародонта у 9 осіб (5 чоловіків, 4 жінки). У 3 чоловіків та 18 жінок для виправлення дефектів прикусу та положення зубів встановлені брекетти.

Проведений аналіз щільності кісткової тканини коміркових ділянок щелеп засвідчив подібне співвідношення досліджуваного показника у чоловіків та жінок (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняння щільності кісткової тканини коміркових ділянок щелеп чоловіків та жінок зрілого віку на рівні різцевих сегментів та сегментів великих кутніх зубів за даними дентальної радіовізіографії (УОС) ($M \pm m$)

	Верхня щелепа		Нижня щелепа	
	Різцеві сегменти	Сегменти великих кутніх зубів	Різцеві сегменти	Сегменти великих кутніх зубів
юнаки	198,69±9,13	214,05±8,9473	203,45±12,11	228,15±9,73
дівчата	193,14 ± 9,07	206,32 ± 8,12	197,34 ± 8,72	212,31 ± 9,14

Встановлено, що у всіх досліджуваних ділянках щільність кісткової тканини у чоловіків є вищою, ніж у жінок; щільність кісткової тканини на рівні сегментів великих кутніх зубів є вищою, ніж

на рівні різцевих сегментів, а щільність кісткової тканини досліджуваних ділянок нижньої щелепи є вищою, ніж верхньої (рис. 4).

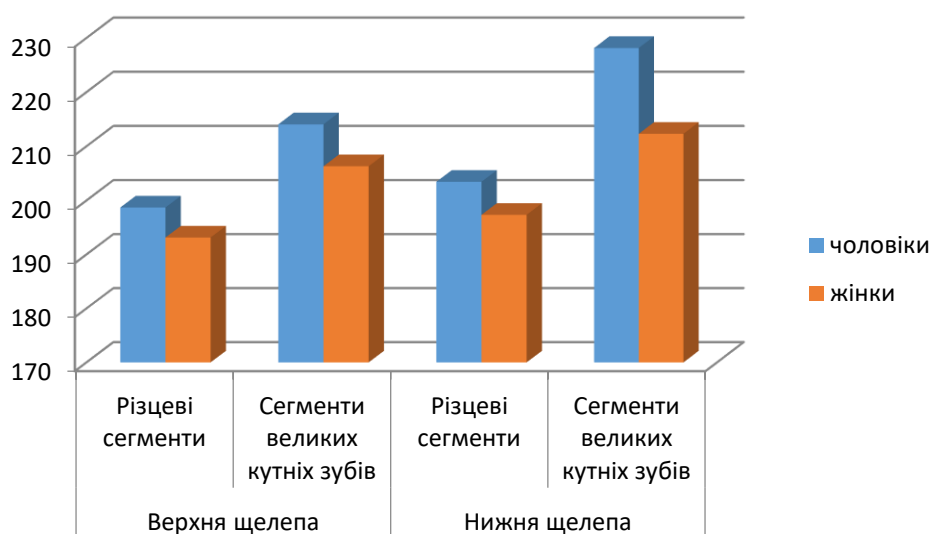


Рис. 4. Порівняння показників щільності кісткової тканини різних ділянок верхньої та нижньої щелеп чоловіків та жінок зрілого віку.

Проведений аналіз змін якості кісткової тканини коміркових ділянок щелеп, що візуалізують на тлі різних видів прикусу, локалізованих чи генералізованих патологічних процесів щелепно-лищевої ділянки та їх корекції брекетами, дозволив встановити певні тенденції, характерні для кожного з досліджуваних станів. Зокрема, встановлено зниження показників щільності кісткової тканини в ділянці різцевих сегментів верхньої щелепи на 5-7%, нижньої щелепи – на 3-5% у порівнянні з нормою у осіб з глибоким прикусом, фізіологічною прогенією та прогнатією. При цьому щільність кісткової тканини в ділянках сегментів великих кутніх зубів залишалась в межах норми.

У пацієнтів з перехресним прикусом різниця показників щільності симетричних ділянок на рівні сегментів великих кутніх зубів на верхній щелепі сягає 10-15%, на нижній щелепі – 8-12%. Різниця показників щільності кісткової тканини на рівні різцевих сегментів у осіб з перехресним прикусом виражена менше і сягає на обох щелепах 5-7%.

Подібне співвідношення показників щільності симетричних ділянок щелеп спостерігали у пацієнтів з дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба – їх різниця для нижньої щелепи в ділянці великих кутніх зубів становила 12-15%, для верхньої щелепи – 10-12%. Різниця досліджуваного показника на рівні різцевих сегментів не була істотною.

В ділянках адентії зниження щільності кісткової тканини є прямо пропорційним до кількості відсутніх зубів і більше вираженим на верхній щелепі, ніж на нижній. В ділянці сегментів великих кутніх зубів щільність кісткової тканини в зоні адентії знижується до 15% на верхній щелепі та до 10% на нижній.

Локальне зниження щільності кісткової тканини коміркової частини нижньої щелепи до 8-10% спостерігали у пацієнтів із патологічною скученістю зубів в зоні різцевих сегментів. При цьому в зоні різцевих сегментів верхньої щелепи при скученості зубів показники щільності кісткової тканини мали слабо виражену тенденцію до зростання і перевищували норму на 3-5%.

Захворювання тканин пародонта проявляються у вигляді тотального зниження щільності кісткової тканини коміркових ділянок щелеп на рівні всіх уражених зубощелепних сегментів як верхньої, так і нижньої щелеп до 20-25% у порівнянні з нормою.

Для корекції зубних рядів та розташування окремих зубів сьогодні широко використовуються брекети, під впливом яких зуби змінюють своє положення та кут нахилу. Аналіз впливу просторового переміщення коренів зубів в товщі кісткової тканини коміркових ділянок щелеп під дією брекетів засвідчив несуттєве зниження її щільності в межах 3-5% на обох щелепах на рівні як різцевих сегментів, так і сегментів великих кутніх зубів.

На думку різних авторів щільність кісткової тканини щелеп є важливим променевим біомаркером визначення її якості як в клініці, так і при проведенні експериментальних досліджень [13-16]. Численні роботи присвячені вивченню вікової динаміки щільності різних ділянок скелету, в тому числі і щелеп, закономірностей її змін на тлі фонових патологій, а також під впливом різних екзо- та ендогенних чинників [17-19]. Результати наших досліджень засвідчують здатність кісткової тканини щелеп адаптуватись до структурних особливостей та перебудов шляхом зміни якісних характеристик, що необхідно брати до уваги при плануванні та проведенні хірургічних, ортодонтичних чи ортопедичних маніпуляцій.

Висновки

1. Серед осіб зрілого віку ортогнатичний прикус виявлено лише у 31% обстежених (27% серед чоловіків та 34% серед жінок). Ортогнатичний прикус має найбільшу частоту зустрічання серед обстежених жінок; в групі обстежених чоловіків найбільшу частоту – 33% має перехресний прикус.

2. Різні види адентії виявлено у 66% обстежених, скученість зубів у 17%, дисфункцію скронево-нижньощелепного суглоба у 8 %, захворювання тканин пародонта у 9 %. У 21% обстежених для виправлення дефектів прикусу та положення зубів встановлено брекети.

3. Аналіз щільності кісткової тканини коміркових ділянок щелеп засвідчив подібне співвідношення досліджуваного показника у чоловіків та жінок.

4. У всіх досліджуваних ділянках щільність кісткової тканини у чоловіків є вищою, ніж у жінок; щільність кісткової тканини на рівні сегментів великих кутніх зубів є вищою, ніж на рівні різцевих сегментів, а щільність кісткової тканини досліджуваних ділянок нижньої щелепи є вищою, ніж верхньої.

5. Встановлено характерні особливості змін якості кісткової тканини коміркових ділянок щелеп на тлі різних видів прикусу, локалізованих чи генералізованих патологічних процесів щелепно-лицевої ділянки та їх корекції брекетами.

6. У пацієнтів з різними видами зубощелепних аномалій встановлено тенденцію до зменшення показників щільності кісткової тканини, що засвідчує зниження її якості.

7. Корекція зубних рядів шляхом застосування брекетів супроводжується неістотним зниженням щільності кісткової тканини коміркових ділянок обох щелеп в межах 3-5%.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення особливостей динаміки показників щільності кісткової тканини різних ділянок скелету у віковому аспекті, на тлі різноманітних впливів, фонових станів і патологій, а також закономірностей їх співвідношення дозволить глибше зрозуміти механізми кісткового метаболізму в нормі та при патології, оптимізувати діагностичні критерії та підвищити ефективність профілактики і лікування захворювань, пов'язаних з кістковою системою.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операцій та ожирінні» (номер державної реєстрації 0120U002129).

Літературні джерела References

1. Lykhota K, Vataga K. [The current state of the problem of periodontal pathology and maxillofacial anomalies in the period of alternating bite (literature review)]. Suchasna medytsyna, farmatsiya ta psykholohichne zdorov'ya. 2024;1(15):59-66. Ukrainian. <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-1-11>

2. Ziuzin V., Chernov V., Chernov S [The Incidence of the Population of Ukraine of Inflammatory Periodontal Diseases, Prediction and Prevention of

Pathology in Modern Conditions] Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports. 2021;6(2)30: 125–132. Ukrainian. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.02.125>

3. Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJB, Gul SS, Sha A, Chapple ILC. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. J Oral Microbiol. 2023 Apr 2;15(1):2197779. doi: <https://doi.org/10.1080/20002297.2023.2197779>

4. Fan W, Liu C, Zhang Y, et al. Epidemiology and associated factors of gingivitis in adolescents in Guangdong Province, Southern China: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2021 Jun 16;21(1):311. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01666-1>
5. Chukhray NL, Martovlos OI, Mashkarynets OO, Dubetska-Grabous IS, Fur MB [Anomalies of the dental arches in structure of malocclusion in children from boarding institutions] *Stomatological Bulletin*, 2023;122(1):9–14. Ukrainian. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-47-1.2>
6. Makeyev V, Chuchmay O, Pylypiv N, Chuchmay I. [Dependence of the tooth extraction frequency by orthodontic indications on the type of dentofacial anomalies according to the Engel classification and on the time of the beginning of orthodontic treatment. *Actual Dentistry*, 2020;2:70-74. Ukrainian. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-2-70>
7. Chukhray NL, E.V. Bezvushko EV, Kolesnichenko OV, Fur MB, Byala OKhA [Dental caries of primary teeth in children of boarding institutions with malocclusion]. *Stomatological bulletin*, 2022;120(3): 123–129. Ukrainian. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-45-3.21>
8. Smolyar N, Bodnaruk N. [Condition of Hard Tissues of the Primary Teeth in Children with the Pathology of the Musculoskeletal System]. *Lviv clinical bulletin* 2014; 3(7): 35-38. Ukrainian. <https://doi.org/10.25040/lkv2014.03.035>
9. Lesitskiy MYu, Fur MB, Mashkarynets OO [Frequency of malocclusion] *Stomatological Bulletin*, 2020; 113 (2) : 61-66; <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2020-36-2-61-66>
10. Smolyar N, Lesitskiy M, Bezvushko E, Fur N, Hordon-Zhura H. Enamel resistance in children with malocclusions. *Georgian Med News*. 2020;(306):37-40.
11. Acharya A., Bhattarai B, George D, Bhagat T. Pattern of Malocclusion in Orthodontic Patients in South-Eastern Region of Nepal. *Orthodontic Journal of Nepal*. 2014; 1(7): 7-10. <http://dx.doi.org/10.3126/ojn.v7i1.18893>
12. Ameera Al, Navin A, Mansour K, Sultan S. Prevalence of Malocclusion among Female School-children Aged 12-15 Years: Saudi Arabia. *Journal of International Oral Health*; 2019;11(2):86-91. https://doi.org/10.4103/jioh.jioh_285_18
13. Chelpanova IV. [Analysis of bone density of the rabbit lower jaw according to radioviziographiya]. *Klinichna anatomiya ta operativna khirurgiya*. 2022;21(3):18-21. Ukrainian. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.3.2022.32>
14. Chelpanova IV. [Comparison of bone density changes in rabbit mandible using different osteoplastic materials]. *Morphologia*. 2024;18(2):84-90. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.2.84-90>
15. 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>
16. Adamovych OO, Safonov AS, Kryvetskyi VV, Kordiyak OY, Sohuyko RR, Paltov YeV, Kotsarenko MV. [Comparative analysis of changes in density and mineral composition of bone tissue on the background of experimental diabetes mellitus and opioid influence] (Electronic resource). *Ukrainskyi radiolohichnyi ta onkolohichnyi zhurnal*. 2021; 29(4): 39-47. Ukrainian. <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2021.39-47>
17. Kostyshyn NM. [Evaluation of tibia mineral density in rats to nonphysiological whole body vibration in obesity and sedentary osteopenia model]. (Electronical resource). *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2021; 1:393-396. Ukrainian. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-1-159-393-396>
18. Sohuyko RR, Masna ZZ, Pavliv KhI. Post-traumatic density of the bone tissue of the rat's mandible without pathology, on the background of nalbuphine intake and after lincomycin treatment. *World science*. 2019; 2(11(51)):25-9. https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30112019/6772
19. Sohuyko R, Pavliv Kh, Masna-Chala O, Diskovskiy I, Masna Z Density and mineral content dynamics of bone tissue of the lower jaw of the rat on the background of opioid influence and after its withdrawal. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; LXXII 12(1):2300-4. <https://doi.org/10.36740/WLek201912107>

Адамович О.О., Криницький Р.П., Войценко Н.М., Масна-Чала О.З., Панкевич Л.В. Аналіз якості кісткової тканини щелеп в нормі і при різних видах стоматологічної патології.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Результати клінічних та епідеміологічних досліджень останніх років свідчать, що зубощелепні патології поширені серед осіб різного віку та статі. Деформації зубних рядів і прикусу часто супроводжуються змінами в структурі і якості кісткової тканини щелеп. **Метою** нашого дослідження стало вивчення співвідношення показників щільності кісткової тканини щелеп у осіб зрілого віку та особливостей їх змін на тлі різних видів стоматологічної патології. **Методи.** В процесі виконання дослідження опрацьовано 100 серій анонімізованих радіовізіограм щелеп осіб зрілого віку (22-35 років),. Вибірку сформовано методом рандомізації. До її складу увійшло 45 чоловіків та 55 жінок. Радіовізіограми опрацьовано на апараті для дентальної радіовізіографії фірми Siemens з програмним забезпеченням TrophyRadiology, При опрацюванні радіовізіограм застосовували програму для виміру щільності твердих тканин. Одиниця виміру щільності тканин – умовна одиниця сірості (УОС). Щільність кісткової тканини

визначали в ділянці різцевих сегментів та в ділянці сегментів великих кутніх зубів. **Результати та підсумок.** Проведений аналіз рандомізованої вибірки серій радіовізіограм дав змогу встановити частоту різних видів стоматологічної патології серед чоловіків та жінок зрілого віку. Зокрема, з'ясовано частоту виявлення різних видів прикусу серед осіб даної вікової групи. Серед осіб зрілого віку ортогнатичний прикус виявлено лише у 31% обстежених (27% серед чоловіків та 34% серед жінок). Ортогнатичний прикус має найбільшу частоту зустрічання серед обстежених жінок; в групі обстежених чоловіків найбільшу частоту – 33% має перехресний прикус. Різні види адентії виявлено у 66% обстежених, скученість зубів у 17%, дисфункцію скронево-нижньощелепного суглоба у 8 %, захворювання тканин пародонта у 9 %. У 21% обстежених для виправлення дефектів прикусу та положення зубів встановлено брекети. Аналіз щільності кісткової тканини коміркових ділянок щелеп засвідчив подібне співвідношення досліджуваного показника у чоловіків та жінок. У всіх досліджуваних ділянках щільність кісткової тканини у чоловіків є вищою, ніж у жінок; щільність кісткової тканини на рівні сегментів великих кутніх зубів є вищою, ніж на рівні різцевих сегментів, а щільність кісткової тканини досліджуваних ділянок нижньої щелепи є вищою, ніж верхньої. Встановлено характерні особливості змін якості кісткової тканини коміркових ділянок щелеп на тлі різних видів прикусу, локалізованих чи генералізованих патологічних процесів щелепно-лицевої ділянки та їх корекції брекетами. У пацієнтів з різними видами зубощелепних аномалій встановлено тенденцію до зменшення показників щільності кісткової тканини, що засвідчує зниження її якості. Корекція зубних рядів та шляхом застосування брекетів супроводжується неістотним зниженням щільності кісткової тканини коміркових ділянок обох щелеп в межах 3-5%.

Ключові слова: кісткова тканина, щелепи, зубощелепні аномалії, прикус, щільність, дентальна радіовізіографія.

І.В. Вільхова
М.В. Подоліук

ДНП «Львівський національний
медичний університет імені Да-
нила Галицького»
Львів, Україна

Надійшла: 12.05.2025
Прийнята: 14.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.12-15>

УДК: 611.61.018:615.212.7

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ КОРИ НИР- КОВОГО ТІЛЬЦЯ ПІСЛЯ ДВОТИЖ- НЕВОГО ВВЕДЕННЯ НАЛБУФІНУ ТА ПІСЛЯ ЙОГО ВІДМІНИ

Vilkhova I.V.  , Podolyuk M.V.   Morphological changes in the renal corpuscle cortex after two-week administration of nalbuphine and after its withdrawal.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Dental clinic 1, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. Narcotic analgesics (opioids) are widely used in medicine for pain relief in severe injuries, cancer, and the postoperative period. At the same time, their strong effect on the central nervous system and high risk of addiction pose difficult challenges for science and society. The use of opioids, both for medical reasons and in individuals who abuse narcotic drugs, is one of the causes of acute and chronic kidney damage, since most narcotic analgesics or their metabolites are excreted through the kidneys and lead to damage to their structure and function. **The aim** of our study was to determine changes in the renal corpuscle four weeks after discontinuation of nalbuphine after two weeks of its use. **Methods.** Histological preparations were prepared according to the generally accepted method. Staining was performed with hematoxylin and eosin. The experimental study was conducted on sexually mature male rats of the “Wistar” line divided into two experimental groups. **Results.** At the end of the second week of the experiment, with daily administration of nalbuphine, the following changes in the structural organization of the kidneys were observed: overflow with erythrocytes and expansion of the capillary loops of the glomeruli, their hypercellularity, expansion and edema of the mesangial matrix of the renal corpuscles. Four weeks after drug withdrawal, it was found that the renal glomeruli of the subcapsular nephrons were more affected than the renal corpuscles located in the intracortical and juxtamedullary regions of the cortex. The capillary loops of most renal glomeruli of the cortex were dilated and crowded with erythrocytes. The connective tissue of the outer leaf of the Shumlyansky-Bowman capsule of individual renal corpuscles is thickened in some places. The mesangial matrix is expanded in some places, the number of mesangial and sometimes endothelial cells in individual renal corpuscles is slightly increased. **Conclusion.** Two weeks of nalbuphine use leads to changes in the renal corpuscle, which are still evident four weeks after drug withdrawal.

Key words: kidneys, renal glomerulus, nalbuphine, rats.

Vilkhova IV, Podolyuk MV. [Morphological changes in the renal corpuscle cortex after two-week administration of nalbuphine and after its withdrawal]. Morphologia. 2025;19(2):12-5. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.12-15>

 Vilkhova I.V. 0000-0003-1173-6008

 Podolyuk M.V. 0000-0003-3490-8976

 irinamedik75@gmail.com; mariapodolyk1979@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Гостре пошкодження нирок (ГПН) є причиною смерті близько 2 мільйонів людей за рік у всьому світі та може призводити до розвитку хронічної хвороби нирок [1-3]. Однією з причин гострого та хронічного пошкодження нирок є використання опіоїдів як за медичними показами, так і у осіб, що зловживають наркотичними препаратами, оскільки більшість наркотиків або їх метаболітів виводяться через нирки та призводять до уражень структури і функції нирок. Причинами ГПК при використанні опіоїдів можуть рабдоміоліз, гостра затримка сечі, зміни в роботі вегетатив-

ної нервової системи, ренін – ангіотензин – альдостероновій системі (РААС) та вироблення антидіуретичного гормону, а також зниження швидкості клубочкової фільтрації і як наслідок ішемія нирки [4-7]. Зменшення швидкості клубочкової фільтрації та виділення сечі може бути викликане тривалим зниженням артеріального тиску при стимуляції опіоїдних периферійних рецепторів [8]. Активація центрального опіоїдного пептидного рецептора призводить до звуження судин та ішемії нирок, що виникає при застосуванні морфіну та зменшується при застосуванні налоксону [9, 10].

Морфологічні зміни компонентів нефрона

при вживанні опіоїдів вивчалися як у експериментальних, так і у клінічних дослідженнях. Досліджено зміни біохімічних показників функціонального стану нирок після відміни налбуфіну [11, 12]. Проте, морфологічна картина структур нирки після відміни налбуфіну не є вивчена.

Мета

Визначити зміни ниркового тільця через чотири тижні після відміни налбуфіну при його двотижневому застосуванні.

Матеріали та методи

Матеріал дослідження: статеві зрілі щури-самці лінії "Вістар". Тварини містились в умовах віварію і робота проводилась згідно "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин", що відповідає положенню Гельсінської декларації. Експерименти над тваринами проводилися згідно положень Директиви Європейського співтовариства від 24 листопада 1986 р. [13, 14].

Першій експериментальній групі піддослідних тварин проводили ін'єкції налбуфіну щоденно, дом'язово, впродовж 14 діб у дозі 0,212 мг/кг. Другій експериментальній групі піддослідних тварин проводили ін'єкції налбуфіну щоденно, дом'язово, впродовж 14 діб у дозі 0,212 мг/кг, з подальшою чотиритижневою відміною препарату. Контрольна група отримувала дом'язово ін'єкції фізіологічного розчину впродовж 42 діб. З метою проведення забору матеріалу дослідження, тварин присипляли внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу (з розрахунку 25 мг/кг).

Гістологічні препарати готували за загальноприйнятою методикою. Зафарбування проводили гематоксиліном та еозином [15].

Результати та їх обговорення

Наприкінці другого тижня експерименту при щоденному введенні щурам експериментальної групи налбуфіну у дозі 0,212 мг/кг спостерігали наступні зміни структурної організації нирок. Судинні клубочки субкапсулярної зони збільшені, гіперцелюлярні, капілярні петлі їх розширені, переповнені еритроцитами. Сечовий простір більшості ниркових тілець звужений, мезангіальний матрикс розширений, набухлий. В окремих ниркових тільцях у сечовому просторі виявлено білкову масу, десквамовані подоцити, поодинокі еритроцити (рис.1).

Отже, через два тижні прийому налбуфіну у терапевтичній дозі виникає виражена судинна реакція ниркових тілець у вигляді переповнення еритроцитами та розширення капілярних петель судинних клубочків, їх гіперцелюлярності, розширення та набряк мезангіального матриксу ниркових тілець.

При двотижневому щоденному введенні щурам експериментальної групи налбуфіну у дозі 0,212 мг/кг з наступною чотиритижневою відміною препарату спостерігали наступні зміни структурної організації нирок.

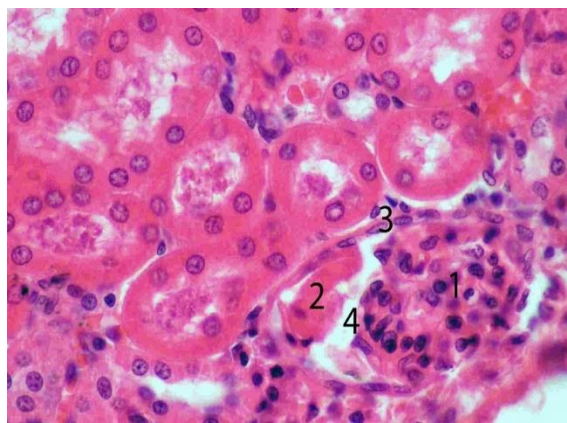


Рис. 1. Мікроморфологічне зображення ниркового тільця наприкінці другого тижня експерименту. 1 – судинний клубочок; 2 – білкова маса у сечовому просторі з десквамованими подоцитами; 3 – зовнішній листок капсули Шумлянського-Боумана; 4 – сечовий простір. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 420$.

Звертає увагу те, що ниркові клубочки субкапсулярних нефронів уражаються більше, ніж ниркові тільця, що розміщені в інтракортикальних та юкстамедулярних відділах кіркової речовини. Капілярні петлі більшості ниркових клубочків кіркової речовини розширені, переповнені еритроцитами. Мезангіальний матрикс подекуди розширений, кількість мезангіальних, а інколи ендотеліальних клітин в окремих ниркових тільцях незначно збільшена. В сечовому просторі окремих ниркових тілець подекуди нагромаджується незначна кількість зернистої еозинофільної маси, подекуди поодинокі еритроцити, інколи десквамовані подоцити. Сполучна тканина зовнішнього листка капсули окремих ниркових тілець подекуди потовщена. В окремих ниркових клубочках інтракортикальних та юкстамедулярних відділів кіркової речовини епітелій зовнішнього листка набухлий, набуває кубічної форми, інколи спостерігається проліферація епітеліоцитів зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумана. Ядро таких клітин збільшене в об'ємі, світло зафарбоване гематоксиліном, округлої або овальної форми, цитоплазма переважно кубічної форми, іноді інтенсивно ацидофільна. (рис. 2).

Капілярні петлі деяких клубочків зливаються (особливо субкапсулярної зони та інтракортикальних відділів кіркової речовини), унаслідок цього клубочки стають лапчастими. Інтерстицій навколо ниркових клубочків подекуди інфільтрований макрофагами, фібробластами та лімфоцитами. Сполучна тканина зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумана окремих ниркових тілець подекуди потовщена (рис.3).

В окремих ниркових тільцях, що розташовані переважно в субкапсулярних відділах кіркової речовини виявлено адгезію капілярних петель із зовнішнім листком капсули Шумлянського-Боумана, а подекуди синехії. Деякі ниркові тільця

зменшені в об'ємі, кількість клітин таких ниркових тілець зменшена, капіляри спалі, міжкапілярні проміжки розширені.

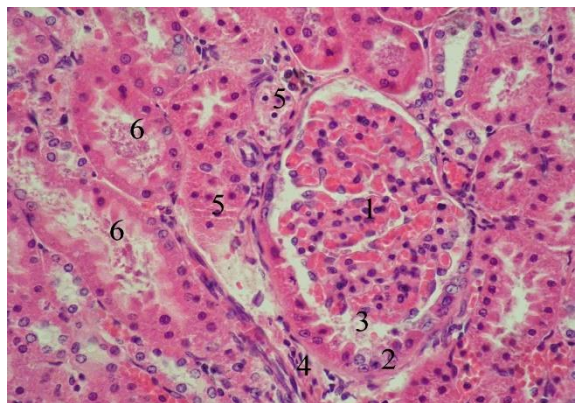


Рис. 2. Мікроморфологічне зображення кіркової речовини нирки наприкінці шостого тижня експерименту при двотижневому щоденному введенні щурам експериментальної групи налбуфіну у дозі 0,212 мг/кг з наступною чотиритижневою відміною препарату. 1 – капілярні петлі судинного клубочка розширені, переповнені еритроцитами; 2 – проліферація та набухання епітелію зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумена; 3 – еозинофільна маса у сечовому просторі; 4 – набряк стромы та інфільтрація клітинними елементами; 5 – пікнотичні ядра епітеліоцитів звивистих канальців; 6 – зерниста маса в просвіті проксимальних звивистих канальців. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 400$.

Висновки

1. Введення налбуфіну в терапевтичних дозах впродовж 14 діб викликає виражену судинну реакцію ниркових тілець та розширення і набряк мезангіального матриксу.

2. Через чотири тижні відміни препарату виявлено мезангіокапілярні (мембранопротрофікативні) ураження ниркових тілець та слабо виражені сегментарні склеротичні зміни ниркових тілець. Патологічні зміни ниркових тілець після

відміни препарату найбільш виражені у субкапсулярних нефронах.

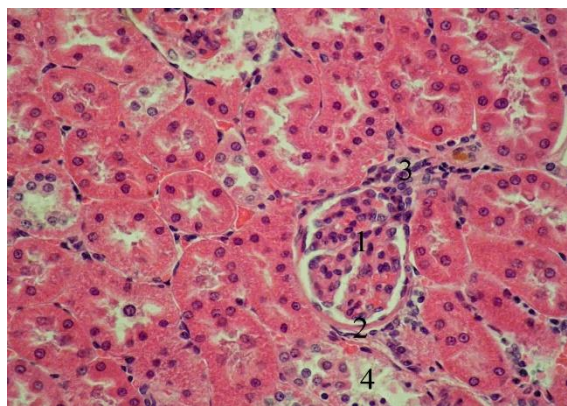


Рис. 3. Мікроморфологічне зображення кіркової речовини нирки наприкінці шостого тижня експерименту при двотижневому щоденному введенні щурам експериментальної групи налбуфіну у дозі 0,212 мг/кг з наступною чотиритижневою відміною препарату. 1 – злиття капілярних петель ниркового клубочка; 2 – потовщення сполучної тканини зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумена; 3 – інфільтрація клітинними елементами навколоклубочкової стромы; 4 – некротичні зміни проксимального звивистого канальця. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 400$.

3. Двотижнєве застосування налбуфіну призводить до змін ниркового тільця, що виявляється і через чотири тижні після відміни препарату.

Перспективи подальших розробок пов'язані з дослідженням та вивченням залежності між дозою, тривалістю застосування і ступенем ураження нирок, з метою розробки безпечніших протоколів лікування.

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. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):209-217. doi: 10.1038/nrneph.2011.13.
2. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, et al. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79:1361-1369. doi: 10.1038/ki.2011.42
3. Kondakov II, Topchiy II, Kiriyenko OM. Vplyv hlitserolu na funktsional'no-morfologichni pokaznyky nyrok pry modelyuvanni hostroyi ta khronichnoyi nyrkovoyi nedostatnosti u shchuriv. *Ukrayins'kyi zhurnal nefrologiyi ta dializu.* 2013;3:14-20. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzhn_2013_3_3
4. Mallappalli M, Sabu J, Friedman EA, Salifu

- M. What Do We Know about Opioids and the Kidney? *Int J Mol Sci.* 2017;18(1): 223.doi: 10.3390/ijms18010223.
5. Feng G, Luo Q, Guo E, Yao Y, Yang F, Zhang B, Li L. Multiple organ dysfunction syndrome, an unusual complication of heroin intoxication: A case report and review of literature. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(9):11826–11830.
6. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta δ -opioid receptor in the intact rat heart. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1997;29:2187–2195. doi: 10.1006/jmcc.1997.0454.
7. Pepe S, van den Brink OW, Lakatta EG, Xiao RP. Cross-talk of opioid peptide receptor and β -

adrenergic receptor signalling in the heart. Cardio-vasc. Res. 2004;63:414–422. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.04.022.

8. Kuczeriszka M, Lipkowski AW, Sadowski J, Kompanowska-Jezierska E. An endomorphine analog ([D-Ala (2)]-Endomorphin 2, TAPP) lowers blood pressure and enhances tissue nitric oxide in anesthetized rats. Pharmacol. Rep. 2016;68:616-619. doi: 10.1016/j.pharep.2016.01.007.

9. Mutoh J, Ohsawa M, Hisa H. Effect of naloxone on ischemic acute kidney injury in the mouse. Neuropharmacology. 2013;51:10-18. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.001.

10. Priano LL, Vatner SF. Morphine effects on cardiac output and regional blood flow distribution in conscious dogs. Anesthesiology. 1981;55:236-243. doi: 10.1097/0000542-198109000-00009.

11. Vilkhova IV. Biochemical parameters of blood serum during long-term opioid use and after its withdrawal. Bulletin of Problems of Biology and Medicine. 2022;2(164):126-134 doi: 10.29254/2077–

4214–2022–2–1–164-126-134

12. Vilkhova IV, Matashuk-Vatseba LR, Logash MV. Changes in some biochemical parameters of blood serum in the case of two- and six-week use of therapeutic doses of opioid and in the early stages of drug withdrawal. Scientific Bulletin of Uzhgorod University. 2022;1(65):97-102. doi: 10.32782/2415-8127.2022.65.17

13. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986;123:52.

14. 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.

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

Вільхова І.В., Подолук М.В. Морфологічні зміни кори ниркового тільця після двотижневого введення налбуфіну та після його відміни.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Наркотичні анальгетики (опіоїди) широко використовуються в медицині для знеболення при тяжких травмах, онкологічних захворюваннях, післяопераційному періоді. Водночас їхній сильний вплив на центральну нервову систему і високий ризик формування залежності ставить перед наукою й суспільством складні завдання. Використання опіоїдів як за медичними показаннями, так і у осіб, що зловживають наркотичними препаратами є однією з причин гострого та хронічного пошкодження нирок, оскільки більшість наркотичних анальгетиків або їх метаболітів виводяться через нирки та призводять до уражень їх структури і функції. **Метою** нашого дослідження було визначення зміни ниркового тільця через чотири тижні після відміни налбуфіну при його двотижневому застосуванні. **Методи.** Гістологічні препарати готували за загальноприйнятою методикою. Зафарбування проводили гематоксиліном та еозином. Експериментальне дослідження проведено на статеві зрілих щурах-самцях лінії “Вістар” розділених на дві експериментальні групи. **Результати.** Наприкінці другого тижня експерименту при щоденному введенні налбуфіну спостерігали наступні зміни структурної організації нирок: переповнення еритроцитами та розширення капілярних петель судинних клубочків, їх гіперцелюлярності, розширення та набряк мезангіального матриксу ниркових тілець. Через чотири тижні відміни препарату виявлено ниркові клубочки субкапсулярних нефронів уражаються більше, ніж ниркові тільця, що розміщені в інтракортикальних та юкстамедулярних відділах кіркової речовини. Капілярні петлі більшості ниркових клубочків кіркової речовини розширені, переповнені еритроцитами. Сполучна тканина зовнішнього листка капсули Шумлянського-Боумена окремих ниркових тілець подекуди потовщена. Мезангіальний матрикс подекуди розширений, кількість мезангіальних, а інколи ендотеліальних клітин в окремих ниркових тільцях незначно збільшена. **Підсумок.** Двотижнєве застосування налбуфіну призводить до змін ниркового тільця, що виявляється і через чотири тижні після відміни препарату.

Ключові слова: нирки, нирковий клубочок, налбуфін, щури.

Р.Р. Довган
З.З. Масна

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
Львів, Україна

Надійшла: 22.05.2025
Прийнята: 18.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.16-22>

УДК 611.728.2:616.74-008.64

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОЇ ГІПОДИНАМІЇ НА АМПЛІТУДУ РУХІВ У КУЛЬШОВОМУ СУГЛОБІ

Dovgan R.R. , Masna Z.Z.  Analysis of the impact of immobilisation-induced hypodynamia on hip-joint range of motion.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. A sedentary lifestyle is nowadays among the global medico-social problems which, together with worldwide ecological changes caused by numerous technogenic catastrophes, military actions, everyday environmental pollution and infectious epidemics, lead to a rapid rise in morbidity irrespective of residence, age, sex or social status. **Aim.** To study the effect of prolonged immobilisation of the sacropelvic region and hind limbs of the rat on the functional capacity of the hip joints. **Methods.** The study included 25 mature male outbred white rats aged 3–3.5 months and weighing 180–200 g. Animals were divided into a control group (5 animals) and an experimental group (20 animals). Forced hypodynamia was modelled by immobilising the sacropelvic region and hind limbs with a plaster cast analogous to a coxite cast reinforced with wire, completely restricting movements in the hip and knee joints. Observation periods were 4 and 6 weeks after cast application. Passive range of motion was re-evaluated in all animals 2 weeks after cast removal. **Results and conclusion.** With the hind limb initially positioned perpendicular to the body axis, passive hip flexion and extension in intact rats were both 90°. After prolonged immobilisation the hip range of motion decreased compared with normal. In all experimental groups the flexion angle remained higher on the left side, while the extension angle showed varying asymmetry. In the majority of animals, both right and left, the extension angle remained significantly greater than the flexion angle; the only exception were animals assessed 2 weeks after 4-week immobilisation, in whom flexion and extension values differed insignificantly and were closest to normal. The study showed that after 6 weeks of immobilisation the hip-joint flexion angle decreased by more than half (51–57 %) compared with normal, whereas the extension angle decreased by only 9–10 %. The changes developing after 4 and 6 weeks of forced immobilisation were reversible, as evidenced by near-normal values 2 weeks after 4-week immobilisation and marked recovery 2 weeks after 6-week immobilisation. The duration of the recovery period was proportional to the duration of immobilisation.

Key words: hip joint, range of motion, immobilization, hypodynamia, muscles, sacropelvic region.

Dovgan RR, Masna ZZ. [Analysis of the impact of immobilisation-induced hypodynamia on hip-joint range of motion]. *Morphologia*. 2025;19(2):16-22. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.16-22>

 Dovgan R.R. 0000-0002-4502-1740

 Masna Z.Z. 0000-0003-2057-7061

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Малорухомий спосіб життя належить сьогодні до групи медико-соціальних проблем планетарного рівня, які, поряд з глобальними екологічними змінами, зумовленими численними техногенними катастрофами, військовими діями, а також побутовим забрудненням навколишнього середовища та інфекційними епідеміями стають основними причинами стрімкого росту захворюваності населення, незалежно від території проживання, віку, статі, соціального статусу тощо [1-5]. Недостатність фізичної активності веде до порушення обміну речовин, зниження синтезу білка, є

причиною зростання ризику розвитку серцево-судинних захворювань, хвороб опорно-рухового апарату, внутрішніх органів та систем [6-12].

Відомо, що надлишкова маса тіла та гіподинамія, сповільнюючи як загальний, так і кістковий метаболізм, є ключовими чинниками зниження мінеральної маси кісткової тканини, що веде до виникнення і прогресування остеопенії та розвитку остеопорозу, збільшення ризику зламів кісток навіть при незначній травмі [13, 14]. При цьому посттравматична іммобілізація стає додатковим чинником, який приводить до обмеження чи повного виключення функції іммобілізованих суглобів.

бів, функціональні порушення яких, на думку низки дослідників можуть перейти у незворотні структурні [15, 16].

Метою нашого дослідження стало вивчення впливу тривалої іммобілізації крижово–тазової ділянки та задніх кінцівок щура на функціональну спроможність кульшових суглобів.

Матеріали та методи

Дослідження було виконане на 25 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях віком 3-3,5 місяці і масою 180-200 г. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» з вільним доступом до води, при сталій температурі й вологості.

Тварин було поділено на контрольну (5 тварин) та експериментальну (20 тварин) групи. Вимушену гіподинамію моделювали шляхом іммобілізації крижово-тазової ділянки та задніх кінцівок гіпсовою пов'язкою по типу кокситної (з укріпленням металевим дротом), з повним обмеженням рухів у кульшових та колінних суглобах. Терміни спостереження становили 4 і 6 тижнів після накладення іммобілізаційних пов'язок. Після завершення експерименту та зняття гіпсових пов'язок визначали амплітуду пасивних згинальних та розгинальних рухів у кульшовому суглобі. Початковим вважали положення задньої кінцівки перпендикулярно до осі тіла щура. Повторно амплітуду пасивних рухів визначали всім тваринам через 2 тижні після зняття пов'язок. Вимірювання величин кутів згинання/розгинання проводили з використанням кутоміра.

Тварини отримані з віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Проведене дослідження не порушує положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей», «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 [17, 18]. Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2000 р. (протокол № 4 від 15 квітня 2024 р.).

Результати та їх обговорення

При вихідному положенні задньої кінцівки щура перпендикулярно до осі тіла (нейтральне положення дорівнює 0°), амплітуда її пасивних рухів (згинання і розгинання) у інтактного щура становила по 90° в кожному випадку.

Після тривалої іммобілізації гіпсовою пов'яз-

кою амплітуда рухів у кульшових суглобах експериментальних тварин у порівнянні з нормою знижувалась. Зокрема, через 4 тижнів іммобілізації амплітуда згинальних рухів становила $59,00^{\circ} \pm 6,49^{\circ}$ справа та $61,00^{\circ} \pm 5,28^{\circ}$ зліва. Амплітуда розгинальних рухів була більшою і складала $86,00^{\circ} \pm 3,69^{\circ}$ справа та $82,00^{\circ} \pm 3,02^{\circ}$ зліва. При цьому розгинання у повному об'ємі було збережене у двох тварин з обох сторін і у чотирьох тварин тільки з правої сторони.

Після 6-тижневої іммобілізації амплітуда згинальних/розгинальних рухів була значно обмеженою, ніж після 4-тижневої іммобілізації. У порівнянні з нормою досліджувані показники знижувались більше, ніж удвічі і становили $39,00^{\circ} \pm 11,41^{\circ}$ справа та $44,50^{\circ} \pm 12,67^{\circ}$ зліва. Динаміка амплітуди розгинальних рухів була менш вираженою і справа середня величина кута розгинання становила $81,00^{\circ} \pm 7,11^{\circ}$, а зліва – $82,00^{\circ} \pm 5,64^{\circ}$, майже не відрізняючись від попереднього терміну. У повному об'ємі розгинальні рухи були збережені у двох тварин з обох сторін, у трьох – лише з правої сторони і у ще у двох тварин лише зліва.

Через 2 тижні після зняття гіпсової пов'язки у тварин, які носили її упродовж 4 тижнів амплітуда всіх пасивних рухів істотно зростала і наближалась до норми, становлячи при згинанні справа $84,00^{\circ} \pm 4,04^{\circ}$, зліва – $87,50^{\circ} \pm 3,04^{\circ}$ та при розгинанні справа $89,00^{\circ} \pm 2,26^{\circ}$ і зліва $89,00^{\circ} \pm 2,26^{\circ}$. Амплітуда всіх досліджуваних рухів у повному об'ємі відновилась у двох тварин. У дев'яти тварин відновилась повністю амплітуда розгинальних рухів з обох сторін, у одного щура – лише справа. Згинальні рухи у повному об'ємі з обох сторін відновились у двох тварин, ще у двох – лише справа та у п'яти тварин – лише з лівої сторони.

У тварин, яким іммобілізували задні кінцівки на 6 тижнів, через 2 тижні після зняття пов'язки також спостерігали позитивну динаміку збільшення амплітуди пасивних рухів в кульшовому суглобі, проте виражену менше, ніж у тварин попередньої групи. Через 2 тижні після зняття пов'язки у тварин з попередньою 6-тижневою іммобілізацією величина кута згинання у кульшовому суглобі справа становила $71,00^{\circ} \pm 8,56^{\circ}$, зліва – $73,00^{\circ} \pm 4,83^{\circ}$, величина кута розгинання – $88,00^{\circ} \pm 3,02^{\circ}$ і $87,00^{\circ} \pm 3,46^{\circ}$ з кожної сторони відповідно. У шести тварин з даної групи розгинальні рухи відновились в повному об'ємі з обох сторін, ще у двох тварин – лише справа та у одного щура тільки з лівої сторони. Згинальні рухи в повному об'ємі відновились лише у одній тварині справа.

Проведений аналіз динаміки показників амплітуди пасивного згинання/розгинання задньої кінцівки щура в кульшовому суглобі упродовж різних термінів експерименту засвідчив, що у тварин всіх досліджуваних груп кут згинання залишався вищим з лівої сторони.

Величина кута розгинання в кожній експериментальній групі мала різну асиметрію: після 4 тижнів іммобілізації та через 2 тижні після 6-тижневої іммобілізації досліджуваний показник був

більшим справа, після 6 тижнів іммобілізації – зліва, а через 2 тижні після 4-тижневої іммобілізації мав однакові значення з лівої та правої сторони (рис. 1, 2).

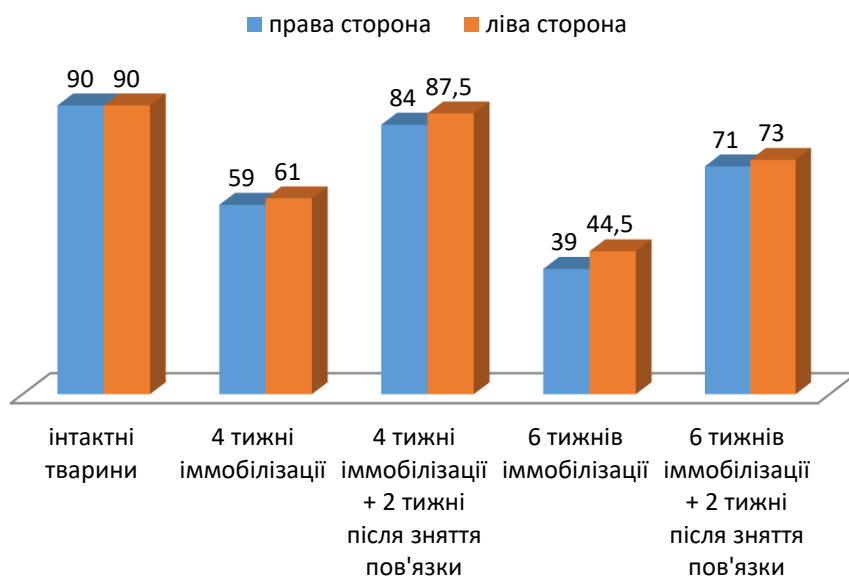


Рис. 1. Порівняння показників амплітуди згинання задньої кінцівки щура в кульшовому суглобі після її іммобілізації різної тривалості та через 2 тижні після зняття пов'язки.

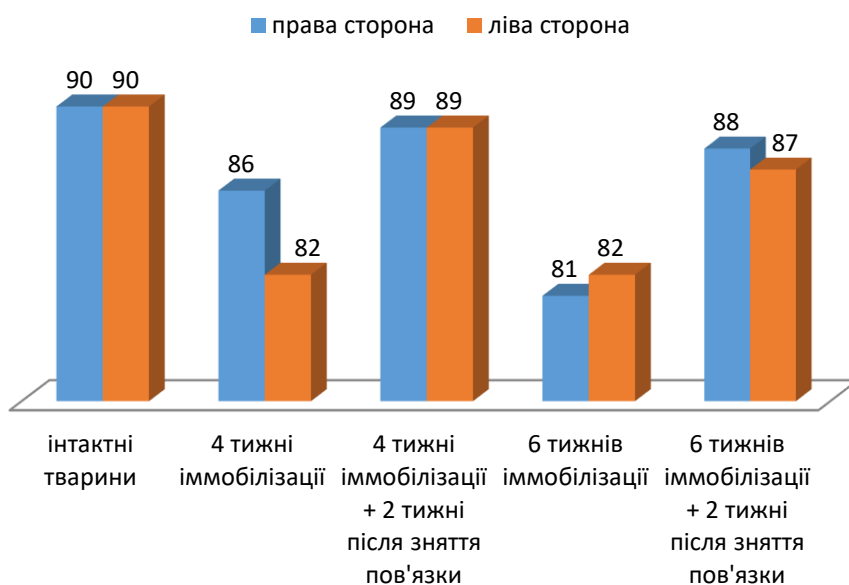


Рис. 2. Порівняння показників амплітуди розгинання задньої кінцівки щура в кульшовому суглобі після її іммобілізації різної тривалості та через 2 тижні після зняття пов'язки.

Порівняння показників амплітуди рухів взаємно протилежної направленості (згинання/розгинання) засвідчило, що у переважної більшості тварин як з правої, так і з лівої сторони величина кута розгинання зберігалась суттєво вищою, ніж величина кута згинання (рис. 3, 4). Виняток становили тварини, яким вимірювали амплітуду рухів через 2 тижні після 4-тижневої іммобілізації –

у них показники згинання і розгинання мали несуттєву різницю і максимально наближались до норми.

Результати проведеного дослідження засвідчили, що після 6-тижневої іммобілізації кут згинання задньої кінцівки в кульшовому суглобі зменшується у порівнянні з нормою більше, ніж удвічі (на 51-57%), а кут розгинання – лише на 9-10% (рис. 5).

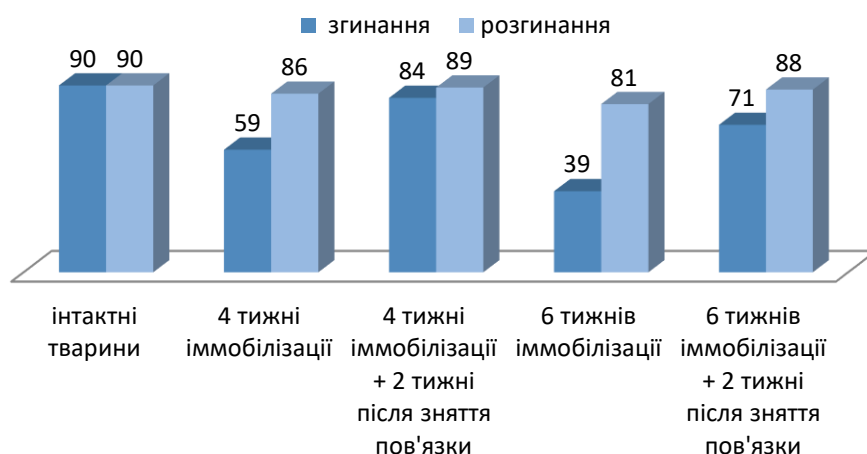


Рис. 3. Порівняння показників амплітуди рухів правої задньої кінцівки щура в кульшовому суглобі після її імобілізації різної тривалості та через 2 тижні після зняття пов'язки.

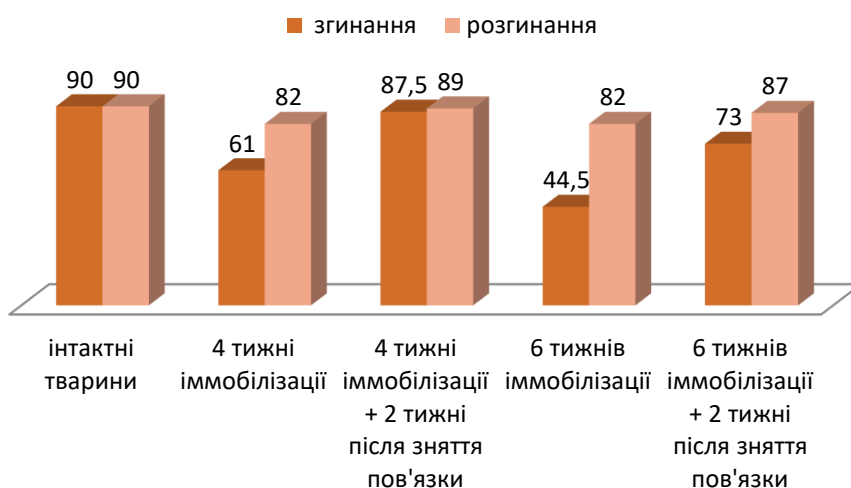


Рис. 4. Порівняння показників амплітуди рухів лівої задньої кінцівки щура в кульшовому суглобі після її імобілізації різної тривалості та через 2 тижні після зняття пов'язки.

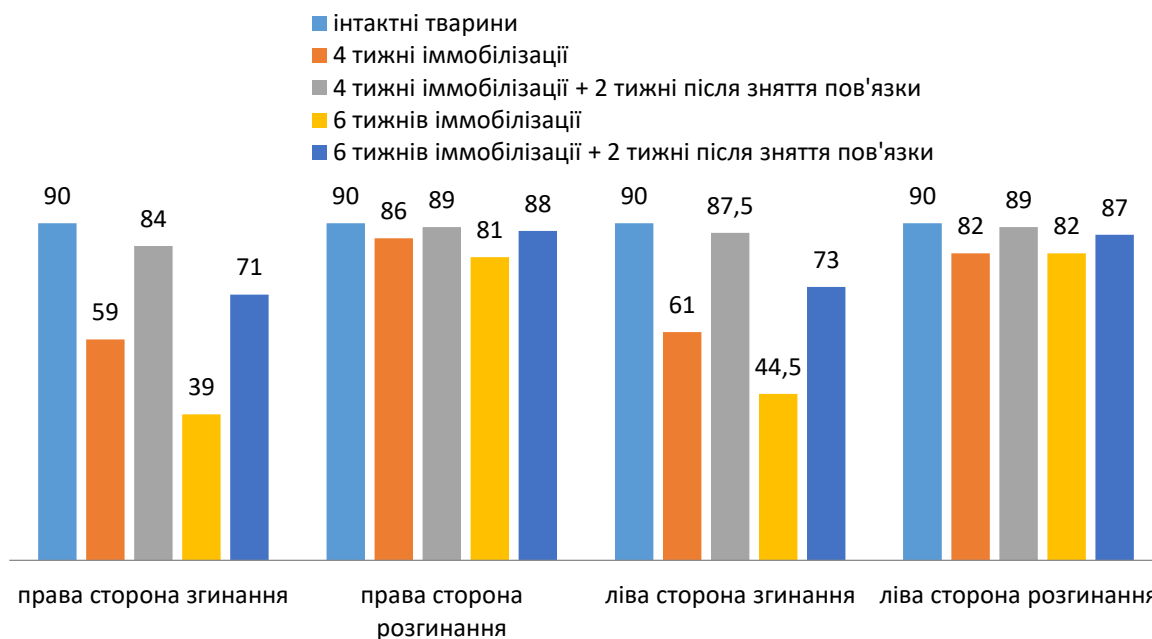


Рис. 5. Порівняння показників амплітуди рухів задніх кінцівок щура в кульшових суглобах після їх імобілізації різної тривалості та через 2 тижні після зняття пов'язки.

При цьому виявлені зміни, що розвиваються через 4 і 6 тижнів вимушеної іммобілізації, носять зворотний характер, підтвердженням чого є максимальне наближення до норми досліджуваних показників через 2 тижні після 4-тижневої іммобілізації та суттєве відновлення амплітуди рухів через 2 тижні після 6-тижневої іммобілізації.

Отримані дані засвідчують більш виражене зниження амплітуди згинальних рухів, хоча літературні джерела вказують на швидшу і більш виражену атрофію м'язів розгиначів у порівнянні із згиначами [10]. На нашу думку збереження високих показників амплітуди розгинальних рухів в нашому експерименту зумовлене максимально розігнутим положенням кінцівки при накладанні іммобілізаційної пов'язки.

Хоча пасивні рухи не потребують активної участі скелетних м'язів, оскільки виконуються внаслідок дії зовнішньої сили, результати проведеного дослідження засвідчують, що стан м'язів, які забезпечують функціонування відповідного суглоба, також впливає на величину показників амплітуди доступних рухів. На думку різних авторів блокування можливості суглоба забезпечити повну анатомічну амплітуду пасивного руху зумовлене зниженням функціональної спроможності атрофованих м'язів [10, 15, 16].

Висновки

1. Тривала іммобілізація є причиною зменшення амплітуди пасивних рухів в кульшовому суглобі. Зменшення амплітуди рухів є пропорційними тривалості іммобілізації.

2. Після тривалої двосторонньої іммобілізації показники амплітуди рухів в кульшових суглобах є асиметричними.

3. Після тривалої іммобілізації зниження амплітуди згинальних рухів є більше вираженим, ніж розгинальних.

4. Зниження амплітуди рухів, зумовлене тривалою іммобілізацією (4 і 6 тижнів) є зворотнім. Тривалість періоду відновлення є пропорційною тривалості іммобілізації.

Перспективи подальших досліджень

Дані, отримані в результаті глибокого та всестороннього вивчення впливу різних видів гіподинамії на організм дозволять оптимізувати підходи до профілактики та лікування патологій, що потребують тривалої іммобілізації та підвищити ефективність реабілітаційних заходів, направлених на відновлення функцій організму в цілому та структур опоро-рухового апарату зокрема.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операцій та ожирінні» (номер державної реєстрації 0120U002129).

Літературні джерела References

1. Chernychenko IO, Balenko NV, Lytvychenko OM, Babii VF, Kondratenko OYe, Hlavachek DO [Chemical pollution of atmospheric air and modern policy of its quality at the international level and in the leading countries of the world (review of literature and regulatory data)]. *Dovkillia ta zdorov'ia*. 2023;1:135-42. Ukrainian. URL: <https://doi.org/10.32402/dovkil2023.01.035>

2. Bazyka DA, Bruslova KM, Lyashenko LO, Pushkariova TI, Tsvetkova NM, Zaitseva AL, Gonchar LO, Yatsemyrskyi SM, Lytvynets OM, et al. [Effect of iron on bone tissue metabolism and thyroid function in children living on radiologically contaminated territories since the chnpp accident]. *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*. 2022;27:264-75. Ukrainian. <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-264-275>

3. Bazyka DA, Bruslova KM, Lyashenko LO, Tsvetkova NM, Pushkariova TI, Galkina SH, Kondrashova VN, Yaroshenko ZhS, Gonchar LO, et al. [Affecting mechanisms of increased bone density formation in children living on radiologically contaminated territories after the chnpp accident] *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*. 2022;27:276-

89. Ukrainian. <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-276-289>.

4. Adamovych OO, Safonov AS, Kryvetskyi VV, Kordiyak OY, Sohuyko RR, Paltov YeV, Kotsarenko MV. [Comparative analysis of changes in density and mineral composition of bone tissue on the background of experimental diabetes mellitus and opioid influence]. *Ukrainskyi radiolohichnyi ta onkolohichnyi zhurnal*. 2021;29(4):39-47. Ukrainian. <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2021.39-47>

5. Chelpanova IV. [Analysis of bone density of the rabbit lower jaw according to radioviziographiya]. *Klinichna anatomiya ta operativna khirurgiya*. 2022;21(3):18-21. Ukrainian. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.3.2022.32>

6. Chelpanova IV. [Comparison of bone density changes in rabbit mandible using different osteoplastic materials]. *Morphologia*. 2024;18(2):84-90. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.2.84-90>

7. Zalubovskaya OI, Tryfonova NS, Krapivko SO, Narizhna AV. [State of mineral motion and metabolic function of bone tissue in patients with diabe-

tes mellitus in combination with obesity] (Electronical resource). Problemy endokrynnoi patolohiyi. 2021;2:19-26. Ukrainian. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.2.03>

8. Kostyshyn NM. [Evaluation of tibia mineral density in rats to nonphysiological whole body vibration in obesity and sedentary osteopenia model]. (Electronical resource). Visnyk problem biolohiyi I medytsyny. 2021;1:393-6. Ukrainian. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-1-159-393-396>

9. 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>

10. Tsymbal OS, Novakova LV. [Features of lower limb contractures]. Medsestrynstvo. 2024;4:62-4. Ukrainian. <https://doi.org/10.11603/2411-1597.2024.4.15047>

11. Kostyshyn NM, Gzhegotskyi MR. Influence of whole body vibration on structural properties of bone in conditions of obesity and limited mobility. Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry. 2020;90(2):14-20. <https://doi.org/10.25040/ecpb2020.02.014>

12. Kostyshyn N, Kulyk Y, Kostyshyn L, Gzhegotskyi M. Metabolic and Structural Response of Bone to Whole-Body Vibration in Obesity and Sedentary Rat Models for Osteopenia. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases.

2020;(27:200-8. <https://doi.org/10.46389/rjd-2020-1031>

13. Fassio A, Idolazzi L, Rossini M, Gatti D, Adami, G., Giollo, et al. The obesity paradox and osteoporosis. Eating and Weight Disorders Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity. 2018;23(3):293-302. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0505-2>

14. Pagnotti GM, Styner M, Uzer G, Patel VS, Wright LE, Ness KK, et al. Combating osteoporosis and obesity with exercise: leveraging cell mechanosensitivity. Nature Reviews Endocrinology. 2019;15(6):339-55. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0170-1>

15. Hertsyk A. [System resources of physical rehabilitation / physical therapy in musculoskeletal disorders]. Slobozhanskyi naukovo-sportyvnyi visnyk. 2016;5(55):22-7. Ukrainian. <https://doi.org/10.15391/snsv.2016-5.004>

16. Polkovnyk-Markova VS. [Features of musculoskeletal system examination in physical rehabilitation]. Fizychna rehabilitatsiia ta rekreatsino-ozdovochi tehnologii. 2016;3:173-9. Ukrainian. <https://doi.org/10.15391/prrh>

17. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: Council of Europe. 1986; 123:52.

18. 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.

Довган Р.Р., Масна З.З. Аналіз впливу іммобілізаційної гіподинамії на амплітуду рухів у кульшовому суглобі.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Малорухомий спосіб життя належить сьогодні до групи медико-соціальних проблем планетарного рівня, які, поряд з глобальними екологічними змінами, зумовленими численними техногенними катастрофами, військовими діями, а також побутовим забрудненням навколишнього середовища та інфекційними епідеміями стають основними причинами стрімкого росту захворюваності населення, незалежно від території проживання, віку, статі, соціального статусу тощо. **Мета** дослідження: вивчення впливу тривалої іммобілізації крижово-тазової ділянки та задніх кінцівок щура на функціональну спроможність кульшових суглобів. **Методи.** Дослідження виконане на 25 білих безпородних статево-зрілих щурах-самцях віком 3-3,5 місяці і масою 180-200 г. Тварин було поділено на контрольну (5 тварин) та експериментальну (20 тварин) групи. Вимушену гіподинамію моделювали шляхом іммобілізації крижово-тазової ділянки та задніх кінцівок гіпсовою пов'язкою по типу кокситної (з укріпленням металевим дротом), з повним обмеженням рухів у кульшових та колінних суглобах. Терміни спостереження становили 4 і 6 тижнів після накладення іммобілізаційних пов'язок. Повторно амплітуду пасивних рухів визначали всім тваринам через 2 тижні після зняття пов'язок. **Результати та підсумок.** При вихідному положенні задньої кінцівки щура перпендикулярно до осі тіла амплітуда її пасивних рухів (згинання і розгинання) у інтактного щура становила по 90° в кожному випадку. Після тривалої іммобілізації гіпсовою пов'язкою амплітуда рухів у кульшових суглобах експериментальних тварин у порівнянні з нормою знижувалась. У тварин всіх досліджуваних груп кут згинання залишався вищим з лівої сторони, величина кута розгинання в кожній експериментальній групі мала різну асиметрію. У переважної більшості тварин як з правої, так і з лівої сторони величина кута розгинання зберігалась суттєво вищою, ніж величина кута згинання, виняток становили тварини, яким вимірювали амплітуду рухів через 2 тижні після 4-тижневої іммобілізації – у них показники згинання і розгинання мали несуттєву різницю і максимально наближались до норми. Результати проведеного дослідження засвідчили, що після 6-тижневої іммобілізації кут згинання задньої кінцівки в кульшовому суглобі зменшується у порівнянні з нормою більше, ніж удвічі (на 51-57%), а кут розгинання – лише на 9-10%. Виявлені зміни, що розвиваються через 4 і 6 тижнів вимушеної імо-

білізації, носили зворотний характер, підтвердженням чого є максимальне наближення до норми досліджуваних показників через 2 тижні після 4-тижневої іммобілізації та суттєве відновлення амплітуди рухів через 2 тижні після 6-тижневої іммобілізації. Тривалість періоду відновлення є пропорційною тривалості іммобілізації.

Ключові слова: кульшовий суглоб, амплітуда рухів, іммобілізація, гіподинамія, м'язи, крижово-тазова ділянка.

М.Ю. Крицак
О.Б. Слабий
Т.К. Головата
О.Б. Ясіновський

Тернопільський національ-
ний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України
Тернопіль, Україна

Надійшла: 22.04.2025

Прийнята: 12.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.23-28>

УДК 616.381-003.219:616.136.1-091.8

ВПЛИВ ПНЕВМОПЕРИТОНЕУМУ НА МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ АР- ТЕРІЙ ДРІБНОГО КАЛІБРУ ДІАФРА- ГМИ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ РАНДО- МІЗОВАНЕ КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІ- ДЖЕННЯ

Kritsak M.Yu. , Slabyi O.B. , Golovata T.K. , Yasinovskiy O.B.  The effect of pneumoperitoneum on morphometric parameters of small-caliber diaphragmatic arteries: an experimental randomized controlled study. I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

ABSTRACT. Background. During laparoscopy, systemic and pulmonary vascular resistance increase, central venous pressure is elevated, and peritoneal structures are subjected to ischemia-reperfusion injury. Understanding the patient's microvascular status is clinically important, as impaired microcirculation is associated with poorer perioperative outcome of elective major surgery. **The objective** of the work was to study the morphometric parameters of small-caliber diaphragmatic arteries under the influence of standard pressure pneumoperitoneum of different durations. **Methods.** 55 animals were divided into 4 groups, control and 3 experimental groups depending on the duration of pneumoperitoneum, 1, 3 and 5 hours, according to the group number. The costal and lumbar parts of the diaphragm were selected separately, followed by the study of morphometric indicators of small-caliber arteries, which were subjected to statistical processing. **Results.** During the study, an increase in the external diameter of the vessel and a decrease in the internal diameter were detected, which led to a decrease in the permeability of the arteries. These changes led to an increase in the Vogenworth index. The media thickness index increased statistically significantly. The height of endothelial cells in the I and II experimental groups decreased statistically insignificantly, except for the III experimental group where the Student criterion was less than 0.01. The diameter of the endothelial cell nuclei showed a decrease in the I and II groups, but was greater in the III experimental group ($p < 0.05$). The relative volume of damaged endothelial cells increased significantly ($p < 0.001$) with an increase in the duration of pneumoperitoneum, especially in the II and III experimental groups. **Conclusion.** Progressive reduction of the lumen of small-caliber vessels due to an increase in the outer diameter and a decrease in the inner diameter significantly worsens the blood supply to the costal and lumbar parts of the diaphragm, which indicates a deterioration in their physiological capacity under given conditions. The manifestations of endothelial dysfunction are deepened due to a decrease in the height of endothelial cells and a sharp increase in the relative volume of damaged endothelial cells.

Key words: experiment, rats, pneumoperitoneum, diaphragm, morphology, morphometry.

Kritsak MYu, Slabyi OB, Golovata TK, Yasinovskiy OB. [The effect of pneumoperitoneum on morphometric parameters of small-caliber diaphragmatic arteries: an experimental randomized controlled study]. Morphologia. 2025;19(2):23-8. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.23-28>

 Kritsak M.Yu. 0000-0003-1020-3584;  Slabyi O.B. 0000-0001-5645-7905;
 Golovata T.K. 0000-0001-9989-6510 ; Yasinovskiy O.B. 0000-0002-5121-3140
✉ kricakmy@gmail.com
© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Лапароскопічна хірургія з інсуфляцією вуглекислого газу є широко використовуваною методикою. Вона має багато переваг порівняно з відкритою хірургією, включаючи швидше одужання пацієнтів та меншу кількість ускладнень. Однак через гіперкарбію, підвищений тиск у черевній порожнині та пов'язані з ними нейроендокринні реакції пацієнти піддаються кільком негативним

серцево-судинним ефектам [1]. Системний та легеневий судинний опір збільшуються, серцевий індекс та венозний кровотік у ногах знижуються, а також спостерігається підвищення центрального венозного тиску [1, 2, 3]. Що ще важливіше, перитонеальні структури зазнають ішемічно-реперфузійної травми.

Окрім зниження тиску в черевній порожнині,

для боротьби з цими небажаними гемодинамічними ефектами можна використовувати різноманітні заходи. Найчастіше анестезіологи збільшують дози анестетиків та опіоїдів [4]. Також комбінована спінально-загальна анестезія, яка все частіше використовується в програмах прискореного відновлення після операції [5, 6], зменшує потребу у внутрішньовенних опіоїдах та анестетиках і забезпечує чудову гемодинамічну стабільність під час лапароскопічної хірургії [7].

Тим не менш, нормальні значення рутинно контрольованих макрогомодинамічних параметрів (наприклад, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, серцевий індекс) не гарантують адекватної регіональної доставки кисню, а клітинна гіпоксія може залишитися нерозпізнаною [8]. Розуміння стану мікросудин пацієнта є клінічно важливим, оскільки порушення мікроциркуляції пов'язане з гіршим періопераційним результатом планової великої операції [7, 9].

Як побічний ефект, тиск у черевній порожнині змінює фізіологічну торако-абдомінальну конфігурацію та, що найважливіше, штовхає діафрагму та легені краніально, що підтверджується як доклінічними, так і клінічними [3, 6] дослідженнями. До сьогодні немає достатніх знань щодо змін положення легень або діафрагми більш конкретно під час лапароскопічної хірургії, особливо на мікроскопічному рівні. Попередні дослідження повідомляли, що порушення функції діафрагми після операції на черевній порожнині є

визначальним фактором патогенезу післяопераційної дисфункції легень [7, 8, 9].

Мета

Вивчити морфометричні показники артерій дрібного калібру діафрагми під впливом пневмоперитонеуму стандартного тиску різної тривалості.

Матеріали та методи

При проведенні роботи над експериментальними тваринами дотримувались положень Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви Ради Європи 2010/63/EU. Для створення моделі експерименту використано статевозрілі щурі віком 6-7 місяців та масою ($235,0 \pm 15,0$) грам у кількості 55 тварин, яких утримували в умовах акредитованого віварію на базі Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Розподіл тварин на групи представлено у таблиці 1. Експерименти проводилися в першій половині дня в приміщенні при відносній вологості (60-80) %, температурі (18-20)°C та освітленості 200 лк. Евтаназію тварин здійснювали шляхом передозування Thiopental sodium з розрахунку 75 мг/кг маси тіла тварини, внутрішньоочеревинно.

Таблиця 1

Розподіл щурів на групи

Група тварин	Характеристика групи
Контрольна група (n = 10)	Забір частин діафрагми без моделювання пневмоперитонеуму
I дослідна група (n = 15)	Забір частин діафрагми після пневмоперитонеуму на рівні 10 мм.рт.ст. протягом 1 години
II дослідна група (n = 15)	Забір частин діафрагми після пневмоперитонеуму на рівні 10 мм.рт.ст. протягом 3 годин
III дослідна група (n = 15)	Забір частин діафрагми після пневмоперитонеуму на рівні 10 мм.рт.ст. протягом 5 годин
Всього тварин – 55	

Перед моделюванням пневмоперитонеуму, всім тваринам дослідних груп проводили анестезію за допомогою розчину Кетаміну (90 мг/кг) і розчину Ксилазину (10 мг/кг), методом внутрішньом'язової ін'єкції. Проводили створення пневмоперитонеуму на рівні 10 мм.рт.ст, згідно авторського свідоцтва на твір № 126409 від 16 травня 2024 року [10], інсуфлятором KARL STORZ electronic laparoflator 264300 20. На інсуфляторі встановлювали відповідний рівень тиску в черевній порожнині та швидкість подачі вуглекислого газу на рівні 0,1 л/хв, протягом 1, 3 та 5 годин відповідно до номера дослідної групи (рис.1). Такий рівень тиску встановлювали, тому що, при аналізі літератури даний тиск у щура викликає такі ж

самі фізіологічні зміни, як і тиск на рівні 15 мм.рт.ст. у організмі людини, який вважається в лапароскопії як стандартний тиск. [11, 12]. Під час знечулення і створення пневмоперитонеуму зберігалось спонтанне дихання у тварини протягом експерименту.

Після проведеного експерименту проводили забір діафрагми щура відповідно до авторського свідоцтва на твір № 126059 від 29 квітня 2024 року [13]. Макропрепарат діафрагми зображений на рисунку 2.

З діафрагми виділяли окремо реброву та поперекову частини, які поміщали у 10 % розчин нейтрального формаліну. Після фіксації відібраного матеріалу його зневоднювали в етилових

спиртах зростаючої концентрації та заливали у парафін. З кожного парафінового блоку на мікротомі виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм, які після депарафінізації фарбували гематоксиліном і еозином, за Масоном, за Вейгертом.



Рис. 1. Створений карбоксиперитонеум на рівні 10 мм.рт.ст. (зліва – інсуфлятор, справа – експериментальна тварина із введеною голкою Вереша в черевну порожнину).

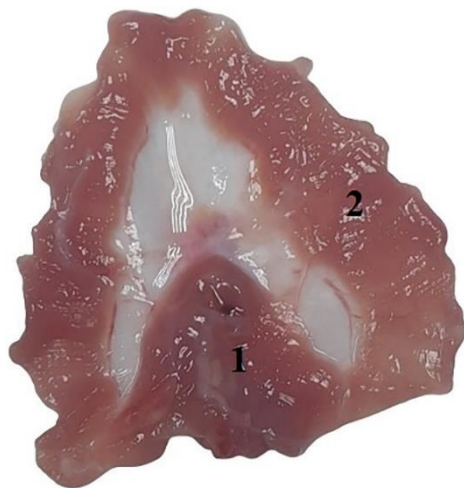


Рис. 2. Видалений макропрепарат діафрагми: 1 – поперекова частина діафрагми; 2 – реброва частина діафрагми.

Статистичній обробці піддавались наступні показники: зовнішній діаметр артеріальної су-

дини (ЗД); внутрішній діаметр артеріальної судини (ВД); індекс Вогенворта (ІВ); товщина медії (ТМ); висота ендотеліоцитів (ВЕ); діаметр ядер ендотеліоцитів (ДЯЕ); ядерно-цитоплазматичне відношення (ЯЦВ); відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів (ВОПЕ).

Результати та їх обговорення

Вище описані показники, результати вимірювань параметрів артерій дрібного калібру частин діафрагми, представлено у таблиці 2.

Порівняльний аналіз морфометричних показників через 1 годину тривалості пневмоперитонеуму в порівнянні із контрольною групою виявив зміни. Зовнішній діаметр судин в заданих умовах збільшувався з $(34,45 \pm 0,14)$ мкм до $(35,21 \pm 0,25)$ мкм у ребровій частині діафрагми, що становило 2,2 % і з $(34,61 \pm 0,15)$ мкм до $(35,30 \pm 0,18)$ мкм тобто на 1,9 % більший. Внутрішній діаметр зменшувався з $(12,35 \pm 0,14)$ мкм до $(11,80 \pm 0,22)$ мкм тобто на 4,5 % у ребровій частині та з $(12,15 \pm 0,23)$ мкм до $(11,75 \pm 0,18)$ мкм у ніжках, що складало 3,3 %. Також на 5,1 % збільшувалася товщина медії у ребровій частині $(11,83 \pm 0,06)$ мкм проти $(11,25 \pm 0,28)$ мкм і на 5,2 % була товща в судинах поперекової частини діафрагми $(12,12 \pm 0,25)$ мкм проти $(11,51 \pm 0,27)$ мкм. Відповідно зростали значення індексу Вогенворта – у ребровій частині на 2,4 %, а у ніжках на 3,1 %.

Висота ендотеліоцитів за заданих експериментальних умов зменшувалася на 2,6 % як в ребровій частині $(5,63 \pm 0,06)$ мкм проти $(5,78 \pm 0,20)$ мкм, так і в ніжках діафрагми $(5,62 \pm 0,06)$ мкм проти $(5,77 \pm 0,24)$ мкм. Також зменшувався діаметр ядер ендотеліоцитів. У ребровій частині він становив $(3,04 \pm 0,01)$ мкм, що було на 3,0 % менше, а у ніжках – $(3,05 \pm 0,02)$ мкм, тобто менше на 1,6 %. Синхронне зменшення висоти ендотеліальних клітин і діаметру їхніх ядер зовсім не змінювало ядерно-цитоплазматичне відношення ендотеліоцитів. Так у ребровій частині діафрагми різниця становила 2,23 % $(0,269 \pm 0,028)$ до $(0,251 \pm 0,041)$, а у поперековій частині ці показники через 1 год. були ідентичними $(0,267 \pm 0,027)$ при ВЧТ 15 мм рт.ст. і $(0,266 \pm 0,039)$. Проте суттєво зростає відсоток пошкоджених ендотеліоцитів. У ребровій частині діафрагми різниця між показником становила 71,2 %, а в ніжках – 69,5 %.

Через 3 години тривалості пневмоперитонеуму у II дослідній групі ЗД продовжував збільшуватися порівняно з 1-годинним терміном на 4,19 % у ребровій частині і на 4,15 % в поперековій частині. ТМ зростала на 9,69 % ($p < 0,01$) у ребровому відділі і на 8,53 % ($p < 0,05$) - в ніжках. Відповідно з високою статистичною достовірністю ($p < 0,001$) збільшувався ІВ – з $(788,37 \pm 4,45)$ до $(893,56 \pm 17,28)$, що складало 11,77 % у ребровій частині діафрагми і з $(797,81 \pm 4,64)$ до $(897,17 \pm 19,53)$ у ніжках, тобто на 11,07 %.

Морфометрична характеристика артерій дрібного калібру груп тварин

Показник	Групи дослідження							
	Контрольна група		I дослідна група		II дослідна група		III дослідна група	
	Реброва частина	Поперекова частина	Реброва частина	Поперекова частина	Реброва частина	Поперекова частина	Реброва частина	Поперекова частина
ЗД, мкм	34,45 ± 0,14	34,61 ± 0,15	35,21 ± 0,25	35,30 ± 0,18	36,75 ± 0,29	36,83 ± 0,33	37,70 ± 0,22***	37,78 ± 0,27***
ВД, мкм	12,35 ± 0,14	12,15 ± 0,23	11,80 ± 0,22	11,75 ± 0,18	10,25 ± 0,21***	10,16 ± 0,17***	10,03 ± 0,17***	9,85 ± 0,13***
ІВ, %	769,80 ± 1,22	774,50 ± 4,67	788,37 ± 4,45	797,81 ± 4,64	893,56 ± 17,28***	897,17 ± 19,53***	977,24 ± 25,73***	989,62 ± 25,84***
ТМ, мкм	11,25 ± 0,28	11,51 ± 0,27	11,83 ± 0,06	12,12 ± 0,25	13,10 ± 0,30**	13,25 ± 0,27*	13,67 ± 0,16***	13,83 ± 0,17***
ВЕ, мкм	5,78 ± 0,20	5,77 ± 0,24	5,63 ± 0,06	5,62 ± 0,06	5,53 ± 0,05	5,50 ± 0,07	5,30 ± 0,15**	5,28 ± 0,12**
ДЯЕ, мкм	2,95 ± 0,25	3,00 ± 0,23	3,04 ± 0,01	3,05 ± 0,02	3,00 ± 0,01*	3,02 ± 0,02*	2,89 ± 0,05*	2,90 ± 0,06*
ЯЦВ	0,251 ± 0,041	0,266 ± 0,039	0,269 ± 0,028	0,267 ± 0,027	0,260 ± 0,030	0,270 ± 0,027	0,290 ± 0,052	0,293 ± 0,039
ВОПЕ, %	2,05 ± 0,25	2,10 ± 0,24	3,51 ± 0,07	3,56 ± 0,04	4,81 ± 0,04***	5,13 ± 0,05***	10,32 ± 0,19***	11,80 ± 0,21***

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ порівняно із I дослідною групою.

ВЕ зменшувалася на 1,78 % у ребровій частині і на 2,14 % у ніжках діафрагми, що було статистично недостовірним ($p > 0,05$). Однак зміна діаметра ядер з низькою статистичною достовірністю ($p < 0,05$) відрізнялося від величин, отриманих у I дослідній групі. Так ДЯЕ у ребровій частині зменшувався з $(3,04 \pm 0,01)$ мкм до $(3,00 \pm 0,01)$ мкм, тобто на 1,32 % і з $(3,05 \pm 0,02)$ мкм до $(3,02 \pm 0,02)$ мкм у судинах ніжок, що складало 0,98 %.

ЯЦВЕ статистично недостовірно змінювалося. У ребровій частині воно зменшувалося на 3,35 %, а у клітинах судин ніжок збільшувалося на 1,11 %, що свідчить про диспропорційні структурні зрушення на цьому етапі дослідження. Це підтверджується також кількісними показниками ВОПЕ, кількість яких у судинах ребрової частини збільшувалася з $(3,51 \pm 0,07)$ % до $(4,81 \pm 0,04)$ %, що склало 27,03 % і з $(3,56 \pm 0,04)$ % до $(5,13 \pm 0,05)$ %, тобто 30,60 %. Показники мали високу статистичну достовірність ($p < 0,001$).

Через 5 годин пневмоперитонеуму зовнішній діаметр дрібних артерій ребрової частини становив $(37,70 \pm 0,22)$ мкм, який перевищував аналогічний, зазначений через 1 годину на 6,6 % ($p < 0,001$). У судинах ніжок цей показник був $(37,78 \pm 0,27)$ мкм, тобто більшим на 6,56 % ($p < 0,001$). З високою статистичною достовірністю ($p < 0,001$) збільшувалася товщина медії. Так у судинах ребрової частини вона зростала на 13,46 % і становила $(13,67 \pm 0,16)$ мкм, а в артеріях ніжок – на 12,36 % і дорівнювала $(13,83 \pm 0,17)$ мкм.

Такі зміни товщини стінок досліджуваних

артерій асоціювалися із достатньо суттєвим зменшенням їхнього внутрішнього діаметра, який у судинах ребрової частини $(10,03 \pm 0,17)$ мкм зменшувався на 15,00 % ($p < 0,001$) по відношенню до показника через 1 годину. Аналогічний параметр в артеріях ніжок становив $(9,85 \pm 0,13)$ мкм, що було менше на 16,17 % ($p < 0,001$).

З високою статистичною достовірністю змінювався індекс Вогенворта. У судинах ребрової частини він зростав до $(977,24 \pm 25,73)$, що становило 19,33 % ($p < 0,001$) і в судинах ніжок – до $(989,62 \pm 25,84)$, тобто на 19,38 % ($p < 0,001$).

Висота ендотеліоцитів на цьому терміні в ребровій частині становила $(5,30 \pm 0,15)$ мкм, зменшувалася на 5,86 % ($p < 0,01$), а в ніжках – $(5,28 \pm 0,12)$ мкм або меншим на 6,05 % ($p < 0,01$). Зменшувалося і середнє значення діаметру ендотеліоцитів. У судинах ребрової частини він знижувався на 4,94 %, у судинах ніжок – на 4,92 %. Різниця значень була достовірною ($p < 0,05$).

Нерівномірні диспропорційні зміни ядра і цитоплазми ендотеліоцитів призводили до зміни ядерно-цитоплазматичного відношення. Так у клітинах судин ребровій частині діафрагми цей параметр $(0,290 \pm 0,052)$ зростав на 7,24 %, а у ніжках $(0,293 \pm 0,039)$ – на 8,87 %.

Суттєво і з високою статистичною достовірністю ($p < 0,001$) змінювався відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів, який становив $(10,32 \pm 0,19)$ % у ребровій частині, що було у 2,9 рази більше порівняно з I дослідною групою і у ніжках становив $(11,80 \pm 0,21)$ % тобто більше у 3,3 рази.

Морфологічна картина змінювалась і зале-

жала від тривалості пневмоперитонеуму, так через 1 годину м'язовий пласт частково втрачає компактність за рахунок набряку пери- та ендомізії, де були присутні клітинні інфільтрати та жирова клітковина. Ядра втрачали мономорфність та виявлялися поза межами своєї звичайної локалізації. Саркоплазма надзвичайно гетерогенна. Осередки її ущільнення змінювалися розрідженням, розпадом та, зрідка, цитолізом. Це поєднувалося із зміною орієнтації самих волокон.

Дослідження у II дослідній групі помімо дегенеративних змін саркоплазми виявило руйнування базальних мембран м'язових волокон, що гістологічно мало вигляд суцільної маси гетерогенної безструктурної маси. Серед цієї маси знаходилися поодинокі або групами збережені пікнотичні ядра і макрофаги. В більшості випадків м'язові волокна із збереженою сарколемою, але з проявами пошкодження – розпаду саркоплазми на фрагменти, її лізису, вакуолізації та еозинофільної дегенерації. Міофібрили розволокнюються і деформуються. В стромі порівняно із попереднім терміном наростає набряк, кількість жирової клітковини і кількість колагенових волокон переважно навколо судин.

У III дослідній групі виявлено більш широке втягування структурних компонентів діафрагми в патологічний процес. Гістологічно виявлявся увесь комплекс структурних змін, зазначених нами на попередньому терміні. Деформація м'язових волокон, їх фрагментація та лізис були максимальними у порівнянні із спостереженнями I та II груп, що свідчило про різке зниження скоротливої здатності діафрагми. Зростала гетерогенність волокон - на поперечних зрізах м'язові

волокна ставали округлі і зменшені в діаметрі, що свідчило про часткову атрофію діафрагмального м'яза. У відповідь на пошкодження виникали клітинні запальні інфільтрати. Відмінною особливістю була присутність геморагічної інфільтрації. В стромі на цьому терміні поряд із набряком і крововиливами зростала частка жирової клітковини та колагенових волокон.

Підсумок

Прогресуюче зменшення просвіту судин дрібного калібру за рахунок збільшення зовнішнього діаметру та зменшення внутрішнього діаметру значно погіршує кровопостачання ребрової та поперекової частини діафрагми, що свідчить про погіршення їхньої фізіологічної здатності в заданих умовах. Поглиблюються прояви ендотеліальної дисфункції за рахунок зменшення висоти ендотеліоцитів та різкого зростання відносного об'єму пошкоджених ендотеліоцитів. Поряд із цим виявлено фрагментацію та лізис м'язових волокон, що свідчить про зниження скоротливої здатності діафрагми і на пряму залежить від тривалості пневмоперитонеуму стандартного тиску.

Перспективи подальших досліджень

Виявлені зміни показників артерій дрібного калібру закладають початок цілої низки досліджень впливу пневмоперитонеуму на організм людини за умов застосування стандартного та низького внутрішньочеревного тиску.

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. Zdravkovic M, Podbregar M, Kamenik M. Near-infrared spectroscopy for assessing microcirculation during laparoscopic gynaecological surgery under combined spinal-general anaesthesia or general anaesthesia alone: a randomised controlled trial. *J Clin Monit Comput.* 2020;34(5):943-53. doi: 10.1007/s10877-019-00406-9
2. Binda MM, Riiskjaer M, Koninckx PR. Pneumoperitoneum induced mesothelial cell changes in a laparoscopic mouse model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;265:107-12. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.08.016
3. Buzkova K, Muller M, Rara A, Roubik K, Tyll T. Ultrasound detection of diaphragm position in the region for lung monitoring by electrical impedance tomography during laparoscopy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018;162(1):43-6. doi: 10.5507/bp.2018.005
4. Kim K, Jang DM, Park JY, Yoo H, Kim HS, Choi WJ. Changes of diaphragmatic excursion and lung compliance during major laparoscopic pelvic surgery: A prospective observational study. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207841. doi: 10.1371/journal.pone.0207841
5. Kim K, Kim KS, Jeon AR, Park JY, Choi WJ. Changes in diaphragmatic excursion and lung compliance during gynaecologic surgery: open laparotomy versus laparoscopy-a prospective observational study. *Sci Rep.* 2020;10(1):21458. doi: 10.1038/s41598-020-78375-2
6. Lee JH, Kang P, Park JB, Kim JT. Changes in diaphragmatic ultrasonography findings and their association with postoperative complications in children undergoing pulmonary resection: A single-centre, prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40(12):953-6. doi: 10.1097/EJA.0000000000001910
7. Theerawit P, Eksombatchai D, Sutherasan Y, Suwatanapongched T, Kiatboonsri C, Kiatboonsri S. Diaphragmatic parameters by ultrasonography for predicting weaning outcomes. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):175. doi: 10.1186/s12890-018-0739-9

8. Parada-Gereda HM, Tibaduiza AL, Rico-Mendoza A, et al. Effectiveness of diaphragmatic ultrasound as a predictor of successful weaning from mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023;27(1):174. doi: 10.1186/s13054-023-04430-9

9. Li S, Chen Z, Yan W. Application of bedside ultrasound in predicting the outcome of weaning from mechanical ventilation in elderly patients. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):217. doi: 10.1186/s12890-021-01605-4

10. Kritsak MYu, Rosolovska SO, Levchuk OI. Method for modeling experimental carboxyperitoneum in rats. Ukraine Certificate of copyright registration for the work UA 126409. 2024 May 16.

Ukrainian.

11. Komori Y, Iwashita Y, Ohta M, et al. Effects of different pressure levels of CO₂ pneumoperitoneum on liver regeneration after liver resection in a rat model. *Surg Endosc*. 2016;28(8):2466-73. doi: 10.1007/s00464-014-3498-6.

12. Avital S, Itah R, Szomstein S, et al. Correlation of CO₂ pneumoperitoneal pressures between rodents and humans. *Surg Endosc*. 2016;23(1):50-4. doi: 10.1007/s00464-008-9862-7.

13. Kritsak MYu, Slabyi OB, Yasinovskiy OB. Method of selecting experimental material from the diaphragm of white rats. Ukraine Certificate of copyright registration for the work UA 126059. 2024 April 29. Ukrainian.

Кріцак М.Ю., Слабий О.Б., Головата Т.К., Ясіновський О.Б. Вплив пневмоперитонеуму на морфометричні показники артерій дрібного калібру діафрагми: експериментальне рандомізоване контрольоване дослідження.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Під час лапароскопії системний та легеневий судинний опір збільшуються, спостерігається підвищення центрального венозного тиску, перитонеальні структури зазнаються ішемічно-реперфузійної травми. Розуміння стану мікросудин пацієнта є клінічно важливим, оскільки порушення мікроциркуляції пов'язане з гіршим періопераційним результатом планової великої операції. **Метою** було вивчити морфометричні показники артерій дрібного калібру діафрагми під впливом пневмоперитонеуму стандартного тиску різної тривалості. **Методи.** 55 тварин розподілено на 4 групи, контрольну і 3 дослідні в залежності від тривалості пневмоперитонеуму, 1, 3 та 5 години, відповідно до номера групи. Відбирали окремо реброву та поперекову частини діафрагми з послудуючим вивченням морфометричних показників артерій дрібного калібру, які піддавались статистичній обробці. **Результати.** В процесі дослідження виявлено збільшення зовнішнього діаметру судини та зменшення внутрішнього діаметру, що призводило до зменшення пропускної здатності артерій. Дані зміни вели за собою збільшення індексу Вогенворта. Показник товщини медії статистично достовірно збільшувався. Висота ендотеліоцитів у I та II дослідній групі статистично недостовірно зменшувалась, крім III дослідної групи де критерій Ст'юдента становив менше 0,01. Діаметр ядер ендотеліоцитів демонстрував своє зменшення у I та II групі, але був більшим у III дослідній групі ($p < 0,05$). Із значною достовірністю ($p < 0,001$) збільшувався відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів із збільшенням тривалості пневмоперитонеуму особливо у II та III дослідній групі. **Підсумок.** Прогресуюче зменшення просвіту судин дрібного калібру за рахунок збільшення зовнішнього діаметру та зменшення внутрішнього діаметру значно погіршує кровопостачання ребрової та поперекової частини діафрагми, що свідчить про погіршення їхньої фізіологічної здатності в заданих умовах. Поглиблюються прояви ендотеліальної дисфункції за рахунок зменшення висоти ендотеліоцитів та різкого зростання відносного об'єму пошкоджених ендотеліоцитів.

Ключові слова: експеримент, щури, пневмоперитонеум, діафрагма, морфологія, морфометрія.

І.Г. Лаб'як
Е.О. Кіндратів

Івано-Франківський національ-
ний медичний університет
Івано-Франківськ, Україна

Надійшла: 22.05.2025
Прийнята: 15.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.29-36>

УДК: 616-092+616.36+616-036.21+616.379-008.64

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВО- СТІ ПОШКОДЖЕНЬ ПЕЧІНКИ У ПА- ЦІЄНТІВ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВО- РОБОЮ, ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ПРИ ЇХ КОМОРБІДНОСТІ

Labiak I.H.  , Kindrativ E.O.  Pathomorphological features of liver injury in patients with coronavirus disease, type 2 diabetes mellitus, and their comorbidity.

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

ABSTRACT. Background. COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, is characterized by systemic organ involvement, with the liver being one of the primary targets. Comorbidity with type 2 diabetes mellitus (T2DM) significantly aggravates the clinical course and worsens the prognosis. **Objective.** To determine the pathomorphological features of liver injury in patients with COVID-19, T2DM, and their combination; to identify characteristic morphological changes; and to assess the impact of comorbidity on the morphological phenotype of hepatic alterations. **Methods.** A pathomorphological study was conducted on liver tissue samples from 120 deceased patients (40 in each group): Group I – COVID-19 + T2DM; Group II – COVID-19 without T2DM; Group III – T2DM without COVID-19. Standard methods of tissue fixation and staining were employed, as well as grading systems for steatosis (Brunt & Kleiner) and fibrosis (METAVIR), followed by statistical analysis. **Results and Conclusion.** In patients with comorbid COVID-19 and T2DM, a toxico-metabolic morphological phenotype was identified, characterized by a combination of severe macrovesicular and microvesicular steatosis, centrilobular necrosis, advanced fibrosis (up to stage F4), pronounced congestion, a moderate incidence of thrombosis, and inflammatory infiltration observed in 50% of cases. This phenotype reflects a synergistic damaging effect of viral and metabolic factors on hepatocytes, the stromal-vascular component, and the hepatic immune microenvironment. In patients with COVID-19 without diabetes, a vascular-thrombotic injury phenotype was observed, characterized by a high frequency of microvascular thrombosis (62.5%), moderate necrosis, mild steatosis, minimal fibrosis, and inflammatory infiltration observed in 35% of cases. This pattern likely reflects acute endothelial dysfunction and coagulation imbalance, accompanied by moderate immune involvement. In patients with T2DM without COVID-19, a metabolically adaptive phenotype prevailed, characterized by mild to moderate steatosis, occasional foci of fibrosis, absence of necrosis, minimal microcirculatory disturbances, and less pronounced inflammatory infiltration (22.5%), indicating a chronic course. The comorbidity of COVID-19 and T2DM gives rise to a distinct morphological phenotype of liver injury that differs significantly from the changes observed in the isolated forms of each disease. These findings support the need for a personalized approach to clinico-morphological assessment and therapeutic strategy.

Key words: COVID-19, type 2 diabetes mellitus, liver, steatosis, fibrosis, thrombosis, inflammatory infiltration, pathological anatomy, comorbidity.

Labiak I.H., Kindrativ E.O. [Pathomorphological features of liver injury in patients with coronavirus disease, type 2 diabetes mellitus, and their comorbidity]. *Morphologia*. 2025;19(2):29-36. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.29-36>

 Labiak I.H. 0000-0002-1899-4627

 Kindrativ E.O. 0000-0002-3894-8484

 ilabiak@ifnmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Пандемія коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19), спричинена вірусом SARS-CoV-2, стала однією з найсерйозніших глобальних проблем охорони здоров'я в XXI столітті [1]. Вірус, що вперше був ідентифікований у Китаї наприкінці 2019 року, швидко поширився по всьому світу, спричиняючи тяжкі респіраторні та системні ураження. Хоча основною мішенню SARS-

CoV-2 є дихальна система, численні дослідження демонструють багатовисхідний характер ураження, включаючи серце, нирки, головний мозок та печінку [2,3].

Печінка відіграє ключову роль у метаболізмі, детоксикації та імунній відповіді, тому її ураження при COVID-19 може мати значний вплив на клінічний перебіг хвороби [4]. Ураження печінки у пацієнтів із COVID-19 часто проявляється

підвищенням рівнів трансаміназ, холестатичних ферментів та порушеннями функції печінки [5]. Механізми ураження печінки при SARS-CoV-2 є мультифакторними: безпосереднє цитопатичне пошкодження вірусом, порушення мікроциркуляції внаслідок тромбозів, системна запальна відповідь (цитокіновий шторм), а також токсичний вплив лікарських препаратів, що застосовуються під час лікування [6,7].

Важливою супутньою патологією, яка значно впливає на тяжкість перебігу COVID-19 та прогноз пацієнтів, є цукровий діабет 2 типу (ЦД2) – хронічне метаболічне захворювання, що характеризується інсулінорезистентністю та хронічним запаленням [8]. Пацієнти з ЦД2 мають підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19, розвитку ускладнень та летального результату [9]. Патогенетично цукровий діабет сприяє ендотеліальній дисфункції, гіперглікемії, оксидативному стресу та хронічному запаленню, що може посилювати вірус-індуковане пошкодження органів, зокрема печінки [10].

Печінка у пацієнтів із ЦД2 часто вже має морфологічні зміни, що асоціюються з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), включно з стеатозом, запаленням та фіброзом, що створює фон для більш тяжких уражень при інфекції COVID-19 [11,12]. Поєднання COVID-19 та ЦД2, таким чином, формує унікальний патофізіологічний стан, який потребує глибокого морфологічного вивчення для розуміння механізмів ушкодження печінки та визначення прогнозу.

Хоча клінічні та лабораторні характеристики пацієнтів з COVID-19 та ЦД2 досить добре описані, патоморфологічні зміни печінки у цих пацієнтів залишаються недостатньо вивченими. Ряд авторів повідомляють про різноманітні ураження тканини печінки при COVID-19 – від легкого конгестивного застою до тяжких форм некрозу і мікротромбозу капілярів [13–15]. Однак більшість досліджень не розглядають вплив ЦД2 на характер цих змін.

Патоморфологічний аналіз уражень печінки у контексті COVID-19 та ЦД2 важливий не лише для виявлення морфологічних особливостей, а й для розуміння патогенетичних механізмів, які визначають тяжкість перебігу та ускладнення. Також цей аналіз може сприяти розробці більш індивідуалізованих підходів до лікування та прогнозування результатів.

Мета

Встановити патоморфологічні особливості пошкоджень печінки у пацієнтів із COVID-19, цукровим діабетом 2 типу та при їх поєднанні, визначити характерні морфологічні зміни, а також оцінити вплив коморбідності на морфологічний фенотип змін у печінці.

Матеріали та методи

Проведено морфологічне дослідження печінки у 120 померлих пацієнтів, які мали COVID-19 та/або ЦД2, які були розподілені на три групи по

40 осіб у кожній: I група – пацієнти з COVID-19 та ЦД2, II група – пацієнти з COVID-19 без ЦД2, III група – пацієнти з ЦД2 без COVID-19.

Діагноз COVID-19 підтверджувався прижиттєво або посмертно за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Посмертна діагностика проведена на основі Постанови № 44 від 04.08.2020 р. Головного державного санітарного лікаря України «Про внесення змін до тимчасових рекомендацій щодо безпечного поводження з тілами померлих з підозрою або підтвердженням коронавірусної хвороби (COVID-19)» та п. 2.2. (організувати розтин тіл осіб з підозрою на коронавірусну хворобу/підтвердженням коронавірусної хвороби COVID-19 з дотриманням вимог біологічної безпеки) наказу № 101 від 25.03.2020 р. Департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської обласної державної адміністрації.

Тканину печінки фіксували 10% забуферним формаліном протягом 28 годин з наступною обробкою за загальноприйнятою методикою для заливки в парафін. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, за Масоном-Голднером, методом елективного виявлення фібрину ОЧГ за Зербіно Д.Д., Лукасевич Л.Л. Ступінь стеатозу печінки визначали за градацією Е.М. Brunt, D.E. Kleiner (S0 – відсутність, S1 – легкий, S2 – помірний і S3 – важкий). Ступінь фіброзу визначали за градацією METAVIR (F0 – відсутність, F1 – легкий, F2 – помірний, F3 – важкий, F4 – цироз).

Мікроскопічне дослідження та фотографування зразків проводили із використанням світлооптичного мікроскопу Olympus CX23 з цифровою CMOS камерою LC30 та програмним забезпеченням cell Sens Entry.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою MS Excel 2013 та з використанням програмного середовища статистичних розрахунків «IBM SPSS Statistics 26.0». Аналіз категорійних даних проводився шляхом розрахунку частоти поширення чинників на 100 опитаних та стандартної похибки ($\pm m$) для відносних величин, а оцінка достовірності різниці даних в групах порівняння та перевірка нульової гіпотези здійснювалась шляхом розрахунку критерію відповідності хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Статистично вірогідною вважали різницю між порівнюваними вибірками при значенні $p < 0,05$.

Дослідження здійснено відповідно до положень Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Дизайн роботи з інформацією про безпечність досліджень є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії «Підвищення ефективності морфологічної діагностики захворювань у дорослих та дітей за наявності коморбідної патології» (№ державної реєстрації 0121U110770) затверджено Етичною

Комісією Івано-Франківського національного медичного університету (Протокол № 121/21 від 13.05.2021 року).

Результати та їх обговорення

При гістологічному дослідженні секційного матеріалу тканини печінки померлих пацієнтів

внаслідок коронавірусної хвороби та/або з цукровим діабетом 2 типу визначаються гепатоцелюлярні пошкодження (стеатоз, некроз, балонна дегенерація), запалення, розлади гемомікроциркуляції та фіброз різного ступеня вираженості (табл. 1).

Таблиця 1
Порівняльна характеристика морфологічних змін печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх коморбідності (абс.ч., %)

Морфологічні характеристики пошкодження печінки	Групи дослідження						P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	COVID-19		COVID-19		ЦД2				
	+ЦД2 (n=40)		(n=40)		(n=40)				
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%			
Стеатоз									
S0	0	0,0	26	65,0	1	2,5	>0,05	>0,05	0,001
S1	6	15,0	8	20,0	24	60,0	>0,05	0,001	0,001
S2	17	42,5	2	5,0	10	25,0	0,001	>0,05	0,037
S3	17	42,5	4	10,0	5	12,5	0,003	0,008	>0,05
Некроз	23	57,5	8	20,0	1	2,5	0,002	0,001	0,040
Фіброз									
F0	19	47,5	37	92,5	34	85,0	0,001	0,001	>0,05
F1	13	32,5	2	5,0	4	10,0	0,005	0,042	>0,05
F2	5	12,5	0	0,0	1	2,5	>0,05	>0,05	>0,05
F3	0	0,0	2	5,0	0	0,0	>0,05	>0,05	>0,05
F4	3	7,5	0	0,0	1	2,5	>0,05	>0,05	>0,05
Повнокрів'я	40	100,0	37	92,5	25	62,5	>0,05	>0,05	0,001
Тромбоз	7	17,5	25	62,5	3	7,5	0,001	>0,05	0,001
Запальна інфіль- трація	20	50,0	14	35,0	9	22,5	>0,05	0,032	>0,05

Стеатоз був виявлений у переважній більшості випадків у всіх групах, за винятком II групи, де відсутність стеатозу (S0) зареєстрована у 65 % пацієнтів. У пацієнтів I групи найчастіше виявлявся важкий (S3) та помірний (S2) ступінь стеатозу – по 42,5 % та 17 % відповідно (рис. 1).

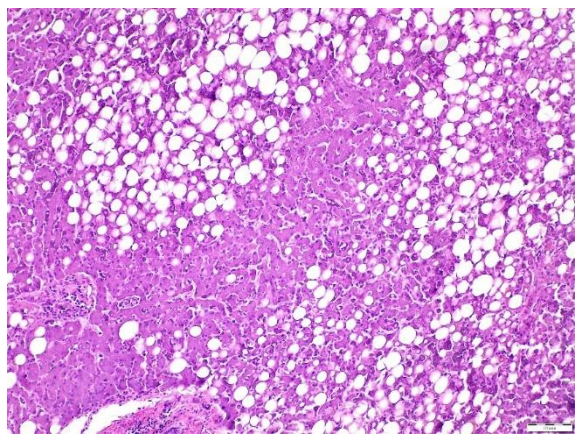


Рис. 1. Важкий стеатоз (S3) при COVID-19 у поєднанні з ЦД2. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×100.

Для III групи характерним був легкий (S1 – 60 %) та помірний (S2 – 25 %) ступінь стеатозу. В

II групі S3 був зареєстрований лише у 10 % пацієнтів (рис. 2). Статистично значимі відмінності були встановлені між усіма трьома групами (p<0,05).

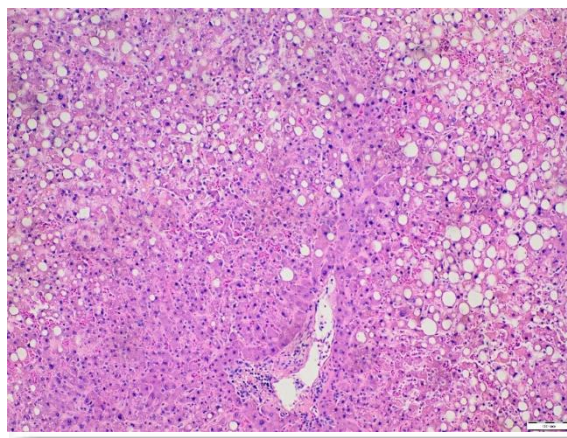


Рис. 2. Важкий стеатоз при COVID-19. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×100.

Гістологічно виявлялися макро- і мікроевезикулярні форми стеатозу, часто у вигляді їх поєднання. Стеатоз мав зональну локалізацію в Z1-Z3 зонах печінкових дольок.

Некроз гепатоцитів спостерігався у 57,5 %

пацієнтів I групи, що достовірно переважало аналогічні показники в II (20,0 %) та III (2,5 %) групах ($p < 0,05$). Некротичні зміни здебільшого локалізувалися в центролобулярних зонах.

У 100 % випадків I групи та 92,5 % випадків II групи спостерігалось повнокрів'я (рис. 3). У III групі цей показник становив 62,5 %, що було статистично значимо менше порівняно з II групою ($p < 0,05$).

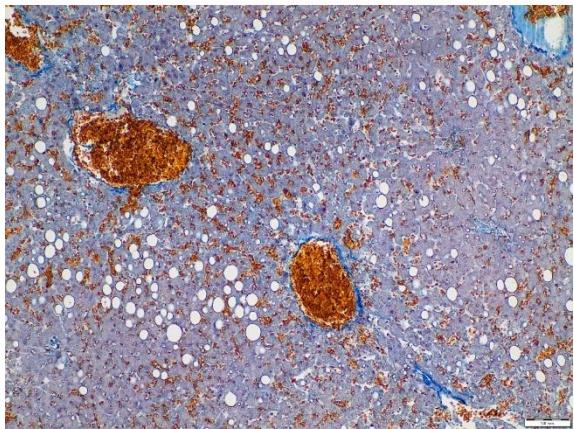


Рис. 3. Різко виражене повнокрів'я синусоїдних гемокапілярів та центральних вен печінки з мікротромбозом при COVID-19 у поєднанні з ЦД2. Забарвлення елективне виявлення фібрину ОЧГ за Зербіно Д.Д., Лукасевич Л.Л. $\times 100$.

Наявність тромбозу виявлено у 62,5 % пацієнтів II групи, що значно перевищувало показники I (17,5 %) та III (7,5 %) груп ($p < 0,05$). Таким чином, тромбоз частіше реєструвався при COVID-19 без супутнього діабету (рис. 4).

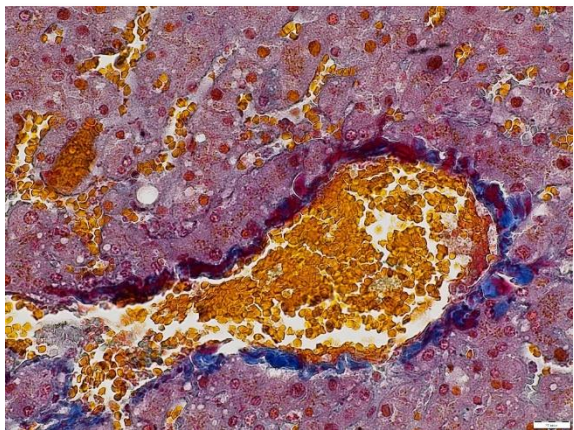


Рис. 4. Різко виражене повнокрів'я синусоїдних гемокапілярів та центральної вени печінки з мікротромбозом та фібринозним просяканням стінки при COVID-19. Забарвлення елективне виявлення фібрину ОЧГ за Зербіно Д.Д., Лукасевич Л.Л. $\times 400$.

Найвищий рівень фіброзу відзначено у пацієнтів I групи. Показник F0 становив лише 47,5 %, тоді як в II та III групах – 92,5 % та 85,0 % відповідно ($p < 0,05$). У 32,5 % випадків I групи визначався фіброз F1, у 12,5 % – F2, у 7,5 % – цироз (F4)

(рис. 5, 6).

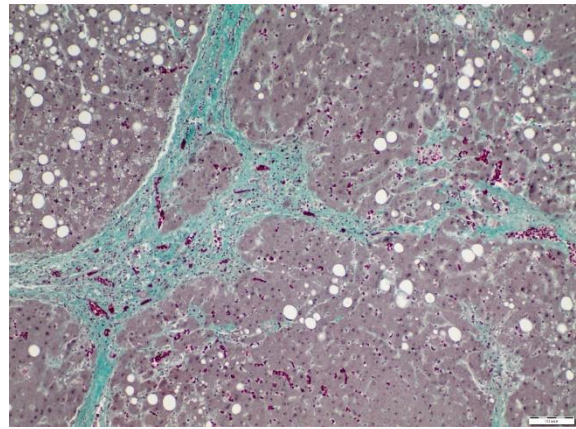


Рис. 5. Цироз печінки (F4) при COVID-19 у поєднанні з ЦД2. Забарвлення за Масоном-Голднером. $\times 100$.

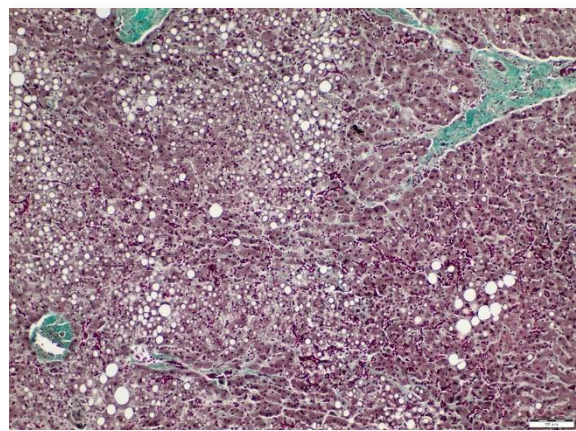


Рис. 6. Важкий фіброз (F3) печінки при COVID-19 без ЦД2. Забарвлення за Масоном-Голднером. $\times 100$.

У нашому дослідженні запальна інфільтрація у тканині печінки була виявлена в 50 % випадків у пацієнтів з коморбідністю COVID-19 і ЦД2 (I група), у 35 % – при ізольованому COVID-19 (II група) та лише у 22,5 % випадків у пацієнтів із цукровим діабетом без COVID-19 (III група). Статистично достовірна відмінність встановлена між II та III групами ($p = 0,032$), що вказує на більшу запальну відповідь при вірусному ураженні порівняно з ізольованим метаболічним фоном.

Гістологічно інфільтрати локалізувались переважно в портальних трактах та перипортальних зонах, іноді з проникненням у перисинусоїдальні простори. Запальний інфільтрат був представлений переважно лімфоцитами, з поодинокими макрофагами та нейтрофілами

Отримані результати підтверджують, що коронавірусна інфекція SARS-CoV-2 у поєднанні ЦД2 чинить синергійний негативний вплив на печінкову тканину. Морфологічні зміни, виявлені в I групі, свідчать про переважання важкого стеатозу, порушень мікроциркуляції, прогресуючого фіброзу та масивного некрозу. Ці зміни значно перевищують за вираженістю аналогічні показники

в групах пацієнтів із ізольованими захворюваннями.

У нашому дослідженні стеатоз печінки тяжкого ступеня (S3) виявлено у 42,5 % пацієнтів із COVID-19 з ЦД2, тоді як у пацієнтів із ізольованим COVID-19 він траплявся лише у 10 % випадків, а при ЦД2 – у 12,5 %. Ці дані узгоджуються з результатами дослідження Zhang et al. (2020), де було встановлено, що SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати гепатоцити через ACE2-рецептори, активуючи внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, пов'язані зі стеатозом [4]. Водночас, за даними Mantovani et al. (2020), цукровий діабет є незалежним чинником розвитку НАЖХП, що визначає хронічну чутливість до метаболічного ушкодження [16].

З огляду на це, поєднання COVID-19 із ЦД2 призводить до значного підвищення ліпотоксичності гепатоцитів. На гістологічному рівні нами було відзначено як мікро-, так і макровезикулярні форми стеатозу, що відповідає морфологічній картині, описаній у роботах Sonzogni et al. (2020) [14].

Патогенез мікроциркуляторних змін при COVID-19 пов'язують із вірус-індукованим ендотеліальним ушкодженням, гіперкоагуляцією та формуванням імунних мікротромбів [17, 18]. У нашому дослідженні повнокрів'я синусоїдів спостерігалось у 100 % випадків у пацієнтів із COVID-19 і ЦД2, що узгоджується з постморталогічним дослідженням Sonzogni et al. (2020), де описано портальну гіперемію, венозний застій і дилатацію синусоїдів при збереженій архітектоніці печінкових часточок [14]. Подібні морфологічні зміни також були зафіксовані Tian et al. (2020), які у біопсійному матеріалі з печінки хворих на COVID-19 виявили масивне повнокрів'я, дилатацію синусоїдів та ознаки тромбозу дрібних судин [19]. Це свідчить про системний характер мікросудинних порушень у печінці при COVID-19, особливо за умов коморбідності з метаболічним синдромом.

У низці досліджень, зокрема Sonzogni та співавт. (2020) і Tian та співавт. (2020), повідомлялося про часте виявлення тромбозів у портальній та синусоїдальній системах печінки у померлих від COVID-19, навіть за умови збереження архітектоніки печінкових часточок [14,19]. У нашому ж дослідженні відносно низька частота тромбозів у групі пацієнтів з COVID-19 у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (17,5 %) порівняно з групою без діабету (62,5 %) вимагає подальшого аналізу. Одним із можливих пояснень може бути хронічна судинна ремоделююча дія діабетичної мікроангіопатії, яка супроводжується ендотеліальною дисфункцією, зниженням судинної реактивності та оксидативним стресом. Такий стан може обмежувати здатність мікросудин до гострої коагуляційної відповіді при інфекційному ураженні. Це узгоджується з припущенням, що ендотелій при ЦД2 вже перебуває у стані хронічного ушко-

дження, а отже, менш реагує на тригери гіперкоагуляції, типові для тяжкого перебігу COVID-19 [10,17,18,20]. Окрім того, не можна виключити вплив додаткових клінічних чинників, таких як антикоагулянтна терапія або краший глікемічний контроль у частини пацієнтів із діабетом під час госпіталізації, що потенційно могло вплинути на частоту тромботичних ускладнень.

Прогресуючий фіброз, зареєстрований у понад половини пацієнтів І групи, є тривожним показником. Завершене фіброзне ремоделювання – цироз (F4) у 7,5 % випадків за короткий термін перебігу COVID-19 свідчить про потужну активацію зірчастих клітин Іто, що відповідають за депонування позаклітинного матриксу [21]. За даними Higashi et al. (2017), ця активація може бути спричинена як запальними цитокінами (TNF- α , IL-6), так і окисним стресом, зумовленим гіпоксією та гіперглікемією [22]. Ймовірно, у частини пацієнтів фіброгенез має прискорений перебіг із ранньою активацією зірчастих клітин Іто, що потребує ретельного спостереження за пацієнтами після перенесеного COVID-19, особливо за наявності метаболічних коморбідностей.

Поширеність некрозу в І групі (57,5 %) істотно перевищує показники II (20,0 %, $p < 0,05$) та III (2,5 %, $p < 0,05$) груп. За даними Xu et al. (2020), механізм гепатоцелюлярної загибелі включає пряме вірусне ураження, цитокін-індуковану апоптоз/некроптоз, а також ішемічні пошкодження через легеневу недостатність [23]. У нашому дослідженні некротичні зміни були зосереджені переважно у центролобулярних зонах (Z3), що відповідає гіпоксичному патерну ушкодження, описаному в численних постморталогічних дослідженнях COVID-19 [19].

Наявність запальної інфільтрації, особливо в пацієнтів І групи, може свідчити про активацію як вірус-індукованих імунних відповідей, так і про хронічне метаболічне запалення, яке притаманне ЦД2. Такий подвійний імунзапальний механізм ушкодження раніше описано у роботах Zhang et al. (2020) та Fan et al. (2020), де підкреслюється роль цитокінового шторму (IL-6, TNF- α) у формуванні імунної відповіді при COVID-19 з залученням печінки [4, 5].

У систематичному огляді Hammoud H. et al. (2022) зафіксовано, що у 27,1% померлих від COVID-19 було виявлено запальні інфільтрати, що узгоджується з нашими даними щодо II групи [24]. Інші праці також демонструють в окремих випадках COVID-19 вогнищеву помірну інфільтрацію лімфоцитами, гістіоцитами, поодинокими плазматичними клітинами портальних трактів [25].

У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу хронічне помірне запалення, яке супроводжує метаболічні порушення, є важливим патогенетичним чинником розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та формування фіброзу. За даними Younossi та співавт. (2016) і Mantovani

та співавт. (2020), навіть за відсутності вірусного ураження печінки у таких пацієнтів можуть спостерігатися ознаки портального запалення. Це пов'язано з активацією тканинних макрофагів (Kupffer-клітин), порушенням їх функції та залученням клітин адаптивного імунітету, що створює фон для подальшого прогресування уражень печінкової тканини [11, 16].

У нашому ж дослідженні значно вища частота інфільтрації в І групі підтверджує гіпотезу про потенціювання запалення вірусними і метаболічними механізмами. Це вказує на потребу у стратифікації ризику прогресування фіброзу у таких пацієнтів навіть після перенесеної інфекції.

Висновки

1. У пацієнтів з коморбідністю COVID-19 і цукрового діабету 2 типу встановлено морфологічний фенотип токсико-метаболічного типу, що характеризується поєднанням важкого макро- та мікроезичулярного стеатозу, централобулярного некрозу, вираженого фіброзу (до F4), тотального повнокрів'я, помірної частоти тромбозів та наявності запальної інфільтрації у 50 % випадків. Цей фенотип свідчить про синергічний ушкоджувальний вплив вірусного та метаболічного чинників на гепатоцити, стромально-судинний компонент та імунне мікросередовище.

2. У хворих на COVID-19 без супутнього діабету встановлено судинно-тромботичний фенотип ушкоджень, що включає високу частоту тромбозів судин гемомікроциркуляторного русла (62,5 %), помірний некроз, незначний стеатоз, мінімальні ознаки фіброзу та запальну інфільтрацію у 35 % випадків. Цей варіант ураження, ймовірно, відображає гострий ендотеліальний і коагуляційний дисбаланс із помірним залученням імунної відповіді.

3. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу без COVID-19 домінував метаболічно-адаптивний фенотип, що проявлявся легким і помірним стеатозом, поодинокими вогнищами фіброзу, відсутністю некрозу, мінімальними ознаками розладів гемомікроциркуляції і менш вираженою запальною інфільтрацією (22,5 %), що свідчить про хронічний перебіг.

4. Коморбідність COVID-19 та ЦД2 формує унікальний морфологічний фенотип змін у печінці, який суттєво відрізняється від змін при ізольованому перебігу кожного з цих захворювань. Виявлені особливості, зокрема включення запального компонента у випадках поєднаної патології, підтверджують важливість врахування метаболічного фону та імунної активації при інтерпретації ушкоджень печінки у пацієнтів із COVID-19. Це обґрунтовує потребу в персоналізованому підході до клініко-морфологічної оцінки та терапевтичної стратегії.

Перспективи подальших розробок

Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення патогенетичних механізмів комбінованої дії SARS-CoV-2 та метаболічного дисбалансу при ЦД2 на гепатоцити та мікросудинне русло печінки.

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 «Підвищення ефективності морфологічної діагностики захворювань у дорослих та дітей за наявності коморбідної патології» (номер державної реєстрації 0121U110770).

Літературні джерела References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268–77. DOI: <https://doi.org/10.7326/m20-2003>
3. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod Pathol.* 2021;34(1):1456–67. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00793-y>
4. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–30. DOI:

- [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30057-1)
5. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1561–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
6. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
7. Bloom PP, Meyerowitz EA, Reinus Z, Daidone M, Gustafson J, Kim AY, et al. Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19. *Hepatology.* 2021;73(3):890–900. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.31326>
8. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;e3319. DOI: <https://doi.org/>

10.1002/dmrr.3319

9. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):782–92. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30238-2)

10. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546–50. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30152-2)

11. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>

12. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015;313(22):2263–73. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5370>

13. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020;73(4):807–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002>

14. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Alesio MG, Gianatti A, Licini L, et al. Liver histopathology in severe COVID-19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int.* 2020;40(9):2110–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.14601>

15. Lagana SM, De Michele S, Lee MJ, Emond JC, Griesemer AD, Tulin-Silver S, et al. COVID-19 Associated Hepatitis Complicating Recent Living Donor Liver Transplantation. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020;144(8):929–32. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0186-sa>

16. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes*

Care. 2018;41(2):372–82. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc17-1902>

17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)

18. Maccio U, Zinkernagel AS, Shambat SM, Zeng X, Cathomas G, Ruschitzka F, et al. SARS-CoV-2 leads to a small vessel endotheliitis in the heart. *EBioMedicine.* 2021;63:103182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103182>

19. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020;33(6):1007–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>

20. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes.* 2008;26(2):77–82. DOI: <https://doi.org/10.2337/di-aclin.26.2.77>

21. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115(2):209–18. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci24282>

22. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;121:27–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.007>

23. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998–1004. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.14435>

24. Hammoud H, Bendari A, Bendari T, Bougmiza I. Histopathological Findings in COVID-19 Cases: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(6):e25573. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.25573>

25. Kindrativ EO, Vasylyk VM, Matskevych VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, Voronych VO. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. *Fiziol. Zh.* 2021;67(4):76–85. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz67.04.076>

Лаб'як І.Г., Кіндратів Е.О. Патоморфологічні особливості пошкоджень печінки у пацієнтів з коронавірусною хворобою, цукровим діабетом 2 типу та при їх коморбідності.

РЕФЕРАТ. Актуальність. COVID-19, спричинений вірусом SARS-CoV-2, має системний характер ураження, серед яких печінка є однією з важливих мішеней. Коморбідність із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) значно ускладнює клінічний перебіг і погіршує прогноз. **Мета.** Встановити патоморфологічні особливості пошкоджень печінки у пацієнтів із COVID-19, цукровим діабетом 2 типу та при їх поєднанні, визначити характерні морфологічні зміни, а також оцінити вплив коморбідності на морфологічний фенотип змін у печінці. **Методи.** Проведено морфологічне дослідження печінки у 120 померлих пацієнтів (по 40 у кожній групі): I – COVID-19 + ЦД2, II – COVID-19 без ЦД2, III – ЦД2 без COVID-19. Застосовано стандартні методи фіксації, забарвлення, градації стеатозу (Brunst & Kleiner), фіброзу (METAVIR), статистичний аналіз. **Результати та підсумок.** У пацієнтів з коморбідністю COVID-19 і цукрового діабету 2 типу встановлено морфологічний фенотип токсико-метаболічного типу, що характеризується поєднанням важкого макро- та мікроезикального стеатозу, централобулярного некрозу, вираженого фіброзу (до F4), тотального повнокріва, помірної частоти тромбозів та наявністю запальної інфільтрації у 50 % випадків. Цей фенотип свідчить про синергічний ушкоджувальний вплив вірусного та метаболічного чинників на

гепатоцити, стромально-судинний компонент та імунне мікросередовище. У хворих на COVID-19 без супутнього діабету встановлено судинно-тромботичний фенотип ушкоджень, що включає високу частоту тромбозів судин гемомікроциркуляторного русла (62,5 %), помірний некроз, незначний стеатоз, мінімальні ознаки фіброзу та запальну інфільтрацію у 35 % випадків. Цей варіант ураження, ймовірно, відображає гострий ендотеліальний і коагуляційний дисбаланс із помірним залученням імунної відповіді. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу без COVID-19 домінував метаболічно-адаптивний фенотип, що проявлявся легким і помірним стеатозом, поодинокими вогнищами фіброзу, відсутністю некрозу, мінімальними ознаками розладів гемомікроциркуляції і менш вираженою запальною інфільтрацією (22,5 %), що свідчить про хронічний перебіг. Коморбідність COVID-19 та ЦД2 формує унікальний морфологічний фенотип змін у печінці, який суттєво відрізняється від змін при ізольованому перебігу кожного з цих захворювань. Це обґрунтовує потребу в персоналізованому підході до клініко-морфологічної оцінки та терапевтичної стратегії.

Ключові слова: COVID-19, цукровий діабет 2 типу, печінка, стеатоз, фіброз, тромбоз, запальна інфільтрація, патологічна анатомія, коморбідність.

Л.А. Налєскіна
Н.Ю. Лук'янова
Т.В. Задворний
Л.М. Кунська
В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України, Київ, Україна

Надійшла: 16.05.2025

Прийнята: 17.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.37-46>

УДК: 618.19+616.6-006-034:616-007.7:547.962.9

КОЛАГЕНВМІСНИЙ СПОЛУЧНО-ТКАНИННИЙ КОМПОНЕНТ РАКУ МОЛОЧНОЇ ТА ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗ ЯК КЛЮЧОВИЙ ДЕТЕРМІНАНТ РИЗИКУ МЕТАСТАТИЧНОЇ ПРОГРЕСІЇ

Naleskina L.A.  , Lukianova N.Yu. , Zadvornyi T.V. , Kunska L.M. , Chekhun V.F.  The collagen-containing connective tissue component of breast and prostate cancer as a key determinant of the risk of metastatic progression.

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

ABSTRACT. Introduction. Numerous studies in recent decades have confirmed that, alongside the parenchymal component of tumors, the fibrous collagen-containing stroma plays a critical role in determining the course and progression of cancer. **Objective.** To identify morphological features that highlight the significance of the stromal, particularly the collagen-containing component, in shaping the malignant phenotype and metastatic potential of the most common hormone-dependent tumors — invasive breast cancer (BCa) and prostate cancer (PCa). This was achieved by correlating these features with the clinicopathological characteristics of patients. **Methods.** Histological material of primary tumors was examined from individuals of the Kyiv population — of 120 women with stage I–II invasive ductal BCa with moderate differentiation (G2), and 69 men with PCa with Gleason scores of 6–9, including both cases without metastatic progression and cases with lymph node and bone metastases. To verify collagen-containing structures and quantify the distribution of variously shaped collagen fibrils around epithelial structures in the parenchyma, histological sections were stained using Van Gieson's method. **Results.** A comparative analysis of the features of collagen-containing fibrous structures in the primary tumors of BCa and PCa patients — considering the proportions of parenchymal and stromal components, the degree of desmoplasia in adjacent and surrounding connective tissue, and the ratio of differently shaped collagen fibrils around parenchymal structures — together with the clinicopathological data, supports the conclusion that the observed differences and patterns, specifically: a shift towards more aligned collagen fibrils around epithelial structures, an increase in the overall mass of collagen in the adjacent and surrounding tumor stroma, thickening and widening of fibrils, and their denser and more parallel arrangement against varying degrees of desmoplasia, should be emphasized by pathologists in pathological reports as indicators of metastatic progression risk. This would help clinicians develop more personalized prognoses and select optimal therapeutic strategies.

Key words: invasive ductal breast cancer, prostate cancer, parenchymal and stromal components of tumors, degree of malignancy, collagen-containing fibrillar structures.

Naleskina LA, Lukianova NYu, Zadvornyi TV, Kunska LM, Chekhun VF. [The collagen-containing connective tissue component of breast and prostate cancer as a key determinant of the risk of metastatic progression]. *Morphologia*. 2025;19(2):37-46. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.37-46>

 Naleskina L.A. 0000-0002-8623-4419;  Lukianova N.Yu. 0000-0002-3698-3868;

 Zadvornyi T.V. 0000-0003-3033-3976;  Kunska L.M. 0000-0002-5396-6066;

 Chekhun V.F. 0000-0003-1024-3703

 Naleskina@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Всебічне вивчення біологічних особливостей мікрооточення пухлини стало поворотним етапом на шляху з'ясування ролі її стромального компо-

ненту у виникненні, розвитку і подальшій метастатичній прогресії. Багатьма дослідниками визнано існування тісної взаємодії між стромою та злоякісно трансформованими клітинами, яку роз-

глядають як динамічну багатовимірну екосистему, що забезпечує формування сприятливого для пухлини та стійкого до терапії середовища і регулює ріст пухлини, притаманну та набуту пластичність/гетерогенність, інвазивні властивості та метастазування. В цьому аспекті, певна частина науковців основну увагу зосереджує на вирішальній ролі у канцерогенезі пухлинних клітин і мутаціях драйверів, які призводять до перепрограмування та ремоделювання стромы для підтримки росту пухлини [1, 2].

Зрештою, на сьогодні достеменно доведено, що у формуванні злоякісного потенціалу новоутворень приймають участь як клітинний компонент, так і строма. Конкретно аналізуючи взаємовідносини паренхіматозного компоненту та стромы такої поширеної нозологічної форми карциноми як рак передміхурової залози (РПЗ), деякі дослідники вважають, що прогресування цього захворювання – це складний еволюційний процес, що зумовлений зворотним зв'язком між фенотипами клітин, що виникають в процесі розвитку пухлини, та відбором, зумовленим мікросередовищем. Ключовим екологічним детермінантом агресивності цих новоутворень вважають стромальну екологію, яка безпосередньо корелює з їх ростом та обернено модулює еволюцію. У цілому, автори притримуються концепції, згідно якої суто пухлинно-епітеліальні характеристики агресивності новоутворення є неповними без урахування маркерів стромальної екології, що становлять суттєве доповнення для з'ясування істинного прогнозу захворювання [3].

Щодо взаємовідносин та взаємовпливу між пухлиною та її оточенням на молекулярному рівні, то вже загальновідомо, що серед різних білків позаклітинного матриксу (ЕСМ), найбільш важливими в цьому сенсі є фібрилярні білки, а саме колагени, які суттєво впливають як безпосередньо на архітекtonіку ЕСМ, так і на розвиток пухлини, і навіть розглядаються як фактори клітинного стресу [4]. Багатьма дослідженнями підтверджено, що роль колагенів змінилась з захисного бар'єру на допоміжний у розвитку раку, і що вони поряд з впливом на прогресування карциноми самі зазнають постійного ремоделювання [5, 6]. Показано, що структурна організація колагену зазнає значних змін під час пухлиноутворення [7]. Також, доведено, що надмірне відкладення фібрилярного колагену, тобто фіброз, є однією із основних ознак агресивності пухлин, а підвищене зшивання фібрил може призвести до утворення різної величини пучків фіброзозмінених колагенвмісних волокнистих структур і пов'язаного з цим посилення росту та прогресування пухлин [8]. Встановлено, що десмопластичною реакцією, тобто підвищеним рівнем фіброзу та жорсткості, характеризується сполучна тканина на поширених стадіях розвитку карцином і це асоціюється із прогресуванням злоякісного процесу, інвазією

пухлинних клітин, метастазуванням раку та низькими показниками виживаності хворих [9].

Отже, на сьогодні вважається, що позаклітинний матрикс відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні пухлин через зміни його компонентів, зокрема макромолекул, а саме колагенів, та набуту пухлинною тканиною жорсткість. Незважаючи на велику кількість повідомлень щодо ролі колагену та колагенвмісних структур у патогенезі злоякісних новоутворень, діагностична та прогностична роль стромального компоненту пухлини у прогресуванні злоякісного росту до кінця не з'ясована [10, 11].

Зважаючи на це, **метою** власного дослідження стало визначення морфологічних ознак, які є свідченням значущості поряд із паренхіматозною складовою стромального компоненту у формуванні злоякісного фенотипу із метастатичним потенціалом найбільш поширених гормонозалежних новоутворень – інвазивного раку молочної (РМЗ) та передміхурової залоз, шляхом зіставлення їх із клініко-патологічними характеристиками хворих.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на гістологічному матеріалі 120 пацієнтів київської популяції, а саме: 120 жінок, хворих на інвазивний протоковий РМЗ I-II стадії із помірним диференціюванням (G2) пухлин, та 69 чоловіків із РПЗ зі ступенем злоякісності за шкалою Глісона 6-9 балів. Згідно післяопераційного моніторингу перебігу захворювання, у 17 хворих на РМЗ були визначені метастази у регіонарні лімфатичні вузли (від 1 до 10), у 16 хворих на РПЗ діагностовано метастази у кісткову тканину (у 11 з них – при ступені злоякісності пухлини 8-9 балів за Глісоном, у 5 – при 7 балах) та у 4-х – метастази в лімфатичні вузли (ступінь злоякісності новоутворень – 8-9 балів). Досліджені хворі до оперативного втручання не отримували хіміо- або рентгенотерапії. Усі пацієнти дали інформовану згоду на використання біологічного матеріалу для проведення наукових досліджень. За висновком комісії з біоетики ІЕПОР ім. Р.С. Кавецького НАН України наведені у роботі результати досліджень є конфіденційними даними онкологічних хворих, які зберігаються згідно прав і біоетичних норм, прописаних у чинному законодавстві України (2001) та Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Отриманий операційний матеріал хворих на РМЗ та РПЗ після фіксації піддавали поетапній обробці, згідно існуючих норм гістологічної техніки. Поряд із забарвленням виготовлених гістологічних зрізів гематоксиліном та еозином для загального огляду та визначення ступеня злоякісності новоутворень проводили фарбування паралельних препаратів за методом Ван-Гізона з використанням фарбників "Van Gieson Trichrome ACC, Weigert" (DiaPath, Italy) для визначення особливостей та відмінностей колагенвмісної сполучної

тканини у досліджених пухлинах в залежності від їх архітекtonіки. Підрахунки кількості колагенвмісних сполучнотканинних фібрил, оточуючих паренхіматозні структури у досліджених пухлинах, проводили у 100 полях зору мікроскопу МРІ-1 (Польща) при збільшенні $\times 200$ із визначенням архітекtonіки окремо кожної форми фібрил (вигнуті, розтягнуті, вирівняні) до загальної кількості сполучнотканинних волокон і розрахунком їх відсотку. Статистичну обробку цифрових даних здійснювали із використанням t-критерію Ст'юдента. Слід зазначити, що у роботі є посилання на молекулярні підтипи РМЗ, які вже опубліковані і проводились нами раніше на даному гістологічному матеріалі [12]. Отримані морфологічні дані порівнювали з клініко-патологічними характеристиками хворих на РМЗ та РПЗ (стадію захворювання, ступенем злоякісності пухлин, наявністю метастазів).

Результати та їх обговорення

Існують дані літератури про те, що побудована архітекtonіка пухлини, її мікрооточення модулюють морфологію пухлини, включно сполучнотканинний компонент, впливають на біологію і злоякісний потенціал і, зрештою, призводять до прогресування пухлинного процесу, зокрема лімфогенного або гематогенного метастазування [13].

У даній роботі представлено узагальнені розширені дані раніше опублікованих повідомлень [12, 14] 3-х фрагментів морфологічних досліджень щодо колагенвмісної строми у новоутвореннях хворих на РМЗ та РПЗ. Виходячи з того, що за спостереженнями клініцистів зниження виживаності хворих із солідними злоякісними новоутвореннями асоціюється не лише з просторовою організацією паренхіматозного компоненту, але із особливостями сполучнотканинної частини пухлинного осередку [15, 16], основний акцент 1-го фрагменту був зосереджений на архітекtonіці та співвідношенні строми та просторових структур паренхіми РМЗ, як найбільш розповсюдженої онкологічної патології серед жінок, для визначення об'єктивних критеріїв, за якими сполучна тканина може впливати на інвазивно-міграційні властивості пухлинних клітин, тобто на метастатичне їх розповсюдження, перш за все у лімфатичне русло.

Всі пухлини хворих на РМЗ за морфологічними характеристиками паренхіматозно-стромального співвідношення були розподілені на 3 групи: пухлини, у яких переважав паренхіматозний компонент і архітекtonіка наявної сполучної тканини в них мала свої особливості; новоутворення із суттєвою перевагою сполучнотканинного компоненту, який значно відрізнявся архітекtonікою, а також пухлини, де обидві складові зустрічались у співвідношенні 50х50. Вивчення характерних відмінностей загального складу та архітекtonіки кожної з цих груп показало, що при

переважанні у новоутворенні клітинного компоненту зустрічається агрегація злоякісно трансформованих клітин у вигляді наступних просторових структур: солідних угруповань, альвеолярних, тубулярних, трабекулярних, а також дискретних скупчень або окремо розташованих клітин. Сполучнотканинний компонент, що оточує зазначені структури, відрізняється своєрідними особливостями, які спостерігаються у 2-х варіантах. Зокрема, при наявності різної величини солідних просторових клітинних угруповань їх розділяють між собою або тонкі, різної довжини сполучнотканинні перетинки, зафарбовані за Ван-Гізеном у яскравий пурпурний колір, або широкі стрічкоподібні звивисті чи дещо випрямлені колагенвмісні волокна (Рис. 1, а, б, в).

На противагу цьому, у новоутвореннях із перевагою стромального компоненту спостерігається ремоделювання сполучної тканини, зростання її жорсткості, яка мікроскопічно визначається як ущільнення колагенвмісних волокнистих структур, збільшення загальної їх маси, подовження з тенденцією до випрямлення, зростання ширини прошарків колагенвмісних фібрилярних структур, значне забарвлення в яскравопурпурний колір що є ознакою десмопластичних змін (Рис. 1, г).

Десмопластичні реакції щодо їх морфологічних проявів у різних за гістогенезом пухлинах, за даними літератури, можуть бути розділені на 3 типи: зрілий, проміжний, незрілий [17, 18]. Вважають, що феномен десмоплазії пов'язаний із продукцією та відкладенням клітинами позаклітинного матриксу колагену I типу. Саме за рахунок цього зростає фіброз і підвищується жорсткість сполучної тканини. Також існує думка, що колаген відіграє головну роль у формуванні механічних сил у пухлині, які обумовлюють рухливість клітин і прогресування новоутворень [19].

На власному гістологічному матеріалі вище перелічені прояви десмоплазії у сполучній тканині пухлин хворих на РМЗ, візуалізовані нами за допомогою світлової мікроскопії, вважаємо за доцільне оцінювати як слабо виражені, проміжні та значні. Згідно цитоархітекtonіки сполучнотканинного компоненту, рівень його десмоплазії у досліджених новоутвореннях відповідав проміжному і значно вираженому. За даними літератури, отриманими на основі нового підходу щодо методу штучної нейронної мережі, десмопластично змінені колагенвмісні структури із підвищеним відкладенням колагену топографічно характеризуються переорієнтацією у бік вирівнювання, прямолінійності та подовження, що асоціюється з прогресуванням та інвазією злоякісно трансформованих клітин РМЗ. Як свідчать результати деяких дослідників, вирівняний колаген стимулює прогресування пухлинного процесу, спрямовуючи міграцію метастатичних клітин РМЗ до органів-мішеней [20, 21].

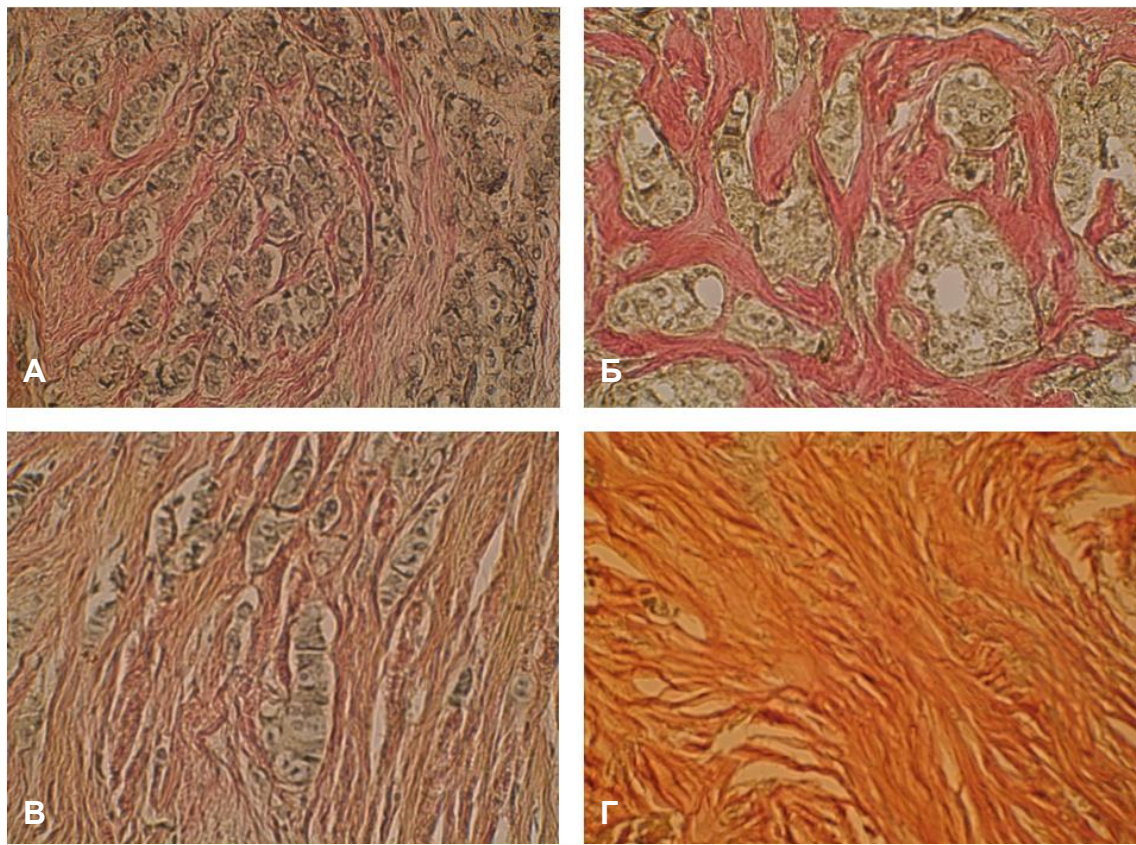


Рис. 1. Архітектоніка строми у пухлинах хворих на РМЗ з різним співвідношенням паренхіматозного та стромального компонентів: а – кожна солідна структура паренхіматозного компоненту пухлини, у якому переважає паренхіма, відокремлена тонкою колагеновмісною фібрилою, $\times 200$; б – тубулярні структури паренхіми, яка переважає у новоутворенні, розділені між собою широкими прошарками значно зміненої десмоплазією колагеновмісною сполучною тканиною, $\times 400$; в – потовщені, паралельно спрямовані колагеновмісні волокнисті структури з проміжно вираженою десмоплазією розділяють угруповання епітеліальних клітин з трабекулярним ростом у пухлині, в якій переважає стромальний компонент, $\times 400$; г – значні прояви десмоплазії у новоутворенні хворої на РМЗ з переважанням стромального компоненту, $\times 400$. Забарвлення за Ван-Гізоном.

Вже відомо, що колаген є продуктом відкладення його різними клітинами, перш за все пухлиноасоційованими фібробласти (ПАФ). Також встановлено, що ПАФ – гетерогенна популяція, яка складається із декількох ще не достатньо вивчених підтипів, різних за молекулярними та функціональними властивостями. Можливо, різний ступінь прояву десмоплазії строми новоутворень залежить саме від того, які підтипи клітин синтезують колаген, тим більше, що він може також продукуватись міофібробласти, макрофагами, звичайними фібробласти і навіть пухлинними клітинами [22]. З'ясування цього питання повинне знайти свій розвиток.

Результати власних досліджень щодо зіставлення архітектоніки новоутворень з переважанням клітинного компоненту, а також пухлин, де більш вираженою була строма, яка характеризувалась значною десмопластичною реакцією, із відповідними клініко-патологічними характеристиками хворих на РМЗ показали, що наявність метастазів у лімфатичні вузли частіше спостерігається у пацієнток з переважанням у пухлинах стромального компоненту, що зазнав десмопластичного

ремоделювання колагеновмісних фібрилярних структур. У групі хворих на РМЗ з поєднанням епітеліальних та сполучнотканинних структур у співвідношенні 50х50 чітко окресленого зв'язку між архітектонікою колагенових структур та клініко-патологічними характеристиками не було визначено, що можна пояснити різними проявами десмоплазії у стромальному компоненті, де переважав її проміжний тип. Проте, при індивідуалізованому зіставленні виявилось, що у 13% пацієнток ширина колагенових волокон і їх випрямлення співпадали із стадією пухлинного процесу, а у 9% жінок цей показник асоціювався із люмінальним В молекулярним підтипом. Отже, отримані дані дають підставу вважати, що стан сполучнотканинного компоненту і, зокрема із значно вираженою десмоплазією у пухлинах хворих на РМЗ, необхідно аналізувати персоніфіковано і розцінювати як морфологічний маркер агресивності пухлини. Тому, зазначені зміни колагеновмісної строми повинні бути відображені у патоморфологічному заключенні для вирішення клініцистами подальшої стратегії щодо цієї категорії хворих. Тим більше, що в останні роки дослідники при

з'ясуванні ролі мікрооточення та сполучнотканинного компоненту у пухлиногенезі інвазивного РМЗ застосовують узагальнюючий термін пухлиноасоційована строма і намагаються зрозуміти долю її участі у цьому процесі за допомогою штучного інтелекту з визначенням співвідношення строми до пухлини, гетерогенності розподілу областей та щільності пухлинних клітин до розміру новоутворення, оскільки вважають, що ці показники можуть бути використані при прогнозі [23].

Доречно зауважити, що в онкологічних колах вважають, що поняття персоналізованої медицини як основного сучасного її напрямку вимагає належних прогностичних біомаркерів щодо визначення оптимальної терапії для пацієнта з інвазивним раком молочної залози, оскільки різноманітні моделі прогнозування ризику, які засновані на звичайних клініко-патологічних факторах і нових молекулярних критеріях, часто обмежені у застосуванні через низький ступінь достовірності прогнозу. Тому, існує необхідність в розробці більш інформативних прогностичних маркерів для різних морфогенетичних типів раку [24].

Зважаючи на нещодавні повідомлення про особливе значення у прогресуванні раку організації колагенвмісних сполучнотканинних фібрил, що оточують просторові структури злоякісно трансформованих клітин, зокрема зростання вирівняних волокон, нами проведено порівняльне морфологічне дослідження, яке стало другим фрагментом даної роботи і базується на гістологічному матеріалі пухлин хворих на РПЗ з 6-9 ступенем злоякісності за Глісоном з урахуванням кількісного співвідношення (у %) стану 3-х візуально доступних для морфологічного дослідження (TACS1-3) характеристик волокнистих структур: вигнуті, розтягнуті, вирівняні, згідно рекомендацій Provenzano P.P., 2006, які дають уявлення про розвиток пухлини і застосовані у багатьох фундаментальних та клінічних дослідженнях [25-27].

Такий вибір об'єкту дослідження зумовлений тим, що при зіставленні зазначеного морфологічного критерію із клініко-патологічними проявами пухлинного процесу у хворих на РМЗ більшістю дослідників вже чітко визначено пряму залежність між порівнюваними параметрами, а саме кількістю вирівняних колагенвмісних структур, та виживаністю пацієнток [21]. Крім того, показано, що модель TACS є більш інформативною і незалежною для ER-негативних підгруп і груп високого ризику хворих на інвазивний РМЗ [28]. Повідомляється про нещодавно проведене порівняльне дослідження у 2-х групах хворих на РМЗ (загалом у 200 пацієнтів): протокову карциному *in situ* та інвазивний РМЗ за допомогою диференційно-інтерференційної контрастної мікроскопії з урахуванням кута орієнтації, вирівнювання, щільності, ширини, довжини та прямолінійності колагенових волокон, яке дозволило з'ясувати, що щільність колагенвмісних волокон виявилась ви-

щою у стромі інвазивного РМЗ порівняно з протоковою карциною *in situ*. Крім того, колагенові волокна були тоншими, прямішими, більш дезорганізованими та менш вирівняними при інвазивному РМЗ. В обох групах спостерігалась сильна кореляція між характеристиками волокон та клініко-патологічними параметрами. У той же час, статистично значущий зв'язок між характеристиками волокон та результатами лікування хворих встановлений лише для групи хворих з інвазивною формою РМЗ [29].

Проте існує лише незначна кількість повідомлень, отриманих за допомогою багатифотонної мікроскопії, про існування такого зв'язку у хворих на РПЗ [30]. Проведені нами морфологічні дослідження показали, що у пухлинах хворих на РПЗ з різним ступенем злоякісності за Глісоном, у яких не було визначено розповсюдження пухлинного процесу у вигляді метастазів у кістки або лімфатичні вузли, колагенвмісна сполучна тканина навколо епітеліальних структур характеризувалась більшою кількістю вигнутих та розтягнутих сполучнотканинних фібрил і значно меншим відсотком вирівняних (Рис. 2).

Так, у пухлинах хворих зі ступенем злоякісності за Глісоном 6 балів і відсутністю метастатичної прогресії кількість вигнутих колагенових фібрил, оточуючих епітеліальні структури, у середньому становила $20 \pm 2,5\%$ і коливалась від 10 до 30%, розтягнутих $50 \pm 3,2\%$ (35-65%), вирівняних лише $30 \pm 3,3\%$ із коливаннями у межах 10-50%.

Деяко інша картина спостерігалась у пухлинах хворих на РПЗ без метастазів із вищим ступенем злоякісності за Глісоном. Виявилось, що при 7 балах за шкалою Глісона колагенвмісні фібрили навколо множинних тубулярних структур, залоз з трабекулярною архітектонікою, а також з цистаденопапілярною становили $15 \pm 2,6\%$ з коливаннями у новоутвореннях 5-25% при наявності вигнутої їх форми, $45 \pm 1,7\%$ (30-60%) - в разі розтягнутої, та $40 \pm 4,1\%$ (25-55%) при вирівняній формі (Рис. 3, а, б, в).

Різні за формою колагенвмісні фібрили у пухлинах хворих на РМЗ із ступенем злоякісності 8-9 балів і відсутністю метастазів розподілялись наступним чином: вигнуті визначались лише навколо окремих, невеликих ацинусів і у середньому становили $10 \pm 3,5\%$ (10-25%). В основному спостерігались розтягнуті фібрили від 30 до 50% із середнім значенням $35 \pm 4,2\%$ та вирівняні, кількість яких коливалась від 45 до 55% при середньому значенні $50 \pm 3,8\%$.

Слід зазначити, що ні в одного хворого із ступенем злоякісності 6 балів метастатичних уражень не спостерігалось. У той же час у 5 хворих із ступенем злоякісності РПЗ 7 балів діагностовано метастатичне ураження кісток із наступним співвідношенням колагенвмісних структур, оточуючих паренхіматозний компонент: $40 \pm 2,7\%$ (24-55%) мали розтягнуту форму, $55 \pm 2,8\%$ (32-68%) вирівняну, вигнуті фібрили були відсутні.

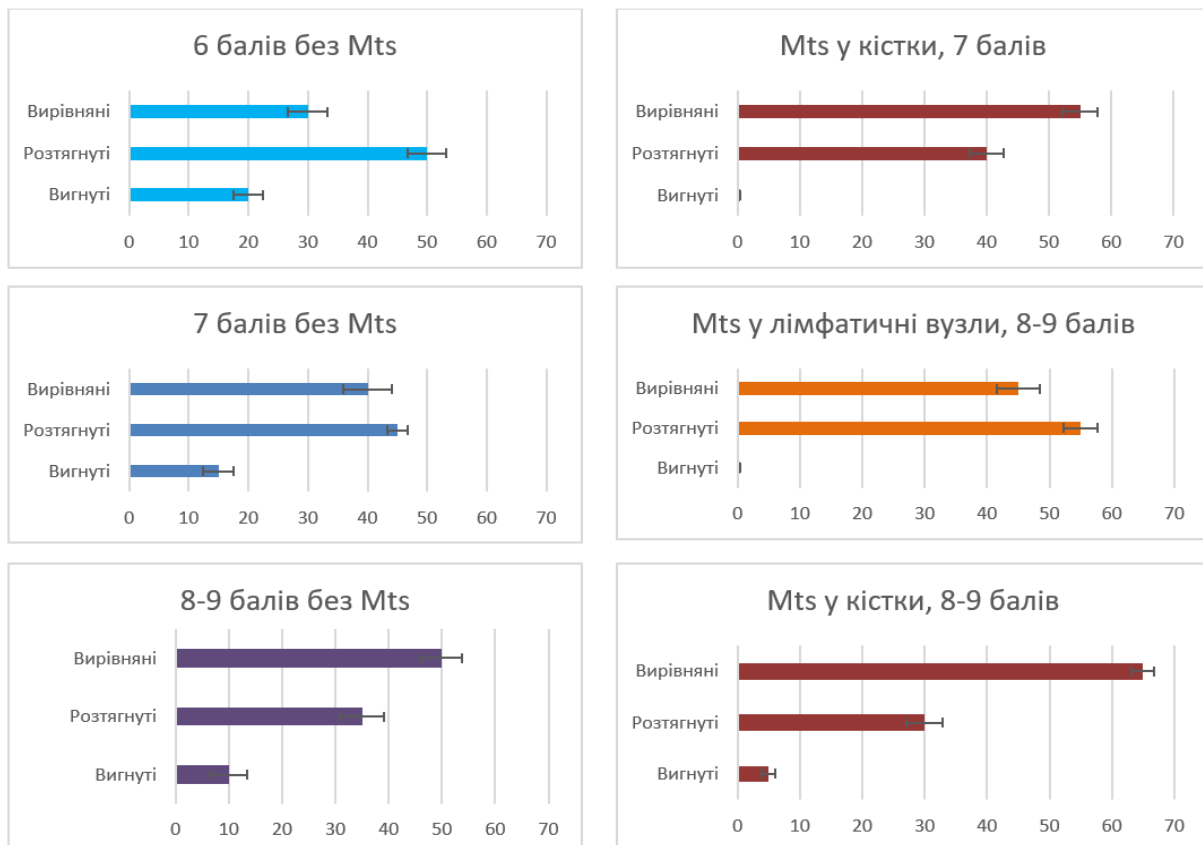


Рис. 2. Кількісне співвідношення колагеновмісних фібрил, що оточують епітеліальні структури паренхіматозного компоненту новоутворень різного ступеня злоякісності за Глісоном у хворих на РПЗ в залежності від метастатичного процесу.

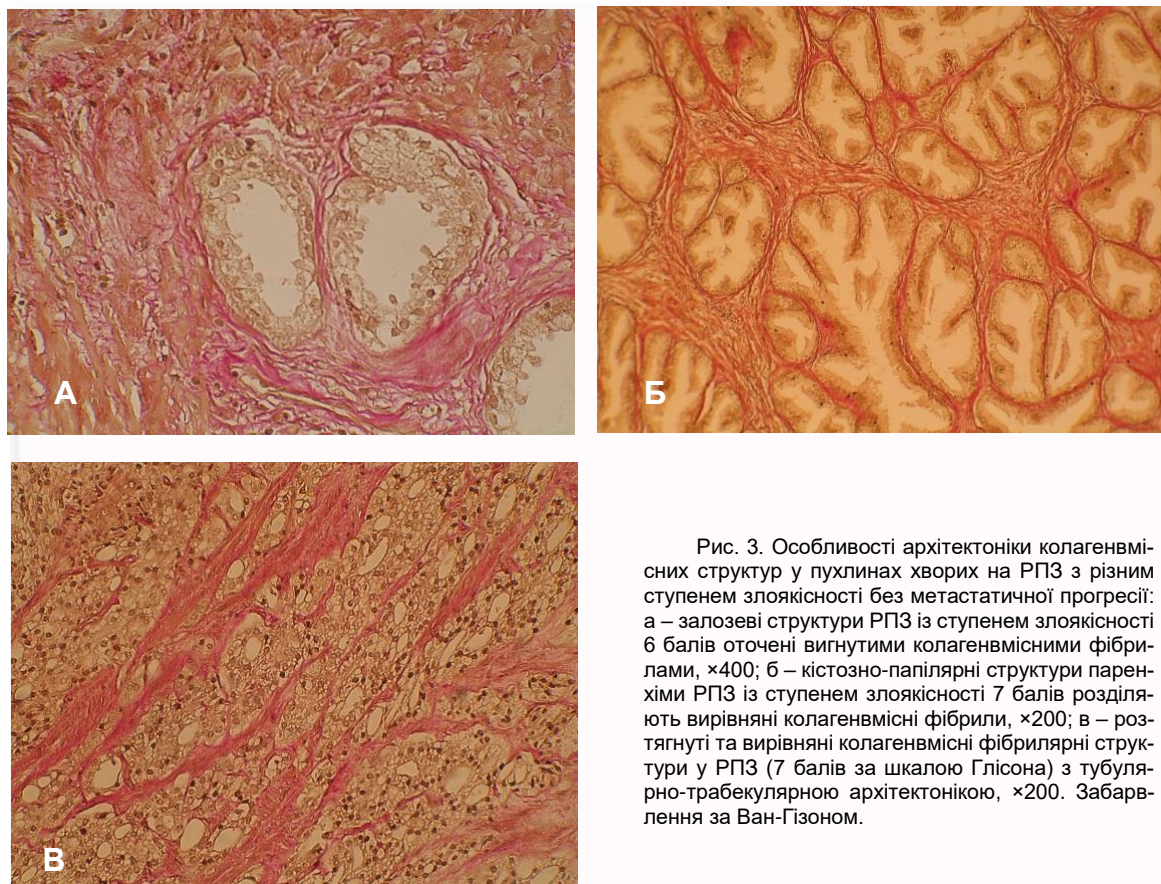


Рис. 3. Особливості архітекτονіки колагеновмісних структур у пухлинах хворих на РПЗ з різним ступенем злоякісності без метастатичної прогресії: а – залозеві структури РПЗ із ступенем злоякісності 6 балів оточені вигнутими колагеновмісними фібрилами, $\times 400$; б – кістозно-папілярні структури паренхіми РПЗ із ступенем злоякісності 7 балів розділяють вирівняні колагеновмісні фібрили, $\times 200$; в – розтягнуті та вирівняні колагеновмісні фібрилярні структури у РПЗ (7 балів за шкалою Глісона) з тубулярно-трабекулярною архітектонікою, $\times 200$. Забарвлення за Ван-Гізоном.

У пухлинах хворих із ступенем злоякісності 8-9 балів за Глісоном при морфологічному дослідженні були верифіковані метастази у лімфатичні вузли. При цьому співвідношення різних за формою колагенвмісних фібрил у первинних пухлинах навколо епітеліальних структур розподілялось наступним чином: вигнуті були відсутні, розтягнуті становили $55 \pm 2,7\%$ (50-60%), вирівняні – $45 \pm 3,5\%$ (40-50%).

Виявилось, що із зростанням ступеня злоякісності пухлин, зокрема до 8-9 балів за Глісоном, і наявністю метастатичного ураження у кісткову тканину, що було характерно для 13 хворих з II стадією пухлинного процесу, кількість вирівняних колагенвмісних фібрилярних структур значно зросла – до $65 \pm 1,8\%$ (50-80%), і вони розташовувались навколо ацинарних, кісточно-папілярних та крибріформних структур (Рис. 4).

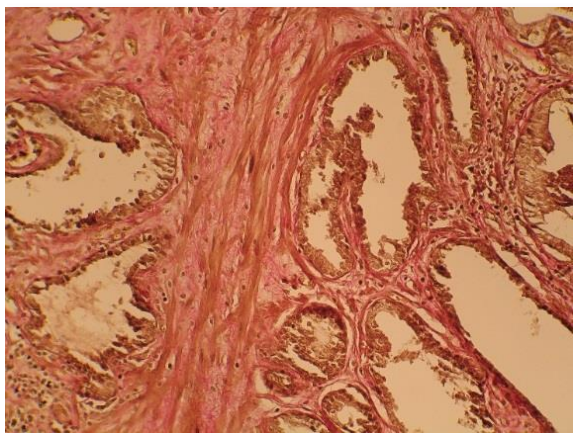


Рис. 4. Спостереження хворого з метастатичним ураженням кісток. Розтягнуті та вирівняні колагенвмісні волокна РПЗ із ступенем злоякісності 8-9 балів оточують криброзно-кістозні структури. Навколишня строма з помірно вираженою десмоплазією, $\times 400$. Забарвлення за Ван-Гізоном.

Розтягнуті волокна становили $30 \pm 2,9\%$ (20-40%), при цьому вигнутих було лише $5 \pm 1,1\%$ (2-10%). Найбільша кількість вирівняних фібрил спостерігалась при сумі балів за Глісоном 5+4, що підтверджує доцільність запропонованих Міжнародним товариством урологічних патологів рекомендацій щодо оцінки ступеня злоякісності РПЗ за прогностичними групами від 1 до 5 (grade groups), оскільки зазначене сполучення, за даними клініцистів, характеризується більш несприятливим прогнозом захворювання. На відміну від групи 4+5 балів, у попередньо згаданій групі спостерігаються такі епітеліальні структури як крибріформні з інтралюмінальними некрозами, що асоціюються із більшим ризиком інвазивно-метастатичного розповсюдження трансформованих клітин у кістки, тобто з більш несприятливим перебігом пухлинного процесу [31, 32].

При проведенному порівнянні цитоархітекtonіки колагенвмісних фібрил, що оточують епітеліальні структури у пухлинах хворих на РПЗ та

доброякісну гіперплазію, виявилось, що такі структурні елементи при доброякісному процесі тонковолокнисті, в основному мають звивисто-розтягнуту форму, без ознак десмоплазії, чим відрізняються за своєю архітектонікою від колагенвмісної складової РПЗ. Отже, результати зіставлень архітектоніки колагенвмісних сполучнотканинних фібрил, які оточують епітеліальні структури у різних новоутвореннях передміхурової залози, дають підстави вважати, що визначені морфологічні особливості та закономірності у пухлинах хворих на РПЗ можуть бути використані у якості прогностичних маркерів, оскільки вони асоціюються із ступенем злоякісності первинних осередків та наявністю метастазів, і є свідченням агресивного фенотипу цих новоутворень.

Останнім фрагментом дослідження стало світлооптичне порівняння загальної архітектоніки строми (прилеглої та оточуючої), як основа пухлин, у хворих на РМЗ та РПЗ без наявності метастазів, але з урахуванням її дольової участі по відношенню до паренхіми, а також при метастатичному розповсюдженні процесу. Зрештою, у обох групах новоутворень хворих без метастатичної прогресії, зазначено схожість цієї структури, особливо з проявами в стромі десмоплазії, яка в основному була значно або проміжно вираженою. Змінена таким чином сполучна тканина виявилась потужною, більш- або менш грубоволокнистою із доволі компактним розташуванням колагенових фібрил, зростанням їх ширини, тенденцією до вирівнювання та подовження. На противагу вище зазначеній морфологічній картині у пухлинах хворих обох локалізацій при наявності метастазів у лімфатичні вузли або кістки оточуюча строма набувала більш інтенсивних ознак десмоплазії: значне збільшення загальної площі колагенвмісних волокон, зростання компактизації їх розташування, збільшення ширини, вирівнювання та подовження, інколи визначалась дезорганізація (Рис. 5, а, б).

Підсумок

Таким чином, результати власних морфологічних досліджень щодо хворих київської популяції, а також дані літератури з використанням різних технічних засобів, у тому числі штучного інтелекту, які об'єктивізують свідчення важливої ролі сполучної тканини у пухлиногенезі, дають підстави вважати, що колагенвмісна строма первинних новоутворень, зокрема РМЗ та РПЗ, є невід'ємною важливою їх складовою, яка впливає на спрямованість розвитку пухлинного процесу і безпосередньо на метастатичну прогресію. Отже, враховуючи це, у патоморфологічному заключенні поряд з акцентом на критерії агресивності епітеліального компоненту зазначених пухлин необхідно підкреслювати особливості архітектоніки строми, що в цілому сприятиме адекватному рішенню клініциста щодо персоніфікованого прогнозу та подальшого призначення лікувальних заходів.

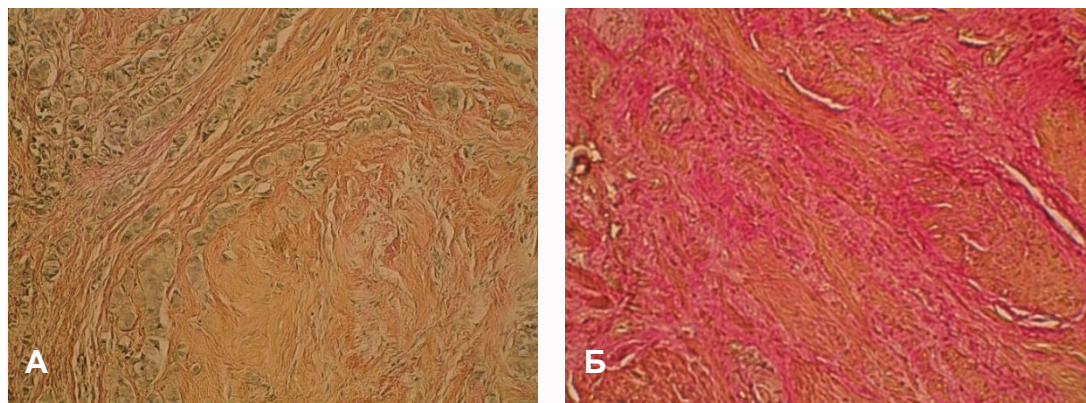


Рис. 5. Прояви десмоплазії у прилеглій до паренхіми колагеновмісної сполучної тканини у новоутвореннях хворих з досліджених груп: а – ділянка колагеновмісної сполучної тканини із значно вираженою десмоплазією у пухлині хворої на РМЗ з метастатичним ураженням у лімфатичні вузли, $\times 400$; б – різні прояви десмоплазії колагеновмісної стромы (значний та проміжний) у пухлині хворого на РПЗ (8-9 балів за Глісоном) з метастазами у кістки, $\times 400$. Забарвлення за Ван-Гізеном.

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 проведені в рамках науково-до-

слідних тем «Стрес-індуковані фактори пухлинного мікрооточення як драйвери ризику прогресії раку молочної залози» (номер державної реєстрації 0124U000078) і «Розробка технології ідентифікації стрес-індукованих факторів ініціації метастатичного ураження кісткової тканини» (номер державної реєстрації 0125U000655).

Літературні джерела References

1. Vickman RE, Faget DV, Beachy Ph, Beebe D, Bhowmick NA, Cukierman E, Deng W-M, Grantham JG, Hildesheim J, Kalluri R, Lau KS, Ernst Lengyel E. Deconstructing tumor heterogeneity: the stromal perspective. *Oncotarget*. 2020;11(40):3621–32. doi: 10.18632/oncotarget.27736.
2. Buruiană A, Gheban BA, Gheban-Roșca TA, Georgiu C, Crișan D and Crișan M. The Tumor Stroma of Squamous Cell Carcinoma: A Complex Environment That Fuels Cancer Progression. *Cancers*. 2024;16(9):1727. doi: 10.3390/cancers16091727.
3. Frankenstein Z, Basanta D, Franco O, Anderson ARA. Stromal reactivity differentially drives tumour cell evolution and prostate cancer progression. *Nature Ecology & Evolution*. 2020;4(6):870–84. doi: 10.1038/s41559-020-1157-y.
4. Poonja Sh, Forero Pinto A, Lloyd MC, Damaghi M, Rejniak KA. Editors: Wilson MR, Kaluzhny AE. Dynamics of Fibril Collagen Remodeling by Tumor Cells: A Model of Tumor-Associated Collagen Signatures. *Cells*. 2023;12(23):2688. doi: 10.3390/cells12232688.
5. Martino DD, Bravo-Cordero JJ. Collagens in cancer: structural regulators and guardians of cancer progression. *Cancer Res*. 2023;83(9):1386–92. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-2034.
6. Song K, Yu Zh, Zu X, Li G, Hu Zh and Xue Yu. Collagen Remodeling along Cancer Progression Providing a Novel Opportunity for Cancer Diagnosis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(18):10509. doi: 10.3390/ijms231810509.
7. Nguyen TH, Zhang J, Hipp J, Chhor G, Griffin M, Le N, Kartik D, Zhang Yi, Mirzadeh M, Varao J, Allay J, Sweeney M, Rivera V, Johnson B, Brosnan-Cashman J, Bronnimann M, Pokkalla H, Glass B, Beck AH, Lee J, Egger R. Quantification of collagen and associated features from H&E-stained whole slide pathology images across cancer types using a physics-based deep learning model. *bioRxiv*. 2025;03. doi: 10.1101/2025.03.17.643273.
8. Ouellette JN, Drifka CR, Pointer KB, Liu Yu. Navigating the Collagen Jungle: The Biomedical Potential of Fiber Organization in Cancer. *Bioengineering*. 2021;8(2):17. doi: bioengineering8020017.
9. Bourgot I, Bourgot I, Primac I, Primac I, Louis T, Noël A, Maquoi E. Reciprocal Interplay Between Fibrillar Collagens and Collagen-Binding Integrins: Implications in Cancer Progression and Metastasis. *Front. Oncol. Sec. Molecular and Cellular Oncology*. 2020;10. doi: 10.3389/fonc.2020.01488.
10. Yuan Zh, Li Yi, Zhang S, Wang Xu, Dou H, Yu X, Zhang Zh, Yang Sh & Xiao M. Extracellular matrix remodeling in tumor progression and immune escape: from mechanisms to treatments. *Molecular Cancer*. 2023;22: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-023-01744-8>.
11. Su H, Karin M. Collagen architecture and signaling orchestrate cancer development. *Trends in Cancer*. 2023;9(9):764–773. doi: 10.1016/j.trecan.2023.06.002.

12. Naleskina LA, Luk'yanova NY, Zadvorniy TV, Kunska LM, Chehun VF. [Peculiarities of the architectonics of collagen structures in tumors of breast cancer patients with different manifestations of remodeling of the stromal component]. *Oncology*. 2021;4(90):195-200. Ukrainian.
13. Almagro J, Messal HA, Elosegui-Artola A, van Rheenen J, Behrens A. Tissue architecture in tumor initiation and progression. *Trends in Cancer*. 2022;8(6):494-505. doi: 10.1016/j.trecan.2022.02.007.
14. Naleskina L, Lukianova N, Zadvorniy T, Kunska L, Mushii O, Chekhun V. Remodelling the architecture of collagen-containing connective tissue fibers of metastatic prostate cancer. *Cytology and Genetics* 2023;57(5):406–412. doi: 10.3103/S0095452723050031.
15. Bourgot I, Bourgot I, Primac I, Primac I, Louis T, Noël A, Maquoi E. Reciprocal Interplay Between Fibrillar Collagens and Collagen-Binding Integrins: Implications in Cancer Progression and Metastasis. *Front. Oncol. Sec. Molecular and Cellular Oncology*. 2020;10. doi: 10.3389/fonc.2020.01488.
16. Heydari S, Tajik F, Safaei S, Kamani F, Karami B, Dorafshan Sh, Madjd Z, Ghods R. The association between tumor-stromal collagen features and the clinical outcomes of patients with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res*. 2025;27(1):69. doi: 10.1186/s13058-025-02017-6.
17. Baruah A, Bhuyan G, & Saikia P. Histopathological categorization of desmoplastic reaction in gallbladder carcinoma: its relation to cancer invasiveness and prognostic utility. *Egyptian Liver Journal*. 2023;13. <https://eglj.springeropen.com/articles/10.1186/s43066-023-00253-z>.
18. Imanbayev NM, Iztleuov YeM, Kamyshanskiy YeK, Zhumasheva AiV. Diagnostic and prognostic significance of keloid-like collagen remodeling patterns in the extracellular matrix of colorectal cancer. *Pathol. Oncol. Res*. 2024;30. doi: 10.3389/pore.2024.1611789.
19. Maneshi P, Mason J, Dongre M, Öhlund D. Targeting Tumor-Stromal Interactions in Pancreatic Cancer: Impact of Collagens and Mechanical Traits. *Front. Cell Dev. Biol. Sec. Molecular and Cellular Pathology*. 2021;9. doi: 10.3389/fcell.2021.787485.
20. Egnell L, Vidić I, Jerome NP, Bofin AM, Bathen TF, Goa PE. Stromal Collagen Content in Breast Tumors Correlates With In Vivo Diffusion-Weighted Imaging: A Comparison of Multi b-Value DWI With Histologic Specimen From Benign and Malignant Breast Lesions. 2019. doi: 10.1002/jmri.27018.
21. Morkunas M, Zilenaite D, Laurinaviciene A, Treigys P & Laurinavicius A. Tumor collagen framework from bright-field histology images predicts overall survival of breast carcinoma patients. *Scientific Reports*. 2021;11. <https://www.nature.com/articles/s41598-021-94862-6>.
22. Nissen NI, Karsdal M, Willumsen N. Collagens and Cancer associated fibroblasts in the reactive stroma and its relation to Cancer biology. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):115. doi: 10.1186/s13046-019-1110-6.
23. Atallaha NM, Wahab N, Tossa MS, Minhasc F, Rajpoot MN, Emad Rakha E. Deciphering the Morphology of Tumor-Stromal Features in Invasive Breast Cancer Using Artificial Intelligence. *Modern Pathology*. 2023;36:10100254. [https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952\(23\)00159-X/fulltext](https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952(23)00159-X/fulltext).
24. Xi G, Guo W, Kang D, Ma J, Fu F, Qiu L, Zheng L, He J, Fang N, Chen J, Li J, Zhuo Sh, Liao X, Tu H, Li L, Zhang Q, Wang Ch, Boppart SA, Chen J. Large-scale tumor-associated collagen signatures identify high-risk breast cancer patients. *Theranostics*. 2021;11(7):3229–43. doi: 10.7150/thno.55921.
25. Provenzano PP, Eliceiri KW, Campbell JM, Inman DR, White JG, Keely PJ. Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. *BMC Med*. 2006;4(1):38. doi: 10.1186/1741-7015-4-38.
26. Liu Yu, Xu Sh, Kang D, Huang X, Xu Sh, Li L, Zheng L, Qiu L, Zhan Z, Han X, Chen J. Guest Editors: Ding Z, Liu Z. Quantitative analysis of collagen morphology in breast cancer from millimeter scale using multiphoton microscopy. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. 2023;16(4):2243003. doi: 10.1142/S1793545822430039.
27. Fan Yi, Chiu A, Zhao F, George JT. Understanding the interplay between extracellular matrix topology and tumor-immune interactions: Challenges and opportunities. *Oncotarget*. 2024;15:768-81. doi: 10.18632/oncotarget.28666.
28. Xi G, Qiu L, Xu Sh, Guo W, Fu F, Kang D, Zheng L, He Ji, Zhang Q, Li L, Wang Ch, Chen J. Computer-assisted quantification of tumor-associated collagen signatures to improve the prognosis prediction of breast cancer. *BMC Med*. 2021;19:273. doi: 10.1186/s12916-021-02146-7.
29. Ghannam SF, Rutland CS, Allegrucci C, Mather ML, Alsaleem M, Bateman-Price TD, Patke R, Ball G, Mongan NP, Rakha E. Geometric characteristics of stromal collagen fibres in breast cancer using differential interference contrast microscopy. *Journal of Microscopy*. 2025;297(2):135-52. doi: 10.1111/jmi.13361.
30. Pavlova IP, Nair SS, Lundon D, Sobotka S, Roshandel R, Treacy P-J, Ratnani P, Brody R, Epstein JI, Ayala GE, Kyprianou N, Tewari AK. Multiphoton Microscopy for Identifying Collagen Signatures Associated with Biochemical Recurrence in Prostate Cancer Patients. *J Pers Med*. 2021;11(11):1061. doi: 10.3390/jpm11111061.
31. Shah RB. Current perspectives on the Gleason grading of prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(11):1810-6. doi: 10.5858/133.11.1810.
32. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of

Налескіна Л.А., Лук'янова Н.Ю., Задворний Т.В., Кунська Л.М., Чехун В.Ф. Колагенвмісний сполучнотканинний компонент раку молочної та передміхурової залоз як ключовий детермінант ризику метастатичної прогресії.

РЕФЕРАТ. Вступ. Багатьма дослідженнями останніх десятиліть підтверджується думка, що у пухлинногенезі поряд з паренхіматозним компонентом новоутворення важливу роль у спрямованості розвитку перебігу захворювання відіграє волокниста колагенвмісна строма. **Мета.** Визначити морфологічні ознаки, які є свідченням значущості поряд із паренхіматозною складовою стромального, зокрема колагенвмісного компоненту, у формуванні злоякісного фенотипу та метастатичного потенціалу найбільш поширених гормонозалежних новоутворень – інвазивного раку молочної (РМЗ) та передміхурової залоз (РПЗ), шляхом зіставлення їх із клініко-патологічними характеристиками хворих. **Методи.** Досліджено гістологічний матеріал осіб київської популяції – первинні пухлини 120 жінок, хворих на інвазивний протоковий РМЗ I-II стадії із помірним диференціюванням (G2), та 69 чоловіків із РПЗ зі ступенем злоякісності за шкалою Глісона 6-9 балів без метастатичної прогресії та з наявністю метастазів у лімфатичні вузли і кістки. Для верифікації колагенвмісних структур та підрахунку кількісного співвідношення різних за формою колагенвмісних фібрил навколо епітеліальних структур у паренхімі проведено забарвлення гістологічних препаратів за Ван-Гізоном. **Результати.** Зіставлення особливостей колагенвмісних волокнистих структур у первинних осередках хворих на РМЗ та РПЗ з урахуванням долі паренхіматозного та стромального компоненту, ступеня прояву десмоплазії у сполучній тканині (прилеглої та оточуючої), а також співвідношення різних за формою колагенвмісних фібрил навколо паренхіматозних структур з клініко-патологічними характеристиками пацієнтів досліджених груп дають підстави стверджувати, що у сукупності визначені відмінності та закономірності, зокрема: зміна співвідношення колагенвмісних фібрил навколо епітеліальних структур у бік вирівняних, а також збільшення загальної маси колагенвмісних структур прилеглої та оточуючої строми пухлини, зростання ширини та потовщення фібрил, більш компактне розташування та вирівнювання їх на фоні різного ступеня десмоплазії, дозволяють рекомендувати патоморфологам акцентувати увагу на цих змінах у патоморфологічному заключенні як показників ризику метастатичної прогресії для визначення клініцистами аргументованого персоналізованого прогнозу захворювання та призначення лікувальних засобів.

Ключові слова: інвазивний протоковий рак молочної залози, рак передміхурової залози, паренхіматозний, стромальний компонент новоутворення, ступінь злоякісності, колагенвмісні фібрилярні структури.

М.В. Скалецький ¹
З.З. Масна ²
Г.Р. Лопушанська ¹

¹ КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

² ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
Львів, Україна

Надійшла: 05.05.2025

Прийнята: 15.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.47-53>

УДК 616.441-006.5-036

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ГІГАНТСЬКОГО БАГАТОВУЗЛОВОГО ЗОБУ

Skaletskyi M.V. , Masna Z.Z. , Lopushanska H.R.  Giant multinodular goiter: clinical case. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. Giant multinodular goiter (GMNG) is a serious clinical problem due to the risk of airway compression, marked cosmetic defect, and possible extension into the thoracic cavity. **Aim.** To analyze a clinical case of a patient with a giant multinodular goiter. **Case description.** Patient X, 75 years old, presented with marked neck deformity and mild dyspnea. She considered herself ill for 7 years after noting anterior neck contour changes due to a prominent mass. She had not sought medical attention. During the last four months the mass enlarged significantly. **Results and conclusion.** The patient had concomitant hypertension. Laboratory values were within reference ranges. Thyroid hormone levels were normal. The thyroid gland was enlarged to grade II, mainly due to the right lobe, where a mobile elastic nodule measuring 150 mm was palpated. Ultrasound findings: The thyroid gland was in a typical location. The left lobe contained multiple small colloid nodules; the right lobe, extending to the isthmus and leftward, was occupied by a heterogeneous nodule measuring 200 × 150 mm. No enlarged or pathologically altered lymph nodes were detected. CT findings: Along the right side of the neck a massive lesion with smooth, well-defined margins and heterogeneous density displaced and compressed the trachea. The upper pole reached the mandibular angle, and the lower pole reached the right clavicle. A connection with the right thyroid lobe was visualised. Diagnosis: Giant multinodular goiter. An elective fine-needle aspiration evacuated about 1 500 mL of content (lysed blood) from the nodule, followed by thyroidectomy. Histopathology: Nodular colloid goiter. This clinical case corresponds to data in the medical literature regarding the predominance of GMNG in elderly women and the high informative value of imaging modalities in this pathology. Giant multinodular goiter is a complex clinical challenge requiring early recognition, accurate imaging, and skilled surgical management to prevent life-threatening complications. Total thyroidectomy performed in accordance with current AAES guidelines and adapted to distorted anatomy provides low recurrence rates and acceptable morbidity. Future studies should focus on improving access to modern imaging and surgical resources in underserved regions and on long-term functional outcomes, including quality of life and thyroid-hormone-related consequences.

Key words: thyroid gland; giant goiter; multinodular goiter; ultrasonography; computed tomography; total thyroidectomy; individualized approach.

Skaletskyi MV, Masna ZZ, Lopushanska HR. [Giant multinodular goiter: clinical case]. Morphologia. 2025;19(2):47-53. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.47-53>

 Skaletskyi M.V. 0009-0008-8092-214X

 Masna Z.Z..0000-0003-2057-7061.

 Lopushanska H.R. 0009-0000-6754-1125

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Сьогодні багатовузловий зоб (БВЗ) належить до найпоширеніших захворювань щитоподібної залози, особливо в йододефіцитних регіонах. Як клінічний досвід, так і численні літературні дані свідчать, що у переважній більшості випадків БВЗ розвивається повільно без виражених суттєвих клінічних проявів. Проте іноді відбувається різке

суттєве збільшення залози, що призводить до розвитку так званого гігантського зоба. Такий зоб може стати причиною компресійної симптоматики та джерелом вираженого косметичного і фізичного дискомфорту. На даний час не існує єдиної загальноприйнятої межі для визначення «гігантського» зоба, проте зазвичай такий діагноз ста-

влять пацієнтам, щитоподібна залоза у яких поширюється у ділянку грудної порожнини та має масу вагою 500 г [1–3]. Вивчення причин виникнення гігантського зоба та вибір оптимальної тактики його лікування має вирішальне значення для покращення клінічних результатів у пацієнтів з даним діагнозом.

Аналіз джерел наукової медичної літератури засвідчує багатофакторність етіології гігантського багато вузлового зоба (ГБВЗ). Основним глобальним чинником залишається дефіцит йоду особливо в сільських та гірських регіонах [1,2]. Вплив навколишнього середовища, наприклад, аліментарні зобогенні речовини, тютюновий дим та попереднє опромінення ший, суттєво посилюють ймовірність збільшення щитоподібної залози [1]. Генетичні чинники, включаючи активуючі мутації в генах сімейства TSHR і RAS, призводять до вузлової гіперплазії в окремих випадках [3]. З БВЗ може співіснувати аутоімунний тиреоїдит, оскільки, як підкреслюють різні автори, у деяких пацієнтів збільшенню щитоподібної залози сприяють тиреоїдит Хашимото і хвороба Грейвса [4,5].

Епідеміологічні дані вказують також на те, що жінки страждають на дану патологію непропорційно частіше (в 4–6 разів), ніж чоловіки, часто БВЗ і ГБВЗ у жінок виявляються в більш пізньому віці, причому проживання у сільській місцевості та низький соціально-економічний статус корелюють з більшим розміром зоба на момент встановлення діагнозу [1]. Серед основних симптомів більшість авторів вказують на компресію, як причину розвитку дисфагії, задишки, ортопноє, хрипоті і, у важких випадках, синдрому верхньої порожнистої вени [6,7]. Другу групу основних симптомів складають функціональні розлади, найчастіше – еутиреоз; у 10–20% пацієнтів – токсичний БВЗ з явним гіпертиреозом [8]. Медична література містить також рідкісні повідомлення про випадковий безсимптомний, так званий «мовчазний» ГБВЗ, що перевищує 20 см, без компресійних симптомів [7].

Сьогодні першочерговим методом для характеристики вузлів щитоподібної залози та оцінки їхнього об'єму залишається ультрасонографія; комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) мають вирішальне значення для оцінки ретростернального поширення, відхилення трахеї та компресії – інформації, необхідної для планування хірургічного лікування [9,10]. Тонкоігольова аспіраційна цитологія (ТАБ) зберігає високу чутливість для виключення злоякісності, але може дати неінформативні зразки в глибоко розташованих або кістозних вузлах, тому при первинній оцінці вузла щитоподібної залози перевагу перед пункційною біопсією віддають променевим методам діагностики [11].

Компресійні симптоми, підозра на злоякісну пухлину та гіпертиреоз, рефрактерний до медикаментозної терапії є абсолютними показаннями до хірургічного втручання [11].

При проведенні оперативного втручання зазвичай обирають шийно-комірцевий доступ як стандартний підхід для шийно-медіастинального зоба з обмеженим субстернальним поширенням [9]. При задньомедіастинальних або глибоких ретростернальних локалізаціях застосовують комбінований шийно-торакаоскопічний доступ, що зменшує потребу в стернотомії [9], а при двобічному ураженні для мінімізації рецидиву, згідно з рекомендаціями AAES проводять тотальну тиреоїдектомію [11].

Основними інтраопераційними викликами, на думку різних дослідників є рясна васкуляризація ГБВЗ, що підвищує ризик кровотечі. [12]; зміщення поворотних гортанних нервів (ПГН) і парашитоподібних залоз, що потребує ретельної ідентифікації та збереження для запобігання паралічу голосових зв'язок і гіпокальціємії [13,14], а також тривала компресія трахеї, що може призвести до трахеомалії та потребуватиме поетапної екстубації або тимчасової трахеостомії [9].

Knobel M. [2] зазначає, що у пацієнтів, які не підлягають хірургічному лікуванню, або при невеликих залишкових вузлах можна розглянути гормоно-супресивну терапію і лікування радіоактивним йодом, хоча ефективність такого лікування при великих розмірах зоба обмежена [2].

Kikuhe та ін. [15] продемонстрували успішні резекції ГБВЗ з використанням модифікованих протоколів – обмежена візуалізація, критичні кроки з пріоритетом гемостазу та пильний клінічний моніторинг – що підкреслює можливість безпечного хірургічного втручання в умовах обмежених ресурсів.

Результати великих ретроспективних досліджень, що охоплюють значні часові проміжки, засвідчують, що серед післяопераційних ускладнень у пацієнтів з ГБВЗ, найчастішими є: транзиторна гіпокальціємія (15%), постійна гіпокальціємія (1,6%), транзиторний параліч поворотного гортанного нерва (3.2%), постійний параліч поворотного гортанного нерва (0.8%), рецидивування (< 3%) після тотальної тиреоїдектомії [6].

Saleem A, et al.[5] вказують, що летальність залишається рідкісною (< 1%) і, зазвичай, вона пов'язана з масивною кровотечею або гострим порушенням прохідності дихальних шляхів у періопераційному періоді.

Для запобігання розвитку ускладнень та оптимального відновлення пацієнта пріоритетним в післяопераційному догляді :

- спостереження за дихальними шляхами: безперервна пульсоксиметрія; при наявності показів – поетапна екстубації або тимчасова трахеостомія для передопераційної компресії трахеї [9].
- моніторинг рівня кальцію: серійний контроль рівня кальцію в сироватці крові та паратгормону протягом 6–24 годин після операції; [6,11].
- контроль функцій поворотного гортанного нерва: ларингоскопічне обстеження для ви-

явлення будь-яких змін голосу; скерування до фоніатра, якщо параліч зберігається.

- виявлення гематом: часті огляди рани впродовж перших 24 годин; повторні огляди при появі гематоми шиї, що збільшується.

- заміщення гормонів щитоподібної залози: введення левотироксину у дозуванні на основі маси тіла; титрування для підтримання ТТГ у межах цільового діапазону.

- візуалізаційне спостереження: УЗД або КТ при підозрі на залишкову медіастинальну тканину або неповну резекцію.

Мета дослідження: вивчення клінічного випадку пацієнтки з гігантським багато вузловим зобом.

Розглянуто клінічний випадок

Пацієнтка Х: 75 років звернулася з приводу скарг на значну зміну конфігурації шиї, дещо утруднене дихання.

Згідно з даними анамнезу вважає себе хворою упродовж 7 років, відколи відмітила зміну

конфігурації передньої поверхні шиї за рахунок рельєфного утвору. До лікаря не зверталась. Упродовж останніх чотирьох місяців утвір значно збільшився в розмірах. При амбулаторному обстеженні діагностовано вузловий зоб. Госпіталізована у хірургічне відділення для дообстеження та хірургічного лікування.

Результати та їх обговорення

Пацієнтка має супутні захворювання - гіпертонічну хворобу II стадії, ступінь 1, кардіоваскулярний ризик 4 (дуже високий). Серцева недостатність II а стадії зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, фракція викиду 60%, III функціональний клас за NYHA. Операційних втручань не переносила.

Лабораторні показники в межах норми.

Рівень гормонів щитоподібної залози – в межах норми.

Щитоподібна залоза побільшена до II ст за рахунок правої частки, в якій пальпується еластичний, рухомий вузол розміром 150 мм (рис. 1).

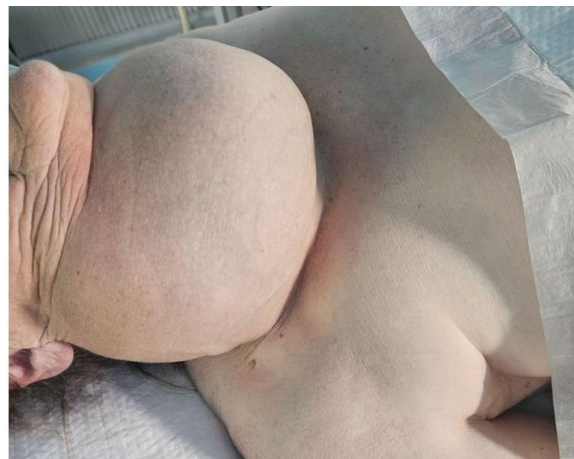
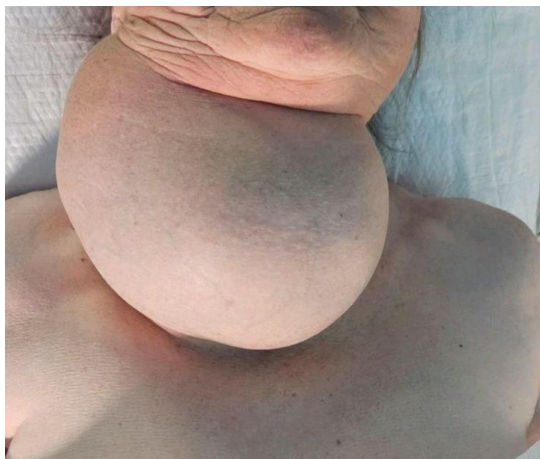


Рис. 1. Змінений рельєф передньої поверхні шиї за рахунок об'ємного збільшення щитоподібної залози.

За даними електрокардіографії ритм синусовий, частота перцевих скорочень – 76 уд. за хв. Даних за ішемію та гіпертрофію структур серця немає. При ультразвуковому обстеженні пацієнтки встановлено, що щитоподібна залоза розміщена: типово, ліва її частка містить дрібні колоїдні вузли, праву частку, з переходом на перешийок та наліво, вивернуто гетерогенний вузол розміром 200x150 мм. Побільшених, патологічно змінених лімфатичних вузлів по передній поверхні шиї не виявлено.

Консультація ЛОР: голосова щілина дещо зміщена ліворуч. Голосові зв'язки сірого кольору, при фонації зникаються.

Консультація кардіолога: Гіпертонічна хвороба II стадії, ступінь 1, кардіоваскулярний ризик 4 (дуже високий). Серцева недостатність II а стадії зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, фракція викиду 60%, III Функціональний клас за NYHA.

За даними комп'ютерного томографічного

обстеження по правій поверхні шиї прослідковується масивне патологічне формування з чіткими та рівними контурами, гетерогенної щільності за рахунок кістозного та солідних компонентів. Це формування зміщує та компресує трахею. Верхній полюс розміщується на рівні кута нижньої щелепи, а нижній – на рівні правої ключиці. Візуалізується зв'язок утвору з правою долею щитоподібної залози (рис. 2).

На підставі даних анамнезу, результатів об'єктивного обстеження, даних ультразвукового та комп'ютерного томографічного дослідження, пацієнтці поставлено діагноз: гігантський багато вузловий зоб. Операцію тиреоїдектомії проведено в плановому порядку, поетапно.

На першому етапі оперативного втручання після введення пацієнтки в наркоз та обробки операційного поля було проведено тонкогловку пункцію вузла та евакуйовано біля 1500мл брудно коричневого вмісту без запаху (лізована кров) (рис. 3-5).

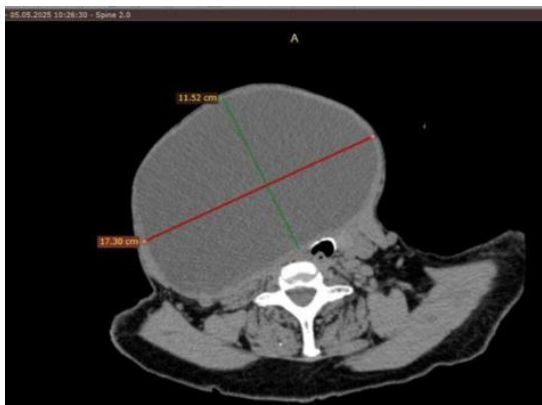


Рис. 2. КТ-візуалізація об'ємного утвору правій частки щитоподібної залози.



Рис. 3. Проведення тонкоіголкової пункції вузла.



Рис. 4. Вміст вузла (результат тонкоіголкової пункції).



Рис. 5. Зміна конфігурації шиї за рахунок зменшення об'єму щитоподібної залози після проведення тонкогорткової пунції.

Упродовж другого етапу операції проведено коміроподібний розріз шкіри та підшкірної клітковини по передній поверхні шиї. Фасцію розділено по серединній лінії. Оголено щитоподібну залозу, побільшену до II ст. за рахунок гігантського вузла правої частки, який переходить на перешийок. Розмір вузла близько 200мм. В лівій частці еластичні вузли розміром 5-10 мм. Мобілізовано та видалено пірамідальний відросток. Мобілізовано верхній та нижній полюси лівої частки та видалено її повністю. Мобілізовано верхній та нижній полюси правої частки та видалено її повністю (рис. 6, 7).

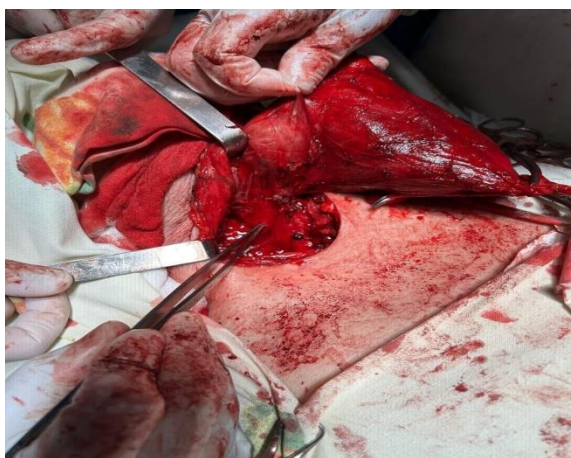


Рис. 6. Мобілізована права частка щитоподібної залози.



Рис. 7. Препарат видаленої щитоподібної залози. Для відновлення об'єму препарат заповнено фізіологічним розчином.

Проведено гемостаз. Луже залози осушено, дреновано двома гумовими смужками. Рану ушито пошарово, накладено асептичну пов'язку.

Видалену залозу скеровано для патогістологічного дослідження та отримано заключення: вузловий колоїдний зоб

Післяопераційний період без ускладнень. Через 4 доби після оперативного втручання пацієнтку в задовільному стані виписано на амбулаторне лікування за місцем проживання.

Рекомендовано:

1.Еутирокс (L-тироксин) 50мкг зранку натще упродовж тижня, в подальшому 100мкг.

2.Обмеження фізичних навантажень упродовж місяця.

3.Уникати прямого сонячного опромінення і перегрівання організму.

4.Контроль ТТГ, вільний Т3, вільний Т4 через 2 місяці.

5.Спостереження в хірурга, ендокринолога.

Даний клінічний випадок співпадає з даними наукової медичної літератури як щодо більш частого зустрічання ГБВЗ у жінок старшої вікової групи, так і щодо високого рівня інформативності променевих методів обстеження пацієнтів з даною патологією [1, 9, 10, 11]. Характерними та повністю співставними з літературними даними [6-8] є також скарги пацієнтки на зміну рельєфу шиї, який візуалізується вже упродовж 7 років та виникнення компресійної симптоматики, що проявлялась утрудненням дихання лише упродовж останніх 4 місяців перед зверненням до лікаря. Саме такий клінічний перебіг підтверджує, що вчасне звернення за медичною допомогою при перших проявах хвороби, що проявляються лише візуально без функціональних порушень, дозволили б запобігти їх розвитку та, можливо, уникнути хірургічного втручання.

Підсумок

Гігантський багатовузловий зоб (ГБВЗ) є складним клінічним викликом, який потребує

раннього розпізнавання, точної візуалізації та кваліфікованого хірургічного лікування для запобігання ускладнень, що загрожують життю пацієнта. Тотальна тиреоїдектомія, виконана відповідно до чинних рекомендацій AAES та з урахуванням анатомічних викривлень, забезпечує низький рівень рецидивів і прийнятну захворюваність. Майбутні дослідження повинні бути спрямовані на покращення доступу до сучасних візуалізаційних та хірургічних ресурсів у недостатньо забезпечених регіонах, а також на довгострокові функціональні результати, включаючи якість життя та наслідки, пов'язані з гормонами щитоподібної залози.

Перспективи подальших досліджень

Дані, отримані на підставі аналізу клінічних випадків, результатів ретроспективних досліджень та опрацьованих літературних джерел до-

звolyають акцентувати увагу на необхідності персоналізованого вибору лікувальної тактики, зокрема в умовах обмежених ресурсів. Аналіз сучасних хірургічних підходів сприятиме підвищенню ефективності та безпеки втручання при складних формах зоба, вибору актуальних хірургічних рекомендацій.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Морфологія особливостей органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операцій та ожиріння» (номер державної реєстрації 0120U002129).

Літературні джерела References

1. Phitayakorn R, Super DM, McHenry CR. An investigation of epidemiologic factors associated with large nodular goiter. *J Surg Res.* 2006;133(1):16–21. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.02.044>
2. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(4):357–73. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0391-7>
3. Yildirim Simsir I, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of factors contributing to nodular goiter and thyroid carcinoma. *Med Princ Pract.* 2020;29(1):1–5. <https://doi.org/10.1159/000503575>
4. Tao T, Gang Y, Ji S, Xiao-Li C, Wei-Nan L, Qiang L, et al. Giant cervical goiter in Hashimoto's thyroiditis: A case report. *J Int Med Res.* 2022;50(5):3000605221096379. <https://doi.org/10.1177/03000605221096379>
5. Saleem A, Albloushi F, Jamal A, Alajmi F, Alenezi A, Shdifat O, et al. Giant multinodular goiter with Graves' disease associated with retrosternal extension: A case report of thyroid-related emergency. *Int J Surg Open.* 2024;62:1091. <http://dx.doi.org/10.1097/I09.0000000000000071>
6. Chen Q, Su A, Zou X, Liu F, Gong R, Zhu J, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of massive multinodular goiter: A retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:850235. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.850235>
7. Nada A, Mohamed Ahmed A, Vilallonga R, Armengol M, Moustafa I. A giant euthyroid endemic multinodular goiter with no obstructive or compressive symptoms. *Case Rep Med.* 2011;2011:620480. <https://doi.org/10.1155/2011/620480>
8. Abdullah AS, Bahjat AS, Mohammed AA. Huge toxic goiter extending to the posterior mediastinum; Case report with literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2019;62:69–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.08.016>
9. Morimoto J, Yamanaka T, Yusa J, Ochi T, Kaiho T, Ohashi K, et al. Successful excision of a giant cervical mediastinal goiter by cervical collar incision and a thoracoscopic approach: A case report. *Gen Thorac Cardiovasc Surg Cases.* 2023;2(1):15–9. <https://doi.org/10.1186/s44215-023-00058-x>
10. Magistrelli P, D'Ambra L, Bonfante P, Franccone E, Leoncini R, Cappagli M, et al. Treatment of cervico-mediastinal goiters. *World J Surg Proced.* 2013;3(3):37–40. <http://dx.doi.org/10.5412/wjssp.v3.i3.37>
11. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg.* 2020;271(3):e21–93. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003580>
12. Nishiura K, Nakazato K, Yokokawa T, Suzuki Y, Kurosawa Y, Wada K, et al. A case of giant goiter associated with airway stenosis caused by long-term intravenous epoprostenol therapy for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Clin Med.* 2023;12(19):6359. <https://doi.org/10.3390/jcm12196359>
13. Abbas A, Sakkary M, Naser A. Challenges for huge goiter surgery. *Egypt J Surg.* 2019;38(2):112–6. https://doi.org/10.4103/ejs.ejs_212_18
14. Renganathan RS, Ibrahim MM, Selvendrakumar VGS. A giant goiter challenge. *World J Surg Surg Res.* 2022;14(2). <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10002-1434>
15. Kikuhe N, Akomu M, Safari S, Sosthene TV, Namwagala J. Management of a giant euthyroid goiter in limited resources settings: Case report. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020;6(3):574–7. <https://doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20200638>

Скалецький М.В., Масна З.З., Лопушанська Г.Р. Клінічний випадок гігантського багатовузлового зобу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Гігантський багатовузловий зоб (ГБВЗ) становить серйозну клінічну проблему через ризик компресії дихальних шляхів, виражений косметичний дефект та можливість поширення в порожнину грудної клітки. **Мета** дослідження: вивчення клінічного випадку пацієнтки з гігантським багатовузовим зобом. **Розглянуто клінічний випадок:** Пацієнтка Х: 75 років звернулася з приводу скарг на значну зміну конфігурації шиї, дещо утруднене дихання. Вважає себе хворою упродовж 7 років, відколи відмітила зміну конфігурації передньої поверхні шиї за рахунок рельєфного утвору. До лікаря не зверталась. Упродовж останніх чотирьох місяців утвір значно збільшився в розмірах. **Результати та підсумок.** Пацієнтка має супутнє захворювання - гіпертонічну хворобу. Лабораторні показники в межах норми. Рівень гормонів щитоподібної залози – в межах норми. Щитоподібна залоза побільшена до II ст за рахунок правої частки, в якій пальпується еластичний, рухомий вузол розміром 150 мм. Дані УЗД: щитоподібна залоза розміщена типово, ліва частка містить дрібні колоїдні вузли, праву частку, з переходом на перешийок та наліво, вивопнює гетерогенний вузол розміром 200x150 мм. Побільшених, патологічно змінених лімфатичних вузлів не виявлено. Дані КТ: по правій поверхні шиї - масивне патологічне формування з чіткими та рівними контурами, гетерогенної щільності, яке зміщує та компресує трахею. Верхній полюс розміщується на рівні кута нижньої щелепи, а нижній – на рівні правої ключиці. Візуалізується зв'язок утвору з правою часткою щитоподібної залози. Діагноз: гігантський багатовузловий зоб. В плановому порядку шляхом тонкоголкової пункції вузла евакуйовано біля 1500мл вмісту (лізована кров), після чого проведено операцію тиреоїдектомії. Видалену залозу скеровано для патогістологічного дослідження та отримано заключення: вузловий колоїдний зоб. Даний клінічний випадок співпадає з даними наукової медичної літератури як щодо більш частого зустрічання ГБВЗ у жінок старшої вікової групи, так і щодо високого рівня інформативності променевих методів обстеження пацієнтів з даною патологією. Гігантський багатовузловий зоб (ГБВЗ) є складним клінічним викликом, який потребує раннього розпізнавання, точної візуалізації та кваліфікованого хірургічного лікування для запобігання ускладнень, що загрожують життю пацієнта. Тотальна тиреоїдектомія, виконана відповідно до чинних рекомендацій AAES та з урахуванням анатомічних викривлень, забезпечує низький рівень рецидивів і прийнятну захворюваність. Майбутні дослідження повинні бути спрямовані на покращення доступу до сучасних візуалізаційних та хірургічних ресурсів у недостатньо забезпечених регіонах, а також на довгострокові функціональні результати, включаючи якість життя та наслідки, пов'язані з гормонами щитоподібної залози.

Ключові слова: щитоподібна залоза, гігантський зоб, багатовузловий зоб, ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, тотальна тиреоїдектомія, індивідуалізований підхід.

В.Б. Фік
Р.П. Криницький
О.В.Дудок

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
Львів, Україна

Надійшла: 28.04.2025

Прийнята: 12.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.54-58>

УДК 611.314.17-018.25:615.212.7

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНІЧНОГО ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ

Fik V.B.  , Krynytskyi R.P. , Dudok O.V.  Pathomorphological changes in periodontal tissues under experimental chronic opioid exposure.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. Long-term opioid therapy can lead to overdose, a primary cause of increased morbidity and mortality. The study of pathological changes at the microstructural level in internal organs, including those of the oral cavity and periodontal tissues, that develop as a result of prolonged opioid exposure, is an undeniably relevant contemporary problem. **Objective.** The aim of our research was to investigate the characteristics of the microstructure of rats periodontal complex tissues following ten weeks of experimental opioid analgesic exposure. **Methods.** The study used 20 adult male Wistar rats (255 g body weight, 6.5 months old). The experiment lasted 70 days. Nalbuphine was administered intramuscularly, with a gradual increase in dosage every two weeks. The initial dose was 0.212 mg/kg, increasing to 0.283 mg/kg over weeks 9-10. For histological examination, components of the upper and lower jaw teeth of the rats were used. Histological preparations were prepared using standard techniques, employing hematoxylin, eosin, and azan staining according to the Heidenhain method. **Results.** At the microstructural level, thinning and necrotic changes in the gingival epithelium and fibrinoid swelling in the connective tissue were observed. The severity of the dystrophic-inflammatory process was determined by pathogenetic factors, including the formation of deep periodontal pockets with deeper penetration into tissues, impaired microcirculation leading to hypoxia, and a combination of stromal-vascular dystrophy types. **Conclusion.** By the end of the ten-week experimental opioid exposure, along with inflammatory-destructive changes, significant dystrophic lesions of the periodontal complex tissues were observed. The detected pathomorphological changes are a result of the prolonged action of the opioid analgesic, leading to a negative impact on the structural components of the periodontium.

Key words: opioid analgesic, periodontal tissues, rats, histological examination.

Fik VB, Krynytskyi RP, Dudok OV. [Pathomorphological changes in periodontal tissues under experimental chronic opioid exposure]. Morphologia. 2025;19(2):54-8. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.54-58>

 Fik V.B. 0000-0002-2284-4488

 Krynytskyi R.P. 0000-0002-2764-8814

 Dudok O.V. 0000-0001-9513-3460

 fikvolodymyr@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Проблема неконтрольованого вживання препаратів опіоїдної групи є надзвичайно актуальною виходячи з даних вітчизняної та світової статистики, що висвітлюється у науковій літературі [1-4]. Завдяки високоефективним знеболюючим властивостям опіоїдні анальгетики широко застосовують для лікування больового синдрому. Проте, довготривала опіоїдна терапія може призводити до передозування, що є основною причиною збільшення рівня захворюваності і смертності в цій популяції, який вищий ніж при вживанні кокаїну та героїну [5-7]. При цьому слід зазначити, що в осіб, які зловживають опіоїдами поряд

з важкими змінами в організмі в цілому, проходять значні зміни і стоматологічного статусу [8-11]. У сучасній літературі зустрічаються наукові дослідження, які висвітлюють лише деякі аспекти патології органів ротової порожнини та структур пародонта в наркозалежних осіб. При цьому дослідники зазначають, що захворювання пародонта, ясенні кровотечі та карієс зубів є більш поширеними в наркозалежних осіб, ніж в загальній популяції [8, 11]. У зв'язку з цим, вивчення патологічних змін на мікроструктурному рівні у внутрішніх органах, зокрема, і в органах ротової порожнини, тканинах пародонта, які розвиваються на тлі три-

вального опіюїдного впливу є беззаперечно актуальною проблемою [12, 13]. Сьогодні, велика кількість досліджень присвячена вивченню динаміки гістоархітектурних змін при посттравматичній остеореєенерації, що є надзвичайно актуальною і поширеною проблемою сучасної стоматології та травматології [14-17]. Опіюїди впливають як на імунну ланку, так і на процеси мікроциркуляції в тканинах ротової порожнини, що в свою чергу, може змінити характер запальних процесів та ускладнити процеси реєенерації та ремоделювання кісткової тканини. Аналіз гісто- та ультраструктури дозволяє виявити тонкі зміни, які важливо враховувати при плануванні лікування травматичних кісткових дефектів в умовах опіюїдної залежності.

Різноманітність клінічної картини патології пародонта на тлі впливу різних чинників, зокрема, опіюїдних препаратів, вимагає постановки експериментальної моделі на тваринах, яка буде максимально адекватною до патологічного процесу в людини. Щури та кролі є найбільш поширеними експериментальними тваринами для вивчення патологій ротової порожнини, процесів ремоделювання кістки, імплантації, тощо [18].

Мета

Вивчити особливості мікроструктурної організації тканин пародонтального комплексу щурів при десятиденній експериментальній дії опіюїдного анальгетика.

Матеріали та методи

Матеріалом дослідження слугували статевозрілі білі щури-самці (20), масою тіла 255 г, віком 6,5 місяців. Тривалість експерименту становила 70 діб. Першу групу складали інтактні тварини (6). В другій групі тваринам (14) проводили внутрішньом'язеву ін'єкції препарату налбуфін, з поступовим підвищенням дози кожних два тижні. Упродовж перших двох тижнів доза налбуфіну становила 0,212 мг/кг; протягом 3-4 тижнів дозу збільшили до 0,225 мг/кг; впродовж 5-6 тижнів – 0,252 мг/кг; протягом 7-8 тижня дозу збільшили до 0,260 мг/кг; упродовж 9-10 тижня доза становила 0,283 мг/кг. Для одноразового введення, згідно з інструкцією препарату, використовували середню разову терапевтичну дозу, яку визначали з урахуванням середньої ваги піддослідної групи. Завдяки використанню запропонованого способу було змодельовано хронічний опіюїдний вплив, а саме, сформовано стан, що проявлявся змінами поведінкових реакцій тварин та отримано дані, які підтверджують порушення морфологічних структур на фоні довготривалого впливу препарату налбуфін.

Для мікроструктурного дослідження використали ампутовані верхні та екзартикульовані нижні щелепи фіксували у 10%-ному розчині формаліну, демінералізували у 10%-ному водному розчині азотної кислоти, проводили у спиртах висхідної концентрації з подальшою заливкою у парафін. Отримані з блоків зрізи товщиною 5-7 мкм

депарафінували та забарвлювали з використанням барвників гематоксиліну, еозину та азану за методом Гайденайна [19, 20]. Гістологічні дослідження проводили в лабораторії кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Усі тварини знаходились в умовах віварію і процедури, що стосувалися питань утримання, догляду, маркування та всі інші маніпуляції проводилися із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), 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 [21,22].

Результати та їх обговорення

Проведені гістологічні дослідження наприкінці десятого тижня опіюїдного впливу показали, що у структурних компонентах пародонта щурів-самців репродуктивного віку переважають дистрофічно – запальні зміни. Епітеліальна пластинка ясен переважно була стоншеною, з невиразною стратифікацією шарів епітеліоцитів (рис. 1). На значних ділянках роговий шар відсутній, зменшувалася кількість рядів клітин зернистого і шипуватого шарів. Відсутні чіткі контури базального шару, що є непрямим ознакою розпуснення і вогнищового зникнення базальної мембрани. В епітеліальній пластинці спостерігали локальні ерозії, виразки, некротичні зміни та вогнищеву інвазію сполучної тканини в епітелій, що було проявом вираженого дистрофічно - деструктивного процесу в слизовій оболонці ясен при тривалій дії опіюїда. Епітеліальні гребінці були слабко виражені або зовсім відсутні (рис. 1-2).

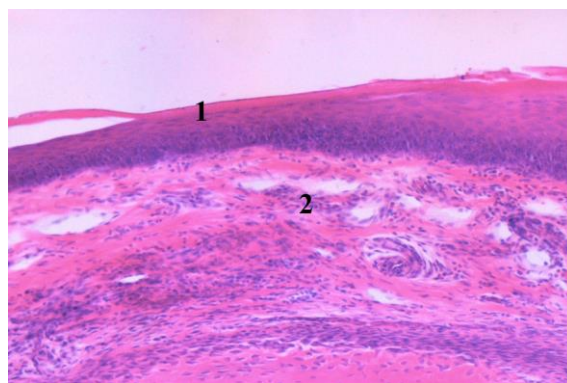


Рис. 1. Гістопрепарат пародонта щура через 10 тижнів введення опіюїдного анальгетика. 1 - стоншення епітелію ясен, 2 – набряк у власній пластинці слизової оболонки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. ×100.

В епітеліальній пластинці ясенної борозни відмічали виразки, некротичні зміни та руйнування епітеліального прикріплення, що зумовлювало формування глибокої пародонтальної кишені, яка є основним джерелом інвазії анаеробної мікрофлори та провокує розвиток запального вогнища та поширення процесу в підлеглі тканини пародонта. У пародонтальній кишені виявляли детритні маси, що формувалися внаслідок розпаду некротизованої тканини. Інтраепітеліально спостерігали клітини зернистого шару на різних стадіях апоптозу. Подекуди в епітелії ясенної борозни виявляли ознаки паракератозу, що свідчило про розвиток рогової дистрофії, яка виникала внаслідок прогресування хронічного запального процесу (рис. 2).

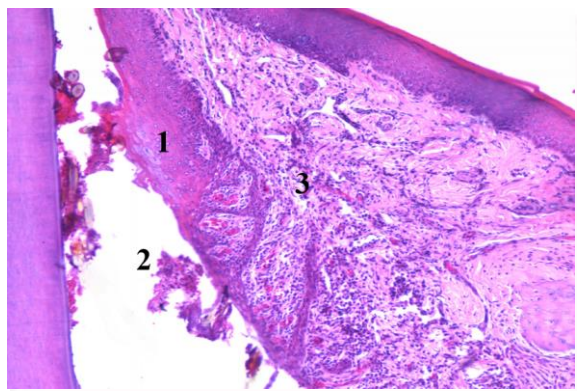


Рис. 2. Гістопрепарат пародонта щура через 10 тижнів введення опіоїдного анальгетика. 1 – некротичні зміни епітелію ясенної борозни; 2 – детритні маси у пародонтальній кишені; 3 – фібриноїдний набряк у власній пластинці. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 40$.

У сполучній тканині слизової оболонки ясен домінували явища дезорганізації міжклітинної речовини та розволокнення (рис. 3). На окремих ділянках виявляли фібриноїдний набряк з ознаками деструкції та руйнації колагенових волокон і формуванням дрібнозернистої маси. Поглиблення патологічного процесу супроводжувалося некротичними змінами, утворенням гнійних абсцесів. У сосочковому і сітчастому шарах власної пластинки спостерігали дифузну периваскулярну інфільтрацію різної інтенсивності, деструктивно змінені фібробласти і фіброцити. Сполучнотканинні сосочки переважно були короткими, згладженими, а також відсутніми на значних ділянках.

Порушення мікроциркуляції у власній пластинці були зумовлені множинним ангіоматозом, повнокров'ям артеріол і капілярів, явищами стазу, а також дилатацією венул та вогнищевими крововиливами діapedезного характеру. Функціональні зміни судинного компонента є причиною виникнення периваскулярного набряку та розвитку гіпоксії, як основного патогенетичного фактора змін в тканинах пародонта при довготривалому опіоїдному впливі (рис. 1-3).

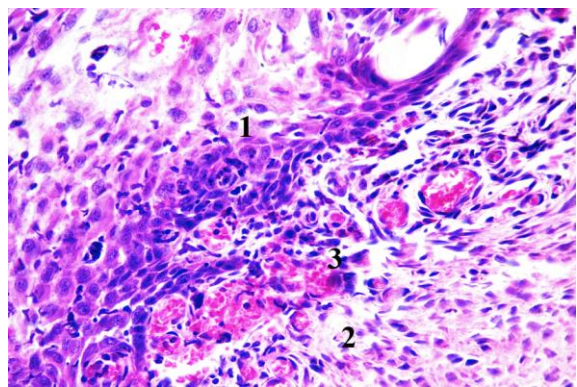


Рис. 3. Гістопрепарат пародонта щура через 10 тижнів введення опіоїдного анальгетика. 1 – некротичні зміни епітелію ясенної борозни; 2 – фібриноїдний набряк у сполучній тканині; 3 – повнокров'я, стаз, діapedез еритроцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 400$.

У межах крайового відділу періодонту спостерігали деструкцію та розшарування колагенових волокон, що призводило до повного руйнування циркулярної зв'язки та збільшення глибини дна пародонтальної кишені. Деструктивні зміни проявлялися також відшаруванням колагенових волокон від окістя коміркового відростка. В середній та нижній третинах періодонту домінували явища дезорганізації міжклітинної речовини та мукоїдного набряку. Подекуди виявляли також ознаки вакуольної дистрофії. При цьому, відмічали дифузну лейкоцитарну інфільтрацію та деструктивно змінені фібробласти. Порушення периферичної мікроциркуляції супроводжувалося множинним ангіоматозом, вираженим повнокров'ям та гіперемією судин гемомікроциркуляторного русла періодонту. Капіляри і венули дилатовані із агрегацією в їх просвіті еритроцитів. На значних ділянках спостерігали ознаки вогнищового крововиливу діapedезного характеру.

Деструктивні зміни спостерігали також у кістковій тканині, які проявлялися ознаками лакунарної резорбції, зменшенням висоти міжкоміркової перетинки, вогнищевими ділянками метаплазії сполучної тканини, що свідчило про глибокі порушення метаболізму кісткової тканини та прогресування остеопенії. В окісті визначали локальні ділянки гіперплазії шарів клітин, у первинному і вторинному цементі кореня зуба суттєвих змін не відмічали (рис. 1-3).

Підсумок

Наприкінці десятого тижня експериментального опіоїдного впливу поряд із змінами запального – деструктивного характеру, значного ступеня розвитку досягали дистрофічні ураження тканин пародонтального комплексу. Вираженість дистрофічно-запального процесу зумовлювалася патогенетичними чинниками, зокрема, утворенням глибоких пародонтальних кишень з поглибленням у більш глибокі тканини, порушенням мікроциркуляції, що зумовлювало розвиток гіпоксії, а також

поєднанням видів стромально-судинної дистрофії, які прогресували від зворотньої до глибокої незворотньої дезорганізації сполучної тканини пародонта. Внаслідок хронічного опіоїдного впливу до патологічного процесу поступово залучалися тверді тканини пародонта, що проявлялося резорбцією кісткової тканини, прогресуванням остеопенії. Виявлені патоморфологічні зміни є результатом довготривалої дії опіоїдного анальгетика, що відповідно спричинило негативний вплив на структурні компоненти пародонта.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з порівняльним аналізом структурних змін при опіоїдному впливі з динамікою клітинних і ультраструктурних характеристик процесів регенерації нижньої щелепи після її травматичного ушкодження, що надасть можливість краще

зрозуміти клітинні та молекулярні механізми регуляції остеогенезу. Вивчення даних механізмів зможе допомогти розробити більш ефективні комплексні підходи до лікування вищезгаданих травм, враховуючи системні фактори, такі як вживання опіоїдів.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

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

Літературні джерела References

1. Paltov Y, Masna Z, Chelpanova I, Dudok O, Strus K, Shchur M [Ultrastructural changes in the rat retina in the presence of long-term opioid exposure]. *Journal of Ophthalmology*. 2023;6(515):41-8. Ukrainian. <http://dx.doi.org/10.31288/oftalmolzh202364148>
2. Pankiv MV, Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV. [Morphometric characteristics of the structural components of the intervertebral disc in rats at different times of the experimental opioid exposure and after its withdrawal]. *Morphologia*. 2021;15(2):39-52. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.39-52>
3. Ivasivka KP, Paltov YeV, Masna ZZ, Chelpanova IV. [Morphometric characteristics of the mucous membrane and the cartilaginous component of the larynx are normal at different times during the experimental opioid effect and during withdrawal]. *Morphologia*. 2021;15(2):25-30. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.25-30>
4. Paltov YeV, Masna ZZ, Fik VB, Ivasivka KhP, Chelpanova IV [Dynamics of morphological changes in the cellular layers of retina in the long-term experimental opioid exposure]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*. 2023;27(107):30-40. Ukrainian. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.6>
5. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Balas M, Rodríguez P, Puntillo KA. Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Syndromes in Trauma ICU Patients: A Prospective Exploratory Study. *Crit Care Explor*. 2020;2(4):e0089. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000089>
6. Dydyk AM, Jain NK, Gupta M. Opioid Use Disorder. 2022 Jan 28. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 31985959.
7. Slat S, Yaganti A, Thomas J, Helminski D, Heisler M, Bohnert A, Lagisetty P. Opioid Policy and Chronic Pain Treatment Access Experiences: A Multi-Stakeholder Qualitative Analysis and Conceptual Model. *J Pain Res*. 2021;14:1161-9. <https://doi.org/10.2147/JPR.S282228>
8. Gupta N, Vujicic M, Blatz A. Opioid prescribing practices from 2010 through 2015 among dentists in the United States: What do claims data tell us? *J Am Dent Assoc*. 2018;149(4):237-45. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.01.005>
9. Boychenko OM, Petrushanko TM, Popovych IYu [Status of parodont of persons accepting different drugs]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2019;2(68):16-9. Ukrainian. <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2019-2-68-16-19>
10. Furdychko AI, Ilchyshyn MP, Fedun IR, Barylyak AY., Slaba OM., Khoroz LM. Periodontal status in patients with diseases of hepatobiliary system, patients with diseases of hepatobiliary system, burdened with tobacco and drug addiction. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(3):517-20. <https://doi.org/10.36740/WLek202003121>
11. Yazdani M, Armoon B, Noroozi A, Mohammadi R, Bayat AH, Ahounbar E, Higgs P, Nasab H.S, Bayani A, Hemmat M. Dental caries and periodontal disease among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020;44:1-18. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1010-3>
12. Fik VB, Kryvko YuYa, Paltov YeV. [Microstructural changes in periodontal tissues under the influence of an opioid analgetic at early stages]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*. 2018;22(85):141-8. Ukrainian. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.1.85.2018.20>
13. Fik, VB, Kovalyshyn OA, Pal'tov YeV, Kryvko YuYa. Submicroscopic organization of the periodontium with experimental six-week opioid action and medicament correction. *Georgian Medical News*. 2019;11(296):107-11.

14. Chelpanova IV. [Mandibular bone restructuring after of octacalcium phosphate transplantation: histological, immunohistochemical and ultrastructural aspects]. *Morphologia*. 2022;16(2):60-8. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.2.60-68>
15. Chelpanova IV. [Mandibular bone remodeling after β -tricalcium phosphate transplantation: histological, immunohistochemical and ultrastructural aspects]. *Morphologia*. 2024;18(4):101-13. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.4.101-113>
16. Chelpanova IV. [Mandibular bone remodeling after natural collagen transplantation: histological, immunohistochemical and ultrastructural aspects.]. *Morphologia*. 2023;17(2):75-86. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.2.75-86>
17. Chelpanova IV. [Structural and functional features of bone tissue and their significance in osteoregeneration]. *Morphologia*. 2025;19(1):13-22. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.13-22>
18. Paltov YeV, Dragun AI, Chelpanova IV. [Comparative macro- and micromorphology of the human and rodent mandible]. *Morphologia*. 2025;19(1):45-52. Ukrainian. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.45-52>
19. 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>
20. Suvama 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>
21. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: Council of Europe. 1986;123:52.
22. 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.

Фік В.Б., Криницький Р.П., Дудок О.В. Патоморфологічні зміни у тканинах пародонта на пізніх термінах хронічного опіоїдного впливу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Довготривала опіоїдна терапія може призводити до передозування, що є основною причиною збільшення рівня захворюваності і смертності. Вивчення патологічних змін на мікроструктурному рівні у внутрішніх органах, зокрема, і в органах ротової порожнини, тканинах пародонта, які розвиваються на тлі тривалого опіоїдного впливу є беззаперечно актуальною проблемою сьогодення. **Мета.** Вивчити особливості мікроструктурної організації тканин пародонтального комплексу щурів при десятитижневій експериментальній дії опіоїдного анальгетика. **Методи.** Матеріалом дослідження слугували статеві зрілі білі щури-самці (20), масою тіла 255 г, віком 6,5 місяців. Тривалість експерименту становила 70 діб. проводили внутрішньом'язеву ін'єкції препарату налбуфін, з поступовим підвищенням дози кожних два тижні. Початкова доза становила 0,212 мг/кг, упродовж 9-10 тижнів – 0,283 мг/кг. У якості матеріалу для гістологічного дослідження використали компоненти зубного органа верхньої та нижньої щелепи щура. Гістологічні препарати готували за загальноприйнятою методикою, з використанням барвників гематоксиліну, еозину та азану за методом Гайденайна. **Результати.** На мікроструктурному рівні визначали стоншення та некротичні зміни в епітелії ясен, фібриноїдний набряк у сполучній тканині. Виразеність дистрофічно-запального процесу зумовлювалася патогенетичними чинниками, зокрема, утворенням глибоких пародонтальних кишень з поглибленням у більш глибокі тканини, порушенням мікроциркуляції, що зумовлювало розвиток гіпоксії, а також поєднанням видів стромально-судинної дистрофії. **Підсумок.** Наприкінці десятого тижня експериментального опіоїдного впливу поряд із змінами запально – деструктивного характеру, значного ступеня розвитку досягали дистрофічні ураження тканин пародонтального комплексу. Виявлені патоморфологічні зміни є результатом довготривалої дії опіоїдного анальгетика, що відповідно спричинило негативний вплив на структурні компоненти пародонта.

Ключові слова: опіоїдний анальгетик, тканини пародонта, щури, гістологічні дослідження.

І.В. Челпанова

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
Львів, Україна

Надійшла: 27.04.2025

Прийнята: 08.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.59-65>

УДК 616.24-089.87-02: 616.149-008.341.1]-092.9

ГІСТОЕНЗИМОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО ГЕТЕ- РОГЕНІТЕТУ МІОКАРДА В ОНТОГЕ- НЕЗІ ЩУРІВ

Chelpanova I.V.   Histoenzymological analysis of the development of myocardial metabolic heterogeneity in the rat ontogenesis.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. Topological and chronological features in the implementation of leading reactions of energy metabolism in cardiomyocytes, mechanisms of interaction between different metabolic cycles at the stages of ontogenetic development, as well as the formation of a clear metabolic heterogeneity of cardiomyocytes have not yet been fully explained. **The aim** of this study was to histochemically determine ontogenetic changes in the activity of key enzymes of cardiomyocyte energy metabolism in different localizations of the rat heart in systole and diastole. **Methods.** Histoenzymological determination of the activity of phosphofructokinase, lactate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, isocitrate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase in cryostat sections of the myocardium of the ventricles, atria and septa of the rat heart in systole and diastole starting from the 14th day of the prenatal period to puberty was carried out. **Results and conclusion.** Typical cardiomyocytes of mature rat myocardium are in three different metabolic statuses. In the first status, their sarcoplasm has a low intensity of glycolysis in diastole and a high intensity in systole against the background of a stably active tricarboxylic acid cycle and low activity of pentose phosphate reactions in both phases of cardiac contraction. In the second status, typical cardiomyocytes have low activity of glycolysis, pentose phosphate shunt, and tricarboxylic acid cycle in systole and diastole. In the third status, which is characteristic of singly located cardiac myocytes, a high intensity of the tricarboxylic acid cycle and low activity of glycolytic and pentose phosphate reactions are observed regardless of the phase of cardiac contraction. The formation of metabolic heterogeneity of typical cardiomyocytes during cardiogenesis is based on the limitation of anaerobic glycolytic reactions and the intensification of oxidative phosphorylation. The rates of energy transformations are most active in the intramural and subepicardial zones of both ventricles, the least active in the atria and interatrial septum.

Key words: myocardium, ontogenesis, rats, metabolism, systole, diastole, enzyme histochemistry.

Chelpanova IV. [Histoenzymological analysis of the development of myocardial metabolic heterogeneity in the rat ontogenesis]. Morphologia. 2025;19(2):59-65. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.59-65>

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

 ilona.med75@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Після того як морфологічно ідентифікована гетерогенність типових кардіоміоцитів привернула увагу багатьох дослідників серця в умовах його нормального розвитку та за різних патологічних станів, з'явилась низка робіт, присвячених аналізу функціональних основ існування зазначеної гетерогенності [1-4]. Зокрема, значний інтерес викликали різні аспекти перебудов енергетичного метаболізму міокарда, оскільки саме енергетичний обмін багато в чому обумовлює прояви найважливіших структурних відмінностей між окремими серцевими міоцитами та сприяє їхньому об'єднанню у певні структурно-функціональні комплекси [5, 6].

У даний час є чітко встановленим той факт,

що процеси диференціювання та морфогенезу найбільш тісно пов'язані з механізмами специфічного білкового синтезу, які, крім забезпечення саркоплазми кардіоміоцитів скоротливими структурами, відповідальні за індукцію тих ферментів, які визначають метаболічний профіль клітинної популяції. Як один з найбільш важливих метаболічних циклів, що визначає внутрішньоклітинні енергоємні процеси в саркоплазмі кардіоміоцитів, виступає цикл трикарбонових кислот. Характерно, що в ранньому кардіогенезі активність ферментів даного циклу має дуже невеликі величини, проте протягом пізнього ембріогенезу відбувається закономірне наростання активності ізоцитратдегідрогенази, піруватдегідрогенази і цитратсинтази [7, 8].

При вивченні ролі опосередкованих метаболітами епігенетичних модифікацій в забезпеченні проліферації кардіоміоцитів було показано, що збереження регенеративного потенціалу залежить від сприятливого метаболічного стану в ембріональному та неонатальному серці [9]. Поряд зі збільшенням оксигенації та робочого навантаження після народження, серце ссавців зазнає метаболічного переходу, зміщуючи свій основний метаболічний субстрат з глюкози на жирні кислоти невдовзі після народження. Це метаболічне перемикання викликає зупинку клітинного циклу кардіоміоцитів, що вважається ключовим механізмом втрати регенеративної здатності. Окрім забезпечення енергією, нові дослідження припускають зв'язок між цією внутрішньоклітинною динамікою метаболізму та постнатальним епігенетичним ремоделюванням серця ссавців, яке змінює експресію багатьох генів, важливих для проліферації кардіоміоцитів та регенерації серця, оскільки багато епігенетичних ферментів використовують види метаболітів як облігатні кофактори або субстрати [9, 10].

Численними дослідженнями доведено, що під час перинатального розвитку перебудови енергетичного метаболізму міокарда супроводжуються гіпертрофічним зростанням, щоб адаптувати скоротливу здатність до своєї нової функції. Це призводить до глибокої цитоархітектурної перебудови кардіоміоцитів, які стають високо компартменталізованими структурами. У міокарді передача енергії між компартментами, що виробляють та споживають енергію, вимагає організованих систем передачі енергії, які створюються на етапах пренатального розвитку і в ранньому постнатальному періоді [11]. Спостереження свідчать, що кетонів тіла є критично важливими для постнатального розвитку серця шляхом регуляції дозрівання мітохондрій та метаболічного перепрограмування. За допомогою мультиомічного скринінгу виявлено, що пригнічення експресії 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-синтази 2 – фермента, що лімітує швидкість кетогенезу – викликає дефіцит кетонів тіл і гальмує β -гідроксибутирилювання, але посилює ацетилювання мітохондріальних білків, що може бути відповідальним за пригнічення активності мітохондрій [12].

Було показано, що істотна роль ліпідів в енергетичному метаболізмі кардіоміоцитів зумовлена специфічними властивостями АТФ-залежного транспорту деяких ліпідних компонентів (фосфатидилсерину, фосфатидилетаноламіну та фосфатидиліну) з місць їх синтезу до мітохондрій. При цьому важлива роль приділяється функціонуванню апарату Гольджі, відповідального за масове перенесення білків до клітинної поверхні; везикули, що повертають ліпідні компоненти від клітинної поверхні, істотно відрізняються від тих, які переносять синтезовані сфінгопротеїди до клітинної поверхні [12, 13].

У неонатальному серці енергетичне метаболічне перепрограмування (фенотипова зміна метаболізму глюкози, жирних кислот та амінокислот) відбувається паралельно із зупинкою клітинного циклу кардіоміоцитів. Це пов'язано зі змінами рівня кисню в крові при народженні, доступності метаболічних субстратів, гемодинамічного стресу та вивільнення гормонів. Нещодавні дослідження показали, що під час дозрівання кардіоміоцитів зміна активності піруваткінази 2, лактатдегідрогенази А, кінази піруватдегідрогенази 4, сукцинатдегідрогенази є достатньою для метаболічного перепрограмування та впливає на проліферацію дорослих кардіоміоцитів. Можливі механізми такого впливу включають біосинтетичні шляхи від шунтів гліколізу та епігенетичну регуляцію, індуковану метаболічними проміжними продуктами [14, 15].

При вивченні реакцій поліферментного комплексу у складі гліколітичного циклу при моделюваних патологічних процесах і при введенні фармакологічних агентів у міокарді тварин виявлялися зрушення, що свідчать як про генералізовану відповідь вуглеводного обміну на змінні умови функціонування міокарда, так і про виникнення мозаїчності в гістохімічному розподілі активності ферментів [7, 16, 17].

Представлені дані свідчать про важливу роль метаболічних систем у регуляції морфогенетичних процесів у міокарді, який адекватно реагує на зміну умов розвитку, проте опрацювання низки важливих питань енергетичного обміну залишається явно недостатнім. Серед таких питань – дослідження топологічних і хронологічних особливостей у здійсненні провідних реакцій енергообміну в кардіоміотитах, з'ясування механізмів взаємодії між різними метаболічними циклами на етапах онтогенетичного розвитку (циклом трикарбонових кислот, обміном глікогену, пентозо-фосфатним шунтом, гліколізом, ліпідним обміном), а також причини та гістогенетичні особливості формування чіткого метаболічного гетерогенітету кардіоміоцитів до народження та в перинатальному періоді.

Метою даного дослідження було гістохімічне визначення онтогенетичних змін активності ключових ферментів енергетичного метаболізму кардіоміоцитів в різних локалізаціях серця шурів у станах систоли і діастолі.

Матеріали та методи

Для дослідження використовували серця потомства білих нелінійних шурів-самців, отриманих з віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Щурів-самців із датованою вагітністю мертвили за допомогою передозування наркозу та вилучали ембріонів і плодів для подальшого гістоензимологічного аналізу на 14-ту, 16-ту, 18-ту та 20-ту добу після запліднення, а також при народженні і на 7-му, 15-ту, 30-ту та 120-ту добу постнатального періоду.

Стан максимальної діастолі моделювали за допомогою розчину хлориду калію: серце зі збереженим серцебиттям поміщали в 50 мл розчину, що містить 20 мг КСl при температурі 37,0°C, і витримували протягом 30 секунд при зупинці серцевих скорочень з подальшим перенесенням в камеру мікромом-кріостата для виготовлення заморожених зрізів. Фіксацію серця у стані максимальної систоли проводили за аналогічною процедурою в середовищі, що містило 52 мг/мл хлориду барію [18].

У роботі проводили гістоензимологічне визначення активності основних ферментів гліколізу (фосфофруктокінази; ФФК; КФ.2.7.1.11 та лактатдегідрогенази; ЛДГ; КФ.1.1.1.27), циклу трикарбонових кислот (сукцинатдегідрогенази; ЛДГ; КФ.1.3.99.1 та ізоцитратдегідрогенази; ПЦДГ; КФ.1.1.1.41), пентозо-фосфатного шунта (глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; Г-6-ФДГ; КФ.1.1.1.49). Аналіз ґрунтували на загальних принципах комплексного гістохімічного дослідження, на принципі структурно-метаболічного маркування і на принципі дублювання реакцій. Гістохімічне визначення активності ферментів проводили на кріостатних зрізах з додатковим забарвленням за Ганzenом [19].

Всі процедури, що стосувалися питань утримання, догляду, маркування, евтаназії тварин та всі інші маніпуляції проводилися із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), 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 [20, 21].

Результати та їх обговорення

При гістохімічному аналізі процесів гліколізу в міокарді зрізів шурів, фіксованих у фазі систоли, на тлі значної ферментативної активності ФФК (лімітуючого ферменту гліколізу) та ЛДГ (ензима, що визначає напрямок та інтенсивність гліколітичного циклу) виявлялись окремі групи типових скоротливих кардіоміоцитів зі зниженою активністю гліколітичних ферментів. На поперечних зрізах ці групи міоцитів (у кількості до 10) були відокремлені від сусідніх кардіоміоцитів суцільними прошарками ендомізію. На поздовжніх зрізах прошарки сполучної тканини не на всьому протязі відмежовували групу кардіоміоцитів зі зниженою гліколітичною активністю, в багатьох випадках функціональне волокно серцевих міоцитів дихотомічно розщеплювалось або переходило у склад сусіднього волокна, причому перехідні ділянки містили клітини з ферментативною активністю гліколітичних ферментів, що поступово

змінювалась по ходу саркоплазми.

Крім згрупованих кардіоміоцитів з низькою гліколітичною активністю у стані систоли виявлялись також типові серцеві міоцити з обмеженим гістохімічним забарвленням, які розташовувались не групами, а поодинокі. В їх саркоплазмі не спостерігалось змінного градієнта ферментативної активності, а зона щільного упакування кристалів диформазану чітко відмежовувалась вставними дисками від сусідніх клітин. Означені поодинокі кардіоміоцити виявлялись як на периферії м'язового пучка, так і в його центральній частині, проте у будь-якому випадку мали невелику довжину. У фазі діастолі значного гетерогенітету розподілу активностей гліколітичних ферментів не спостерігалось.

При гістохімічному визначенні розподілу активності СДГ й ПЦДГ – провідних ферментів циклу трикарбонових кислот - виявилась їх чітка відповідність мозаїчному характеру інтенсивності гліколізу. Зокрема, у стані систоли кардіоміоцити зі значною гліколітичною активністю стабільно демонстрували високу активність СДГ та ПЦДГ. У пучках функціональних м'язових волокон, що характеризувались низьким рівнем гліколізу, активність ферментів циклу трикарбонових кислот була також низькою. При цьому виявлялись поодинокі клітини зі значно підвищеною активністю ферментів циклу Кребса у складі пучків з низькою або помірною гістохімічною міткою.

У стані діастолі в міокарді виявлялись ділянки з помірною активністю СДГ та ПЦДГ, що за своїми розмірами та конфігурацією відповідали аналогічним у стані систоли. Під час аналізу зрізів не спостерігалось будь-якої різниці ферментативної активності у саркоплазмі поодиноких клітин, що виразно виявлялось при проведенні гістохімічної реакції на ФФК та ЛДГ.

Гістохімічне дослідження активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази показало, що пучки м'язових волокон виявляли низьку здатність накопичувати диформазанові кристали, які розподілялись рівномірно між сусідніми пучками навіть у тому випадку, коли вони були розмежовані між собою значними сполучнотканинними прошарками. Така гістохімічна картина спостерігалась як в систолі, так і в діастолі станах міокарда.

Отже, гістохімічні особливості типових кардіоміоцитів вказують на їх приналежність до трьох неоднакових метаболічних станів, які відрізняються за інтенсивністю провідних енергетичних циклів у саркоплазмі (гліколізу, пентозо-фосфатного шунта, циклу трикарбонових кислот), а також за характером співвідношення між ними у систолі та діастолі. У першому стані типові кардіоміоцити перебувають у звичайному систоло-діастолічному циклі та мають низьку інтенсивність гліколізу у діастолі й високу його інтенсивність у систолі, що супроводжується стабільно активним

циклом трикарбонових кислот на тлі низької активності пентозо-фосфатних реакцій в обох фазах серцевого скорочення. У другому стані типові кардіоміоцити демонструють низьку активність усіх вивчених енергетичних циклів у систолі та діастолі, що можна характеризувати як стан метаболічного спокою. У третьому стані, що властивий для поодинокі розташованих серцевих міоцитів, спостерігається висока інтенсивність циклу трикарбонових кислот і низька активність гліколітичних та пентозо-фосфатних реакцій незалежно від фази серцевого скорочення.

При проведенні цитофотометричного аналізу активності ферментів на тканинних зрізах міокарда зрілого шура виявились виражені відмінності в метаболічному профілі вивчених відділів серця та зон серцевої стінки. Зокрема, найвища інтенсивність гліколітичних процесів була характерна для міокарда обох передсердь та міжпередсердної перегородки. При цьому лактатдегідрогеназна реакція протікала з аеробною спрямованістю; лише при моделюванні систолічного стану в передсердному міокарді відбувалася активація анаеробних ізомолекулярних форм ЛДГ. У міокарді шлуночків в жодній з вивчених зон серцевої стінки нам не вдалося виявити скільки-небудь вираженої ферментативної активності анаеробних форм ЛДГ у фазі систоли, хоча перебіг аеробних гліколітичних реакцій та фосфофруктокіназна активність були виражені помірно.

У стані діастолі різні ділянки шлуночкового міокарда шурів виявляли мінімальну гліколітичну активність, за винятком субендокардіальної зони правого шлуночка, який помітно поступався за своєю активністю показниками лівого шлуночка; у передсердях відповідні значення становили не більше третини від цитоспектрометричних величин у субепікардіальній та інтрамуральній зонах шлуночкової стінки.

Для з'ясування онтогенетичних закономірностей розвитку метаболічного апарату кардіоміоцитів і для уточнення характеру перебудов енергоутворювальних реакцій у роботі вивчено онтогенетичні динаміки гістохімічних показників, які були визначені у міокарді зрілих шурів.

В ембріональному міокарді шурів (14-16-та доба пренатального онтогенезу) відмінності в інтенсивності лактатдегідрогеназної реакції між передсерддями та шлуночками не мали статистично достовірного характеру; при цьому більше 90% загальної активності ЛДГ забезпечувалося за рахунок анаеробних ізомолекулярних форм ферменту. При аналізі ембріонів шурів аеробні ізоформи ЛДГ у всіх досліджуваних ділянках міокарда мали мінімальну активність; анаеробні форми ЛДГ виявляли високу активність у стані систоли і дещо нижчу – у стані діастолі.

Упродовж раннього постембріонального кардіогенезу спостерігалось закономірне підвищення активності аеробних форм ЛДГ на тлі анаеробних реакцій, що закономірно знижували

свою інтенсивність. При цьому в міокарді новонароджених шурів інтенсивність анаеробних та аеробних реакцій у складі гліколітичного циклу практично вирівнювалися, проте сумарна активність гліколізу виявляла суттєві відмінності у вивчених ділянках міокарда. Зокрема, у шлуночковому міокарді інтенсивність гліколітичного циклу була виражена помірно, тоді як у міокарді обох передсердь та міжпередсердної перегородки спостерігалось активне накопичення відповідної гістохімічної мітки.

При моделюванні систолічного та діастолічного станів міокарда новонароджених шурів у передсерддях спостерігалось незначне пригнічення гліколізу у фазі діастолі; у різних зонах шлуночкового міокарда діастолічний рівень гліколізу більш ніж дворазово поступався за своєю інтенсивністю систолічному. Більшою мірою ця ситуація була характерною для анаеробних ізомолекулярних форм ЛДГ. Упродовж постнатального розвитку спостерігалось інтенсивне витіснення анаеробних фракцій ЛДГ аеробними формами; найбільш інтенсивно така зміна відбувалась у всіх вивчених зонах лівого та правого шлуночків. Характерно, що діастолічний рівень протікання анаеробних та аеробних гліколітичних реакцій суттєво поступався систолічному рівню.

Поряд із перетвореннями ізомолекулярного складу ЛДГ відбувалося формування вираженого гетерогенітету вивчених ділянок міокарда щодо розподілу гістохімічної мітки ферменту. У діастолічному стані окремі клітинні групи у шлуночковому та передсердному міокарді на етапах постембріонального розвитку не відрізнялись істотно один від одного за характером накопичення гістохімічної мітки, однак у стані систоли окремі клітини або клітинні комплекси набували помітних відмінностей за активністю аеробних ізомолекулярних форм ЛДГ як на поперечних, так і на поздовжніх тканинних зрізах. Через один місяць після народження в міокарді шурів досягався дефінітивний рівень інтенсивності лактатдегідрогеназної реакції, спрямованої, головним чином, на вироблення АТФ в аеробних умовах у саркоплазмі кардіоміоцитів.

При вивченні онтогенетичної динаміки змін активності ФФК була встановлена загальна закономірність, що відповідає поступовому пригніченню можливостей гліколітичного циклу по відношенню до вироблення макроергічних фосфатів, причому в міокарді шлуночків зазначене пригнічення відбувалось набагато ефективніше, ніж у передсерддях. На етапах раннього постембріонального кардіогенезу шурів у лівому шлуночку спостерігалось більш значне пригнічення фосфофруктокіназної реакції по відношенню до показників правого шлуночка. Характерно, що вже на ранніх етапах онтогенезу шурів кардіоміоцити виявляли різну фосфофруктокіназну активність у складі чітко обмежених клітинних комплексів трабекуля-

рного та компактного шарів міокарда у стані систоли. У міру пригнічення активності ФФК кількість активних щодо гліколізу клітин помітно знижувалась.

При аналізі інтенсивності циклу трикарбонових кислот в ембріональному міокарді щура (14-20-та доба ембріогенезу) виявлялася мінімальна активність СДГ і ПЦДГ в міокарді передсердь. У міокарді шлуночків рівень перебігу зазначених реакцій був незначним, але все ж таки перевищував величини, характерні для передсердь та міжпередсердної перегородки. При цьому розподіл низькоінтенсивної гістохімічної мітки був рівномірним по всій товщині стінки передсердь та шлуночків в обох фазах серцевого скорочення.

Найбільш швидко зростання інтенсивності мітохондріального окисного фосфорилування відбувалось у субендокардіальній зоні лівого шлуночка; у новонароджених щурів величини цитофотометричних значень у вивчених зонах обох шлуночків вирівнювались. У подальшому відбувалось активне наростання сукцинатдегідрогеназної та ізоцитратдегідрогеназної активностей у субепікардіальній та інтрамуральній зонах лівого шлуночка на тлі помірного зростання інтенсивності циклу трикарбонових кислот у міокарді обох передсердь. Значення, що встановлені в міжшлуночкової перегородці, займали проміжне положення між показниками шлуночкового та передсердного міокарда.

Наприкінці першого місяця постнатального розвитку щурів відбувалась стабілізація значень активності ферментів циклу трикарбонових кислот. У цей період співвідношення інтенсивності циклу Кребса між вивченими ділянками міокарда встановлювалось таким чином, що найвищі цитофотометричні значення були характерними для субепікардіальної та інтрамуральної зон лівого шлуночка; міокард субендокардіальної зони лівого шлуночка, а також усіх вивчених зон правого шлуночка і міжшлуночкової перегородки мав помірну здатність накопичувати гістохімічну мітку; у міокарді обох передсердь та міжпередсердної перегородки встановлені цитофотометричні значення більш ніж триразово поступалися максимальним величинам, характерним для субепікарда лівого шлуночка.

На всіх вивчених етапах кардіогенезу в жодній із зон серця щура не вдалося виявити будь-яких суттєвих відмінностей за характером гістохімічного розподілу активності СДГ і ПЦДГ між систолічним та діастолічним станами міокарда. У

складі шлуночків і передсердь міокард ембріонів щурів (16-22 діб) містив відносно однорідні за своїм енергетичним профілем кардіоміоцити, незважаючи на інтенсивне формування сполучнотканинних прошарків між м'язовими волокнами. Однак у міру подальшого розвитку клітинні комплекси міокарда і навіть окремі клітини в їхньому складі все більшою мірою починали відрізнятися за активністю реакцій циклу трикарбонових кислот. Найвищою мірою зазначені відмінності виявлялися в шлуночковому міокарді, найменшою – в міокарді передсердь.

Підсумок

Типові кардіоміоцити зрілого міокарда щурів перебувають у трьох неоднакових метаболічних станах. У першому стані їх саркоплазма має низьку інтенсивність гліколізу в діастолі й високу його інтенсивність у систолі на тлі стабільно активного циклу трикарбонових кислот і низької активності пентозо-фосфатних реакцій в обох фазах серцевого скорочення. У другому стані типові кардіоміоцити мають низьку активність гліколізу, пентозо-фосфатного шунта, циклу трикарбонових кислот у систолі та діастолі. У третьому стані, що властивий для поодинокі розташованих серцевих міоцитів, спостерігається висока інтенсивність циклу трикарбонових кислот і низька активність гліколітичних та пентозо-фосфатних реакцій незалежно від фази серцевого скорочення.

Утворення метаболічного гетерогенітету типових кардіоміоцитів упродовж кардіогенезу ґрунтується на обмеженні анаеробних гліколітичних реакцій та інтенсифікації окислювального фосфорилування. Темпи енергетичних перетворень найбільш активні в інтрамуральній і субепікардіальній зонах обої шлуночків, найменш активні – у передсердях і міжпередсердній перегородці.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з визначенням взаємного зв'язку між процесами онтогенетичного перетворення метаболічного профілю кардіоміоцитів і розвитком їх мітохондріального апарату.

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 імуністохімічні особливості тканин і органів в нормі та при патологічних станах» (номер державної реєстрації 0122U000168).

Літературні джерела References

1. Tseleke AT, Allanki S, Gentile A, Jimenez-Amilburu V, Rasouli SJ, Guenther S, Lai SL, Stainier D, Marín-Juez R. Cardiomyocyte heterogeneity during zebrafish development and regeneration. *Dev*

Biol. 2021;476:259-71. doi: 10.1016/j.ydbio.2021.03.014.

2. Sedmera D, McQuinn T. Embryogenesis of the heart muscle. *Heart Fail Clin.* 2008 Jul;4(3):235-

45. doi: 10.1016/j.hfc.2008.02.007.

3. Obata K, Morita H, Takaki M. The energy-saving effect of a new myosin activator, omecamtiv mecarbil, on LV mechanoenergetics in rat hearts with blood-perfused isovolumic contraction model. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2019;392(9):1065-70. doi: 10.1007/s00210-019-01685-4.

4. Han JC, Pham T, Taberner AJ, Loisel DS, Tran K. Resolving an inconsistency in the estimation of the energy for excitation of cardiac muscle contraction. *Front Physiol*. 2023;14:1269900. doi: 10.3389/fphys.2023.1269900.

5. Lopaschuk GD, Jaswal JS. Energy metabolic phenotype of the cardiomyocyte during development, differentiation, and postnatal maturation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;56(2):130-40. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181e74a14.

6. Martin-Puig S, Menendez-Montes I. Cardiac Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1441:365-96. doi: 10.1007/978-3-031-44087-8_19.

7. Cui M, Wang Z, Bassel-Duby R, Olson EN. Genetic and epigenetic regulation of cardiomyocytes in development, regeneration and disease. *Development*. 2018;145(24):dev171983. doi: 10.1242/dev.171983.

8. Cheng YY, Gregorich Z, Prajnamitra RP, Lundy DJ, Ma TY, Huang YH, Lee YC, Ruan SC, Lin JH, Lin PJ, Kuo CW, Chen P, Yan YT, Tian R, Kamp TJ, Hsieh PCH. Metabolic changes associated with cardiomyocyte dedifferentiation enable adult mammalian cardiac regeneration. *Circulation*. 2022;146(25):1950-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061960.

9. Huang L, Wang Q, Gu S, Cao N. Integrated metabolic and epigenetic mechanisms in cardiomyocyte proliferation. *J Mol Cell Cardiol*. 2023;181:79-88. doi: 10.1016/j.yjmcc.2023.06.002.

10. Mullins PD, Bondarenko VE. Mathematical model for β 1-adrenergic regulation of the mouse ventricular myocyte contraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(2):H264-H282. doi: 10.1152/ajpheart.00492.2019.

11. Piquereau J, Ventura-Clapier R. Maturation of cardiac energy metabolism during perinatal development. *Front Physiol*. 2018;9:959. doi: 10.3389/fphys.2018.00959.

12. Chong D, Gu Y, Zhang T, Xu Y, Bu D, Chen

Z, Xu N, Li L, Zhu X, Wang H, Li Y, Zheng F, Wang D, Li P, Xu L, Hu Z, Li C. Neonatal ketone body elevation regulates postnatal heart development by promoting cardiomyocyte mitochondrial maturation and metabolic reprogramming. *Cell Discov*. 2022;8(1):106. doi: 10.1038/s41421-022-00447-6.

13. Alan L, Opletalova B, Hayat H, Markovic A, Hlavackova M, Vrbacky M, Mracek T, Alanova P. Mitochondrial metabolism and hypoxic signaling in differentiated human cardiomyocyte AC16 cell line. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2025;328(5):C1571-85. doi: 10.1152/ajpcell.00083.2025.

14. Cianflone E, Scalise M, Marino F, Salerno L, Salerno N, Urbanek K, Torella D. The negative regulation of gene expression by microRNAs as key driver of inducers and repressors of cardiomyocyte differentiation. *Clin Sci (Lond)*. 2022;136(16):1179-203. doi: 10.1042/CS20220391.

15. Chen X, Wu H, Liu Y, Liu L, Houser SR, Wang WE. Metabolic reprogramming: a byproduct or a driver of cardiomyocyte proliferation? *Circulation*. 2024;149(20):1598-610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065880.

16. Kraus L. Targeting epigenetic regulation of cardiomyocytes through development for therapeutic cardiac regeneration after heart failure. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11878. doi: 10.3390/ijms231911878.

17. Zeng C, Wu J, Li J. Pyruvate Kinase M2: A potential regulator of cardiac injury through glycolytic and non-glycolytic pathways. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2024;84(1):1-9. doi: 10.1097/FJC.0000000000001568.

18. Jacobs RE, Fraser KE. Magnetic resonance microscopy of embryonic cell lineages and movements. *Science*. 1994;263:681-4.

19. 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>

20. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: Council of Europe. 1986;123:52.

21. 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.

Челпанова І.В. Гістоензимологічний аналіз розвитку метаболічного гетерогенітету міокарда в онтогенезі щурів.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Топологічні і хронологічні особливості у здійсненні провідних реакцій енергообміну в кардіоміотитах, механізми взаємодії між різними метаболічними циклами на етапах онтогенетичного розвитку, а також формування чіткого метаболічного гетерогенітету кардіоміоцитів на цей час остаточно не з'ясовані. **Метою** даного дослідження було гістохімічне визначення онтогенетичних змін активності ключових ферментів енергетичного метаболізму кардіоміоцитів в різних локалізаціях серця щурів у станах систоли і діастолі. **Методи.** Проведено гістоензимологічне визначення активності фосфофруктокінази, лактатдегідрогенази, сукцинатдегідрогенази, ізоцитратдегідрогенази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в кріостатних зрізах міокарда шлуночків, передсердь і перегородок серця щурів у стані систоли та діастолі починаючи від 14-ї доби пренатального періоду до статевої зрілості. **Результати та підсумок.**

Типові кардіоміоцити зрілого міокарда щурів перебувають у трьох неоднакових метаболічних станах. У першому стані їх саркоплазма має низьку інтенсивність гліколізу в діастолі й високу його інтенсивність у систолі на тлі стабільно активного циклу трикарбонових кислот і низької активності пентозо-фосфатних реакцій в обох фазах серцевого скорочення. У другому стані типові кардіоміоцити мають низьку активність гліколізу, пентозо-фосфатного шунта, циклу трикарбонових кислот у систолі та діастолі. У третьому стані, що властивий для поодинокі розташованих серцевих міоцитів, спостерігається висока інтенсивність циклу трикарбонових кислот і низька активність гліколітичних та пентозо-фосфатних реакцій незалежно від фази серцевого скорочення. Утворення метаболічного гетерогенітету типових кардіоміоцитів упродовж кардіогенезу ґрунтується на обмеженні анаеробних гліколітичних реакцій та інтенсифікації окислювального фосфорилування. Темпи енергетичних перетворень найбільш активні в інтрамуральній і субепікардіальній зонах обої шлуночків, найменш активні – у передсердях і міжпередсердній перегородці.

Ключові слова: міокард, онтогенез, щури, метаболізм, систола, діастола, гістохімія ферментів.

О.О. Шевченко
М.М. Левон

Національний медичний
університет імені О.О.Бого-
мольця
Київ, Україна

Надійшла: 23.05.2025
Прийнята: 15.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.66-72>

УДК 611. 1. У.612.13:575.16

МОРФОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ БАЗАЛЬНОЇ МЕМБРАНИ КРОВОНОСНИХ МІКРОСУДИН НА РАННІХ СТАДІЯХ ПРЕНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

Shevchenko O.O. , Levon M.M.  Morphological and biochemical aspects of the development of the basement membrane of blood microvessels in the early stages of human prenatal ontogenesis.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. In the prenatal period of ontogenesis, the basement membrane of blood vessels plays a major role in the processes of morphogenesis, development of embryonic tissues and is one of the main factors in the differentiation of the vascular wall. **Objective** of our study was to study at the ultrastructural level the morphological and histochemical patterns of the formation and development of the basement membrane of blood microvessels in the early period of human prenatal ontogenesis. **Methods.** The object of the study was 10 human embryos and fetuses aged 4-5 and 12-14 weeks of prenatal ontogenesis from the collection of Professor O.O. Shevchenko of the Department of Descriptive and Clinical Anatomy of the O.O. Bogomolets National Medical University. The material for the study was processed by a standard method for transmission electron microscopy. To visualize glycosaminoglycans in the blood microvessel wall at the ultrastructural level, ultrathin sections were stained with ruthenium red according to the method of G. Geyer. **Results.** In the early stages of prenatal ontogenesis, primary microvessels of the protocapillary type are lined with coastal cells, which are an intermediate form between spindle-shaped mesenchymal cells and primordial endothelial cells. The basement membrane is absent. The first signs of basement membrane formation are detected on the abluminal surface of the perikaryon zone of primordial endothelial cells of crown-bearing microvessels at 5-6 weeks of prenatal ontogenesis. Gradually, basement membrane fragments increase in size, merge with each other, forming continuous areas of different lengths. At 6-7 weeks of prenatal ontogenesis, glycoaminoglycans are detected in the basement membrane of microvessels. During ruthenium red staining, numerous elongated granules are found on the abluminal surface of endothelial cells of primary microvessels of the protocapillary type, which are irregularly located. As the fetus grows, there is an increase in the number of ruthenium-positive granules in the basement membrane of vessels, which are located in a single layer. **Conclusion.** In the early stages of prenatal ontogenesis, the gradual structural and biochemical formation of the basement membranes of blood vessels occurs. Link-specific and organ-specific features of the development of the basement membrane of blood microvessels have been identified, which are due to different rates of appearance and different degrees of its development.

Key words: blood microvessels, basement membrane, glycosaminoglycans, prenatal ontogenesis.

Shevchenko OO, Levon MM. [Morphological and biochemical aspects of the development of the basement membrane of blood microvessels in the early stages of human prenatal ontogenesis]. Morphologia. 2025;19(2):66-72. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.66-72>

 Shevchenko O.O. 0000-0002-5547-7936

 Levon M.M. 0000-0002-9667-4282

 elenash150956@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Базальна мембрана кровоносних судин є одним із важливих компонентів судинної стінки і входить до складу гемато-целюлярного бар'єру, який регулює двосторонній трансендотеліальний обмін речовин. Базальній мембрані, на якій розташовані ендотеліоцити, притаманні чисельні функції [1]. Базальна мембрана виконує адгезивну функцію, стабілізує шар ендотеліоцитів і стінку кро-

воносної мікросудини в цілому, створюючи своєрідний каркас [2]. Базальна мембрана виконує обмежувальну функцію і відокремлює шар ендотеліоцитів. Базальна мембрана регулює ступень проникності судинної стінки і приймає активну участь у двосторонньому транссудинному транспорті речовин і клітин та виконує бар'єрну функцію [3]. Особливо велику роль базальна мембрана судинного ендотелію відіграє в пренатальному періоді онтогенезу. Базальна мембрана на ранніх

стадіях розвитку є єдиним компонентом судинної стінки, який забезпечує стабілізацію клітинного шару ендотеліоцитів, регулює судинну проникність, приймає участь у проліферації ендотеліоцитів та їх диференціюванні. Базальна мембрана виконує обмежувальну функцію і відокремлює шар ендотеліоцитів і в окремих локусах - просвіт мікросудин від компонентів інтерстиційного простору, особливо на ранніх стадіях розвитку, коли інші шари судинної стінки ще не сформовані.

Базальна мембрана являє собою складну за просторовою організацією сітчасту структуру, яка утворена молекулами різних білків, протеогліканами та глікозаміногліканами. До складу базальної мембрани входять такі білки, як ламінін, колагени IV, V, VIII типів, нідогени [4, 5, 6, 7]. Колаген IV містить домен 7-S, який зв'язує між собою молекули колагену, внаслідок чого формується тривимірна об'ємна сітка, яка утворює каркас базальної мембрани [8, 9]. На цьому каркасі розташовані інші компоненти базальної мембрани [10, 11]. В тривимірній сітці базальної мембрани комірки заповнені глікозаміногліканами та протеогліканами. Сітчастий характер розташування молекул колагену IV типу обумовлює ступень селективної проникності компартментів, заповнених глікозаміногліканами. Колаген IV типу обмежує міграцію клітин, забезпечує адгезію аблюмінальної поверхні ендотеліоцитів до субстрату базальної мембрани шляхом взаємодії з молекулами ламініну та фібронектину [12, 13]. Таким чином, колаген IV типу базальної мембрани стінки кровоносних мікросудин утворює остов базальної мембрани, сприяє адгезії ендотеліоцитів до базальної мембрани, регулює міграцію клітин і впливає на становлення селективної проникності судинної стінки. Також колаген IV типу надає базальній мембрані міцності та еластичності. Колаген V типу присутній в базальній мембрані і в екстрацелюлярному матриксі [14, 15, 16, 17]. Колаген V типу визначається на поверхні клітин і формує навколо них дрібнокоміркову сітку, яка сприяє адгезії клітин і регулює трансудинну проникність [18].

Колаген VIII типу, так званий ендотеліальний колаген, є компонентом базальної мембрани, входить до складу екстрацелюлярного матриксу і визначається на аблюмінальній поверхні ендотеліоцитів [18]. Ламінін є адгезивним білком, який приймає участь у прикріпленні клітин до субстрату [19]. Ламінін з'єднується за допомогою трансмембранних рецепторів інтегринів з мембраною ендотеліоциту. До ламініну ззовні примикає тривимірна сітчаста конструкція, яка утворена колагеном IV типу. Нідоген з'єднує молекули ламініну і колагену IV типу. Фібронектин являє собою глікопротеїн, який присутній в базальній мембрані і в екстрацелюлярному матриксі [20]. Тканинний фібронектин приймає активну участь в адгезії клітин, проліферації та їх диференціюванні [21, 22, 23]. Фібронектин зв'язується із білками

екстрацелюлярного матриксу і відіграє ключову роль в його структурній організації [24, 25, 26]. Глікозаміноглікани є основним компонентом базальної мембрани і екстрацелюлярного матриксу [27, 28]. В базальній мембрані глікозаміноглікани заповнюють комірки сітчастого каркасу, тобто, формують своєрідні кластери і регулюють ступень її проникності та забезпечують бар'єрні властивості судинної стінки. Всі основні компоненти базальної мембрани синтезуються ендотеліоцитами і клітинами паравазальної сполучної тканини, в основному фібробластами [29].

Розвиток, становлення та біохімічні особливості базальної мембрани кровоносних мікросудин в пренатальному періоді морфогенезу вивчено недостатньо. Однак, саме базальна мембрана відіграє дуже велику роль в процесах морфогенезу, розвитку ембріональних тканин і є одним із основних факторів диференціювання судинної стінки [30, 31, 32].

Мета дослідження – вивчення на ультраструктурному рівні морфологічних та гістохімічних закономірностей становлення та розвитку базальної мембрани кровоносних мікросудин в ранньому періоді пренатального онтогенезу людини.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на 10 ембріонах та плодах людини віком 4-5 - 12-14 тижнів пренатального онтогенезу із колекції професора Шевченко О.О. кафедри описової та клінічної анатомії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. Були досліджені кровоносні мікросудини скелетних м'язів, щитоподібної залози та тонкої кишки. Морфологічні дослідження не суперечать визначеним біотичним нормам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей у якості об'єкта дослідження», що була прийнята Генеральною асамблеєю ВМА (Гельсінкі, 1964 р.) та переглянута Генеральною асамблеєю ВМА у 2008 році.

Для ультраструктурного дослідження морфологічних аспектів розвитку базальної мембрани кровоносних мікросудин препарати обробляли за загальноприйнятою методикою. Отримані ультратонкі зрізи контрастували уранілом ацетатом та цитратом свинцю з наступним вивченням препаратів на електронних мікроскопах УЕМВ-100 АК та JEM-100B. Для візуалізації на ультраструктурному рівні глікозаміногліканів в стінці кровоносних мікросудин ультратонкі зрізи забарвлювалися рутенієвим червоним за методом G.Geyer [33]. Кількісні зміни морфологічної та гістохімічної будови та оточуючих тканин оцінювали візуально.

Результати та їх обговорення

В передциркуляторну фазу розвитку системи мікроциркуляції первинний ангіогенез, тобто формування первинних мікросудин типу протокапілярів відбувається внаслідок каналізації міжклітинних щілин в зонах агрегації веретеноподібних

мезенхімацитів. Аналогічний механізм первинного ангіогенезу описаний в мезенхімі позапечінкових проток [34]. На ранніх стадіях пренатального онтогенезу первинні мікросудини типу протокапілярів вистелені береговими клітинами, які являють собою проміжну форму між веретеноподібними мезенхімацитами та примордіальними ендотеліоцитами. Навколо аблюмінальної поверхні берегових клітин хаотично розташовані мезенхімні клітини. Інтерстиційний матрикс електроннопрозорий. Базальна мембрана відсутня (рис. 1). Відсутність базальної мембрани мікросудин на ранніх стадіях васкулогенезу описано в роботах [35].

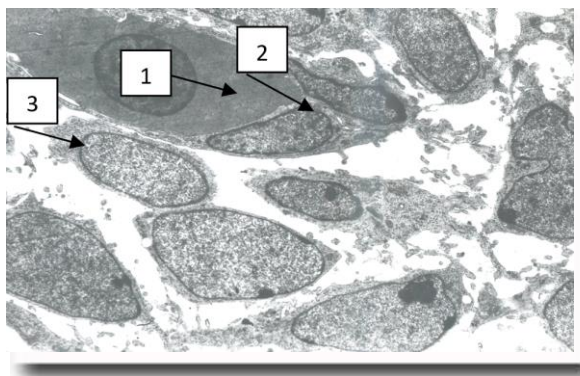


Рис. 1. Первинна мікросудина типу протокапіляра тонкої кишки пренатального онтогенезу. 1 – просвіт протокапіляра; 2 – ядро берегової клітини. 3 – ядро мезенхімної клітини. Електронорама. $\times 3000$.

Наприкінці 4-5 - початку 5-6 тижня пренатального онтогенезу дискретно утворені первинні мікросудини з'єднуються між собою і формують незамкнене первинне дифузне протокапілярне русло. Наявність міжклітинних щілин між окремими береговими клітинами та відсутність базальної мембрани сприяє вільному транспорту речовин між просвітом протокапіляра та інтерстиційним матриксом, що забезпечує поживними речовинами робочі клітини органу. Поступово між береговими клітинами, що диференціюються у напрямку примордіальних ендотеліоцитів, формуються щільні міжендотеліальні контакти, що призводить до утворення неперервного клітинного шару, який вистеляє стінки первинних мікросудин і є ознакою утворення замкненого протокапілярного русла. Цей процес призводить до початку формування гемато-целюлярного бар'єру на межі вмісту протокапіляру та інтерстиційним просвітом. Первинні мікросудини типу протокапілярів замкненого первинного протокапілярного русла вистелені примордіальними ендотеліоцитами. Базальна мембрана відсутня і це сприяє значній проникності судинної стінки, що необхідно для високих темпів розвитку робочих клітин органів. Однак, на аблюмінальній поверхні примордіальних ендотеліоцитів вже виявляються окремі скупчення електроннощільного пластівцевоподібного та тонковолокнистого матеріалу. Перші

ознаки формування базальної мембрани виявляються на аблюмінальній поверхні зони перикаріону примордіальних ендотеліоцитів (рис. 2).

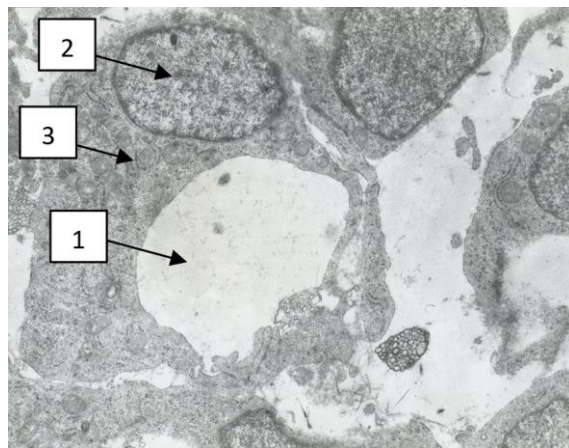


Рис. 2. Первинна мікросудина типу протокапіляра скелетного м'яза ембріона людини 5-6 тижнів пренатального онтогенезу. 1 – просвіт протокапіляра; 2 – ядро примордіального ендотеліоцита; 3 – цитоплазма примордіального ендотеліоцита. Електронорама. $\times 5000$.

Поступово фрагменти базальної мембрани збільшуються у розмірах, зливаються між собою, формуючи суцільні ділянки різної протяжності. Товщина базальної мембрани значно варіює за товщиною: спостерігається чергування стончених та потовщених ділянок. В процесі становлення базальної мембрани приймають участь ендотеліоцити, які активно синтезують усі компоненти власної базальної мембрани [35].

На 6-7 тижні пренатального онтогенезу в базальній мембрані, що формується, виявляються глікоаміноглікани. Під час забарвлення рутенієвим червоним на аблюмінальній поверхні ендотеліоцитів первинних мікросудин типу протокапілярів виявляються нечисельні подовженої форми гранули, які розташовані нерегулярно (Рис. 3 А). Гранули можуть розміщатися дискретно або формують групи різної форми та величини. Гранули можуть бути розташовані в один шар або утворювати 2-3 шари. В інтерстиції периваскулярної сполучної тканини, що оточує протокапіляр, визначається більш значна кількість рутеній-позитивних гранул, які формують невеликі скупчення (рис. 3 А). З ростом плода визначається збільшення чисельності рутеній-позитивних гранул в базальній мембрані судин, що розвиваються. Гранули вже розташовані більш компактно. На 7-8 тижні внутрішньоутробного розвитку в базальній мембрані на значній її протяжності рутеній-позитивні гранули розташовані в один шар, але вже є чітка тенденція до їх скупчення (рис. 3-Б). Гранули досить часто з'єднуються між собою, формуючи розгалужені структури різної величини (рис. 3 В). На 12-14 тижнях пренатального онтогенезу на аблюмінальній поверхні ендотеліоцитів кровоносних мікросудин визначається відносно рівномірний шар

електроннощільних рутеній-позитивних гранул, які розташовані дискретно на невеликій відстані одна від одної (Рис. 3 Г). За даними нашого дослідження встановлено, що на ранніх стадіях розвитку локуси скупчення глікоаміногліканів, тобто скупчення рутеній-позитивних гранул, розташовані дискретно і невеликі за розмірами. З віком плода глікозаміноглікани вже неперервним шаром оточують базальну поверхню ендотеліоцитів,

товщина якого зростає. Глікозаміноглікани заповнюють комірки тривимірної сітки базальної мембрани, регулюючи ступень її проникності. Біохімічні компоненти базальної мембрани, що розвивається, появляються асинхронно: першим виявляється ламінін, дещо пізніше – колаген IV типу та фібронектин [36, 37].

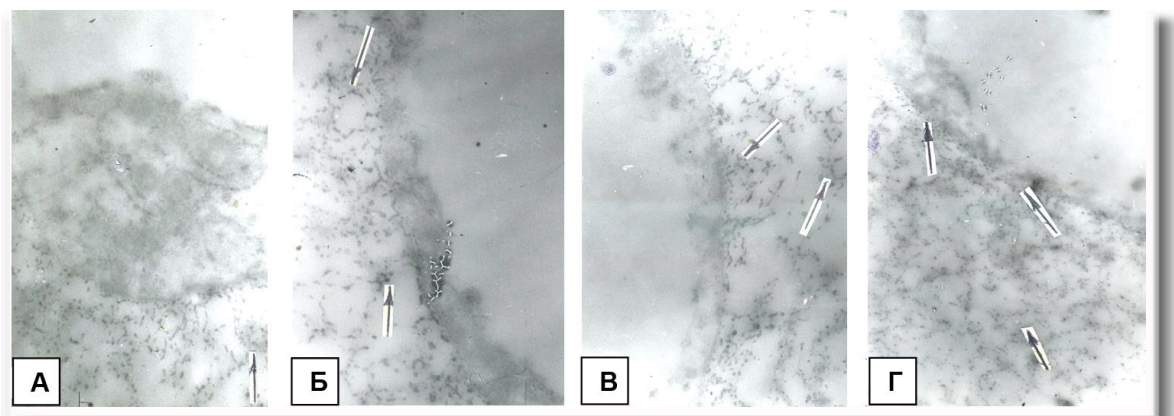


Рис. 3. Формування базальної мембрани кровоносної мікросудини типу протокапіляра. Стрілками вказані рутеній-позитивні гранули. А – тонка кишка ембріона 6-7 тижнів пренатального онтогенезу. Б – тонка кишка плода людини 7-8 тижнів пренатального онтогенезу. В – тонка кишка плода людини 8-9 тижнів пренатального онтогенезу; Г – тонка кишка плода людини 12-14 тижнів пренатального онтогенезу. Забарвлення рутенієвим червоним. Електронорама. $\times 16600$.

Розвиток базальної мембрани відбувається при неповному наборі всіх її біохімічних компонентів. Фрагменти базальної мембрани поступово збільшуються у розмірах і за рахунок бічного росту з'єднуються між собою, формує більш великі за розмірами ділянки, які слугують матрицею для

подальшого росту базальної мембрани. З віком плода базальна мембрана потовщується, стає більш однорідною за товщиною і суцільним електрошільним шаром оточує базальну поверхню ендотеліоцитів кровоносних мікросудин (рис. 4).

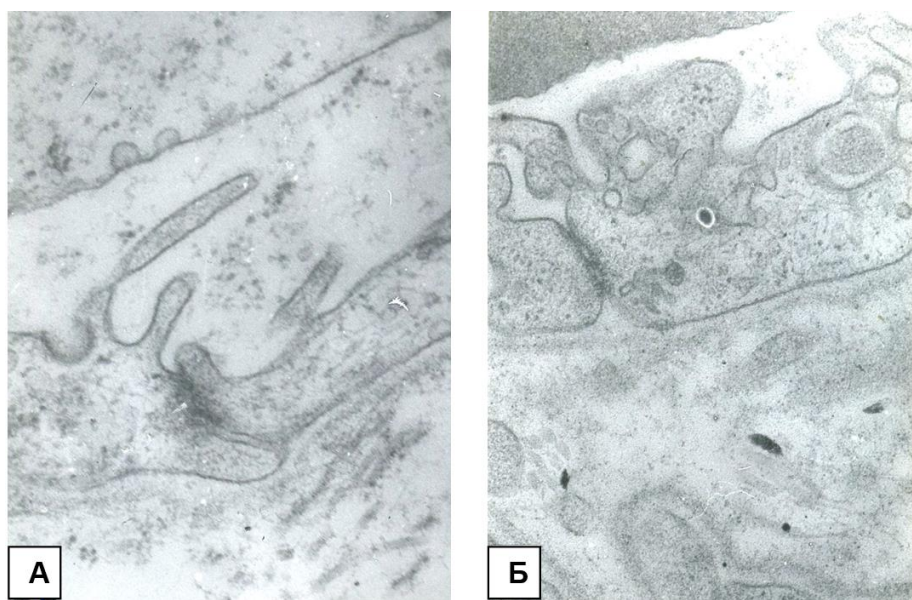


Рис.4. Фрагмент стінки кровоносної мікросудини (А- щитоподібної залози; Б – тонкої кишки) плода людини 14 тижнів пренатального онтогенезу. 1 – просвіт мікросудини 2 – цитоплазма ендотеліоцита. Стрілками вказана базальна мембрана. Електронорама. $\times 20000$.

На ранніх стадіях пренатального онтогенезу, імовірно ендотеліоцити, що розвиваються, самостійно синтезують компоненти базальної мембрани, про що свідчить досить значно розвинений синтетичний апарат ендотеліоцитів в цей період розвитку. Синтетичний апарат ендотеліоцитів досягає свого максимального розвитку на 11-12 тижні пренатального онтогенезу, що відповідає формуванню базальної мембрани в цей період. Терміни появи, становлення і розвитку базальної мембрани корелюють із ступенем розвитку синтетичного апарату ендотеліоцитів. За даними літератури ендотеліоцити кровоносних мікросудин в пре- і в постнатальному онтогенезі приймають активну участь у синтезі компонентів базальної мембрани [37].

Виявлені органоспецифічні ознаки в становленні базальної мембрани мікросудин функціонально різних органів. Органоспецифічні риси розвитку базальної мембрани – це гетерогенність її появи і ступінь розвитку. Найбільш ранні ознаки появи базальної мембрани визначаються в стінці протокапілярів скелетних м'язів. Вже на 8-9 тижні пренатального онтогенезу ендотеліальна виселка мікросудин оточена пухкою базальною мембраною, яка неоднорідна за товщиною. Також визначаються високі темпи наступного структурного дозрівання базальної мембрани. Темпи розвитку базальної мембрани протокапілярів тонкої кишки більш повільні. Тільки на 10-11 -11-12 тижнях пренатального онтогенезу в стінці кровоносних мікросудин визначається тонка базальна мембрана, гомогена за електронною щільністю. Найбільш низькі темпи розвитку базальної мембрани визначаються в кровоносних мікросудинах щитоподібної залози. Тільки на 8-9 тижні пренатального онтогенезу в окремих мікросудинах виявляються перші ознаки формування базальної мембрани. Гетерогенність темпів і структурного дозрівання базальних мембран різних органів можна пояснити ступенем їх функціональної активності, а також участю в підтримці параметрів гомеостазу. В процесі диференціації обмінні мікросудини протокапілярного русла скелетних м'язів розвиваються у капіляри соматичного типу, яким притаманний високий ступень селективної проникності, що регулюється особливостями будови ендотеліоцитів і розвиненою базальною мембраною. Обмінні мікросудини протокапілярного русла щитоподібної залози розвиваються у капіляри фенестрованого типу, стінка яких пристосована до активного трансендотеліального транспорту на

межі кров- робочі компоненти органу. Повільний розвиток та становлення базальної мембрани обмінних мікросудин щитоподібної залози сприяє реалізації ендокринної функції, структурні ознаки якої вже визначаються на ранніх етапах пренатального онтогенезу.

Визначається ланкова специфічність формування базальної мембрани в судинах протокапілярного русла, яке поступово диференціюється у вторинне гемомікроциркуляторне русло. Найбільш рано базальна мембрана виявляється в стінці привідних протокапілярів, які розвиваються в артеріолярні мікросудини. Темпи і ступінь розвитку базальної мембрани більш вищі, ніж аналогічні процеси в стінці відвідних мікросудин.

Процеси морфологічного і біохімічного становлення базальної мембрани кровоносних судин забезпечують стабілізацію ендотеліального шару, необхідну ступінь проникності судинної стінки, що обумовлюють нормальний органо- і гістогенез та адекватну функціональну активність органів в пренатальному періоді онтогенезу.

Підсумок

На ранніх стадіях пренатального онтогенезу відбувається поступове структурне і біохімічне становлення базальних мембран кровоносних судин. Виявлені ланкові та органоспецифічні особливості розвитку базальної мембрани кровоносних мікросудин, що обумовлені різними темпами появи та різним ступенем її розвитку.

Перспективи подальших розробок

Знання про закономірності морфологічного та біохімічного становлення базальної мембрани кровоносних мікросудин в пренатальному онтогенезу в нормі є базисом для наступного вивчення порушення будови базальної мембрани судинної стінки, що може привести до появи різних патологічних станів плода, включаючи вади розвитку в пренатальному періоді онтогенезу.

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 межах науково-дослідної теми «Морфологічне обґрунтування методу ендовенозної абляції вен за допомогою високочастотного електрозварювання з використанням спеціалізованих ендовенозних інструментів в різні терміни експерименту та при різних параметрах електрозварювання» (номер державної реєстрації 0125U000413).

Літературні джерела References

1. Vozna KhI, Moskaliuk VD, Sorakhan VD. Endoteli: funkcionalni vlastyvoli ta ioho dysfunktsiia (ohliad literatury iz materialamy vlasnykh doslidzhen). Klin Exp Patol. 2015;14(1):209–14.

2. Chiang HY, Korshunov VA, Serour A, Shi F, Sottile J. Fibronectin is an important regulator of flow-induced vascular remodeling. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(7):1074–9.

3. Kelley LC, Lohmer LL, Hagedorn EJ, Sherwood DR. Traversing the basement membrane in vivo: a diversity of strategies. *J Cell Biol.* 2014;204(3):291–302. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24493586/>
4. Mak K, Mei R. Basement membrane type IV collagen and laminin: an overview of their biology and value as fibrosis biomarkers of liver disease. *Anat Rec (Hoboken).* 2017;300(8):1371–90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28187500/>
5. Smith LT, Holbrook KA, Madri JA. Collagen types I, III and V in human embryonic and fetal skin. *Am J Anat.* 1986;173(4):507–21.
6. Amenta PS, Gay S, Vebers A, Martinez-Hernandez A. The extracellular matrix in an integrated unit: ultrastructural localization of collagen types I, III, IV, V, VI, fibronectin and laminin in human term placenta. *Coll Relat Res.* 1986;6(2):125–52.
7. Bohnert A, Hornung J, Mackenzie JC, Pusztaszeri NE. Epithelial-mesenchymal interactions control basement membrane production and differentiation in cultured and transplanted mouse keratinocytes. *Cell Tissue Res.* 1986;244(2):413–29.
8. Glanville RW. Type IV collagen: structure and function. In: Mayne R, Burgeson RE, editors. *Collagen Types*. Orlando: Academic Press; 1987:43–79.
9. Grant DS, Leblond CP. Immunogold quantitation of laminin, type IV collagen and heparan sulfate proteoglycan in a variety of basement membranes. *J Histochem Cytochem.* 1988;36(3):271–83.
10. Arnold G. Transmissions-elektronenmikroskopische Untersuchungen an Kollagen-Mikrofibrillen in Sehnen. *C I T.* 1985;29(2):22–25.
11. Abrahamson DR, St John PL, Stroganova L, Zelenchuk A, Steenhard BM. Laminin and type IV collagen isoform substitutions occur in temporally and spatially distinct patterns in developing kidney glomerular basement membranes. *J Histochem Cytochem.* 2013;61(9):706–18. <https://doi.org/10.1369/0022155413501677>
12. Ahtiainen L, Uski I, Thesleff I, Mikkola ML. Early epithelial signaling center governs tooth budding morphogenesis. *J Cell Biol.* 2016;214(7):753–67. <https://doi.org/10.1083/jcb.201512074>
13. Laurie GW, Bing JT, Kleinman HK, Hassell JR, Aumailley M, Martin GR, Feldman RJ. Localization of binding sites for laminin, heparan sulfate proteoglycan and fibronectin on basement membrane (type IV) collagen. *J Mol Biol.* 1986;187(1):205–16.
14. Klepacek I, Seichert V, Stingl J. Ultrastructure of the peripheral vascular network of the wing of the chick embryo between the second and eighth day of incubation (HH stages 18–31). *Folia Morphol (Praha).* 1986;34(4):346–51.
15. Bertossi M, Ribatti D, Roncali L. Ultrastructural features of the vasculogenic processes in the thyroid and suprarenal glands of the chick embryo. *J Submicrosc Cytol.* 1987;19(1):119–28.
16. Fessler J, Fessler LI. Type V collagen. In: Mayne R, Burgeson RE, editors. *Collagen Types*. Orlando: Academic Press; 1987:81–103.
17. Smith LT, Holbrook KA, Madri JA. Collagen types I, III and V in human embryonic and fetal skin. *Am J Anat.* 1986;173(4):507–21.
18. Schuppan D, Seckert J, Boehm H, Hahn EG. Immunofluorescent localization of type V collagen as a fibrillar component of the interstitial connective tissue of human oral mucosa, artery and liver. *Cell Tissue Res.* 1986;243(3):535–43.
19. Yannariello-Brown J, Wewer UM, Liotta LA, Madri JA. Distribution of a 69-kD laminin-binding protein in aortic and microvascular endothelial cells: modulation during cell attachment, spreading and migration. *J Cell Biol.* 1988;106(5):1773–86.
20. Dolhikh H, Netronina O, Maslak H, Abrahimova O. Genetically determined features of influence of molecular structure of separate isoforms of fibronectin on pathogenetically significant metabolic processes in the body (literature review). *Lab Diagn East Eur.* 2018;7(3):342–59.
21. Chiang HY, Korshunov VA, Serour A, Shi F, Sottile J. Fibronectin is an important regulator of flow-induced vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(7):1074–9.
22. Chang J, Chaudhuri O. Beyond proteases: basement membrane mechanics and cancer invasion. *J Cell Biol.* 2019;218(8):2456–69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31315943/>
23. Hsiao CT, Cheng HW, Huang CM, Li HR, Ou MH, Huang JR, Khoo KH, Yu HW, Chen YQ, Wang YK, Chiou A, Kuo JC. Fibronectin in cell adhesion and migration via N-glycosylation. *Oncotarget.* 2017;8:70653–68.
24. Dolhikh H, Netronina O, Maslak H, Abrahimova O. Genetically determined features of influence of molecular structure of separate isoforms of fibronectin on pathogenetically significant metabolic processes in the body (literature review). *Lab Diagn East Eur.* 2018;7(3):342–59.
25. Vogel V. Unraveling the mechanobiology of extracellular matrix. *Annu Rev Physiol.* 2018;80:353–87. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121312>
26. Hsiao CT, Cheng HW, Huang CM, Li HR, Ou MH, Huang JR, et al. Fibronectin in cell adhesion and migration via N-glycosylation. *Oncotarget.* 2017;8:70653–68.
27. Hielscher A, Ellis K, Qiu C, Porterfield J, Gerecht S. Fibronectin deposition participates in extracellular matrix assembly and vascular morphogenesis. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147600. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147600>
28. Simionescu N, Palade GE. The cerebral microvasculature of the rat: structure and luminal surface properties during early development. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 1988;20(2):243–61.
29. Murrey I, Leblond CP. Immunoelectron microscopy of endothelial cells in rat incisor suggests that most basement membrane components are pro-

duced by young cells, whereas heparan sulfate proteoglycan is produced by both young and old cells. *J Histochem Cytochem.* 1988;36(7):763–73.

30. Murphy MU, Carlson EC. An ultrastructural study of developing extracellular matrix in vitelline blood vessels of the early chick embryo. *Am J Anat.* 1978;151:345–76.

31. Obberghen-Schilling VE, Tucker RP, Saupe F, Gasser I, Cseh B, Orend G. Fibronectin and tenascin-C: accomplices in vascular morphogenesis during development and tumor growth. *Int J Dev Biol.* 2011;55:511–25.

32. Hielscher A, Ellis K, Qiu C, Porterfield J, Gerecht S. Fibronectin deposition participates in extracellular matrix assembly and vascular morphogenesis. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147600. doi: 10.1371/journal.pone.0147600

33. Geyer G. *Histochemische Arbeitsvorschriften für die Elektronenmikroskopie.* Jena: VEB Gustav Fischer Verlag; 1973. 488 p.

34. Tsyhykalo OV, Boichuk TM, Khodorovska AA, Stolyar DB, Andrushchak LA. Morphogenesis of liver blood vessels and extrahepatic bile ducts in the early period of human ontogenesis. *Klin Anat Oper Khir.* 2025;24(1):35–47. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.06>

35. Choldakov C, Lasarov N, Ichtv N. Localization of newly synthesized protein precursors of basement membranes in the embryonic central nervous system as revealed by radioautography. *Acta Histochem.* 1987;82(2):153–8.

36. Kitten GT, Warkwald D, Solender DL. Distribution of basement membrane antigens in cryopreserved early embryonic hearts. *Anat Rec.* 1987;217(4):379–90.

37. Bar RS, Dake BL, Spanheimer FG. Sulfated glycosaminoglycans in cultured endothelial cells from capillaries and large vessels of human and bovine origin. *Atherosclerosis.* 1985;56:11–26.

Шевченко О.О., Левон М.М. Морфологічні та біохімічні аспекти розвитку базальної мембрани кровоносних мікросудин на ранніх стадіях пренатального онтогенезу людини.

РЕФЕРАТ. Актуальність. В пренатальному періоді онтогенезу базальна мембрана кровоносних судин відіграє велику роль в процесах морфогенезу, розвитку ембріональних тканин і є одним із основних факторів диференціювання судинної стінки. **Метою** нашого дослідження стало вивчення на ультраструктурному рівні морфологічних та гістохімічних закономірностей становлення та розвитку базальної мембрани кровоносних мікросудин в ранньому періоді пренатального онтогенезу людини. **Методи.** Об'єктом дослідження стали 10 ембріонів та плодів людини віком 4-5 - 12-14 тижнів пренатального онтогенезу із колекції професора Шевченко О.О. кафедри описової та клінічної анатомії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. Матеріал для дослідження був оброблений загальноприйнятим методом для трансмісійної електронної мікроскопії. Для візуалізації на ультраструктурному рівні глікозаміногліканів в стінці кровоносних мікросудин, ультратонкі зрізи забарвлювалися рутенієвим червоним за методом G.Geyer. **Результати.** На ранніх стадіях пренатального онтогенезу первинні мікросудини типу протокапілярів вистелені береговими клітинами, які являють собою проміжну форму між веретеноподібними мезенхімацитами та примордіальними ендотеліоцитами. Базальна мембрана відсутня. Перші ознаки формування базальної мембрани виявляються на аблюмінальній поверхні зони перикаріону примордіальних ендотеліоцитів кровоносних мікросудин на 5-6 тижні пренатального онтогенезу. Поступово фрагменти базальної мембрани збільшуються у розмірах, зливаються між собою, формуючи суцільні ділянки різної протяжності. На 6-7 тижні пренатального онтогенезу в базальній мембрані мікросудин виявляються глікозаміноглікани. Під час забарвлення рутенієвим червоним на аблюмінальній поверхні ендотеліоцитів первинних мікросудин типу протокапілярів виявляються нечисельні подовженої форми гранули, які розташовані нерегулярно. З ростом плода визначається збільшення чисельності рутеній-позитивних гранул в базальній мембрані судин, які розташовані в один шар. **Підсумок.** На ранніх стадіях пренатального онтогенезу відбувається поступове структурне і біохімічне становлення базальних мембран кровоносних судин. Виявлені ланкові та органоспецифічні особливості розвитку базальної мембрани кровоносних мікросудин, що обумовлені різними темпами появи та різним ступенем її розвитку.

Ключові слова: кровоносні мікросудини, базальна мембрана, глікозаміноглікани, пренатальний онтогенез.

М.М. Шевчук

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

Надійшла: 27.04.2025
Прийнята: 07.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.73-81>

УДК 616.36-005:611.16-018]:615.322:582.635.38]-092.9

ОСОБЛИВОСТІ ГІСТОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ І МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ НА 42-у ДОБУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВПЛИВУ ОЛІЇ КАНАБІДІОЛУ

Shevchuk M.M.  Features of the histological structure and morphometric parameters of the rat liver microcirculatory vessels on day 42 of experimental exposure to cannabidiol oil.

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

ABSTRACT. Background. Cannabidiol (CBD) is the main non-psychoactive phytocannabinoid compound found in the hemp plant *Cannabis sativa*, and exhibits neuroprotective, anti-inflammatory, antipain, antibacterial, analgesic and antiepileptic properties. In addition to the existing positive effects of CBD, scientific literature presents the results of experimental studies and clinical trials that demonstrate neurological, cardiovascular, reproductive toxicity after long-term use of CBD. Studies of hepatotoxicity are also very important. Further studies are needed to determine the effect of CBD on the structure and function of the liver, to establish the nature and severity of possible liver damage, in particular the microcirculation bed, and the features of hemodynamics to determine the safety of cannabidiol use. **Objective:** to study the features of the histological structure and morphometric parameters of the vessels of the liver microcirculatory vessels of rats on the 42nd day of experimental exposure to 10% cannabidiol oil. **Methods.** Experimental studies were conducted on 20 sexually mature white nonlinear male rats weighing 180-230 g, aged 5-7 months at the beginning of the experiment. The experimental group consisted of 14 rats, which were administered 10% CBD oil (dose 10 mg/kg/day) orally once daily for six weeks. The control group consisted of 6 sexually mature white male rats. The animals were kept, cared for, fed, labeled, experimented and euthanized in accordance with the requirements 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”, ethical requirements according to the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 231 dated 01. 11. 2000 (Protocol No. 7 dated August 29, 2022). The material for the study was liver tissue. We conducted histological, immunohistochemical, morphometric studies of the vessels of the liver microcirculatory bed. For the study of endothelium, immunohistochemical examination was performed using monoclonal antibodies to CD31 (Clone JC70A, Thermo Fisher scientific) with appropriate control and visualization using a detection system with diaminobenzidine chromogen. For quantitative analysis, we performed a morphometric study of the liver microcirculatory bed using Aperio ImageScope v12.3.3 software (Leica biosystems, Wetzlar, Germany). Statistical calculations were performed. The significance of the difference between the parameters of the study and control groups was checked by the Mann-Whitney $p(U)$ test and Pearson $p(\chi^2)$ test. The difference was considered statistically significant at a minimum significance level of $p < 0.05$. **Results.** As a result of histological and immunohistochemical examination of the vessels of the liver microcirculatory bed, it was found that their structural microscopic organization had no pathological changes under experimental exposure to 10% CBD oil at a dose of 10 mg/kg/day for 6 weeks as a dietary supplement to the standard diet. Morphometric analysis of the vessels of the liver microcirculatory bed on day 42 of experimental exposure to CBD oil showed no statistically significant changes in the mean diameters of the interlobular artery, portal, collecting and sublobular veins compared to the control group ($p > 0.05$). **Conclusion.** The results of a comprehensive study of the liver's microcirculatory system after 6 weeks of experimental exposure to CBD indicate the safety of using 10% CBD oil at a dose of 10 mg/kg/day.

Key words: Cannabidiol, CBD, rats, liver, microcirculation, histology, immunohistochemistry, morphometry.

Shevchuk MM. [Features of the histological structure and morphometric parameters of the rat liver microcirculatory vessels on day 42 of experimental exposure to cannabidiol oil]. *Morphologia*. 2025;19(2):73-81. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.73-81>

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

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Канабідіол (КБД) – це основна фітоканабіноїдна непсихоактивна сполука, що міститься в рослині конопель *Cannabis sativa*, яка походить з Центральної Азії і має багате минуле різноманітного застосування впродовж усієї історії людства [1]. Використання канабісу охоплює широкий спектр діяльності людини, від його історичного значення у виробництві текстилю та паперу до його сучасного застосування в медицині та рекреації [2, 3].

Взаємодія між фітоканабіноїдами та ендоканабіноїдною системою у людей та тварин є ключовим аспектом їхньої фармакологічної дії. Ендоканабіноїдна система – складна сигнальна система, яка вперше була відкрита в 1990-х роках Рафаелем Мешуламом разом з дослідниками, що вивчали вплив тетрагідроканабінолу (ТГК), основної психоактивної сполуки канабісу, на головний мозок та ідентифікували ендоканабіноїди. Ендоканабіноїдну систему складають власні канабіноїди організму, які називаються ендоканабіноїдами, і клітинні рецептори CB1 та CB2, унікальні для канабіноїдів [4]. Рецептори CB1 та CB2 є більш поширеними, ніж будь-який інший тип рецепторів в організмі, і відіграють життєво важливу роль у фізіології організму. Вони присутні на клітинних мембранах в тканинах мозку, травної, серцево-судинної, репродуктивної, імунної та інших систем. Усі біологічні ефекти, як терапевтичні, так і психоактивні, є результатом активації канабіноїдами цих рецепторів в органах і системах, що також пояснює, чому їхній вплив настільки відрізняється у людей. Завдяки взаємодії з канабіноїдними рецепторами CB1 та CB2, фітоканабіноїди впливають на ключові фізіологічні процеси та підвищують свій потенціал як терапевтичних засобів [5, 6].

КБД проявляє нейропротекторні, протизапальні, антитромботичні, антибактеріальні, знеболювальні та протиепілептичні властивості, що останнім часом привертає все більше уваги [7]. КБД використовується для терапії резистентних до лікування судом у дітей з тяжкою епілепсією Леннокса-Гасто [8]. Рандомізоване контрольоване дослідження показало, що КБД також знижував частоту нападів у дітей та молодих людей із синдромом Драве, іншою формою розвитку епілептичної енцефалопатії [9].

КБД є перспективною альтернативою для пацієнтів, які покладаються на більш небезпечні анальгетики на основі опіоїдів для лікування болю [7]. КБД полегшує загальний дискомфорт, пов'язаний з хронічним болем і запаленням, блокуючи активацію цитокінів та хемокінів, які є основними білками, відповідальними за запальну реакцію в організмі [10, 11]. КБД продемонстрував ефективність у лікуванні таких станів і захворювань, як артрит, ендометріоз, розсіяний склероз і фіброміалгія [12]. Крім того, КБД проявляє нейропротекторну дію, запобігаючи пошкодженню

нейронів, спричиненому хронічними захворюваннями [13]. Діючи як вазодилататор, КБД може полегшити біль, пов'язаний зі стенозом та запаленням артерій і вен, недостатнім кровообігом [14]. КБД часто обирають замість ТГК, найпоширенішого інгредієнта канабісу, через відсутність психоактивних ефектів, таких як галюцинації [15].

Крім наявного позитивного впливу КБД, у науковій літературі представлено результати експериментальних досліджень і клінічних випробувань, які свідчать, що КБД може спричиняти побічні ефекти і потенційно негативні наслідки для здоров'я. Зокрема, численні звіти продемонстрували неврологічну, серцево-судинну та репродуктивну токсичність після тривалого вживання КБД [16-19].

Найпоширенішими побічними ефектами при застосуванні КБД дозою 20 мг для лікування дитячої епілепсії Леннокса-Гасто та синдрому Драве були сонливість, зниження апетиту та діарея [8]. Серйозні побічні ефекти та припинення участі в дослідженні через підвищення концентрації печінкових амінотрансфераз більше ніж утричі від верхньої межі норми частіше спостерігалися в групі, яка приймала 20 мг КБД, та серед пацієнтів, які одночасно отримували вальпроат [9]. Фармаконагляд за печінковими ферментами може знадобитися навіть при низьких дозах КБД, оскільки в одному недавно проведеному дослідженні підвищені печінкові ферменти спостерігалися у чотирьох з 59 учасників після багаторазового перорального прийому 300 мг КБД [20]. Однак, у новішому дослідженні одноразова доза 30 мг КБД не вплинула на ферменти печінки [21], тому можна вважати, що нижчі дози можуть викликати менше занепокоєння. Оскільки в літературі описуються клінічні спостереження та експериментальні дослідження з різними результатами, необхідні подальші дослідження впливу КБД на структуру і функцію печінки, встановлення характеру та виразності можливих пошкоджень печінки, зокрема судинного русла на рівні мікроциркуляції, особливостей гемодинаміки для визначення безпеки застосування канабідіолу.

Метою роботи було встановити особливості гістологічної структури і морфометричні параметри судин мікроциркуляторного русла печінки щурів на 42-у добу експериментального впливу 10% олії канабідіолу.

Матеріали та методи

Дослідження проводили з використанням 20 статевозрілих білих нелінійних щурів-самців масою 180-230 г, віком 5–7 місяців на початок експерименту. Під час експериментального дослідження тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Утримання, догляд, годування, маркування, експеримент та евтаназію здійснювали з дотриманням вимог Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних

та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/ ЕУ, Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження», етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01. 11. 2000 року (протокол №7 від 29 серпня 2022 року) [22, 23].

Основна група складала 14 щурів, яким впродовж шести тижнів щоденно один раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу). Контрольну групу склали 6 статевозрілих білих щурів-самців. Впродовж проведення експерименту щоденно спостерігали за загальним станом щурів, поведінкою, поїданням корму. Усі щури мали стандартний раціон, призначений для лабораторних тварин, і вільний доступ до води. Наприкінці експерименту проводили забір матеріалу для патогістологічного дослідження. Матеріалом для дослідження слугувала тканина печінки. Шматочки тканини печінки фіксували в 10%-му нейтральному формаліні і заливали в парафінові блоки за стандартною методикою [24]. Депарафіновані зрізи товщиною 5 ± 1 мкм фарбували гематоксилін-еозином, після чого вивчали загальну морфологічну картину печінки. Крім того, виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 0,5-1 мкм з епоксидних блоків за загальноприйнятою методикою [25]. Напівтонкі препарати (1мкм) забарвлювали метиленовим синім – основним фуксином. Імуногістохімічні дослідження проводили на гістологічних зрізах з парафінових блоків, призначених для стандартного гістологічного дослідження. Для дослідження ендотелію судин мікроциркуляторного русла печінки проводили імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до CD31 (Клон JC70A, Thermo Fisher scientific) з відповідним контролем і візуалізацією за допомогою системи детекції з хромогеном діамінобензидином [26, 27]. Для загального дослідження гістологічних препаратів, морфометричного дослідження, мікрофотографування використовували світлооптичний мікроскоп Leica DM 2500 (Leica Microsystems GmbH, Німеччина) з цифровою камерою Leica DFC450 C (Німеччина) та програмним забезпеченням Leica Application Suit Version 3.8. Для кількісного аналізу нами проведено морфометричне дослідження мікроциркуляторного русла печінкових часточок за допомогою програмного забезпечення Aperio ImageScope v12.3.3 (Leica biosystems, Wetzlar, Німеччина). Статистичні розрахунки проведені в програмі Microsoft Office Excel. Достовірність різниці між показниками досліджуваної і контрольної груп перевіряли за критерієм Манна-Уїтні $p(U)$ і критерієм Пірсона $p(\chi^2)$. Різниця вважалася статистично значущою при мінімальному рівні значимості $p<0,05$ [28].

Результати дослідження

При макроскопічному дослідженні суттєвих відмінностей тканини печінки у щурів основної та

контрольної груп не виявлено. Печінка тварин червоно-коричневого кольору, з гострими краями, гладкою, блискучою поверхнею та гомогенною на зрізі, зовні покрита сполучнотканинною капсулою. При морфологічному дослідженні печінки тварин основної та контрольної групи на 42-у добу експерименту із застосуванням світлової мікроскопії структурних відмінностей не виявлено. Тканина печінки помірного кровонаповнення, у просвіті судин відсутні явища еритроцитарної агрегації та складжу, а також їх гемолізу. Часточкова структура, а також балкова будова печінкової паренхіми чітко виражена.

Гепатоцити полігональної форми з чіткими ядрами та контурами. Межі клітин добре помітні при фарбуванні гематоксилін-еозином. Визначаються синусоїдний та біліарний полюси. В перинуклеарній ділянці і біля синусоїдного полюса видно невеликі скупчення дрібнозернистого базофільного матеріалу, що відповідає розташуванню зернистої ендоплазматичної сітки. Ядра переважно розташовані в центрах клітин, містять одне або кілька ядерців. Більшість ядер правильної округлої форми. Хроматин в ядрах гепатоцитів знаходився в основному в дифузному стані. В полях зору візуалізувалися двоядерні гепатоцити (рис. 1).

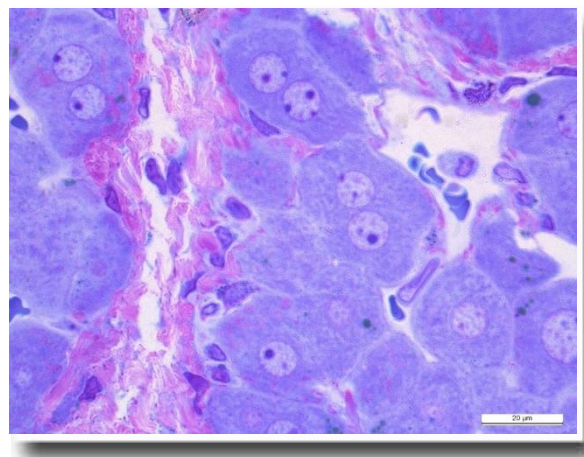


Рис. 1. Гістологічна будова печінки на 42 добу експериментального застосування олії канабідіолу. Збереження структури і форми гепатоцитів, наявність двоядерних гепатоцитів з одним або двома добре помітними ядерцями. Напівтонкий препарат (1мкм), забарвлення метиленовим синім – основним фуксином, $\times 1000$ (імерсія).

Як і в контрольній групі, гістологічно діагностували темні гепатоцити, які збиралися невеликими групами і розташовувалися біля порталних трактів (рис. 2). У триадах печінкової часточки добре візуалізувалися міжчасточкові артерії, міжчасточкові вени, жовчні і лімфатичні протоки. Міжчасточкові артерії належать до артерій м'язового типу, наявна внутрішня еластична мембрана і шар гладком'язових клітин (рис. 2). При співставленні з даними контрольної групи морфологія і морфометричні параметри діаметрів міжчасточкових

артерій у більшості випадків основної групи достовірно не відрізнялися від контрольної групи ($p>0,05$). Середній зовнішній діаметр міжчасточкових артерій печінки склав $27,55\pm 1,82$ мкм, внутрішній – $18,33\pm 1,57$ мкм. У портальних трактах розташовувались жовчні протоки, які були вистелені кубічним епітелієм, що лежав на базальній мембрані. Навколо жовчних проток візуалізувався тонкий шар сполучної тканини (рис. 2, 3).

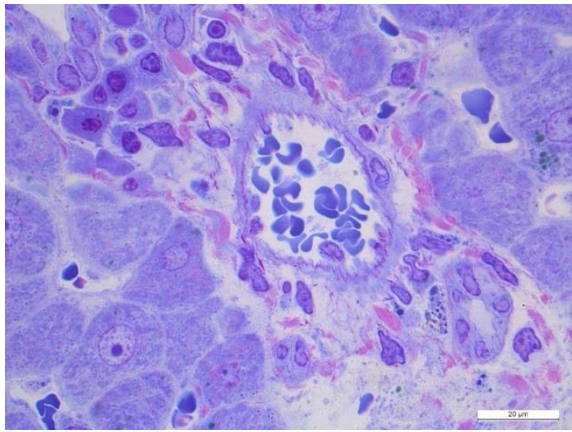


Рис. 2. Частина триади печінки. Наявність невеликих груп темних гепатоцитів у портальному тракті. Структура міжчасточкової артерії не порушена. Наявність внутрішньої еластичної мембрани, гладком'язових клітин, у просвіті еритроцити. Напівтонкий зріз, забарвлення метиленовим синім – основним фуксином, $\times 1000$ (імерсія).

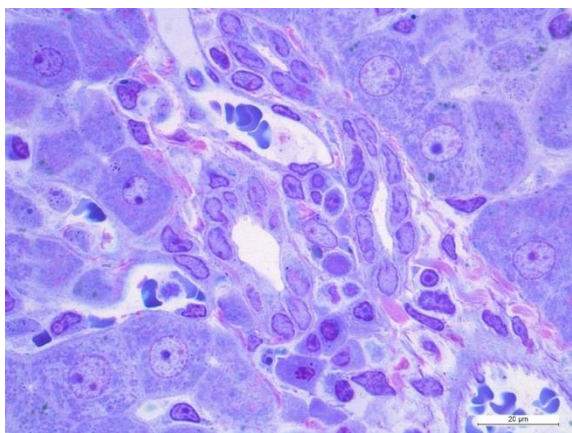


Рис. 3. Частина триади печінки, міжчасточкова вена, на базальній мембрані ендотеліоцити витягнутої форми з овальним гіперхромним ядром. Напівтонкий зріз, забарвлення метиленовим синім – основним фуксином, $\times 1000$ (імерсія).

У 6 (42,86[19,06-68,57] %) з 14 спостережень в гістологічних препаратах одиничні міжчасточкові артерії були повнокровні, достовірність за критерієм Пірсона $p(\chi^2)=0,01$, що можна пояснити посиленням притоку крові в триаді печінки. Гілки портальної вени мали діаметр від 289,12 мкм до 347,23 мкм і розгалужувались на кілька порядків, утворюючи міжчасточкові, а гілки міжчасточкових вен поділялися на навколочасточ-

кові, що мали округлу форму і були меншими. Середній діаметр портальної вени дорівнював $323,27\pm 16,15$ мкм. Діаметр міжчасточкових вен коливався від 45,13 мкм до 57,47 мкм, а вже їх навколочасточкові гілки мали діаметри від 22,31 мкм до 26,83 мкм. Середній діаметр міжчасточкових вен дорівнював $50,18\pm 4,05$ мкм, а середній діаметр навколочасточкових – $24,36\pm 1,49$ мкм. У 5 (35,71[13,66-61,6] %) з 14 спостережень діагностувалися одиничні повнокровні міжчасточкові вени, проте не встановлено достовірної різниці з контрольною групою ($p=0,07$).

Система відтоку крові з печінкової часточки включає центральну і підчасточкову вени. Гістологічних змін у стінці центральних вен відзначено не було. Ендотеліоцити витягнутої овальної форми, ядра гіперхромні, плескаті, не відрізнялися від контрольної групи. Адвентиційна оболонка центральної вени містить тоненькі пучки колагенових волокон, переривчаста, формує співустья з синусоїдами. Діаметр центральної вени, за результатами проведених нами морфометричних досліджень, продемонстрував показники від 73,14 мкм до 96,32 мкм, середній діаметр склав $84,39\pm 7,53$ мкм. У 4 з 14 випадків (28,57%) в одиничних полях зору центральні вени були помірно повнокровні з агрегацією еритроцитів у просвіті (рис. 4, рис. 5).

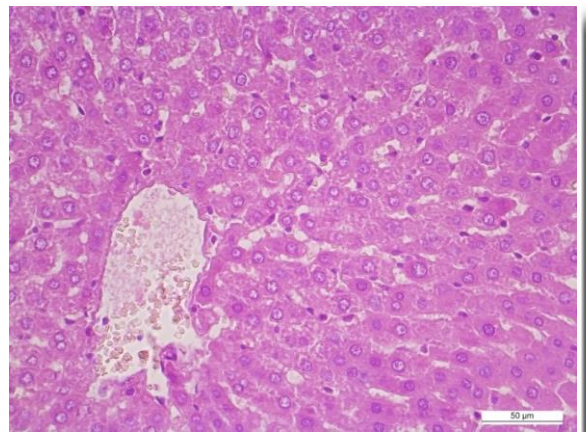


Рис. 4. Центролобулярна зона печінкової часточки. Центральна вена помірно повнокровна з агрегацією еритроцитів у просвіті, дилатація частини синусоїдів. Цитоплазма одиничних гепатоцитів містить дрібні вакуолі, простежуються ознаки гідропічної дистрофії. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$.

Систему мікроциркуляції печінкової часточки складали синусоїди, які радіально направлялися до центральної вени. Діаметр синусоїдів коливався від 7,34 мкм до 9,90 мкм, середній діаметр дорівнював $8,61\pm 0,85$ мкм. У 5 (35,71 [13,66-61,6] %) з 14 спостережень в гістологічних препаратах окремі синусоїди були незначно дилатовані і повнокровні, проте з контрольною групою не встановлено достовірної різниці, $p(\chi^2)=0,31$. За гістологічною структурою у синусоїдах відсутня

базальна мембрана, стінка яких вистелена ендотеліоцитами з фенестрами і клітинами Купфера. Нами була звернена увага на одиничні гепатоцити, цитоплазма яких містить дрібні вакуолі, простежуються ознаки гідропічної дистрофії на відміну від контрольної групи (рис. 4).

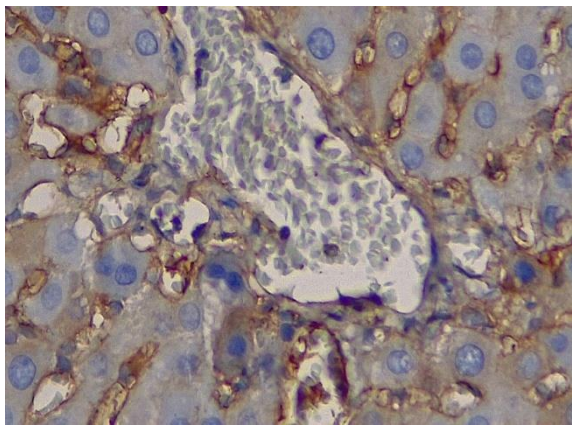


Рис. 5. CD31-позитивні ендотеліоцити центральної вени і синусоїдів зафарбовані в коричневий колір. Центральна вена повнокровна зі збереженим ендотелієм. ІГХ типування ендотелію за допомогою маркера CD31, $\times 600$.

У підчасточкових і збірних печінкових венах гістологічних змін не діагностовано, також нами не виявлено дилатації з гіперемією підчасточкових і збірних печінкових вен, що би вказувало на збільшений індекс васкуляризації і порушення відтоку крові. У збірних венах з діаметром понад

300 мкм відзначалася м'язова оболонка. З'єднань із синусоїдами такі вени не мали (рис. 6).

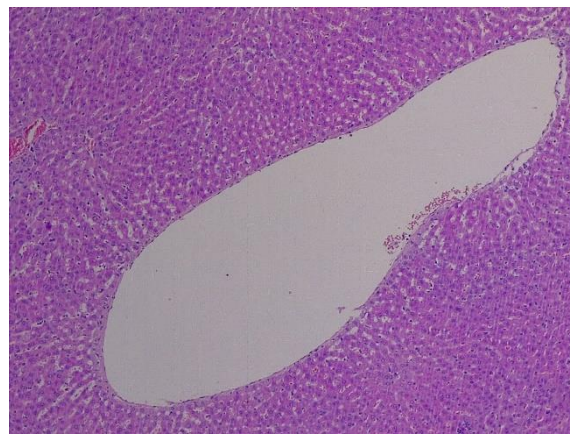


Рис. 6. Збірна вена зі збереженим ендотелієм і наявною м'язовою оболонкою. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 100$.

Нами було проведено порівняння середніх показників діаметрів ($M \pm SD$, мкм) портальної, міжчасточкової, навколочасточкової, центральної, підчасточкової і збірної вен, і також міжчасточкової артерії і синусоїдів на 42 добу експериментального впливу олії КБД з контрольною групою.

Достовірної різниці середніх показників діаметрів портальної вени основної і контрольної груп нами не встановлено ($p > 0,05$). Також нами не встановлено достовірної різниці середніх показників діаметрів підчасточкової і збірної вен ($p > 0,05$) (рис. 7).

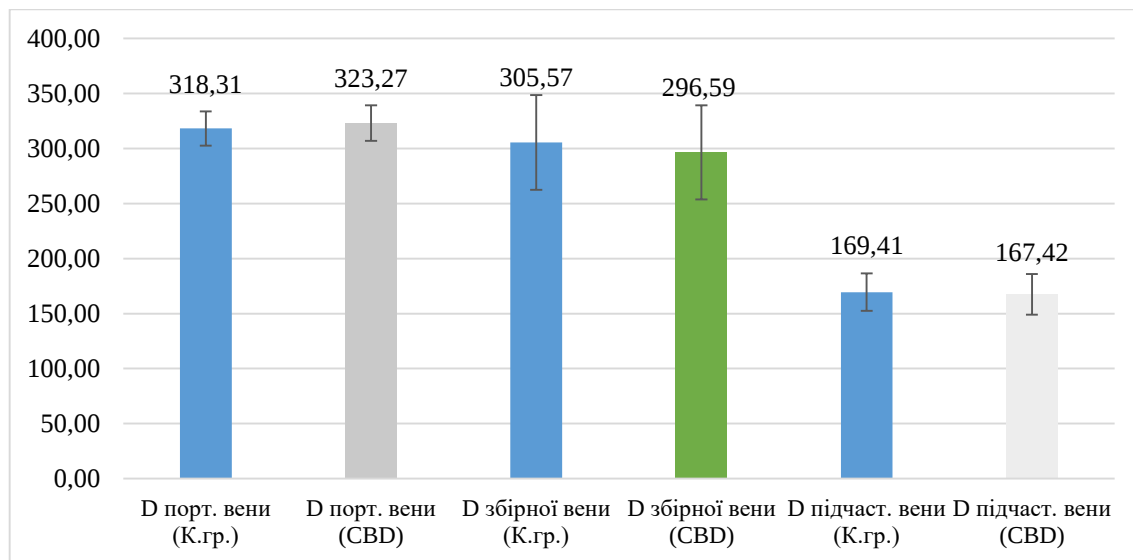


Рис. 7. Порівняння середніх показників діаметрів портальної, збірної і підчасточкової вен (мм) на 42 добу експериментального впливу CBD (КБД) з контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$).

Достовірна різниця ($p < 0,05$) з контрольною групою нами була встановлена при порівнянні середніх показників діаметрів міжчасточкової і центральної вен. Проте достовірної різниці середніх

показників діаметрів навколочасточкової вени класичної печінкової часточки з контрольною групою нами не встановлено ($p > 0,05$) (рис. 8).

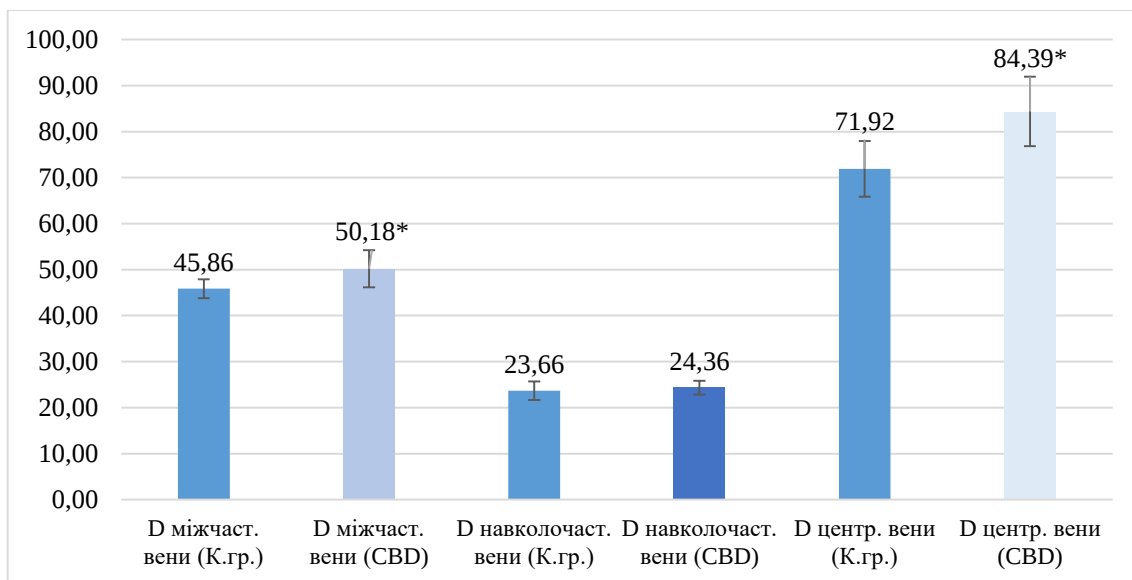


Рис. 8. Порівняння середніх показників діаметрів міжчасточкової, навколочасточкової і центральної вен (мм) на 42 добу експериментального впливу CBD (КБД) з контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$).
Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) з контрольною групою.

При співставленні з даними контрольної групи середні показники зовнішнього і внутрішнього діаметрів міжчасточкових артерій на 42 добу експериментального впливу КБД достовірно

не відрізнялися ($p > 0,05$). Достовірна різниця ($p = 0,04$) з контрольною групою була тільки встановлена при порівнянні середніх показників діаметра синусоїдів (рис. 9).

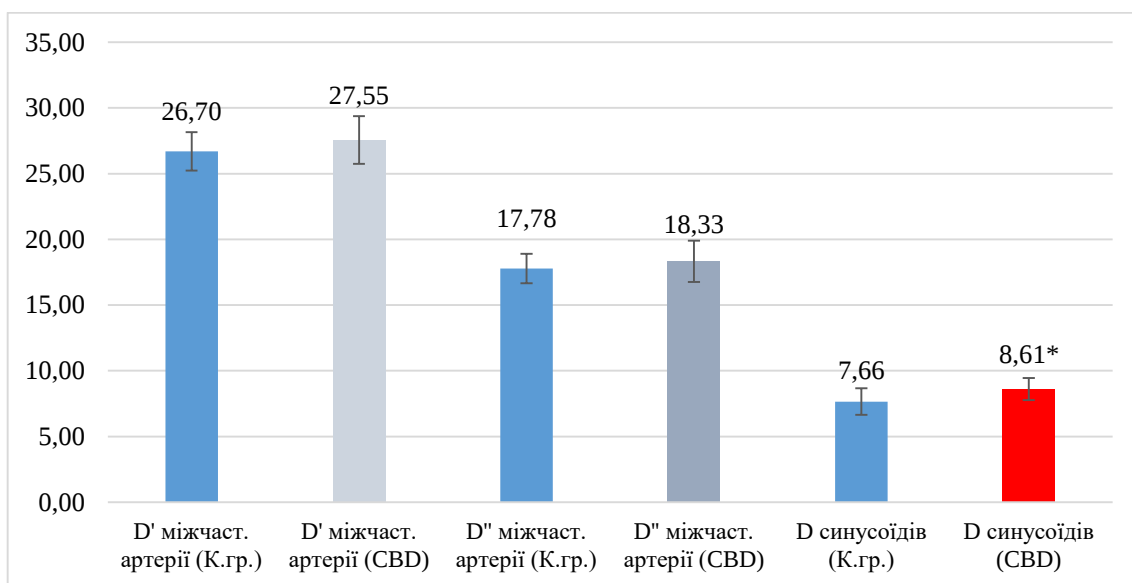


Рис. 9. Порівняння середніх показників діаметрів міжчасточкової артерії та синусоїдів (мм) на 42 добу експериментального впливу CBD (КБД) з контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$).
Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) з контрольною групою.

Таким чином, на підставі проведеного гістологічного, в тому числі імуногістохімічного дослідження встановлено, що структурна організація судинного компартменту печінкової часточки за умов експериментального впливу 10% олії КБД (10 мг/кг/добу) впродовж 6 тижнів як дієтичної добавки не зазнавала морфологічних змін. Часточково-балкова архітектура печінки була збережена і не відрізнялась від контрольної групи.

Морфометричний аналіз судин мікроциркуляторного русла печінки на 42 добу експериментального впливу олії КБД продемонстрував відсутність статистично значущих змін середніх показників діаметрів міжчасточкової артерії, портальної, збірної і підчасточкової вен порівняно з контрольною групою, що вказує про безпечність впливу 10% розчину олії КБД. Середні показники діаметрів міжчасточкової, центральної вен і синусоїдів були незначно достовірно вищі порівняно з

контрольною групою.

Обговорення

За даними багатьох проведених досліджень КБД характеризується потенційними терапевтичними властивостями при різних фізичних та нервово-психічних станах завдяки його протизапальній, знеболюючій, нейропротекторній, протисудомній та ансіолітичній дії [29]. У багатьох країнах світу КБД легально використовується для лікування тривоги, депресії, розладів сну, болю і, в більш широкому сенсі, для підвищення якості життя та благополуччя [30, 31]. Результати двох рандомізованих клінічних досліджень, що оцінювали безпеку перорального КБД, за участю здорових добровольців вказують про такі побічні ефекти, як зниження апетиту, діарея, сонливість, седативний ефект, запаморочення, головний біль, нудота, блювота, дискомфорт у животі та висип. Крім того, було зафіксовано підвищення рівня трансаміназ, судоми, млявості та інфекції верхніх дихальних шляхів [32, 33].

У літературі також представлено результати клінічного дослідження 16 здорових дорослих, які були залучені протягом близько 3,5 тижнів для вивчення впливу повторних доз КБД (1 500 мг/добу) на активність цитохрому P450 (CYP) 1A2. У 7 (44%) учасників спостерігалися пікові значення сироваткової аланінамінотрансферази (АЛТ), що перевищували верхню межу норми. У 5 (31%) учасників цей показник перевищував верхню межу норми у 5 разів, що відповідає міжнародним консенсусним критеріям медикаментозного ураження печінки. Не було виявлено кореляції між підвищенням рівня трансаміназ та вихідними характеристиками, генотипом CYP2C19 або концентрацією КБД у плазмі крові. Всі підвищення АЛТ вище верхнього показника норми почалися протягом 2-4 тижнів після початку вживання КБД. Серед 6 учасників з підвищеним рівнем АЛТ, які були виключені з протоколу, деякі

мали симптоми, схожі на гепатит або гіперчутливість. Автори дійшли висновку, що у здорових дорослих, які вживають КБД, може спостерігатися підвищення рівня АЛТ у сироватці крові, що відповідає медикаментозному ураженню печінки. З огляду на продемонстровану міжіндивідуальну варіабельність сприйнятливості, клініцисти повинні бути уважними до цього потенційного ефекту від вживання КБД, який стає все більш доступним для споживачів у різних формах та дозах, що відпускаються без рецепта [34].

Висновки

У результаті проведеного гістологічного та імуногістохімічного дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки встановлено, що їх структурна мікроскопічна організація не зазнавала патологічних змін за умов експериментального впливу впродовж 6 тижнів 10% олії КБД як дієтичної добавки до стандартного раціону з дозою 10 мг/кг/добу.

Морфометричний аналіз судин мікроциркуляторного русла печінки на 42 добу експериментального впливу олії КБД продемонстрував відсутність статистично значущих змін середніх показників діаметрів міжчасточкової артерії, порталної, збірної і підчасточкової вен порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$), що вказує про безпечність впливу 10% розчину олії КБД.

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші експериментальні дослідження для визначення довгострокового впливу КБД і встановлення особливостей морфологічної організації компонентів судинного компартмента печінки.

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. Crocq MA. History of Cannabis and the Endocannabinoid System. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2020;22:223-38. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq>
2. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, Mastinu A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*. 2018;227:300-15. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
3. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462008000300015>
4. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946-9. <https://doi.org/10.1126/science.1470919>
5. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2017;103:103-31. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_4
6. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Tagliatela-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep*. 2016;33(12):1357-92. <https://doi.org/10.1039/c6np00074f>
7. Sullim Lee, Yunjeong Lee, Yunseo Kim, Hyunji Kim, Haerim Rhyu, Kyoungmi Yoon, Chang-

- Dae Lee & Sanghyun Lee. Beneficial effects of cannabidiol from Cannabis. *Appl Biol Chem*. 2024;67:32. <https://doi.org/10.1186/s13765-024-00867-w>
8. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham K.E. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N. Eng. J. Med.* 2018;378:1888–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>
9. Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N. Eng. J. Med.* 2017;377:699–700. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>
10. Nichols JM, Kaplan BLF. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020;5(1):12–31. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0073>
11. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants (Basel)*. 2019;9(1):21. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021>
12. De Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, Ochoa-Sanchez R, Enns J, Lopez-Canul M, Aboud M, Maione S, Comai S, Gobbi G. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain.* 2019;160(1):136–50. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001386>
13. Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, García C, Pertwee R, Mechoulam R, Martínez-Orgado J. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(2):323–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04341.x>
14. Mechoulam R, Hanus L. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chem Phys Lipids.* 2002;121(1-2):35–43. [https://doi.org/10.1016/s0009-3084\(02\)00144-5](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(02)00144-5)
15. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg Med Chem.* 2015;23(7):1377–85. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.059>
16. Carvalho RK, Santos ML, Souza MR, Rocha TL, Guimaraes FS, Anselmo-Franci JA, Mazaro-Costa R. Chronic exposure to cannabidiol induces reproductive toxicity in male Swiss mice. *J. Appl. Toxicol.* 2018;38:1215–23. <https://doi.org/10.1002/jat.3631>
17. Carvalho RK, Souza MR, Santos ML, Guimaraes FS, Pobbe RLH, Andersen ML, Mazaro-Costa R. Chronic cannabidiol exposure promotes functional impairment in sexual behavior and fertility of male mice. *Reprod Toxicol.* 2018;81:34–40. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.06.013>
18. Jadoon KA, Tan GD, O'Sullivan SE. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight.* 2017;2(12):e93760. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93760>
19. Mato S, Victoria Sanchez-Gomez M, Matute C. Cannabidiol induces intracellular calcium elevation and cytotoxicity in oligodendrocytes. *Glia.* 2010;58:1739–47. doi: <https://doi.org/10.1002/glia.21044>
20. Crippa JAS, Zuardi AW, Guimarães FS, Campos AC, de Lima Osório F, et al. Burnout and Distress Prevention with Cannabidiol in Front-line Health Care Workers Dealing With COVID-19 (BONSAI) Trial Investigators. Efficacy and Safety of Cannabidiol Plus Standard Care vs Standard Care Alone for the Treatment of Emotional Exhaustion and Burnout Among Frontline Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2120603. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20603>
21. Abbotts KSS, Ewell TR, Butterklee HM, Bomar MC, Akagi N, Dooley GP, Bell C. Cannabidiol and Cannabidiol Metabolites: Pharmacokinetics, Interaction with Food, and Influence on Liver Function. *Nutrients.* 2022;14(10):2152. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14102152>
22. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: 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. *Off J Eur Union.* 2010;53(L276):33–79.
24. Suvana 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>
25. Hayat MA. Principles and techniques of electron microscopy: Biological applications [4th ed.]. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. 543 p.
26. 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
27. Nguyen T. *Immunohistochemistry: A Technical Guide to Current Practices*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. 272 p.
28. Hruziova TS, Lekhan VM, Ohniev VA, Hailienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. [Biostatistics]. Vinnytsia: New Book; 2020. 384 p. Ukrainian. ISBN 978-966-382-857-2.
29. Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front. Immunol.* 2018;9:2009. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02009>
30. Khan R, Naveed S, Mian N, Fida A, Raafey MA, Aedma KK. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: A systematic review. *J. Cannabis Res.* 2020;2:2. <https://doi.org/10.1186/s42238-019-0012-y>

31. Wieckiewicz G, Stokłosa I, Stokłosa M, Górczyca P, Pudło R. Cannabidiol (CBD) in the Self-Treatment of Depression-Exploratory Study and a New Phenomenon of Concern for Psychiatrists. *Front. Psychiatry*. 2022;13:837946. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.837946>

32. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, Freeman T, McGuire P. Adverse effects of cannabidiol: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45:1799–806. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0667-2>

33. Dos Santos RG, Guimarães FS, Crippa JAS, Hallak JE, Rossi GN, Rocha JM, Zuardi AW. Serious adverse effects of cannabidiol (CBD): A review of randomized controlled trials. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020;16:517–26. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1754793>

34. Watkins PB, Church RJ, Li J, Knappertz V. Cannabidiol and Abnormal Liver Chemistries in Healthy Adults: Results of a Phase I Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(5):1224–31. <https://doi.org/10.1002/cpt.2071>

Шевчук М.М. Особливості гістологічної структури і морфометричні параметри мікроциркуляторного русла печінки щурів на 42-у добу експериментального впливу олії канабідіолу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Канабідіол (КБД) – це основна фітоканабіноїдна непсихоактивна сполука, що міститься в рослині конопель *Cannabis sativa*, і проявляє нейропротекторні, протизапальні, антитромботичні, антибактеріальні, знеболювальні та протиепілептичні властивості. Крім наявного позитивного впливу КБД, у науковій літературі представлено результати експериментальних досліджень і клінічних випробовувань, які свідчать про неврологічну, серцево-судинну, репродуктивну токсичність і гепатотоксичність після тривалого вживання КБД. Необхідні подальші дослідження впливу КБД на структуру і функцію печінки, встановлення характеру та виразності можливих пошкоджень печінки, зокрема судинного русла на рівні мікроциркуляції, особливостей гемодинаміки для визначення безпеки застосування канабідіолу. **Мета.** Встановити особливості гістологічної структури і морфометричні параметри судин мікроциркуляторного русла печінки щурів на 42-у добу експериментального впливу 10% олії канабідіолу. **Методи.** Експериментальні дослідження проведені на 20 статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях масою 180–230 г, віком 5–7 місяців на початок експерименту. Основна група складала 14 щурів, яким впродовж шести тижнів щоденно один раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу). Контрольну групу склали 6 статевозрілих білих щурів-самців. Утримання, догляд, годування, маркування, експеримент та евтаназію здійснювали з дотриманням вимог 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», етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01. 11. 2000 року (протокол №7 від 29 серпня 2022 року). Матеріалом для дослідження була тканина печінки. Нами проведені гістологічні, імуногістохімічні, морфометричні дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки. Для дослідження ендотелію проводили імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до CD31 (Клон JC70A, Thermo Fisher scientific) з відповідним контролем і візуалізацією за допомогою системи детекції з хромогеном діамінобензидином. Для кількісного аналізу нами проведено морфометричне дослідження мікроциркуляторного русла печінки за допомогою програмного забезпечення Aperio ImageScope v12.3.3 (Leica biosystems, Wetzlar, Німеччина). Проведені статистичні розрахунки. Достовірність різниці між показниками досліджуваної і контрольної груп перевіряли за критерієм Манна-Уїтні $p(U)$ і критерієм Пірсона $p(\chi^2)$. Різниця вважалася статистично значущою при мінімальному рівні значимості $p < 0,05$. **Результати.** У результаті проведеного гістологічного та імуногістохімічного дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки встановлено, що їх структурна мікроскопічна організація не зазнавала патологічних змін за умов експериментального впливу впродовж 6 тижнів 10% олії КБД як дієтичної добавки до стандартного раціону з дозою 10 мг/кг/добу. Морфометричний аналіз судин мікроциркуляторного русла печінки на 42 добу експериментального впливу олії КБД продемонстрував відсутність статистично значущих змін середніх показників діаметрів міжчасточкової артерії, порталної, збірної і підчасточкової вен порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). **Підсумок.** Комплексне дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки після 6 тижнів експериментального впливу КБД вказує про безпечність застосування 10% олії КБД в дозі 10 мг/кг/добу.

Ключові слова: Канабідіол, КБД, CBD, щури, печінка, мікроциркуляторне русло, гістологія, імуногістохімія, морфометрія.

В.Г. Гринь, О.О. Тихонова,
Я.А. Тарасенко, В.П. Білаш,
Ю.М. Северин, В.П. Стриженок,
О.В. Горобець

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Надійшла: 22.04.2025

Прийнята: 12.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.82-87>

УДК 616.718.7-06-07

КІСТКОВА ОПОРА СТОПИ: АНАТОМІЯ ТА ВАРІАТИВ- НІСТЬ П'ЯТКОВОЇ КІСТКИ

Hryn V.H. , Tikhonova O.O. , Tarasenko Ya.A. , Bilash V.P. , Severyn Yu.M. , Strizhenok V.P. , Gorobets O.V. Bone support of the foot: anatomy and variability of the calcaneus. Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The key element of the musculoskeletal system in terms of load distribution, ensuring foot stability, and forming its arch is the calcaneus. Therefore, the study of the anatomical features of the calcaneus is important both for fundamental morphology and for clinical practice, podiatry and forensic medical examination. **Objective** is to analyze the anatomical, morphological and functional features of the calcaneus, its variability and clinical significance. **Methods.** An analytical review was used, which is based on foreign and domestic articles, books and monographs. For this purpose, the literature search was carried out on the Internet, scientific and metric databases. The search period was conducted until 2025. **Results.** The configuration of the articular surfaces of the calcaneus demonstrates significant anatomical variability, which has not been considered functionally important for a long time. Anatomically, the calcaneus consists of spongy tissue with a thin cortical shell. However, in certain areas, the cortical layer is significantly thickened. The calcaneus has well-developed vascularization, which provides growth and healing in injuries. Morphological variability of the articular surfaces can affect the biomechanics of the foot and has ethnic differences, which confirms its genetic determination. **Conclusion.** In conclusion, the calcaneus plays a crucial role in the biomechanics of the foot, providing stability to the subtalar joint, distributing weight, and adapting to mechanical loads. The structural features of the calcaneus make it key in supporting the foot's arch and performing motor functions. Surgical interventions must consider the specifics of its anatomy and vascular network to prevent ischemic complications. Radiological parameters are important diagnostic criteria for evaluating fractures and degenerative changes, and the presence of spurs often indicates pathological processes diagnostic criteria in the assessment of fractures and degenerative changes, and the presence of spurs often indicates pathological processes.

Key words: calcaneus, subtalar joint, morphological variability.

Hryn VH, Tikhonova OO, Tarasenko YaA, Bilash VP, Severyn YuM, Strizhenok VP, Gorobets OV. [Bone support of the foot: anatomy and variability of the calcaneus]. Morphologia. 2025;19(2):82-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.82-87>

 Hryn V.H. 0000-0001-5894-4416;  Tikhonova O.O. 0000-0001-7796-0809;
 Tarasenko Ya.A. 0000-0003-2296-9464;  Bilash V.P. 0000-0002-7178-3394;
 Severyn Yu.M. 0009-0005-3708-5444;  Strizhenok V.P. 0000-0003-4335-0265
✉ ya.tarasenko@pdmu.edu.ua
© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Еволюція прямоходіння призвела до суттєвих змін в анатомічній будові людської стопи, однією з яких є формування склепінь [1]. Основними є медіальне і латеральне поздовжні склепіння, а також поперечне склепіння, які відіграють важливу роль у стабілізації суглобів. Центральним суглобом, який забезпечує рухливість стопи в бокових напрямках, є підтаранний суглоб,

утворений таранною та п'ятковою кістками. Таранна кістка з'єднує довгі трубчасті кістки гомілки з кістками стопи, тоді як п'яткова кістка є основною опорою п'яти, що має унікальні морфологічні особливості [2, 3].

П'яткова кістка є ключовим елементом опорно-рухової системи, оскільки вона бере участь у розподілі навантаження, забезпеченні стійкості стопи та формуванні її склепіння. Морфологічна

варіабельність її суглобових поверхонь, особливості окостеніння та патологічні зміни мають значний вплив на статику та динаміку руху [4, 5, 6, 7]. Вивчення анатомічних особливостей п'яткової кістки є важливим не лише для фундаментальної морфології, а й для клінічної практики, зокрема ортопедії, травматології, подології та судово-медичної експертизи.

Значну цінність мають дані рентгенанатомії п'яткової кістки, які використовуються для діагностики травм і дегенеративних змін, планування хірургічних втручань і реконструктивних операцій [8, 9]. Крім того, особливості будови п'яткової кістки відіграють важливу роль у судово-медичній практиці, оскільки дозволяють проводити ідентифікацію особи за кістковими останками.

Зважаючи на вищезазначене, дослідження морфологічних характеристик п'яткової кістки, її анатомічних варіацій та клінічного значення є надзвичайно актуальним для медичної науки та практики.

Мета

Проаналізувати анатомічні, морфологічні та функціональні особливості п'яткової кістки, її варіабельності та клінічне значення.

Методи

Цей аналітичний огляд ґрунтується на закордонних та вітчизняних статтях, книгах та монографіях. Для поставленої мети даного системного огляду, пошук літератури здійснювався у мережі «Інтернет», науково-метричних базах PubMed, Web of Science, Google Scholar, за ключовими словами: «Calcaneus», «foot anatomy», «morphological variability», «subtalar joint», «calcaneal spurs», «forensic identification», «orthopedic pathology», «radiographic anatomy of foot bones», «П'ятова кістка», «анатомія стопи», «морфологічна варіабельність», «підтаранний суглоб», «п'ятові шпори», «судово-медична ідентифікація», «ортопедична патологія», «рентгенанатомія кісток стопи». Період пошуку проведений до 2025 року.

Результати та їх обговорення

П'ятова кістка – унікальна кістка передплесна. П'ятова кістка, *calcaneus*, є найбільшою, найдовшою та найміцнішою серед кісток передплесна (рис. 1).



Рис. 1. П'ятова кістка. Латеральна поверхня. Джерело: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/calcaneus>

Вона розташована під таранною кісткою, але значно виступає назад, утворюючи власне п'ятку, *calx*, яка приймає на себе велику частину ваги тіла, коли людина стоїть або ходить. Тіло п'яткової кістки видовжено-чотирикутної форми, стиснуте з боків і закінчується ззаду п'ятковим горбом, *tuber calcanei*, що виступає донизу; цей горб хоч і великий, його не можна пропальпувати, бо над ним лежить товстий шар підшкірної жирової клітковини [10, 11, 12, 13].

Це перша з кісток передплесна, яка проходить процес окостеніння, оскільки вона призначена для підтримки ваги тіла та витримує значні механічні навантаження. Завдяки своїй міцності та стійкості до деструкції п'ятова кістка зберігається довше за інші кістки скелета в природних умовах, що робить її важливим об'єктом судово-медичної експертизи. Вона використовується для ідентифікації статі та зросту людини, особливо в криміналістиці під час розслідувань випадків убивств, самогубств та масових катастроф [14, 15].

У 1965 році Bunning та Barnett класифікували п'ятові кістки за ступенем зрощення суглобових поверхонь у плодів. Було досліджено стопи плодів що належали до різних рас. Встановлено, що морфологічні особливості п'яткової кістки у плодів відповідають особливостям їхньої дорослої популяції, що підтверджує генетичну детермінованість анатомічних відмінностей. Дослідження вказують, що морфологія п'яткової кістки є спадковою, а не результатом зовнішніх факторів, таких як звички сидіння, стояння, характер роботи чи тип взуття [16].

Згідно з анатомічною літературою, п'ятова кістка має такі поверхні [10, 17]:

1. Передня поверхня – найменша, містить суглобову поверхню для з'єднання з кубоподібною кісткою.
2. Задня поверхня – розділена на три частини: верхня гладка ділянка, середня частина з борозною та гребенем для кріплення Ахіллового сухожилля, а також нижня частина – підшкірна зона, що виконує функцію опори.
3. Латеральна поверхня – плоска, містить малоомілковий горбок для проходження сухожилків малоомілкових м'язів.
4. Медіальна поверхня – увігнута, містить опору таранної кістки (*sustentaculum tali*) – виступ, який підтримує таранну кістку.
5. Верхня поверхня – поділяється на три ділянки: задню (нерівна, несуглобова), середню (велика задня суглобова поверхня для з'єднання з тілом таранної кістки) та передню (невелика передня поверхня для з'єднання з голівкою таранної кістки).
6. Нижня поверхня – має горбисту структуру з переднім горбком і двома задніми горбками (медіальним і латеральним), що слугують місцем прикріплення м'язів і зв'язок.

Форма задньої суглобової поверхні має стабільні характеристики, проте передня та середня поверхні демонструють значну варіабельність у формі, ступені зрощення та наявності між ними борозни [4, 5, 7]. Такі варіації впливають на статику та динаміку стопи, а також можуть мати етнічні відмінності, що визначає необхідність класифікації типів п'яткової кістки.

Конфігурація суглобових поверхонь п'яткової кістки демонструє значну анатомічну варіабельність, що довгий час не розглядалася як функціонально важлива. Проте Брункер у 1987 році вперше встановив, що особливості суглобових поверхонь п'яткової кістки безпосередньо впливають на стабільність підтаранного суглоба [18].

П'яткова кістка має кубоподібну форму з нерівномірною структурою. Її довга вісь нахилена донизу та латерально, що забезпечує стійкість підтаранного суглоба. Висота поздовжнього склепіння стопи впливає на рівень підняття п'яткової кістки, що змінює нахил осі підтаранного суглоба відносно горизонтальної площини. Таким чином, кут нахилу суглобових поверхонь відіграє вирішальну роль у підтримці поздовжнього склепіння.

Ключовим структурним елементом стабільності підтаранного суглоба є опора таранної кістки (*sustentaculum tali*), що розташована у верхній частині поздовжнього склепіння (рис. 2).

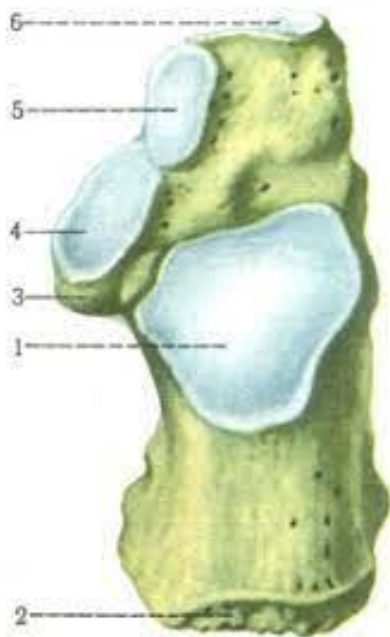


Рис. 2. Верхня поверхня правої п'яткової кістки. 1 – *facies articularis talaris posterior*; 2 – *tuber calcanei*; 3 – *sustentaculum tali*; 4 – *facies articularis talaris media*; 5 – *facies articularis talaris anterior*; 6 – *facies articularis cuboidea*. Джерело: <https://medical-enc.com.ua/kosti-stopy.htm>

Вона діє як опора для головки таранної кістки, передаючи навантаження на латеральну дугу стопи. Латеральна стабільність суглоба забезпечується латеральним відростком таранної кістки

та передньолатеральним відростком п'яткової кістки, тоді як медіальну стабільність підтримують *sustentaculum tali* та медіальний горбок таранної кістки [19, 20, 21]. Завдяки цій структурі п'яткова кістка є критичною для розподілу ваги, підтримки рівноваги та здійснення ходьби.

Взаємовідношення між п'ятковою кісткою і таранною таке, що п'яткова кістка своєю довгою віссю загалом лежить спереду назад, а таранна – зовні всередину. До першої прилягає кубоподібна кістка, а до другої – човноподібна. Через те, що таранна кістка (*talus*) лежить вище і над п'ятковою кісткою (*calcaneus*), а човноподібна кістка розташована вище п'яткової і кубоподібної, ряд кісток на внутрішньому краю стопи лежить вище, ніж кістки на зовнішньому її краю.

Анатомічно п'яткова кістка складається з губчастої тканини з тонкою кортикальною оболонкою. Однак у певних зонах, таких як задня суглобова поверхня, опора таранної кістки, підшовна поверхня п'яткового горба та ділянка *кута Гіссана*, кортикальний шар значно потовщений. Ці області мають значення у вимірюванні щільності кісткової тканини, що використовується для оцінки ризику переломів п'яткової кістки, а також у плануванні остеотомії.

Кут Гіссана, також відомий як «критичний кут Гіссана», – це вимірювання на бічних рентгенограмах стопи, яке використовується для оцінки тяжкості переломів п'яткової кістки. Вільям Гіссане (1898-1981), австралієць за походженням, був професором ортопедії, його згадують як піонера травматології. Він був першим клінічним директором Бірмінгемської лікарні нещасних випадків, яка вважається першим спеціалізованим травматологічним центром у світі [22].

Одним із основних інструментів діагностики переломів п'яткової кістки є рентгенографія. У 1931 році Лоренц Бюлер запропонував методику оцінки переломів на основі кутових вимірювань. Кут Бюлера (*tuber joint angle*) – визначається між двома лініями: перша з'єднує верхні точки задньої суглобової поверхні та п'яткового горба, а друга проходить через передній відросток п'яткової кістки. У нормі цей кут становить 20-40°. Його зменшення свідчить про компресію задньої суглобової поверхні, що є ознакою перелому. Кут Гіссана – формується між лінією, що проходить по латеральному краю задньої суглобової поверхні, та лінією передньої суглобової поверхні. У нормі цей кут становить 120-145°, а його зміна вказує на порушення архітекτονіки стопи [23, 24] (рис. 3).

Знання цих параметрів є важливим для ортопедів і подологів при плануванні реконструктивних оперативних втручань. Також для планування хірургічних втручань необхідний детальний морфометричний аналіз п'яткової кістки [3].



Рис. 3. Рентгенограма стопи в боковій проекції з визначеними кутами Гіссана та Бьолера. Джерело: <https://www.ebmconsult.com/articles/critical-angle-gissane-calcaneus-fractures>, <https://www.ebmconsult.com/articles/bohlers-angle-calcaneus-fractures>

Для росту та загоєння п'яткова кістка потребує добре розвинутої васкуляризації [25, 26]. Основні артерії, що забезпечують її кровопостачання (рис. 4):

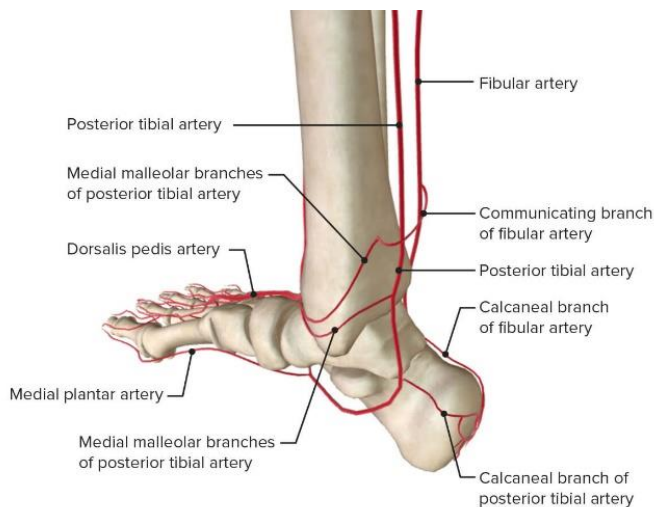


Рис. 4. Основні артерії п'яткової кістки. Джерело: <https://www.lecturio.com/concepts/ankle-joint/>

1. Медіальна п'яткова артерія – гілка задньої великогомілкової артерії (arteria tibialis posterior).
2. Латеральна п'яткова артерія – відходить від малоомілкової артерії (arteria fibularis).
3. Задній п'ятковий анастомоз – утворюється між задньою великогомілковою та малоомілковою артеріями, утворюючи розвинену п'яткову сітку (rete calcaneum), що слугують живильними судинами для кістки.

Додаткове кровопостачання забезпечують

медіальна та латеральна підшовні артерії, артерія тарзального синуса (гілка артерії тильної частини стопи), артерія тарзального каналу (гілка передньої великогомілкової артерії) та перфоруючі гілки малоомілкової артерії.

У п'ятковій кістці спостерігається велика кількість живильних отворів, особливо в ділянці sulcus calcanei та задньої п'яткової борозни. Переломи в цих зонах можуть спричиняти масивні кровотечі через високу васкуляризацію цієї області. Тому у хірургічних втручаннях важливим є збереження судинної сітки для оптимального загоєння та регенерації кісткової тканини [27].

Деякі вроджені патології можуть призводити до порушень взаємодії між таранною та п'ятковою кістками. Наприклад, у разі pes equino valgus (кінської стопи) співвідношення між цими кістками значно порушується. Кінська стопа, відома також як еквінусна деформація, є станом, при якому стопа постійно знаходиться у положенні максимального підшовного згинання, схожа на стан, як у кінського копита. Одним із поширених станів є талокальканеальне зрощення, що виникає переважно в середній суглобовій поверхні та є частою причиною болючої плоскої стопи. У дітей певні морфологічні особливості п'яткової кістки можуть спричиняти виражену плоскостопість, біль при ходьбі, ранню втому та порушення постави [28, 29].

Однією з частих причин болю в п'яті є формування п'яткових шпор. За даними рентгенологічних досліджень, шпори зустрічаються у значної частини населення, причому більшість пацієнтів із підшовним фасциїтом мають такі утворення. У 1900 році Плеттнер вперше описав кісткові розростання на п'ятковому горбі, назвавши їх

«kalkaneussporn». Вони є остеофітами, що формуються внаслідок надмірного натягу зв'язок і сухожил (рис. 5).



Рис. 5. Рентгенограма стопи в боковій проекції. Червоною стрілкою вказана п'яткова шпора (остеофіт).
Джерело: <https://tf-g.com.ua/blogs/pyatochnaya-shpora.html>

Основні типи шпор: підшовні шпори – розташовані на нижній поверхні п'яткової кістки, часто асоційовані з запаленням підшовної фасції; задні шпори – утворюються в місці прикріплення Ахіллового сухожилля [30].

Підсумок

Таким чином, п'яткова кістка відіграє важливу роль у біомеханіці стопи, забезпечуючи стабільність підтаранного суглоба, розподіл ваги та

адаптацію до механічних навантажень. Структурні особливості п'яткової кістки роблять її ключовою у підтримці склепіння стопи та виконанні рухових функцій. Морфологічна варіабельність суглобових поверхонь може впливати на біомеханіку стопи та має етнічні відмінності, що підтверджує її генетичну детермінованість. Кровообіг п'яткової кістки є критично важливим для її загоєння та регенерації, особливо при травмах. Хірургічні втручання повинні враховувати особливості анатомії та судинної сітки для запобігання ішемічним ускладненням. Рентгенологічні параметри є важливими діагностичними критеріями при оцінці переломів та дегенеративних змін, а наявність шпор часто вказує на патологічні процеси.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної теми «Морфо-функціональне вивчення внутрішніх органів людини та лабораторних тварин в різних аспектах експериментальної медицини» (номер державної реєстрації 0121U108258).

Літературні джерела References

1. Tsapenko VV, Tereshchenko MF. [Criteria for supporting characteristics of the human foot]. Visnyk KPI. Seriya Pryladobuduvannya. 2022;63(1):89–99. Ukrainian.
2. Murerwa R, Amuti T, Muuthuri N, Wambui A, Ouko I, Ogeng'o J. Dorsal Morphology of the Calcaneus. Ann Afr Surg. 2020;17(3):112–5. doi: 10.4314/aas.v17i3.5
3. Koh D, Tan B, Mehta K, et al. Morphometric Analysis of the Calcaneus in a Southeast Asian Population. Cureus [Internet]. April 24, 2024 [cited 2025 May 19]; 16(4): e58899. doi: 10.7759/cureus.58899
4. Jyotsna G, Mamidi A. The morphometric analysis of calcaneus and its articular facets. Indian J Clin Anat Physiol 2022;9(1):22-24.
5. Kullar J, Arora A, Kapoor N, Randhawa G, Kullar K. Morphology of talar articular facets of calcaneus and its clinical implications. Kashmir J Med Sci 2015;1(1):10–4.
6. Anbumani L, Sridharan R, Thamarai A. An anatomical study of morphology and morphometric analysis of calcaneum and its talar articular surfaces. Int J Anat Res 2017;5(3.2):4223-9. doi: 10.16965/ijar.2017.291/
7. Kumar A, Rastogi S, Haider Y, Kumar S, Chauhan S, Passey J. Morphometric variations of the lateral surface of calcaneus: Can standard plate sizes fit all? J Clin Orthop Trauma. 2020 Nov 20;13:156-62. doi: 10.1016/j.jcot.2020.11.012.
8. Hasko MV, Kovalchuk PIe, Tuliuliuk SV, Hasko DM. [Tactics of surgical treatment of patients with fractures of the fibular cyst]. Klinichna anatomiiia ta operativna khirurgiia. 2020;19(1):109-12. Ukrainian. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2020_19_1_21.
9. Patel S, Khan S. Techniques for Ideal Intraoperative Radiography of Calcaneum. J Foot Ankle Surg (Asia Pacific) 2022;9(2):72-4.
10. Gupton M, Özdemir M, Terreberry RR. Anatomy, Bony Pelvis and Lower Limb: Calcaneus. [Updated 2023 May 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519544/>
11. Hall RL, Shereff MJ. Anatomy of the calcaneus. Clin Orthop Relat Res. 1993 May;(290):27-35. PMID: 8472459.
12. Kachlik D, Baca V, Cepelik M, Hajek P, Mandys V, Musil V. Clinical anatomy of the calcaneal tuberosity. Ann Anat. 2008;190(3):284-91. doi: 10.1016/j.aanat.2008.02.001.
13. Holovatskyi AS, Cherkasov VH, Sapin MR, Parakhin AI, Kovalchuk OI. [Human anatomy: textbook]. Vinnytsia : Nova Knyha; 2025. 368 p. Ukrainian. ISBN 966-382-022-5
14. Dimichele D, Spradley M. Sex estimation in a modern American osteological sample using a discriminant function analysis from the calcaneus. Forensic science international. 2021;152:e1-5. doi:

10.1016/j.forsciint.2012.03.026

15. Adserias-Garriga J, Feirstein S, Bell D, Skropits H, Dirkmaat DC. Human identification through forensic skeletal analysis: three case reviews. *Forensic Sciences Research*. 2024;9(3). doi: 10.1093/fsr/owae053

16. Coelho, Catarina et al. The efficacy of calcanei to estimate ancestry. *La Revue de Médecine Légale*. 2017;8:189.

17. Stephan D, Panzer S, Göttliger M, Augat P. Analysis of the intra-individual differences of the joint surfaces of the calcaneus. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 2013;17(15):1635–41. doi: 10.1080/10255842.2012.759564

18. Bruckner J. Variations in the human subtalar joint. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1987;8(10):489-94. doi: 10.2519/jospt.1987.8.10.489

19. Sani G, Giabbani N, Zanna L, Buzzi R, Pio AS, Rastrelli V, Nardi C. The impact of sustentaculum tali fracture on clinical outcome in patients affected by isolated calcaneal fractures. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2024;34(2):1017-24. doi: 10.1007/s00590-023-03760-2. PMC10858157.

20. Olexa TA, Ebraheim NA, Haman SP. The sustentaculum tali: anatomic, radiographic, and surgical considerations. *Foot Ankle Int*. 2000;21(5):400-3. doi: 10.1177/107110070002100507.

21. Mahato NK. Morphology of sustentaculum tali: Biomechanical importance and correlation with angular dimensions of the talus. *Foot (Edinb)*. 2011;21(4):179-83. doi: 10.1016/j.foot.2011.06.001.

22. Harrison SH. Accident surgery-the life and times of William Gissane. *Injury*. 1984;16(3):145-54. doi: 10.1016/0020-1383(84)90150-5.

23. De Boer AS, Van Lieshout EMM, Vellekoop

L, Den Hartog D, Kleinrensink GJ, Verhofstad MHJ. The Influence of Radiograph Obliquity on Böhler's and Gissane's Angles in Calcanei. *J Foot Ankle Surg*. 2020;59(1):44-7. doi: 10.1053/j.jfas.2019.02.004.

24. Pombo B, Ferreira AC, Costa L. Bohler Angle and the Crucial Angle of Gissane in Paediatric Population. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2019;12:1179544119835227. doi: 10.1177/1179544119835227.

25. Andermahr J, Helling HJ, Rehm KE, Koebke Z. The vascularization of the os calcaneum and the clinical consequences. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;(363):212-8. PMID: 10379325.

26. Donders JCE, Klinger CE, Shaffer AD, et al. Quantitative and Qualitative Assessment of the Relative Arterial Contributions to the Calcaneus. *Foot & Ankle International*. 2018;39(5):604-12. doi: 10.1177/1071100717749229

27. Hoduadze H, Pelypenko O, Malyk S, Honcharov A. [Use of minimally invasive methods for surgical treatment of intra-joint fractures of the calculus]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*. 2023;23(1):8-12. Ukrainian. doi: 10.31718/2077-1096.23.1.8

28. Amis J. The Split Second Effect: The Mechanism of How Equinus Can Damage the Human Foot and Ankle. *Front Surg*. 2016;3:38. doi: 10.3389/fsurg.2016.00038.

29. Raj MA, Tafti D, Kiel J. *Pes Planus*. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing; 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430802/>

30. Kirkpatrick J, Yassaie O, Mirjalili SA. The plantar calcaneal spur: a review of anatomy, histology, etiology and key associations. *J Anat*. 2017;230(6):743-51. doi: 10.1111/joa.12607.

Гринь В.Г., Тихонова О.О., Тарасенко Я.А., Білаш В.П., Северин Ю.М., Стриженок В.П., Горобець О.В. Кісткова опора стопи: анатомія та варіативність п'яткової кістки.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Ключовим елементом опорно-рухової системи щодо розподілу навантаження, забезпеченні стійкості стопи, формуванні її склепіння є п'яткова кістка. Тому вивчення анатомічних особливостей п'яткової кістки є важливим як для фундаментальної морфології, так й для клінічної практики, подології та судово-медичної експертизи. **Мета** – аналіз анатомічних, морфологічних та функціональних особливостей п'яткової кістки, її варіабельності та клінічне значення. **Методи.** Застосовувався аналітичний огляд, який ґрунтується на закордонних та вітчизняних статтях, книгах та монографіях. Для цього пошук літератури здійснювався у мережі «Інтернет», науково-метричних базах. Період пошуку проведений до 2025 року. **Результати.** Конфігурація суглобових поверхонь п'яткової кістки демонструє значну анатомічну варіабельність, що довгий час не розглядалася як функціонально важлива. Анатомічно п'яткова кістка складається з губчастої тканини з тонкою кортикальною оболонкою. Однак у певних зонах кортикальний шар значно потовщений. П'яткова кістка має добре розвинену васкуляризацію, що забезпечує ріст та загоєння при травмах. Морфологічна варіабельність суглобових поверхонь може впливати на біомеханіку стопи та має етнічні відмінності, що підтверджує її генетичну детермінованість. **Підсумок.** Таким чином, п'яткова кістка відіграє важливу роль у біомеханіці стопи, забезпечуючи стабільність підтаранного суглоба, розподіл ваги та адаптацію до механічних навантажень. Структурні особливості п'яткової кістки роблять її ключовою у підтримці склепіння стопи та виконанні рухових функцій. Хірургічні втручання повинні враховувати особливості анатомії та судинної сітки для запобігання ішемічним ускладненням. Рентгенологічні параметри є важливими діагностичними критеріями при оцінці переломів та дегенеративних змін, а наявність шпор часто вказує на патологічні процеси.

Ключові слова: п'яткова кістка, підтаранний суглоб, морфологічна варіабельність.

П.А. Кобеза
І.В. Твердохліб

Дніпровський державний
медичний університет
Дніпро, Україна

Надійшла: 09.05.2025

Прийнята: 14.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.88-96>

УДК: 611.018.74:612.172:612.017.1

МЕХАНІЗМИ МІОФІБРИЛОГЕНЕЗУ ТА ФОРМУВАННЯ САРКОМЕРІВ У КАР- ДІОМІОЦИТАХ

Kobez P.A. , Tverdokhlib I.V.  Mechanisms of myofibrillogenesis and sarcomere formation in cardiomyocytes.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. The formation of sarcomeres and the organization of myofibrils are critically important for the contractile function of cardiac muscle and underlie normal heart development. Understanding the principles of their self-organization provides essential insights into cardiac tissue morphogenesis and fundamental cell biology. **Objective.** To systematize data on the mechanobiological processes underlying the normal formation of sarcomeres and myofibrils in cardiomyocytes, with a focus on the roles of mechanical tension, mitochondria, and intercalated discs. **Methods.** A comprehensive review of current scientific literature on sarcomere and myofibril structural development was conducted. The analysis summarizes findings from morphological, biophysical, and molecular biology studies, primarily using in vivo models. **Results.** Sarcomere formation is a dynamic process coordinated by mechanical tension, which organizes actin and myosin filaments with the involvement of titin. Myofibrils mature in close association with mitochondria, whose architecture adapts to the energetic demands of the cell. Studies show that myosin motor activity is required for the formation of long, aligned myofibrils, while actin-binding proteins stabilize these structures locally. Intercalated discs serve not only as mechanical junctions between cardiomyocytes but also as morphogenetic zones for the insertion of new sarcomeres, ensuring growth and structural ordering in response to mechanical load. **Conclusion.** Myofibrillogenesis is a multi-level process that integrates mechanical cues, molecular interactions, and cellular architecture. Further research should focus on the mechanisms of sarcomere self-organization in different types of muscle tissue under normal and abnormal development.

Key words: sarcomerogenesis, myofibrils, cardiomyocytes, mechanobiology, intercalated discs, mitochondria, normal development.

Kobez P.A., Tverdokhlib I.V. [Mechanisms of myofibrillogenesis and sarcomere formation in cardiomyocytes]. Morphologia. 2025;19(2):88-96. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.88-96>

 Kobez P.A. 0000-0003-1113-4007

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

✉ kobez.pavel@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Формування скоротливого апарату міокарда є складним механобіологічним процесом, що включає збірку саркомерів у довгі періодичні міофібрили. На думку дослідників [1], саркомери, що складаються з актинових і міозинових ниток, з'єднаних гігантськими тітиновими пружинами, є основною скоротливою одиницею м'язів. Ці міофібрили механічно зв'язуються з елементами скелета, дозволяючи АТФ-залежним силам міозину забезпечувати рух. У дослідженні [2] підкреслюється, що регулярність структури саркомера має вирішальне значення для функціонування, а нанорозмірні зміни можуть впливати на загальну функцію. Формування саркомерів і організація міофібрил становлять основу скоротливої функції сер-

цевого м'яза та відіграють ключову роль у нормальному розвитку серця. Їхня впорядкована архітектура визначає ефективність перетворення енергії на механічну роботу, що забезпечує функціонування міокарда. Актуальність вивчення цих процесів зумовлена тим, що саме точна координація структурних і механічних чинників у ранньому онтогенезі гарантує формування зрілих кардіоміоцитів та здатність серця до адаптації у постнатальному періоді. Саркомерогенез також відображає фундаментальні механізми біологічної самоорганізації клітин, у яких поєднуються біофізичні, молекулярні та морфологічні взаємозв'язки. Вивчення цих закономірностей у фізіологічних умовах формує основу для адекватного розуміння механобіології серця як у нормі, так і на тлі функціональних перебудов.

Мета дослідження включає систематизацію сучасних уявлень про механізми, що регулюють нормальне формування саркомерів і міофібрил у кардіоміоцитах. Особлива увага приділяється ролі механічної напруги в упорядкуванні білкових структур, участі тітину у стабілізації саркомерної архітектури та взаємодії скоротливого апарату з мітохондріями. Також розглядається значення вставних дисків як структур, через які можливе додавання нових саркомерів у процесі росту та дозрівання м'язових клітин. Зведення цих аспектів у єдину концепцію дозволяє глибше зрозуміти принципи організації м'язової тканини в нормі.

Методи

У процесі написання оглядової статті було здійснено систематичний аналіз наукових джерел, присвячених нормальному формуванню саркомерів та міофібрил у м'язових клітинах, зокрема кардіоміоцитах. Основна увага приділялась публікаціям, що висвітлюють морфогенез скоротливого апарату в нормі без залучення патологічних або терапевтичних аспектів. Базами даних, які використовувались для відбору джерел, були PubMed, Scopus, Web of Science, а також Google Scholar для додаткового виявлення релевантних публікацій.

Критеріями включення були: публікації у рецензованих журналах, наявність експериментальних або оглядових даних, присвячених розвитку саркомерів, повнота методологічного опису та доступність повного тексту. До аналізу включались як *in vivo*, так і *in vitro* дослідження, результати яких були отримані переважно на тваринних моделях або з використанням ізольованих м'язових клітин.

У межах огляду було узагальнено результати, отримані за допомогою сучасних морфологічних (електронна та флуоресцентна мікроскопія), біофізичних (вимірювання напруги та сили скорочення), молекулярно-біологічних (аналіз експресії білків, генетичні моделі з мутаціями білків саркомера) та протеомних методів. Також розглядалися дослідження, що використовували поляризаційно-резольвуючу мікроскопію для вивчення порядку актинових структур у процесі саркомерогенезу.

Результати та їх обговорення

Згідно з висновками [1], напруга координує збірку ключових саркомерних компонентів у періодичні міофібрили, які потім дозрівають. Це вимагає транскрипційних механізмів зворотного зв'язку для координації збірки міофібрил та їхнього дозрівання з транскрипційною програмою. Крім того, на думку авторів [1], для забезпечення змінних енергетичних потреб м'язів, міофібрили тісно механічно взаємодіють з мітохондріями та ядрами.

Взаємозв'язок між морфогенезом міофібрил та мітохондрій є критично важливим, як показано у дослідженні [3]. На думку цих авторів, склад та

архітектура саркомерів і мітохондрій є специфічними для кожного типу м'язів. Вони продемонстрували на м'язах *Drosophila*, що морфогенез міофібрил та мітохондрій тісно пов'язані. Зокрема, у літальних м'язах мітохондрії інтеркалюються між міофібрилами, що, своєю чергою, механічно обмежує мітохондрії в подовжені форми. На противагу цьому, у поперечно-смугастих м'язах ніг мережі мітохондрій оточують пучки міофібрил, контактуючи з ними лише тонкими відростками. Дослідження [3] показало, що збільшення злиття мітохондрій під час збірки міофібрил запобігає інтеркаляції мітохондрій у літальних м'язах, що призводить до експресії саркомерних білків, характерних для поперечно-смугастих м'язів, та часткової конверсії архітектури міофібрил. Це, на думку авторів, свідчить про біомеханічний механізм зворотного зв'язку, що синхронізує мітохондрії з морфогенезом міофібрил.

Дослідження ізольованих саркомерних та міофібрилярних препаратів дає змогу глибоко вивчати механізми скорочення м'язів. Згідно з [4], саркомери є найменшою функціональною скоротливою одиницею м'язів, а міофібрили – органами поперечно-смугастих м'язів, що складаються з саркомерів, строго вирівняних послідовно. Пасивні сили в саркомерах і міофібрилах, як стверджує цей автор, майже виключно виробляються структурним білком тітином. Робота [4] підкреслює вирішальну роль тітину у скороченні м'язів, пояснює походження пасивного та залишкового збільшення сили скелетних та серцевих м'язів, а також виявляє стабільність довжини саркомера на спадній ділянці залежності сили від довжини. Це дослідження, на думку автора, призвело до формулювання триниткової теорії скорочення м'язів, яка, крім актину і міозину, пропонує вирішальну роль тітину в активному продукуванні сили. Проте, як зазначає [4], існують і недоліки у використанні таких препаратів, зокрема їхня крихкість, обмежена просторова роздільна здатність та відсутність комерційних систем.

Варіабельність довжини саркомера та її вплив на координоване скорочення кардіоміоцитів є предметом детального аналізу. На думку [5], оптична мікроскопія часто використовується для визначення індивідуальних властивостей саркомера, проте традиційні методи візуалізують лише структури, пов'язані з Z-дисками. На відміну від цього, як стверджують ці автори, мікроскопія генерації другої гармоніки (SHG) безпосередньо візуалізує саркомерні структури А-смуги. Дослідження [5] порівняло ці методи і виявило, що варіабельність саркомера, оцінена за допомогою SHG, удвічі менша, ніж за допомогою ANEPPS, хоча обидва методи дають однакову середню довжину саркомера. Це, на думку авторів, свідчить про те, що SHG мікроскопія може бути «золотим стандартом» для оцінки варіабельності саркомера.

Вплив розтягування на варіабельність довжини саркомера в ізольованих кардіоміоцитах щурів також був досліджений [6]. Контрактильність серцевого м'яза значно залежить від попереднього навантаження через механізм Франка-Старлінга, що ґрунтується на активації саркомерів, залежній від попереднього навантаження. Попередні дослідження показали природну варіабельність саркомера у кардіоміоцитах у стані спокою, яка змінюється при активному скороченні. Як зазначають [6], було досліджено, чи зміни варіабельності саркомера регулюються процесом активації чи просто змінами розтягування клітини. Результати показали, що в повністю розслаблених міоцитах розтягування не впливало на варіабельність саркомера, незважаючи на збільшення середньої довжини саркомера. З цього випливає, на думку цих дослідників, що варіабельність саркомера сама по собі не сприяє механізму Франка-Старлінга в серці.

Однак, як зазначають [7], збільшення скорочення кардіоміоцитів під час розтягування міокарда є основою механізму Франка-Старлінга, проте залишається незрозумілим, як це відбувається на рівні окремих саркомерів. У цьому дослідженні [7] виявлено, що в нерозтягнутих кардіоміоцитах щурів спостерігається диференційована деформація саркомерів під час кожного скорочення: приблизно 10-20% саркомерів розтягувалися або залишалися нерухомими, тоді як більшість скорочувалися. На думку авторів, це було пов'язано з коротшими довжинами спокою та нижчим продукуванням сили. Розтягування клітини, як стверджують дослідники, призводило до залучення додаткових саркомерів, що підвищувало ефективність скорочення. Враховуючи роль тітину у визначенні розмірів саркомерів, у дослідженні [7] було висунуто гіпотезу, що модуляція експресії тітину змінить інтерсаркомерну динаміку. Дійсно, у кардіоміоцитах мишей з гаплонедостатністю тітину спостерігалася більша варіабельність довжини саркомера в стані спокою, менше залучення скорочуваних саркомерів та порушення працездатності під час розтягування клітини. Це, на думку цих авторів, свідчить про те, що градуйоване залучення саркомерів керує працездатністю кардіоміоцитів, а гармонізація напруження саркомерів збільшує скоротливість під час розтягування клітини. Таким чином, тітин контролює залучення саркомерів, а його знижена експресія при мутаціях гаплонедостатності погіршує скоротливість кардіоміоцитів.

На думку дослідників [8], робота міокарда значною мірою залежить від довжини саркомера та механізмів активації, що визначаються цією довжиною, що лежить в основі закону Франка-Старлінга для серця. Ці автори зазначають, що навіть незначна зміна довжини саркомера може суттєво збільшити активну силу в препаратах міокарда, особливо за фізіологічних умов часткової актива-

ції. Тоді як раніше вважалося, що саркомери в посмугованих м'язах скорочуються і подовжуються синхронно, нові технології візуалізації свідчать про інше. За даними їхніх досліджень, довжина окремих саркомерів варіюється у стані спокою і не змінюється синхронно протягом циклу скорочення навіть уздовж одних і тих же міофібрил. Ця неоднорідність спостерігається як у серцевому, так і в скелетному м'язі, що підкреслює асинхронний характер руху окремих саркомерів під час скорочення, а їхній середній рух, спричинений взаємодіями між саркомерами уздовж міофібрил, лежить в основі клітинної та м'язової динаміки.

Механізм асинхронної поведінки саркомерів є ключовим питанням, оскільки така асинхронність може знижувати скоротливість серця. Дослідження показують, що, хоча локальні зміни концентрації іонів кальцію відбуваються синхронно, рухи окремих саркомерів значно варіюються, що вказує на внутрішню природу асинхронних рухів, не пов'язану з динамікою внутрішньоклітинного кальцію. Загалом, тітин відіграє ключову роль у регуляції рухів окремих саркомерів. Дисбаланс сили тітину між саркомерами може збільшувати асинхронність у депресивних станах, коли довжина саркомера значно подовжується, а пасивна сила, що залежить від тітину, може перевищувати активну. Це призводить до динамічної нестабільності уздовж міофібрил, посилюючи асинхронність і прогресивно погіршуючи скоротливість міокарда, що може бути пов'язано з патогенезом дилатаційної кардіоміопатії.

Серцеві міоцити, ключові компоненти міокарда, функціонують скоординовано завдяки з'єднанню на своїх кінцях через вставні диски [9]. Вставний диск з його складною складчастою мембраною виконує численні структурні та сигнальні функції і, як вважається, відіграє роль у рості клітин та додаванні саркомерів. Його зв'язок зі скоротливими міофібрилами є центральним для функції міоцитів. Міофібрили зберігають свою впорядковану саркомерну структуру до краю вставного диска, де замість кінцевого Z-диска знаходиться перехідне з'єднання. Тонкі актинові нитки з останнього напівсаркомера виходять за межі своєї нормальної довжини через перехідне з'єднання до складчастої мембрани вставного диска, де передається напруження. Піки складок мембрани також знаходяться на перехідному рівні. Вони багаті на спектрин і пов'язані з везикулами саркоплазматичного ретикулума. Деякі з білків Z-диска, включаючи тітин, альфа-актинін та ZASP/cypher/oracle, знаходяться в перехідній області, тоді як інші, такі як телотонін та FATZ/calsarcin/myozenin, відсутні. Наявність тітину дозволяє підтримувати впорядковані саркомери незалежно від змін амплітуди складок мембрани. Перехідне з'єднання, отже, готове діяти як місце для нового комплексу Z-диск/SR/T-трубочки та додавання саркомерів. Дослідники обговорюють докази на підтримку цієї гіпотези.

Ріст кардіоміоцитів та саркомерогенез у ділянці вставного диска є важливими аспектами дозрівання серця та його ремоделювання при захворюваннях [10]. Дослідники представляють докази того, що вставний диск є невід'ємною частиною як поздовжнього, так і латерального росту: збільшення ширини компенсується латеральним розширенням складчастих областей, а збільшення довжини – вставкою саркомерів у межах вставного диска. На межі між міофібрилою та складчастою мембраною вставного диска знаходиться перехідне з'єднання, через яке тонкі нитки з останнього саркомера проходять до мембрани вставного диска. Припускається, що це з'єднання діє як прото-Z-диск для додавання саркомерів. На підтримку цієї гіпотези дослідники вивчали ультраструктуру вставного диска в серцях мишей з контрольних груп та моделей дилатаційної кардіоміопатії (ДКМ), а також у зразках лівого шлуночка людини з нормальних та ДКМ зразків. Вони виявили, що амплітуда вставного диска може змінюватися в десять разів, від 0.2 мкм до максимуму ~2 мкм, що дозволяє поступове розширення під час росту серця. При найбільшій амплітуді, еквівалентній довжині саркомера, А-смуги та товсті нитки знаходяться всередині петель мембрани вставного диска разом із Z-диском, який розвивається в положенні перехідного з'єднання. Тут також верхівки складок мембрани, які багаті на α ІІ спектрин, збільшуються і асоціюються з перехідним саркоплазматичним ретикуломом. Систематично більші амплітуди вставного диска виявляються у зразках ДКМ. Інші морфологічні відмінності між мишачими ДКМ та нормальними серцями свідчать про те, що включення саркомерів порушується у хворих серцях.

Саркомери є стереотипними міні-машинами для продукування сили в посмугованих м'язах [11]. Кожен саркомер містить псевдокристалічний порядок біполярних актинових і міозинових ниток, які з'єднані тітиновими нитками. Під час розвитку м'язів ці три типи ниток повинні збиратися в довгі періодичні ланцюги саркомерів, які називаються міофібрилами. Спочатку міофібрили містять незрілі саркомери, які поступово дозрівають до свого псевдокристалічного порядку. Незважаючи на загальну важливість, наше розуміння збірки міофібрил та дозрівання саркомерів *in vivo* обмежене, значною мірою через те, що визначення молекулярного порядку білкових компонентів під час розвитку м'язів залишається складним. Дослідники застосували мікроскопію з роздільною здатністю по поляризації для визначення молекулярного порядку актину під час міофібрилогенезу *in vivo*. Цей метод показав, що одночасно з наростанням механічної напруги в міотрубіці молекулярний порядок актину збільшується, передуючи утворенню незрілих саркомерів. Механічно як м'язовий, так і не-м'язовий міозин сприяють цьому збільшенню порядку актину на ранніх стадіях збірки міофібрил. Порядок актину

продовжує збільшуватися, поки міофібрили та саркомери дозрівають. Моторна активність м'язового міозину необхідна для регулярної та скоординованої збірки довгих міофібрил, але не для високого наростання порядку актину під час дозрівання саркомера. Це свідчить про те, що в м'язі інші актин-зв'язуючі білки достатні для локального зв'язування або зшивання актину у високорегулярні масиви.

М'язи є основною тканиною, що продукує силу в організмі людини [12]. Хоча деякі типи м'язів спеціалізуються на виробленні максимальних сил, інші є дуже витривалими. Екстремальним прикладом є серце, яке безперервно б'ється протягом усього життя. Незважаючи на спеціалізацію, всі м'язи тіла мають подібні скоротливі міні-машини, що називаються саркомерами, які організовані в регулярні структури вищого порядку, що називаються міофібрилами. Основні саркомерні компоненти та їхні організаційні принципи зберігаються в більшості тваринного царства. У цьому огляді дослідники обговорюють останні досягнення в розумінні розвитку міофібрил та саркомерів, значною мірою отримані з моделей *in vivo*. Вони зосереджуються на ролі механічних сил під час розвитку м'язів та міофібрил і пропонують механізм самоорганізації формування міофібрил, керований напругою. Також обговорюються останні технологічні досягнення, які дозволяють кількісно оцінювати сили в тканинах або молекулах *in vitro* та *in vivo*. Хоча їх застосування для розвитку м'язів все ще знаходиться на початковій стадії, ці технології, ймовірно, нададуть фундаментально нові знання про механобіологію розвитку м'язів та міофібрил у найближчому майбутньому.

Найменшою скоротливою одиницею в посмугованих м'язах є саркомер [13]. Хоча деякі класичні особливості скорочення припускають рівномірну поведінку саркомерів у межах міофібрил, наявність неоднорідності довжини саркомера добре відома протягом багатьох років, але досі не до кінця зрозуміла. В останні роки відбувся великий прогрес в експериментах з використанням ізольованих міофібрил та саркомерів, що дозволило вчепним безпосередньо оцінювати неоднорідність довжини саркомера. Цей огляд зосереджується на дослідженнях, проведених з цими препаратами, щоб розвинути гіпотези про те, що продукування сили в міофібрилах значною мірою змінюється і регулюється міжсаркомерною динамікою, і що механічна робота одного саркомера в міофібрилі передається іншим саркомерам послідовно. Дослідники оцінювали дослідження, що стосуються активації, розслаблення міофібрил та змін сили, що продукується під час активації. Вони роблять висновок, що продукування сили в міофібрилах значною мірою регулюється міжсаркомерною динамікою, яка виникає внаслідок кооперативної роботи скоротливих та еластичних елементів у межах міофібрили.

Скорочення м'язів зазвичай асоціюється з теоріями поперечних містків та ковзаючих ниток, які отримали потужну підтримку від експериментів, проведених протягом багатьох років у різних лабораторіях [14]. Однак існують дослідження, які не можуть бути легко пояснені цими теоріями, показуючи, що плато залежності сили від довжини, що виходить за межі оптимального перекриття ниток, і сили, що продукуються при великих довжинах саркомера, які є вищими за ті, що передбачаються теорією ковзаючих ниток; пасивні сили при великих довжинах саркомера, які можуть модулюватися активацією та кальцієм, що змінює залежність сили від довжини; і незрозумілу високу силу, що продукується під час і після розтягування активованих м'язових волокон. Деякі з цих досліджень навіть пропонують «нові теорії скорочення». Хоча деякі з цих спостережень заслуговують на оцінку, багато з цих досліджень представляють дані, що не мають суворого контролю, та експерименти, які не можуть бути повторені в інших лабораторіях. Ця стаття розглядає ці питання, звертаючи увагу на дослідження, що використовували інтактні та пермеабілізовані волокна, міофібрили, ізольовані саркомери та напівсаркомери. Запропоновано спільний механізм, пов'язаний з неоднорідністю довжини саркомера та напівсаркомера та кальцій-індукованим збільшенням жорсткості тітину, для пояснення спостережень, що впливають з цих досліджень.

Спадкові кардіоміопатії є групою захворювань, спричинених варіантами більш ніж 12 генів, що кодують саркомерні білки [15]. Дві найпоширеніші з них – це гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМ) та дилатаційна кардіоміопатія (ДКМ). Сучасні терапевтичні засоби не спрямовані на першопричини цих захворювань, а намагаються запобігти прогресуванню захворювання та/або керувати симптомами. Відповідно, розробляються нові підходи для безпосереднього лікування дисфункції серцевого м'яза. Проблеми з розробкою терапевтичних засобів для цих захворювань включають різноманітні механізми патогенезу, деякі з яких досі обговорюються та визначаються. У цьому огляді дослідники обговорюють терапевтичні стратегії зміни скоротувальної активності саркомера та узагальнюють дані, що вказують на те, що вплив на один білок у саркомері може бути ефективним у лікуванні пацієнтів з генетичними варіантами інших саркомерних білків, а також у пацієнтів із захворюваннями, що не пов'язані з саркомерами.

Дослідження механізмів кардіоміопатій, спричинених мутаціями саркомерних білків, є важливим напрямком у розумінні серцевих захворювань. Зазначається, що останні досягнення у виявленні мутацій, пов'язаних з кардіоміопатіями, та поглиблення розуміння функції саркомерів, що лежить в основі багатьох кардіоміопатій, є значними [16]. Ера геноміки дозволила ідентифіку-

вати та підтвердити багато генетичних причин гіпертрофічної (ГКМ) та дилатаційної (ДКМ) кардіоміопатій. Сучасні досягнення в механістичному розумінні патофізіології саркомерів включають молекулярні моделі компонентів саркомерів з високою роздільною здатністю та ідентифікацію так званого «супер-розслабленого стану» міозину. Однак, як підкреслюється, значна частина кардіоміопатій з сімейним анамнезом залишається генетично недіагностованою і може бути пов'язана з полігенними захворюваннями.

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМ) та дилатаційна кардіоміопатія (ДКМ) є поширеними захворюваннями серцевого м'яза, які викликані патогенними варіантами генів саркомерних білків [17]. ГКМ характеризується незрозумілою гіпертрофією серця (збільшення товщини стінки камери), що супроводжується посиленою скоротливістю серця та порушенням розслаблення. ДКМ визначається як збільшення об'єму шлуночкової камери з порушенням скоротливості. Дослідження ГКМ виявили критичне значення конформаційних змін, що відбуваються під час розслаблення та забезпечують збереження енергії, які часто порушуються мутаціями, що викликають ГКМ. Дослідження ДКМ продемонстрували значну поширеність усічених варіантів у титині та виявили, що ці варіанти знижують скоротувальну функцію, порушуючи саркомерогенез. Ці нові патофізіологічні механізми відкривають можливість для ідентифікації нових терапевтичних цілей та розробки майбутніх кардіопротекторних стратегій.

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМ) та дилатаційна кардіоміопатія (ДКМ) є найпоширенішими формами хронічного та прогресуючого патологічного стану, відомого як кардіоміопатія [15]. Ці захворювання мають різну етіологію; однак вони мають спільну ознаку гемодинамічних аномалій, що головним чином обумовлено дисфункцією скоротливих білків, які утворюють скоротувальну одиницю, відому як саркомер. У даний час терапевтичні підходи не є специфічними для захворювань і зосереджені на управлінні симптомами, не усуваючи механізму захворювання. Згідно з дослідженнями, скоротувальний апарат є перспективною мішенню для розробки нових підходів у майбутньому.

Спадкові кардіоміопатії є гетерогенною групою розладів, що впливають на структуру та функцію серця [15]. Дефекти в генах, що кодують саркомерні білки, пов'язані з різними порушеннями, що викликають скоротливу дисфункцію та сприяють розвитку захворювання. У цьому огляді дослідники прагнули окреслити функціональні наслідки основних спадкових кардіоміопатій з точки зору скорочення та кінетики міокарда, а також висвітлити структурні та функціональні зміни в деяких саркомерних варіантах, які, як було продемонстровано, беруть участь у патогенезі спадкових кардіоміопатій. Особлива увага

приділялася викликаним мутаціями змінам у механіці кардіоміоцитів. Розуміння молекулярної основи захворювання відкриває нові шляхи для розробки нових підходів. Крім того, чим раніше буде виявлено генетичний дефект, тим кращим буде клінічний прогноз для пацієнтів та ефективнішою профілактика розвитку захворювання.

Мутації товстих ниток саркомера є поширеною причиною гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМ), розладу потовщення серцевого м'яза, пов'язаного з раптовою серцевою смертю та серцевою недостатністю, з незрозумілими механізмами [16]. Дослідники розробили чотири ізогенні моделі індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (іПСК) мутацій β -міозинової важкої ланцюга та міозин-зв'язуючого білка C3, та вивчали кардіоміоцити, отримані з іПСК, у мікротканинних аналізах серця, які імітують серцеву архітектуру та біомеханіку. Всі мутації ГКМ призвели до гіперскоротливості з подовженою кінетиною розслаблення пропорційно патогенності мутації, але не до змін у регуляції кальцію. Дослідження секвенування РНК та експресії моделей ГКМ ідентифікували активацію p53, окислювальний стрес та цитотоксичність, викликані метаболічним стресом, які можуть бути усунені генетичною абляцією p53. Ці висновки вказують на гіперскоротливість як прямий наслідок мутацій товстих ниток, незалежно від локалізації мутації, а шлях p53 – як молекулярний маркер стресу скорочення та потенційну терапевтичну ціль для пацієнтів з ГКМ.

Міозин відіграє ключову роль у регуляції функції саркомера, енергетики кардіоміоцитів та метаболізму, що має значення для патогенезу гіпертрофічної кардіоміопатії [17]. ГКМ викликана патогенними варіантами генів саркомерних білків, які викликають гіперскоротливість, погане розслаблення, підвищене споживання енергії серцем та підвищений ризик аритмій та серцевої недостатності у пацієнтів. Дослідження показують, що патогенні місенс-варіанти в міозині, молекулярному моторі саркомера, скупчені в залишках, які беруть участь у динамічних конформаційних станах саркомерних білків. Дослідники припускали, що ці конформації є важливими для адаптації скоротливої потужності для збереження енергії і що патофізіологія ГКМ є результатом дестабілізації цих конформацій. Міозини проходять фізіологічні зміни між супер-розслабленим станом (SRX), що максимізує збереження енергії, та невпорядкованим розслабленим станом (DRX), що дозволяє утворення поперечних містків з більшим споживанням АТФ. Системні гемодинамічні вимоги та патогенні місенс-мутації міозину впливали на пропорції цих конформацій. Варіанти, що дестабілізували конформації міозину, були пов'язані з вищими показниками серцевої недостатності та аритмій у пацієнтів з ГКМ. Дестабілізація енергозберігаючих станів міозину сприяє аномаліям скорочення, морфологічному та метаболічному

ремоделюванню та несприятливим клінічним результатам у пацієнтів з ГКМ.

Ішемічна хвороба серця є провідною причиною смерті у всьому світі [18]. Зниження постачання кисню та гіпоксія міокарда призводять до пошкодження тканин та порушення функції серця. У цьому дослідженні, як зазначають автори, було проаналізовано продукування сили, ультраструктуру, експресію генів та зміни протеому в живих зрізах міокарда щурів після 24 годин культивування *ex vivo* у нормальних та знижених рівнях кисню. Було відзначено значне зниження абсолютної сили та уповільнення кінетики сили, а також збільшення апоптозу кардіоміоцитів, пошкодження міофібрил та мітохондрій, а також транскриптомні зміни. Протеомний аналіз виявив дерегуляцію білків, що беруть участь у метаболічних процесах, гіпоксичній відповіді та нейтралізації активних форм кисню. Результати вказують на те, що гіпоксія індукує суттєві первинні зміни в тканині серця, які не залежать від перфузії та імунних відповідей.

Інтермітуюча короткочасна реоксигенація послаблює зміни серця у відповідь на гіпоксію [19]. Метою цього дослідження було з'ясувати, чи може інтермітуюча короткочасна реоксигенація захистити серцевий м'яз від гіпоксичного пошкодження. Гіпоксія посилила біомаркер окислювального стресу малоновий діальдегід при зниженні антиоксидантної супероксиддисмутази. Рівні фактора некрозу пухлин (TNF- α) та інтерлейкіну-6 (IL-6) у міокарді були підвищені у гіпоксичних серцях. Гістологічне дослідження кардіоміофібрил гіпоксичних щурів показало дезорганізацію м'язових волокон, вакуолізацію саркоплазми, пікноз ядра та розширення міжклітинних проміжків. Крім того, ультраструктурний аналіз кардіоміоцитів виявив дегенеративні дефекти у шлуночкових клітинах міокарда. Витончення міофібрил та дегенеративні зміни мітохондрій вплинули на вставні диски з щільною фасцією, десмосомами та щільними з'єднаннями. Інтермітуюча короткочасна реоксигенація покращує гістологічні, ультраструктурні та окислювально-антиоксидантні параметри серця, що змінюються під час гіпоксії. Дослідження показує, що гіпоксія має суттєвий вплив на архітектуру міокарда, а також збільшує окислювальний стрес та прозапальні цитокіни. Інтермітуюча короткочасна реоксигенація значно зменшує гіпоксично-індуковані серцеві зміни [19].

Інфаркт міокарда, що є тяжким гіпоксичним станом, призводить до втрати до одного мільярда кардіоміоцитів [20]. Через обмежену внутрішню регенеративну здатність серця розробляються клітинно-базовані регенеративні терапії, що включають імплантацію кардіоміоцитів, отриманих зі стовбурових клітин (SC-CM), у інфарктований міокард, з метою відновлення втраченої м'язової маси, ре-інженерії скоротливої здатності серця та запобігання прогресуванню ІМ у серцеву

недостатність. Однак такі клітинно-базовані терапії стикаються з проблемою їхньої чутливості до окислювального стресу в ішемічному середовищі інфарктованого серця. Для максимізації терапевтичних переваг клітинно-базованих підходів вкрай важливим є краще розуміння середовища серця на клітинному, тканинному та органному рівнях протягом ІМ. Таким чином синтезується як складний досвід SC-CM при імплантації, так і інженерні методи, які можуть бути використані для розробки стійких SC-CM для клінічного впровадження клітинно-базованих серцевих терапій.

У роботі [21] досліджено вплив інтермітуючої короткочасної реоксигенації на морфологічний стан серця щурів у стані гіпоксії. Показано, що такий підхід зменшує ступінь ушкодження кардіоміоцитів, нормалізує рівні малонового діальдегіду та супероксиддисмутази, а також покращує ультраструктурну організацію вставних дисків і міофібрил. Огляд [22] присвячений відповіді кардіоміоцитів на гіпоксію в контексті клітинної терапії. Розглянуто механізми, що впливають на життєздатність імплантованих клітин у гіпоксичному середовищі, зокрема окислювальний стрес, метаболічну нестабільність та архітектурні перебудови. Робота акцентує на необхідності підвищення гіпоксостійкості клітин для успішного відновлення міокарда. У статті [23] проаналізовано особливості дисфункції кардіоміоцитів при спадкових кардіоміопатіях. Основну увагу приділено змінам скоротливості, порушенням кальцієвої регуляції та структурним дефектам, спричиненим мутаціями в генах саркомерних білків. Розглянуто молекулярні механізми, що лежать в основі порушення механіки міокарда. Робота дослідників [24] базується на моделі живих зрізів міокарда щурів і демонструє, що тривала гіпоксія призводить до зниження сили скорочення, дестабілізації міофібрилярної структури та зміни експресії генів. Виявлено порушення морфології саркомерів і мітохондрій, що свідчить про глибокі перебудови на субклітинному рівні.

Узагальнюючи, слід відзначити важливість використання трансмісійної електронної мікроскопії як ключового методу для дослідження структурних змін у кардіоміоцитах під впливом гіпоксії. Саме ТЕМ дозволяє виявляти тонкі деталі формування скоротливого апарату за умов різного ступеня навантаження, тривалості гіпоксичного впливу та реакцій адаптації на субклітинному рівні. Це має особливу цінність для аналізу механізмів ремоделювання міофібрил у ранньому

онтогенезі та в умовах зміненого кисневого забезпечення.

Висновки

1. Формування саркомерів і їх організація в міофібрили є динамічним процесом, залежним від механічних сил і молекулярної взаємодії актину, міозину та тітину. Напруга координує збірку саркомерних компонентів, а їх подальше дозрівання забезпечується транскрипційними механізмами зворотного зв'язку.

2. Механічні навантаження відіграють ключову роль у впорядкуванні актинових ниток і формуванні періодичної структури саркомерів. Моторна активність міозину сприяє утворенню довгих міофібрил, тоді як інші актин-зв'язувальні білки забезпечують локальну стабілізацію цих структур.

3. Вставні диски не лише забезпечують механічне з'єднання кардіоміоцитів, але й слугують зонами додавання нових саркомерів під час росту. Перехідні з'єднання між міофібрилами та складчастою мембраною диска функціонують як прото-Z-диски, що дозволяє поступову інтеграцію нових скоротливих одиниць у відповідь на зміни механічного навантаження.

Перспективи подальших розробок

Подальші дослідження мають зосередитись на поглибленому вивченні ультраструктурної організації саркомерів та вставних дисків із застосуванням трансмісійної електронної мікроскопії, яка залишається незамінним інструментом для візуалізації деталей міофібрилярної архітектури. Особливу увагу слід приділити виявленню ранніх морфогенетичних ознак формування саркомерів, просторовому аналізу контактів мітохондрій з елементами скоротливого апарату, а також оцінці змін субклітинної структури на різних етапах дозрівання кардіоміоцитів у нормі. Застосування ТЕМ у поєднанні з імуномаркуванням дозволить уточнити локалізацію ключових білків у процесі формування саркомерів.

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 у нормі та за умов експерименту» (номер державної реєстрації 0118U004730).

Літературні джерела References

1. Luis NM, Schnorrer F. Mechanobiology of muscle and myofibril morphogenesis. *Cells Dev.* 2021;168:203760. doi: 10.1016/j.cdev.2021.203760.
2. Avellaneda J, Rodier C, Daian F, Brouilly N,

- Rival T, Luis NM, Schnorrer F. Myofibril and mitochondria morphogenesis are coordinated by a mechanical feedback mechanism in muscle. *Nat Commun.* 2021;12(1):2091. doi: 10.1038/s41467-021-

22058-7.

3. Herzog W. What Can We Learn from Single Sarcomere and Myofibril Preparations? *Front Physiol.* 2022;13:837611. doi: 10.3389/fphys.2022.837611.

4. Douglas CM, Bird JE, Kopinke D, Esser KA. An optimized approach to study nanoscale sarcomere structure utilizing super-resolution microscopy with nanobodies. *PLoS One.* 2024;19(4):e0300348. doi: 10.1371/journal.pone.0300348.

5. Lookin O, de Tombe P, Boulali N, Gergely C, Cloitre T, Cazorla O. Cardiomyocyte sarcomere length variability: Membrane fluorescence versus second harmonic generation myosin imaging. *J Gen Physiol.* 2023;155(4):e202213289. doi: 10.1085/jgp.202213289.

6. Lookin O, Boulali N, Cazorla O, de Tombe P. Impact of stretch on sarcomere length variability in isolated fully relaxed rat cardiac myocytes. *Pflugers Arch.* 2023;475(10):1203-1210. doi: 10.1007/s00424-023-02848-2.

7. Li J, Sundnes J, Hou Y, Laasmaa M, Ruud M, Unger A, Kolstad TR, Frisk M, Norseng PA, Yang L, Setterberg IE, Alves ES, Kalakoutis M, Sejersted OM, Lanner JT, Linke WA, Lunde IG, de Tombe PP, Louch WE. Stretch Harmonizes Sarcomere Strain Across the Cardiomyocyte. *Circ Res.* 2023;133(3):255-270. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.322588.

8. Kobirumaki-Shimozawa F, Oyama K, Nakanishi T, Ishiwata S, Fukuda N. Asynchronous movement of sarcomeres in myocardium under living conditions: role of titin. *Front Physiol.* 2024;15:1426545. doi: 10.3389/fphys.2024.1426545.

9. Bennett PM. From myofibril to membrane; the transitional junction at the intercalated disc. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012;17(3):1035-50. doi: 10.2741/3972. PMID: 22201789.

10. Wilson AJ, Schoenauer R, Ehler E, Agarkova I, Bennett PM. Cardiomyocyte growth and sarcomerogenesis at the intercalated disc. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(1):165-81. doi: 10.1007/s00018-013-1374-5.

11. Loison O, Weitkunat M, Kaya-Çopur A, Nascimento Alves C, Matzat T, Spletter ML, Luschnig S, Brasselet S, Lenne PF, Schnorrer F. Polarization-resolved microscopy reveals a muscle myosin motor-independent mechanism of molecular actin ordering during sarcomere maturation. *PLoS Biol.* 2018;16(4):e2004718. doi: 10.1371/journal.pbio.2004718.

12. Lemke SB, Schnorrer F. Mechanical forces during muscle development. *Mech Dev.* 2017;144(Pt A):92-101. doi: 10.1016/j.mod.2016.11.003.

13. de Souza Leite F, Rassier DE. Sarcomere Length Nonuniformity and Force Regulation in Myofibrils and Sarcomeres. *Biophys J.* 2020;119(12):2372-7. doi: 10.1016/j.bpj.2020.11.005.

14. Rassier DE. Sarcomere mechanics in striated

muscles: from molecules to sarcomeres to cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2017;313(2):C134-C145. doi: 10.1152/ajpcell.00050.2017.

15. Lehman SJ, Crocini C, Leinwand LA. Targeting the sarcomere in inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(6):353-63. doi: 10.1038/s41569-022-00682-0.

16. Barefield DY, Alvarez-Arce A, Araujo KN. Mechanisms of Sarcomere Protein Mutation-Induced Cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(6):473-84. doi: 10.1007/s11886-023-01876-9.

17. Yotti R, Seidman CE, Seidman JG. Advances in the Genetic Basis and Pathogenesis of Sarcomere Cardiomyopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019;20:129-53. doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015306.

18. Alsulami K, Marston S. Small Molecules acting on Myofilaments as Treatments for Heart and Skeletal Muscle Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9599. doi: 10.3390/ijms21249599.

19. Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, Wakimoto H, Repetti G, Alamo L, Sharma A, Agarwal R, Ewoldt JK, Cloonan P, Letendre J, Lun M, Olivetto I, Colan S, Ashley E, Jacoby D, Michels M, Redwood CS, Watkins HC, Day SM, Staples JF, Padrón R, Chopra A, Ho CY, Chen CS, Pereira AC, Seidman JG, Seidman CE. Myosin Sequestration Regulates Sarcomere Function, Cardiomyocyte Energetics, and Metabolism, Informing the Pathogenesis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;141(10):828-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042339.

20. Cohn R, Thakar K, Lowe A, Ladha FA, Petinato AM, Romano R, Meredith E, Chen YS, Atamanuk K, Huey BD, Hinson JT. A Contraction Stress Model of Hypertrophic Cardiomyopathy due to Sarcomere Mutations. *Stem Cell Reports.* 2019;12(1):71-83. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.11.015.

21. Shati AA, Zaki MSA, Alqahtani YA, Haidara MA, Alshehri MA, Dawood AF, Eid RA. Intermittent Short-Duration Re-oxygenation Attenuates Cardiac Changes in Response to Hypoxia: Histological, Ultrastructural and Oxidant/Antioxidant Parameters. *Br J Biomed Sci.* 2022;79:10150. doi: 10.3389/bjbs.2022.10150.

22. Dwyer KD, Snyder CA, Coulombe KKL. Cardiomyocytes in Hypoxia: Cellular Responses and Implications for Cell-Based Cardiac Regenerative Therapies. *Bioengineering (Basel).* 2025;12(2):154. doi: 10.3390/bioengineering12020154.

23. Hassoun R, Budde H, Mügge A, Hamdani N. Cardiomyocyte Dysfunction in Inherited Cardiomyopathies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11154. doi: 10.3390/ijms222011154.

24. Waleczek FJG, Cipriano G, Haas JA, Garg A, Pfanne A, Just A, Neumüller S, Hegermann J, Pich A, Radocaj A, Xiao K, Weber N, Thum T. Prolonged Hypoxia in Rat Living Myocardial Slices Affects Function, Expression, and Structure. *Int J Mol Sci.* 2024;26(1):218. doi: 10.3390/ijms26010218.

Кобеза П.А., Твердохліб І.В. Механізми міофібрилогенезу та формування саркомерів у кардіоміоцитах.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Формування саркомерів і організація міофібрил є критично важливими для скоротливої функції серцевого м'яза та лежать в основі нормального розвитку серця. Розуміння принципів їх самоорганізації дозволяє поглибити знання про морфогенез серцевої тканини в нормі, що має значення для фундаментальної біології клітин. **Мета** – систематизувати дані щодо механобіологічних механізмів, що лежать в основі нормального формування саркомерів і міофібрил у кардіоміоцитах, а також ролі механічної напруги, мітохондрій та вставних дисків у цих процесах. **Методи.** Проведено аналітичний огляд сучасної наукової літератури, присвяченої структурогенезу саркомерів і міофібрил. У роботі узагальнено результати морфологічних, біофізичних і молекулярно-біологічних досліджень, отриманих переважно з моделей *in vivo*. **Результати.** Формування саркомерів є динамічним процесом, у якому механічна напруга координує впорядкування актинових і міозинових ниток за участі білка тітину. Міофібрили дозрівають у тісному зв'язку з мітохондріями, чия архітектура адаптується до енергетичних потреб клітини. Дослідження демонструють, що моторна активність міозину необхідна для формування довгих міофібрил, а актин-зв'язувальні білки стабілізують їх локально. Вставні диски виконують не лише структурну, але й морфогенетичну функцію, виступаючи місцями включення нових саркомерів, що забезпечує ріст і впорядкування скоротливого апарату за умов змін навантаження. **Підсумок.** Міофібрилогенез – це багаторівневий процес, який інтегрує механічні сигнали, молекулярні взаємодії та архітектурну організацію клітини. Подальші дослідження мають зосередитися на механізмах самоорганізації саркомерів у різних типах м'язової тканини за умов нормального й аномального розвитку.

Ключові слова: саркомерогенез, міофібрили, кардіоміоцити, механобіологія, вставні диски, мітохондрії, нормальний розвиток.

Д.Г. Марченко¹
С.Б. Морозова¹
Є.В. Пальтов²
А.В. Похил¹
О.В. Смолькова²

¹ Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

² ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
Львів, Україна

Надійшла: 22.04.2025

Прийнята: 12.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.97-104>

УДК 618.2-006.6:612.17-053.3:577.27

ВПЛИВ ТЕРАТОГЕННИХ ФАКТОРІВ НА РОЗВИТОК ЕМБРІОНАЛЬНОГО СЕРЦЯ

Marchenko D.G. , Morozova S.B. , Paltov Ye.V. , Pokhyl A.V. , Smolkova O.V.  Influence of teratogenic factors on embryonic heart development.

Dnipro State Medical University, Dnipro; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. One of the key requirements of everyday perinatal medicine is to minimize the teratogenic effect on fetal organogenesis, especially in the cardiovascular system. The heart, the primary functionally active organ of the embryo, begins to form and quickly become noticeable already in the third term of pregnancy, passing through strictly regulated morphogenetic stages. Some exogenous teratogenic mixtures containing ethanol have high penetrability through the placental barrier and polysystemic cytotoxicity. Despite large-scale preventive measures, alcohol consumption during the period of vagility affects the current problem, since the cause of congenital diseases (CVD) is the cause of neonatal mortality and infection. This article is aimed at analyzing the pathogenetic mechanisms of cardiogenesis disorders under the influence of ethanol, including disorders of clinical proliferation, apoptosis, myofibrillogenesis and epigenetic regulation. The data we selected for the literature review suggest the need for a multidisciplinary approach to early diagnosis, prenatal prevention, and interventions to reduce the risk of cardiovascular injury within the spectrum of fetal alcohol consumption.

Key words: cardiac vady occurrence, prenatal ethanol day, teratogenesis, cardiogenesis, apoptosis, epigenetics, myofibrillogenesis, fetal programming.

Marchenko DG, Morozova SB, Paltov YeV, Pokhyl AV, Smolkova OV. [Influence of teratogenic factors on embryonic heart development]. Morphologia. 2025;19(2):97-104. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.97-104>

 Marchenko D.G. 0000-0001-7616-3613;  Morozova S.B. 0009-0008-5526-2338;

 Paltov Ye.V. 0000-0002-2622-4753;  Pokhyl A.V. 0009-0002-2510-0676;

 Smolkova O.V. 0000-0001-9474-7831

✉ dasha19862305@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Розвиток серця – це один з найважливіших і критично значущих процесів, що відбуваються в ході внутрішньоутробного періоду розвитку людини. Серце — ключовий орган, від злагодженої роботи якого залежить функціонування всього організму, — починає свою активну діяльність вже третього тижня гестації. З цього моменту запускається тонко налагоджений каскад найскладніших морфогенетичних перетворень, спрямованих формування повноцінної серцево-судинної системи. Цей процес відрізняється не лише високим ступенем біологічної складності, а й крайньою чутливі-

стю до впливу несприятливих зовнішніх та внутрішніх факторів. Найменше відхилення або збій у цьому механізмі може призвести до розвитку тяжких вроджених аномалій. Серед них особливо виділяються вроджені вади серця (ВВС), які і до цього дня залишаються одними з найпоширеніших патологій у новонароджених у всьому світі.

На особливу увагу у зв'язку заслуговують тератогенні фактори, тобто агенти, здатні порушувати нормальний розвиток ембріона. Одним із найбільш значущих і небезпечних тератогенів є етанол – речовина, яка міститься у всіх алкогольних напоях. Етанол має здатність з легкістю про-

никати через плацентарний бар'єр, надаючи токсичний вплив безпосередньо на організм плода, що розвивається. Його вплив зачіпає ключові процеси, такі як поділ і міграція клітин, формування судин, а також регулювання генетичної експресії, що робить його особливо небезпечним у контексті ембріонального розвитку серця.

Незважаючи на численні наукові публікації, регулярні інформаційні кампанії та активну просвітницьку діяльність, спрямовану на інформування майбутніх матерів про шкоду вживання алкоголю під час вагітності, проблема залишається актуальною. Вживання етанолу в період гестації продовжує фіксуватися в різних соціальних і вікових групах, що викликає занепокоєння медичного співтовариства.

У зв'язку з цим ця стаття спрямована на ретельний розгляд механізмів, за допомогою яких етанол робить свій патологічний вплив на формування серця у плода. Також буде представлено огляд сучасних даних та досліджень, присвячених виявленню взаємозв'язку між пренатальним впливом алкоголю та розвитком серцево-судинних аномалій. Подібний аналіз необхідний для глибшого розуміння проблеми та подальшого вироблення ефективних профілактичних стратегій.

Мета статті – проаналізувати, за рахунок відповідної бази наукових літературних джерел, морфологічні зміни в серцево-судинній системі, спричинених впливом етанолу, та оцінити його токсичний вплив на скорочення та функціонування серця.

Результати та їх обговорення

Серце є першим функціонально активним органом ембріона хребетних, включаючи людину. Його рання активність має вирішальне значення для нормального розвитку всіх інших тканин і органів, оскільки забезпечує постачання організму, що росте, киснем і поживними речовинами, а також видалення продуктів метаболізму. Процес ембріогенезу серця починається на самому початку гестаційного періоду і проходить через кілька стадій, що включають клітинну специфікацію, формування серцевої трубки, її звивистість, перегородкоутворення та розвиток судинної системи. Всі ці етапи є результатом точної взаємодії між генетичними програмами, сигнальними каскадами, міграцією клітин, міграцією, апоптозом і морфогенетичними рухами.

На ранніх етапах ембріонального розвитку, приблизно на 18–19 день гестації, у ембріона людини закладається мезодермальний зачаток серця. В області переднього кінця ембріона, у так званій кардіогенній зоні, відбувається проліферація клітин спланхнічної мезодерми, які мігрують та конденсуються, утворюючи два симетричні кардіогенні поля. Ці поля розвиваються вздовж латеральних країв ембріонального диска, а потім сходяться по середній лінії, зливаючись у первинну серцеву трубку. Цей процес злиття називається тубуляцією, і він завершується до кінця третього

тижня вагітності. Сформована серцева трубка є примітивною структурою, що складається з трьох шарів: ендокарда (внутрішній епітеліальний шар), серцевої желатинозної тканини (кардіогелія), і міокарда (м'язовий шар). Пізніше поверх міокарда закладається епікард, що утворює зовнішню оболонку серця.

Після формування серцевої трубки починається процес її подовження та звивистості, відомий як серцева петля. Цей етап припадає приблизно на 22–28 день гестації. Серцева трубка починає згинатися спочатку вправо та вперед, формуючи так звану S-подібну петлю. Такий рух надзвичайно важливий для подальшого формування камер серця. У верхній частині трубки формується майбутній артеріальний кінець — вихідний тракт (конус артеріозус та булбус кордис), а в нижній — венозний полюс, куди впадають ембріональні вени. Між ними розташовується передсердний та шлуночковий відділи. Під впливом механічних напруг, генетичної регуляції та взаємодії з навколишніми тканинами, відбувається перерозподіл клітинної маси та подовження трубки. Це створює анатомічну асиметрію, необхідну остаточного формування чотирикамерного серця.

На четвертому тижні розвитку починається перегородкоутворення, або септація, в результаті якої з однокамерної серцевої трубки формуються два передсердя та два шлуночки. Одним із ключових моментів цього процесу є формування міжпередсердної перегородки. Спочатку закладається первинна міжпередсердна перегородка - *septum primum*, яка росте від верхньої стінки загального передсердя вниз, у напрямку ендокардіальних подушок. Між нижнім краєм цієї перегородки та подушками залишається отвір - первинний міжпередсердний отвір (*ostium primum*), що забезпечує кровотік між передсердями. Потім, у міру того, як первинний отвір закривається, у верхній частині перегородки перфорується новий - вторинне отвір (*ostium secundum*), яке забезпечує безперервний фетальний кровотік. Пізніше, праворуч від первинної перегородки формується друга — *septum secundum*, що перекриває *ostium secundum*, але залишає функціональний отвір (*foramen ovale*), життєво необхідний для ембріонального кровообігу.

Формування міжшлуночкової перегородки відбувається рахунок зрощення трьох компонентів: м'язової частини, що зростає знизу вгору; ендокардіальних подушок і вихідного перегородкового компонента, що формується з конотрабекулярної тканини. Ці структури поступово з'єднуються, розділяючи порожнину шлуночка на праву та ліву частини. Порушення будь-якого з цих етапів може призвести до утворення дефектів міжпередсердної або міжшлуночкової перегородки — одних із найпоширеніших вроджених вад серця.

Паралельно із септацією відбувається розвиток клапанного апарату серця. Атріовентрикулярні клапани формуються з ендокардіальних поду-

шок та навколишньої мезенхіми. Артеріальні клапани (аортальний і легеневий) утворюються з горбків, що виникають у вихідному тракті і піддаються ремоделюванню. Ці клапани забезпечують спрямований потік крові та запобігають її зворотному руху. На пізніх стадіях ембріогенезу відбувається потовщення та розшарування стінок серця, диференціювання міоцитів, а також розвиток провідної системи, включаючи синусно-передсердний вузол, атріовентрикулярний вузол та пучок Гіса з ніжками.

Серцево-судинна система починає функціонувати вже третьому тижні гестації, ще до завершення формування всіх анатомічних структур. На цьому етапі циркуляція крові здійснюється за простим типом: кров від серця прямує до тіла через первинні артерії та повертається по венах. Основними венозними магістралями є жовткові, пупкові та кардинальні вени. Артеріальна система починається з артеріального ствола, від якого відходять дуги, що утворюють систему зябрових артеріальних дуг. Пізніше вони трансформуються в структури аортальної системи та гілки, що кровопостачають голову, шию та кінцівки.

Фізіологія серця плода принципово відрізняється від фізіології дорослого серця. В умовах внутрішньоутробного існування легені не функціонують як органи газообміну, тому кровообіг плода організовано таким чином, щоб мінімізувати приплив крові до легень та спрямовувати її до життєво важливих органів – головного мозку, печінки та плаценти. З цією метою функціонують особливі шунти: овальний отвір, артеріальна протока (ductus arteriosus) та венозна протока (ductus venosus). Овальне отвір дозволяє крові з правого передсердя безпосередньо надходити в ліве, минаючи правий шлуночок і легеневу артерію. Артеріальна протока з'єднує легеневу артерію з аортою, дозволяючи крові з правого шлуночка пройти легені. Венозна протока спрямовує кров із пупкової вени, збагачену киснем від плаценти, минаючи печінку, безпосередньо в нижню порожню вену.

Ці адаптації забезпечують оптимальне постачання киснем швидко зростаючих тканин та органів. Після народження, з першим вдихом та початком легеневого дихання, відбувається різка зміна гемодинаміки: легеневі судини розширюються, тиск у лівому передсерді підвищується, що призводить до функціонального закриття овального отвору. Артеріальна та венозна протоки також поступово закриваються, перетворюючись на зв'язки. Серце переходить до звичного дорослого типу кровообігу, при якому обидва шлуночки працюють паралельно, прокачуючи кров у легене та системне кола кровообігу.

Клітинний склад серця також зазнає значних змін. На ранніх стадіях ключовими клітинами є кардіоміоцити - скорочувальні клітини міокарда, що походять із серцевих попередників. Однак се-

рце також містить клітини ендокарда, гладком'язові клітини судин, фіброblastи, епікардіальні похідні та клітини провідної системи. Усі вони формуються з різних популяцій попередників – серцевої мезодерми, вторинного серцевого поля та епікардіального органу. Індукція, диференціювання та міграція цих клітин регулюються безліччю сигнальних каскадів, включаючи шлях Wnt, BMP, FGF, Notch та Hedgehog, а також транскрипційні фактори NKX2.5, GATA4, TBX5 та MEF2C. Порушення експресії цих генів або мутації у відповідних білках може призводити до різноманітних аномалій розвитку серця, включаючи вади перегородок, порушену позицію серця (декстокардія), аномалії клапанів та судинних сполук.

Функціональна зрілість серця продовжується і після народження. Неонатальний період характеризується ремоделювання міокарда, посиленою васкуляризацією, а також активацією генетичних програм, що забезпечують адаптацію до позаутробного кровообігу. Електрофізіологічні властивості серця також змінюються: знижується частота серцевих скорочень, збільшується тривалість потенціалу дії, активуються механізми іонного транспорту та гомеостазу кальцію, що забезпечує більш стабільну скорочувальну функцію [1].

Таким чином, ембріогенез і фізіологія серця є складним інтегративним процесом, що залежить від чітко координованої роботи безлічі генетичних, клітинних і морфогенетичних механізмів. Будь-яке порушення на будь-якому етапі – від специфікації кардіогенних клітин до формування анатомічних структур та функціонального переходу до постнатальної циркуляції – може призвести до розвитку вроджених вад, які нерідко загрожують життю. Тому глибоке розуміння цих процесів має не лише фундаментальне наукове значення, а й величезне клінічне значення для ранньої діагностики, профілактики та лікування захворювань серця у новонароджених та дітей.

Тератогенна дія етанолу є однією з найбільш серйозних і досліджуваних форм внутрішньоутробного впливу несприятливих факторів навколишнього середовища на плід, що розвивається. В рамках ембріології та перинатальної патології цей аспект набув виняткової важливості, оскільки наслідки такого впливу виявляються часто незворотними та продовжують впливати на здоров'я дитини протягом усього життя. У той час як численні агенти, такі як певні медикаменти, вірусні інфекції та дефіцитні стани, можуть порушувати ембріональний розвиток, етанол займає особливе місце, насамперед через його широке поширення, соціальну доступність і часто недооцінений ризик. Незважаючи на багаторічну наукову дискусію, вже не викликає сумнівів той факт, що етанол має виражену тератогенність, і його вплив на плід не обмежується однією системою органів — він є полісистемним і комплексним.

Механізми тератогенності етанолу не можна розглядати як лінійний чи однофакторний процес.

Етанол та його первинний метаболіт – ацетальдегід – впливають на клітини ембріона у багатоступінчастому, каскадному режимі, викликаючи порушення кількох критично важливих біологічних процесів. На першому рівні впливу спостерігається порушення клітинної проліферації, тобто процесу розподілу клітин. Етанол уповільнює або повністю зупиняє мітотичну активність у клітинах, що знаходяться у фазі активного росту, особливо у ембріональному періоді, де клітинна маса має швидко збільшуватись. Це з інгібуванням клітинного циклу, пригніченням активності циклін-залежних кіназ, і навіть змінами в експресії генів, відповідальних за зростання і поділ. Внаслідок цього тканини, що знаходяться на ранньому етапі розвитку, залишаються недорозвиненими або формуються з грубими порушеннями архітектури.

Водночас етанол сприяє активації апоптотичних механізмів – запрограмованої клітинної загибелі. Апоптоз є нормальною частиною ембріонального розвитку, що забезпечує видалення зайвих або пошкоджених клітин, проте під впливом етанолу цей процес стає надмірним. Це особливо помітно в областях нейроектодерми та серцевого зачатку, де відзначається гіперекспресія проапоптотичних білків, таких як Вах та р53, та пригнічення антиапоптотичних сигналів, включаючи Bcl-2. Результатом стає потужна загибель клітин у критичні моменти органогенезу, що веде до порушення морфогенезу [2, 3].

Міграція клітин - ще один ключовий процес, критично важливий для формування нормальної анатомії органів. Клітини, особливо похідні з нейрального гребеня, повинні переміщатися на певні ділянки ембріона, де вони формують тканини обличчя, серця, судин та периферичної нервової системи. Етанол порушує ці міграційні процеси за рахунок дестабілізації цитоскелету, порушень клітинної адгезії, а також дисфункції білків, що регулюють спрямований рух клітин - наприклад, RhoGTP-аз і факторів ремоделювання актинового цитоскелета. Це особливо критично для кардіального розвитку, оскільки клітини вторинного серцевого поля та кардіального гребеня не досягають своїх мішеней, залишаючи дефекти у перегородках, артеріальних дугах та клапанах.

Поряд з цим, етанол надає потужне інгібуючу дію на процеси клітинної диференціювання. Це означає, що навіть ті клітини, які зберегли життєздатність та досягли своїх місць призначення, не здатні повноцінно спеціалізуватись у відповідних типах тканин. В нормі на цьому етапі включаються специфічні транскрипційні програми, що активують експресію генів, відповідальних за функціональну ідентичність клітини — кардіоміоциту, нейрона, ендотеліальної клітини та ін [4].

Крім того, етанол порушує клітинну сигналізацію – молекулярні каскади, які керують органогенезом. Зокрема, страждають сигнальні шляхи Wnt/ β -катенін, Hedgehog, Notch та FGF, які беруть

участь у просторово-часовій координації розвитку. Етанол може знижувати доступність лігандів, блокувати рецептори або порушувати транскрипційні відповіді клітин-мішеней. Це викликає дезорганізацію морфогенетичних градієнтів, у результаті тканини розвиваються хаотично, незалежно від свого розташування чи стадії розвитку. Особливо важкі наслідки викликає придушення шляху Hedgehog, який критично важливий для формування середньої лінії організму, включаючи серце, обличчя та мозок. Інгібування цього шляху призводить до цілого спектру порушень від гіпоплазії до повної відсутності структур.

Додатковим елементом патогенезу є оксидативний стрес. Етанол, метаболізуючись у тканин плода, сприяє накопиченню активних форм кисню (ROS), які ушкоджують ДНК, білки та ліпіди клітинних мембран. Ембріон, що розвивається, особливо вразливий до вільнорадикального пошкодження, оскільки його антиоксидантні системи - такі як супероксиддисмутаза, каталаза і глутатіонпероксидаза - ще не повністю активовані. Пошкодження клітинних компонентів, що виникає, веде до генетичної нестабільності та вторинної активації апоптозу [5].

Слід зазначити вплив етанолу на епігенетичні механізми регуляції. Епігенетика - це сукупність процесів, що управляють активністю генів без зміни їх послідовності. Метилювання ДНК, модифікації гістонів і РНК, що не кодують, відіграють важливу роль у перемиканні генів в ембріогенезі. Етанол втручається в ці процеси, що призводить до аномальної метиляції промоторів ключових регуляторних генів, що може блокувати або, навпаки, активувати експресію поза відповідним контекстом. Ці епігенетичні порушення не тільки сприяють формуванню аномалій, а й потенційно передаються до наступних поколінь через так звані ефекти епігенетичної спадковості.

Особливе значення має часовий аспект впливу. Ембріональна чутливість до етанолу неоднорідна: існує так звані «критичні вікна» — періоди, коли певні органи та тканини особливо чутливі до тератогенних впливів. У разі серця такими вікнами є третій і четвертий тижні ембріогенезу, коли відбувається формування серцевої трубки та початок її звивистості. Вплив етанолу в ці періоди може призводити до важких структурних вад, тоді як пізніше вживання може вплинути на провідну систему, судини або клапани. Нейророзвиток, навпаки, залишається чутливим до етанолу протягом усієї вагітності, що пояснює нейроповедінкові наслідки фетального алкогольного впливу, навіть за його епізодичному характері у другому чи третьому триместрі.

Крім біологічних факторів, велике значення має і генетична схильність. Різні ембріони навіть за однакового рівня впливу можуть демонструвати різний ступінь уразливості до етанолу. Це зумовлено поліморфізмами в генах, що кодують фе-

рменти метаболізму етанолу (такі як алкогольдегідрогеназа та альдегіддегідрогеназу), а також у генах, що регулюють апоптоз, репарацію ДНК та антиоксидантний захист. Таким чином, геном плода і матері створює унікальний контекст, в якому той самий вплив може призвести або до серйозних аномалій, або до мінімальних наслідків.

Також не можна виключити роль плаценти як посередника дії етанолу. Плацента не тільки пропускає етанол без перешкод, а й сама страждає від його токсичної дії. Етанол може викликати васкулопатію, запалення, порушення транспорту поживних речовин, що додатково посилює гіпоксію та метаболічний стрес плода. Плацентарна дисфункція разом із прямим впливом етанолу на плід утворює патогенетичний симбіоз, що призводить до системних наслідків [6].

Нарешті, варто наголосити, що наслідки тератогенної дії етанолу виходять далеко за межі структурних аномалій. Навіть у разі відсутності грубих вроджених вад, діти, які зазнали впливу алкоголю *in utero*, часто демонструють функціональні порушення: від затримок психомоторного розвитку до порушень уваги, імпульсивності, проблем із навчанням та соціальною адаптацією. Ці порушення можуть бути наслідком мікроаномалій у будові мозку, так і стійких біохімічних та епігенетичних змін, що закріпилися в ході ембріогенезу.

Формування серця у плода є надзвичайно чутливим до зовнішніх і внутрішніх факторів біологічним процесом, у якому навіть незначні відхилення можуть призвести до стійких морфологічних та функціональних аномалій. Відомо, що алкоголь (етанол), будучи одним із найпоширеніших серед екзогенних тератогенів, здатний порушувати ембріогенез різних органів, включаючи серце. Хоча загальновідомі ризики нейрогенетичних розладів при фетальному алкогольному синдромі, вплив етанолу на кардіогенез залишається менш вивченим, незважаючи на дані, що вказують на значну участь етанолу у формуванні вроджених вад серця. На перетині морфологічної, молекулярної та клітинної ембріології ця тема сьогодні набуває особливої актуальності.

Згідно з сучасними уявленнями, кардіогенез включає поетапну реалізацію програм клітинної проліферації, диференціювання, міграції та апоптозу з обов'язковою участю факторів транскрипції (GATA4, NKX2.5, MEF2C), сигнальних шляхів (Wnt, BMP, Notch, Hedgehog). Етанол, проникаючи через плацентарний бар'єр, має модулюючу або інгібуючу дію на більшість цих процесів. Первинним мішеням етанолу служать нейроектодермальні та мезодермальні популяції клітин, від яких залежить як первинна закладка серцевої трубки, так і подальше формування перегородок, клапанів та провідної системи.

На клітинному рівні етанол здатний викликати дисбаланс між проліферацією та апоптозом клітин зачатка серця. Експериментальні дані,

отримані на моделях *in vivo*, особливо у щурів, показали, що пренатальна експозиція етанолу порушує активність клітинного циклу в міобластах і кардіоміоцитах, знижуючи експресію Cyclin D1 і збільшуючи експресію інгібіторів p21 і p27, що веде до блокування клітин. Паралельно активується шлях апоптозу через мітохондріально-залежний каскад, що було підтверджено підвищенням рівня Вах та зниженням Bcl-2 у серцевій тканині плодів, що зазнали алкогольної інтоксикації. Підвищений рівень циторедукції в серці у ембріонів призводить до формування стенозованих та гіпопластичних структур, у тому числі міжшлуночкових перегородок та клапанів.

Особливий інтерес має вплив етанолу на розвиток міофібрилярного апарату кардіоміоцитів. У низці морфологічних досліджень зафіксовано виражені ультраструктурні порушення у скоротливому апараті міокарда шлуночків ембріонів щурів після хронічної алкогольної інтоксикації матері. На ранніх етапах (16–20 добу гестації) у експериментальних тварин спостерігалася дифузне роз'єднання Z-дисків, атипова організація саркомерів, редукція актинових та міозинових філаментів, затримка формування I- та A-дисків. Крім того, виявлено ознаки незавершеної трансформації преміофібрилу у зрілі структури, що свідчить про блокування ключових фаз міофібрилогенезу [7].

Молекулярні механізми, що забезпечують складання міофібрилу, вимагають участі багатьох спеціалізованих білків: α -актиніна, тітіну, небуліну, тропомодуліну, нем'язового міозину II типу. Дослідження [Sanger та колеги (2005, 2008)] показали, що Z-диски є не просто структурними вузлами, а й центрами організації сигнальних білків, що впливають на збирання саркомерів. Етанол втручається в ці процеси, порушуючи просторову організацію Z-дисків і знижуючи експресію ключових компонентів, у тому числі тропомодуліну, що відповідає за стабільність довжини тонких ниток. У плодів, що зазнали впливу етанолу, фіксувалося порушення ініціації збирання зрілих фібрил, що корелювало із втратою функціонального синхронізму скорочень та зниженням міогенного потенціалу кардіоміоцитів [8, 9].

Однією з мішеней етанолу є також вторинне епікардіальне серцеве поле, звідки мігрують клітини, що формують виносять тракти серця і коронарні судини. Етанол порушує міграцію цих клітин за рахунок дестабілізації цитоскелету, особливо актинових філаментів, та інгібіції Rac1 та Cdc42 – головних регуляторів клітинної полярності. На цьому тлі у ембріонів спостерігаються порушення формування трактів, що виносять, стенози і неправильна конфігурація аортальної дуги.

Метаболічні аспекти тератогенної дії етанолу включають окислювальний стрес. Етанол індукує продукцію активних форм кисню, пригнічуючи при цьому активність антиоксидантних

ферментів, таких як супероксиддисмутаза та каталаза. Це веде до пошкодження мітохондріальних мембран у кардіоміоцитах, порушення фосфорилювання АТФ та дисфункції іонних каналів. У дослідженнях зафіксовані мітохондріальні розщеплення, втрата христів та набухання матриксу, що опосередковано підтверджує деградацію енергетичного апарату клітин серця під впливом етанолу. Порушення окисного метаболізму знижує рівень доступної енергії, необхідної для полімеризації структурних білків та механічної роботи міокарда [10].

Аналіз наукових джерел показав, що вплив етанолу поширюється як на паренхіму серця, а й міжклітинний матрикс. Етанол викликає активацію металопротеїназ та порушує синтез колагену I та III типів, що було підтверджено у дослідженнях, де у ембріонів після алкогольної інтоксикації виявлялися ознаки фіброзу, дезорганізація волокон та розширення інтерстиції. Подібне ремоделювання створює анатомічну схильність до дилатаційної та алкогольної кардіоміопатії вже на внутрішньоутробному етапі [11].

Зміни у васкуляризації серця також відіграють ключову роль. Етанол порушує ангіогенез, інгібуючи VEGF-залежне диференціювання ендотеліальних клітин. На ультраструктурному рівні зафіксовано зменшення кількості капілярів, їх дезорієнтацію та збільшення відстані між судинними елементами та міофібрилярним апаратом. Це погіршує дифузію кисню та метаболітів, посилюючи гіпоксію та апоптоз кардіоміоцитів. У сукупності з описаними вище механізмами такі зміни формують каскад порочних кіл, що порушують формування міокарда на всіх рівнях - від молекулярного до тканинного.

Цікавим є і статевий диморфізм у реакцію пренатальний вплив етанолу. У деяких дослідженнях відзначено велику чутливість жіночих ембріонів до ураження міокарда, що пов'язують з відмінностями в експресії рецепторів естрогену та прогестерону, що впливають на антиапоптотичні механізми та активність генів росту. Це може пояснити варіативність серцевих вад у дітей з ФАС, що спостерігається в клінічній практиці, залежно від статі.

Таким чином, етанол порушує кардіогенез не за допомогою одного універсального механізму, а через цілу мережу взаємопов'язаних впливів: від прямого пошкодження ДНК до епігенетичного репрограмування, від порушень біогенезу міофібрил до судинної гіпоплазії. Сучасні морфологічні та молекулярні дослідження, включаючи серію публікацій, що роблять значний внесок у розшифровку цих механізмів, підкреслюючи роль етанолу як системного тератогену з прищиплюючою дією на пренатальний міокард [12].

Розуміння цих процесів як розширює уявлення про патогенез вроджених вад серця, а й дозволяє формувати основу для профілактичних заходів. Сьогодні в умовах розвитку епігеномної та

метаболомної медицини стає можливим визначення біомаркерів внутрішньоутробного ушкодження, що відкриває перспективи для індивідуалізованої пренатальної діагностики та навіть потенційної корекції на ранніх етапах гестації.

Фактори ризику та модифікатори дії етанолу є найважливішою ланкою в розумінні того, яким чином і за яких умов алкогольна дія в період вагітності призводить до порушення розвитку серця плода. Якщо механізми дії етанолу описують те, як речовина на клітинному і молекулярному рівнях руйнує структурно-функціональну цілісність органу, що розвивається, то модифікуючі фактори пояснюють, чому одні ембріони піддаються більш вираженому тератогенному впливу, ніж інші, навіть при однаковому рівні впливу. Ці відмінності обумовлені безліччю змінних, включаючи генетику, стан здоров'я матері, зовнішні умови і навіть психоемоційне тло, на якому протікає вагітність.

Одним з найважливіших факторів, що модифікують тератогенну дію етанолу, є генетична схильність. Насамперед це стосується варіацій в активності ферментів, що беруть участь у метаболізмі етанолу, таких як алкогольдегідрогеназа (ADH) та альдегіддегідрогеназа (ALDH). Ці ферменти каталізують перетворення етанолу спочатку в ацетальдегід, а потім менш токсичну оцтову кислоту. У людей із генетичними варіантами, що викликають зниження активності ALDH2 (зокрема, ALDH2*2, поширеної серед азіатських популяцій), ацетальдегід затримується в організмі довше, посилюючи інтоксикацію. Він має виражену мутагенну і цитотоксичну дію на клітини, що розвиваються, включаючи попередники кардіоміоцитів. Підвищення рівня цього метаболіту в амніотичній рідині та крові матері супроводжується збільшенням ймовірності порушення серцевої морфогенези. На моделі трансгенних мишей з інактивацією гена ALDH2 показано, що пренатальна дія етанолу у таких тварин призводить до більшої частоти дефектів міжшлуночкової перегородки та порушення формування аортального тракту.

Не менш важливим фактором ризику є внутрішньотивний статус матері. Стан дефіциту окремих мікронутрієнтів, особливо фолієвої кислоти, вітамінів групи В, цинку, селену, вітаміну Е та аскорбінової кислоти, посилює ушкоджуючу дію етанолу. Ці елементи критично необхідні для нормального поділу, диференціювання та антиоксидантного захисту клітин ембріона. Нестача фолієвої кислоти, як відомо, пов'язана з підвищенням ризику дефектів нервової трубки, але може вести до аномалій у розвитку серцево-судинної системи. Етанол додатково знижує рівень циркулюючого фолату та порушує його транспорт у тканині плода. В умовах гіповітамінозу відбувається ослаблення метилюючих процесів, що спричиняє епігенетичні мутації та виключення ключових ре-

гуляторних генів, що беруть участь у кардіогенезі. Крім того, порушений антиоксидантний баланс, особливо при дефіциті вітамінів Е і С, робить клітини кардіогенних зон більш уразливими до окислювального стресу, спричиненого метаболізмом етанолу. Це призводить до підвищення рівня пероксидного ушкодження ліпідів клітинних мембран, інактивації ферментів та активації каскадів апоптозу [13].

Найважливішою змінною, що впливає на ступінь тератогенної дії етанолу, є часовий профіль його дії. Найбільш небезпечним вважається період від третього до восьмого тижня вагітності, коли відбувається активне закладання органів – органогенез. Зокрема, кардіогенез починається вже на 18–22 добу гестації. Вплив етанолу в цей період може призводити до порушення процесів злиття ендокардіальних подушок, формування дефектів міжпередсердної та міжшлуночкової перегородок, гіпоплазії шлуночків, а також до помилок у поділі вихідних трактів. На пізніших термінах тератогенний вплив етанолу проявляється переважно на функціональному рівні – у вигляді порушення ритму, уповільнення дозрівання провідної системи або пізнього розвитку коронарних судин [14].

Підсумок

Узагальнюючи представлені дані, можна стверджувати, що пренатальний вплив етанолу багатогранно і глибоко впливає на розвиток серцево-судинної системи плода. Дослідження, проведені на різних модельних організмах, включаючи курячі ембріони та ебріонів щурів, демонструють, що етанол порушує процеси кардіогенезу, включаючи диференціювання кардіоміоци-

тів, формування ендокардіальних подушок та розвиток провідної та скоротливої систем серця. Ці порушення можуть призвести до структурних аномалій, таких як дефекти міжпередсердної та міжшлуночкової перегородок, а також до функціональних розладів, включаючи порушення ритму та скорочення серця.

Крім того, пренатальна дія етанолу пов'язана з епігенетичними змінами, такими як порушення метилювання ДНК та модифікації гістонів, що може призводити до довгострокових змін експресії генів, відповідальних за нормальний розвиток серця. Ці зміни можуть зберігатися після народження та підвищувати ризик серцево-судинних захворювань у пізнішому віці.

Перспективи подальших досліджень

У світлі представлених даних необхідно продовжувати дослідження, що спрямовані на більш глибоке розуміння механізмів тератогенної дії етанолу, розробку ефективних стратегій профілактики та втручання, а також на покращення діагностики та лікування наслідків пренатального впливу алкоголю. Тільки комплексний та міждисциплінарний підхід дозволить ефективно боротися з цією серйозною проблемою суспільної охорони здоров'я.

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 у нормі та за умов експерименту» (номер державної реєстрації 0118U004730).

Літературні джерела References

1. Allwork SP. Heart Muscle: Ultrastructural Studies. *J Anat.* 1988;159:200–6.
2. Wang Y, Li Y, Wang Y, et al. Prenatal ethanol exposure impairs the conduction delay at the atrioventricular junction of the embryonic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320(2):693–703.
3. Karunamuni G, Gu S, Doughman YQ, et al. Ethanol exposure alters early cardiac function in the looping heart: a mechanism for congenital heart defects? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306(3):414–21.
4. Clarren SK, Smith DW. The effect of maternal ethanol ingestion on fetal rat heart vitamin A. *Pediatr Res.* 1995;38(4):678–83.
5. Kovalenko O, Ivanov S, Petrenko V. Ultrastructural changes of the rat contractile apparatus of the heart under intrauterine alcohol intoxication. *Womab.* 2019;15(3):225–30.
6. Thomas AP, Rozanski DJ, Renard DC, Rubin E. Effects of ethanol on the contractile function of the heart: a review. *Alcohol Clin Exp Res.* 1994;18(1):121–31.
7. Ren J, Wold LE. Mechanisms of alcoholic heart disease. *Adv. Cardiovasc. Dis.* 2008;2:497–506.
8. Sanger JW, Ayoob JC, Chowrashi P, Zurawski D, Sanger JM. Assembly of myofibrils in cardiac muscle cells. *Adv Exp Med Biol.* 2000;481:89–102.
9. Sanger JW, Chowrashi P, Shaner NC, et al. Myofibrillogenesis in skeletal muscle cells. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;403:153–62.
10. Segel LD, Rendig SV, Choquet Y, Chacko K, Amsterdam EA, Mason DT. Effects of chronic graded ethanol consumption on the metabolism, ultrastructure, and mechanical function of the rat heart. *Cardiovasc Res.* 1975;9(5):649–63.
11. Ren J, Wold LE. Mechanisms of alcoholic heart disease. *Adv Cardiovasc. Dis.* 2008;2:497–506.
12. Movva R, Figueredo VM. Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? *Int J Cardiol.* 2013;164:267–76.

13. Richardson PJ, Patel VB, Preedy VR. Alcohol and the myocardium. Novartis Found Symp. 1998;216:35–45.

14. Fernández-Solà J, Junyent JM, Urbano-Márquez A. Alcoholic myopathies. Curr Opin Neurol. 1996;9(5):400–5.

Марченко Д.Г., Морозова С.Б., Пальтов Є.В., Похил А.В., Смолькова О.В. Вплив тератогенних факторів на розвиток ембріонального серця.

РЕФЕРАТ. Одним із ключових завдань сучасної перинатальної медицини залишається мінімізація тератогенного впливу на органогенез плода, особливо щодо серцево-судинної системи. Серце – перший функціонально активний орган ембріона – починає формуватися і скорочуватися вже на третьому тижні гестації, проходячи через строго регламентовані морфогенетичні етапи. Серед екзогенних тератогенів особливе місце займає етанол, що має високу проникність через плацентарний бар'єр та полісистемну цитотоксичність. Незважаючи на широкомасштабні профілактичні заходи, споживання алкоголю під час вагітності залишається актуальною проблемою, яка спричиняє виникнення вроджених вад серця – провідної причини неонатальної смертності та інвалідизації. Дана стаття спрямована на аналіз патогенетичних механізмів порушення кардіогенезу під дією етанолу, включаючи розлади клітинної проліферації, апоптозу, міофібрилогенезу та епігенетичної регуляції. Дані, які ми отримали за рахунок аналізу літературних джерел, наголошують на необхідності міждисциплінарного підходу до ранньої діагностики, пренатальної профілактики та інтервенції для зниження ризику порушень розвитку серцево-судинної системи в рамках спектру фетальних алкогольних розладів.

Ключові слова: вроджені вади серця, пренатальна дія етанолу, тератогенез, кардіогенез, апоптоз, епігенетика, міофібрилогенез, програмування плоду.

К.Л. Шамелашвілі

Дніпровський державний
медичний університет
Дніпро, Україна

Надійшла: 02.05.2025

Прийнята: 07.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.105-112>

УДК 599.323.4:591.436:591.3:546.48:616-092.9

ЦИНК ТА ЙОГО БІОЛОГІЧНИЙ ВПЛИВ НА ОРГАНІЗМ

Shamelashvili K.L.   Zinc and its biological effect on the organism.
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Zinc is an important microelement, which is present in all tissues and parts of the body, especially internally. Zinc plays an important role in maintaining homeostasis. There are approximately 3000 proteins in humans, in which they serve as catalytic, structural and regulatory ions. Thus, it plays a vital role in the proper functioning of cells (including their differentiation, growth and reproduction), endocrine and immune systems, transcription, protein synthesis, RNA and DNA; and DNA replication. Zinc is also of paramount importance in maintaining oxide balance. **Objective.** The purpose of this review is to summarize data on the biology of zinc and its specific health effects. Given the large number of studies on the biology and pathology of zinc, the review is devoted to some aspects of zinc biology. **Methods.** A wide collection and analysis of literary scientific data on the infusion of zinc into a living organism was carried out in the scientific and metric databases PubMed, Web of Science, Google Scholar. **Results.** According to literature, zinc deficiency leads to growth retardation in children and some brain abnormalities that affect neuromotor and cognitive functions in adults. It has a positive effect on the secretion and sensitivity of growth hormone. Evidence also shows a decrease in blood zinc levels, graying of hair in overweight/obese people. Zinc also plays an important role in glucose metabolism, including participation in the synthesis, preservation and secretion of insulin, and the stream of inflammatory cytokines. At the same time, the association of zinc with anemia can be divided into three main forms: zinc deficiency, which causes anemia, excess zinc, which leads to anemia, and anemia, which leads to abnormal equal to zinc in the blood in the body. In addition, zinc plays an important role in the reproductive system of both sexes, as it is necessary for sperm development, ovulation, fertilization, normal pregnancy, fetal development and childbirth, and is an important regulator of the development and functioning of the immune system. **Conclusion** Zinc is an important micronutrient for human health. That's right, if not above-worldly consumption of zinc can bring harm to the population.

Key words: zinc, diabetes, anemia, obesity, female and human statistic systems, immune system, nervous system.

Shamelashvili K.L. [Zinc and its biological effect on the organism]. Morphologia. 2025;19(2):105-112. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.105-112>

 Shamelaashvili K.L. 0000-0001-5509-3011

 Shamelaashvili2018@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Цинк (Zn) є другим за поширеністю мікроелементом в організмі людини після заліза. Він бере участь у численних біохімічних та фізіологічних процесах, пов'язаних зі здоров'ям. Історія вивчення Zn налічує понад 150 років. Наприклад, його значення для *Aspergillus niger* було продемонстровано в 1869, для рослин в 1926, для лабораторних гризунів в 1933, для свиней в 1955 і для людини в 1963 [1,2]. Середня кількість цинку в організмі дорослої людини становить приблизно 1,4-2,3 г. В організмі лише 0,1% цинку присутній у плазмі, більша частина якого пов'язана з білками, тоді як решта 99,9% знаходиться в клітинах [3]. У плазмі цинк в основному пов'язаний з альбуміном, α -макроглобуліном і трансферрином, тоді як тільки дуже невелика фракція, менша за

2%, присутня у вигляді вільного цинку. Він присутній у всьому організмі, особливо в скелетних м'язах (~60%) і кістках (~30%), за якими йдуть шкіра та печінка. фракція, що залишилася, розподілена між іншими тканинами і органами, включаючи простату, підшлункову залозу, серце, нирки і мозок [4,5]. Значна роль Zn у живих організмах опосередкована його участю у багатьох фізіологічних процесів. Він виконує три основні біологічні функції: каталізаторна, є структурним компонентом та регуляторним іоном. Цей важливий елемент є компонентом або кофактором більш ніж 300 ферментів [6] і, як відомо, відіграє роль у зростанні, розвитку, диференціації, імунній відповіді, синтезі ДНК і білка, експресії генів, ферментативному каталізі, окислювальному стресі, запаленні, нейротрансмісії та когнітивних функцій [7].

Значна частина біологічних ефектів Zn опосередкована антиоксидантною та протизапальною роллю [8]. Іони цинку вважаються ключовими регуляторами окисно-відновного гомеостазу.

Відомо, що дефіцит цинку торкається 1/3 населення світу. За оцінками, дефіцит цинку є основним чинником, що сприяє 1,4% смертей у світі [9].

Дефіцит Zn пов'язаний з нейропсихіатричними та нейросенсорними розладами, ураженнями шкіри, гіпогонадізмом та безпліддям, затримкою росту, а також атрофією тимусу та імунною дисфункцією. Так само викликає синдром мальабсорбції, хронічні захворювання печінки, хронічні захворювання нирок, серповидноклітинну анемію, діабет та злоякісні новоутворення [10, 11]. У свою чергу, надмірне споживання цинку може призвести до дисбалансу міді, шлунково-кишкових симптомів, включаючи нудоту та блювання, дисфункції лімфоцитів, нейротоксичності та респіраторних симптомів у разі вдихання диму цинку [7].

Цинк поширений у широкому спектрі продуктів харчування, включаючи м'ясо (рибу, червоне м'ясо та м'ясні продукти), зернові, крупи, молочні продукти та дієтичні добавки [12]. Крім екзогенного цинку, може бути кілька потенційних ендогенних органів, що зберігають цинк: підшлункова залоза, гепатобіліарна система, гастродуоденальний епітелій та інші можливі місця. Екзогенний цинк та цинк, який секретується ендогенно, потрапляють у проксимальний відділ тонкої кишки, первинне місце абсорбції цинку, і абсорбуються в базолатеральній мембрані і транспортуються в клітинну органелу або порталний кровоток. Виділення цинку з організму відбувається, переважно, шляхом екскреції з калом і сечею. Внутрішньоклітинно гомеостаз цинку досягається транспортерами цинку (ZnT), цинк-залізними пермеазами (ZIP) та металотіонеїнами (MT) [13,14].

Мета даного огляду узагальнити дані про біологію цинку та його конкретні ефекти на здоров'я. З огляду на велику кількість досліджень з біології та патології цинку огляд присвячений лише деяким аспектам біології цинку.

Методи

Було проведено широкий збір та аналіз літературних наукових даних щодо впливу цинку на живий організм у науково-метричних базах PubMed, Web of Science, Google Scholar.

Результати та їх обговорення

Вплив цинку на ріст у дітей

Було продемонстровано, що дефіцит цинку призводить до уповільнення темпів зростання дітей. Ця проблема здається більш важливою для дітей віком від двох років. Оскільки у дітей віком до двох років грудне вигодовування може забезпечити потребу дітей у цинку. Аналіз літературних даних показав, що добавки цинку впливають на вагу і зростання здорових дітей. Позитивний

вплив добавок цинку на вагу та ріст може бути пов'язаний із впливом цинку на метаболізм гормонів росту. Цинк вплинув на секрецію і чутливість гормону росту [15, 16]. Більш того, цинк грає важливу роль у зв'язуванні гормону росту з його рецепторами. Крім того, цинк регулює експресію генів рецептора гормону росту та інсуліноподібного фактора росту у печінці [17].

Цинк та ожиріння

Останнім часом ожиріння стало поширеною проблемою у всьому світі. Згідно з літературними даними, у людей з ожирінням нижчі рівні деяких антиоксидантів, включаючи цинк. Він є мікроелементом, який бере участь у метаболізмі гормонів, пов'язаних з ожирінням, таких як інсулін, лептин та гормони щитовидної залози, і відіграє роль у більшості метаболічних шляхів [18-20]. Наявні дані демонструють значне зниження рівня Zn у крові [21], сироватці [22] та волоссі [23] у пацієнтів із надмірною вагою/ожирінням. Деякі дослідження також продемонстрували зв'язок між порушеним статусом Zn та метаболічними порушеннями, пов'язаними з ожирінням, включаючи резистентність до інсуліну, системне запалення та змінений ліпідний профіль. З іншого боку є дані що добавки Zn знижують масу тіла та індекс маси тіла [24], а також окружність талії і стегон [25] у осіб з ожирінням.

Цинк та діабет

Цукровий діабет другого типу — хронічне захворювання обміну речовин, поширене у всьому світі (хворі становлять близько 6% людства). Цей стан характеризується підвищенням вмістом глюкози в крові через нездатність тканин «захопити» та утилізувати її. Серед особливостей цього типу діабету можна назвати те, що підшлункова залоза виробляє достатньо інсуліну (гормон, що змушує клітини організму поглинати глюкозу з крові), проте тканини не відповідають на його сигнали.

Діабет зростає за частотою захворюваності у всьому світі, тому необхідно вивчити стратегію профілактики. Дослідження на тваринах і деякі дані щодо людей показали, що цинк може покращити глікемічний контроль, але вплив цього ефекту на переддіабетичну популяцію залишається невизначеним. Були описані різні ролі цинку в обробці глюкози [26], включаючи участь у синтезі, зберіганні та секреції інсуліну та стримування запальних цитокінів. Окислювальний стрес відносно поширений при діабеті, і цинк також має антиоксидантні властивості, виступаючи як кофактор для ферменту супероксиддисмутази, який детоксифікує активні форми кисню [27].

Цинк бере участь у переробці глюкози багатьма способами. Він бере участь у синтезі, зберіганні та секреції мономерного інсуліну, а також у перетворенні на димерну форму для зберігання та секреції у вигляді кристалічного інсуліну. Цинк необхідний для дії інсуліну і метаболізму вуглеводів.

Людський острівцевий амілоїдний поліпептид або амелін – це гормон, який зберігається разом з інсуліном у секреторних гранулах та виділяється з бета-клітин підшлункової залози при підвищенні рівня глюкози у крові. В нормальних умовах концентрація цинку в бета-клітинах є найвищою в організмі людини, і цинк відіграє роль у підтримці рівня глюкози та стабілізації амеліну. Коли рівень цинку низький, амелін агрегує в амілоїдні волокна, які стають цитотоксичними для бета-клітин [28].

Цинк та анемія

Анемія – це зниження загальної кількості еритроцитів та/або гемоглобіну в крові. Анемія може призвести до зниження продуктивності праці, поганих наслідків вагітності, підвищення материнської та пренатальної смертності та захворюваності, зниження когнітивних здібностей, недоумства та низької успішності [29]. Анемія – найпоширеніше захворювання крові. Виникає з багатьох причин, таких як погане харчування (дефіцит заліза, дефіцит вітаміну B12, дефіцит фолієвої кислоти та інші) та поганий стан здоров'я (недостатність кісткового мозку, хронічні захворювання або таласемія) [30].

Зв'язок цинку з анемією можна розділити на три основні форми: дефіцит цинку, що сприяє анемії, надмірне споживання цинку, що призводить до анемії, і анемія, що веде до аномальних рівнів цинку в крові в організмі.

Дефіцит цинку поширений і впливає системне зростання; метаболізм; розвиток сполучної тканини, кісток та зубів; імунні реакції; вироблення цитокінів; та ендокринну регуляцію, але дефіцит цинку тільки недавно був пов'язаний з анемією.

У ссавців еритропоєз відбувається у кістковому мозку. Процес починається з мультипотентної гемопоетичної стовбурової клітини та закінчується зрілим еритроцитом [31]. Еритропоєтин (ЕПО) – це гуморальний цитокін, який впливає на еритроїдні клітини та їх попередників. Еритропоєз у ссавців регулюється гормоном ЕПО [32]. Ряд авторів відзначили взаємозв'язок між кількістю цинку та еритропоїзом [33-34]. У досліджуваних об'єктів (щури, миші тощо) при дефіциті цинку виявили придушення продукції еритроцитів [35].

Роль цинку в жіночій та чоловічій репродуктивній системі

Цинк має вирішальне значення для правильного функціонування репродуктивної системи, оскільки клітини системи диференціюються і активно розмножуються, і ці процеси залежать від цинку. Він відіграє важливу роль у репродуктивній системі обох статей, оскільки необхідний для розвитку сперматозоїдів, овуляції, запліднення, нормальної вагітності, розвитку плода та пологів [36]. За наявності у правильних кількостях він підтримує нормальний гомеостаз тестостерону та параметри чоловічої фертильності, такі як кіль-

кість сперматозоїдів, щільність, рухливість, морфологія та життєздатність, рН насіннєвої рідини або обсяг насіннєвої рідини [37]. Дефіцит цинку у чоловіків призводить до імпотенції, гіпогонадізму чи затримки статевого розвитку. Більше того, додавання цинку призводить до зменшення розміру простати при доброякісній гіперплазії простати та симптомах цього стану [38,39].

На відміну від чоловічої репродуктивної системи, про вплив цинку на жіночу репродуктивну систему відомо менше, оскільки було проведено лише відносно небагато досліджень [40]. Більшість досліджень були зосереджені на ролі цинку та його добавок у ході вагітності та розвитку плода, які були детально розглянуті в останні роки [41]; серед інших).

Ряд досліджень, в основному заснованих на дослідженнях на тваринах, припускають, що дефіцит цинку у жінок може призвести до ряду патологічних станів: порушений синтез та/або секреція фолікул стимулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ), аномальний розвиток яєчників, порушення менструального періоду, вроджені вади розвитку плода, тератогенні ефекти, запізнілі та тривалі пологи з надмірною кровотечею, важкі пологи, нескоординовані маткові імпульси або неефективні маткові скорочення, прееклампсія та низька вага немовлят при народженні [42].

Останнім часом було досягнуто багато успіхів у поясненні вирішальної ролі цинку в ооцитах (дослідження, проведені на ооцитах мишей), де цинк діє як регулятор мейозу протягом усього дозрівання ооциту, включаючи підтримку та вивільнення з першої та другої точок мейотичної зупинки. Перша зупинка у профазі I підтримується цинком [43]. Під час дозрівання загальна концентрація цинку в ооциті зростає. Це необхідно для першого мейотичного поділу та подальшої зупинки метафази II. Щоб активувати ооцит та відновити мейотичний клітинний цикл, запліднений ооцит швидко викидає внутрішньоклітинний цинк у довкілля, що називається «цинковою іскрою». Більше того, гомеостаз цинку в ооциті регулюється кумулюсними клітинами, які контролюють час збільшення концентрації вільного цинку в ооциті під час дозрівання [44].

Цинк та нервова система

Значна частина цинку зосереджена в мозку, особливо в лімбічній системі, включаючи гіпокамп, гіпоталамус та мигдалеподібне тіло [45]. Було висловлено припущення, що зміна вмісту цинку в мозку може призвести до захворювань, пов'язаних з настроєм, таких як тривожність та депресія або захворювань, пов'язаних з нейродегенерацією, таких як хвороба Альцгеймера. Дефіцит цинку призводить до деяких аномалій мозку, які впливають на нейромоторні та когнітивні функції [46]. Аномалії мозку, спричинені дефіцитом цинку, можуть бути побічно пов'язані зі знижен-

ням цинк-залежних процесів, таких як синтез білка, ДНК і РНК або стабільність клітинної мембрани [47]. Крім того, цинк грає більш специфічну неврологічну роль, таку як модуляція активності нейропептидів, що вивільняються із синапсів під час нервової передачі [48]. Дослідження показали, що під час активної передачі цинк вивільняється у синаптичну щілину [49]. Крім того, дефіцит цинку пов'язаний із зміненою активністю нейротрансмітерів [50]. Цинк, згідно з дослідженнями, може імітувати дію традиційних антидепресантів та нормалізувати рівень нейротрофічного фактора мозку [51, 52].

Цинк та імунна система

Цинк має також імуномодуючі властивості. Крім модуляції запальної відповіді, Zn також відомий як важливий регулятор розвитку та функціонування імунної системи за допомогою регуляції проліферації та дозрівання Т- та В-лімфоцитів, природних кілерів та дендритних клітин, а також опосередкованої В-клітинами продукції антитіл, фагоцитозу та презентації антигенів. Допомогає захищати організм від респіраторних патогенів і необхідний для підтримки цілісності епітеліального бар'єру дихальних шляхів людини. Крім того, було показано, що Zn має антимікробну та протигрибкову активність. Особи з дефіцитом Zn більш сприйнятливі до респіраторних захворювань через підвищений окислювальний стрес, порушення вироблення цитокінів і порушене очищення від патогенів. Навпаки, додавання цинку пов'язане з нижчими рівнями біомаркерів окислювального стресу та запалення у людей похилого віку. У сукупності Zn грає центральну роль захисті господаря, безпосередньо чи опосередковано підтримуючи захист від респіраторних патогенів і захворювань [53].

Згідно з літературними даними захворюваність та поширеність пневмонії серед дітей, які отримали добавки цинку, були нижчими, порівняно з дітьми, які не отримували такі добавки [54]. Отже Zn може мати захисні властивості проти неінфекційних респіраторних захворювань, таких як хронічна обструктивна хвороба легень та астма [55]. Також за даними літератури Zn може скорочувати тривалість симптомів застуди, пригнічуючи реплікацію риновірусу, поширеного збудника застуди [56].

Т-і В-клітини відіграють центральну роль в адаптивному імунитеті, виступаючи як основні компоненти клітинно-опосередкованого та гуморального імунітету відповідно. Zn впливає на дозрівання та диференціацію Т-клітин. Крім того, активність тимуліну, Zn-залежного гормону, який бере участь у диференціації Т-клітин у тимусі, також залежить від концентрації цієї речовини. Рівні тимуліну порушуються у стані дефіциту Zn, що призводить до зниження рівня тимуліну у сироватці, що впливає на імунні реакції, змінюючи субпопуляції Т-клітин та знижуючи імунітет, опосередкований Т-клітинами [57].

Цинк також необхідний для розвитку та функціонування В-клітин. Він впливає на активацію рецептора В-клітин, впливаючи на кінази, такі як, наприклад, протеїнкіназа С, та фактори транскрипції, такі як ядерний фактор активованих Т-клітин [58]. Гострий та хронічний дефіцит Zn мають протилежні ефекти: гострий дефіцит Zn призводить до більш вираженого скорочення В-клітин порівняно з хронічним дефіцитом Zn, що передбачає адаптивну відповідь з часом [59]. Однак було показано, що надлишковий Zn сприяє розвитку та виживанню В-клітин [60, 61].

Морфологічні зміни, викликані дефіцитом цинку

Дефіцит цинку призводить також до морфологічних змін в органах та тканинах, що у свою чергу призводитиме до порушення їх функцій. Так, наприклад, дефіцит цинку призводить до зміни структури слизової оболонки щок, м'якого піднебіння, дорсальної поверхні язика, жолобчастих сосочків та смакових рецепторів [62], які в першу чергу пов'язані зі смаком та прийомом їжі. Таким чином погіршується чутливість до смаку та запаху [63].

Морфологічні зміни при дефіциті цинку зачепили також такий орган як селезінка. Селезінка регулює імунну систему за рахунок своєї багатой та різноманітної популяції імунних клітин [64]. Анатомічно селезінка має дві функціонально різні області: червону пульпу, гематогенну частину, яка видаляє пошкоджені клітини і діє як місце для зберігання і обігу заліза, і білу пульпу, організовану лімфоїдну структуру. Селезінка зазвичай залучена в широкий спектр патологічних розладів, і співвідношення антигенного впливу та стимуляції [65]. Гістопатологічні зміни, такі як дезорганізація червоної пульпи, вакуолізація, каріолізис, розчинення матриксу, нечітка диференціація між червоною та білою пульпою, були очевидні у селезінці тварин з дефіцитом цинку. Було виявлено утворення гігантських клітин (екстремедулярний гемопоєз) та гіпертрофія. Через критичну роль селезінки під час запальної реакції вона може функціонувати як сторожовий орган для виявлення імуномодуючих факторів навколишнього середовища. Атрофічні процеси селезінки разом із численними лімфоцитами припускають зниження потенціалу клітинного захисту, що відбиває імуносупресію. Токсичність селезінки може бути викликана або дегенерацією позаклітинного матриксу, до якого прикріплені спленоцити, або важким виснаженням еритроцитів, спричиненим дефіцитом цинку. Дисфункція селезінки погіршує здатність цього органа фагоцитувати зношені еритроцити, що призводить до збільшення аномальних циркулюючих еритроцитів. Дефіцит цинку в раціоні також викликає зміни в обсязі еритроцитів, індексах еритроцитів та концентрації гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів та загальної кількості лейкоцитів, тобто помітне погіршення гематологічних параметрів [66].

Також були описані зміни, що відбулися в яєчках, на фоні нестачі цинку в організмі. Гістологічні дослідження виявили дегенерацію в яєчках шурів, про що свідчить зменшення діаметра насінних каналців та діаметра ядер клітин Лейдіга. Зменшення діаметра ядра клітини Лейдіга є причиною порушення біохімічної функції цих клітин. Атрофія яєчок (а саме хвиляста власна оболонка, каріолізіс, пікноз, каріорексис, апоптозні тільця, багатоядерні гігантські клітини, мала кількість сперматозоїдів у просвіті, атрофовані клітини Лейдіга і накопичення набрякової рідини в інтерстиях) що супроводжувалася значною втратою зародкових/соматичних клітин (а саме сперматогоній сперматоцитів, сперматид клітин Сертолі та Лейдіга) була очевидна в групах з дефіцитом цинку [67].

Ще у тварин з дефіцитом цинку, у простаті, спостерігалася втрата залістистих епітеліальних складок, цитоплазмоліз, каріолізіс, зниження або відсутність простатичних секретів, дегенерація

фібромускулярної стромы між ацинусами [68].

Підсумок

Цинк є важливим мікроелементом для здоров'я людини. Правильне, але не надмірне споживання цинку може принести користь населенню загалом. Він виконує регулюючу функцію як каталітичний і структурний компонент численних білків і ферментів. Таким чином цинк грає одну з ключових ролей у таких захворюваннях, як діабет, анемія, ожиріння, чоловіче та жіноче безпліддя. Має вплив на роботу імунної та нервової систем. Подальші лабораторні дослідження у цій галузі мають бути зосереджені на конкретних механізмах ролі зміненого гомеостазу цинку у патогенезі захворювань.

Джерела фінансування

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Біологічні основи морфогенезу органів та тварин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті» (номер державної реєстрації 0118U006635).

Літературні джерела References

1. Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2014;28(4):357–363. doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.09.002
2. Prasad AS. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: Its role in human health. *Frontiers in Nutrition*. 2014;1:14. doi.org/10.3389/fnut.2014.00014
3. Haase H, Rink L. Multiple impacts of zinc on immune function. *Metallomics*. 2014;6:1175–80. doi: 10.1039/c3mt00353a
4. Takagishi T, Hara T, Fukada T. Recent advances in the role of SLC39A/ZIP zinc transporters in vivo. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2708. doi: 10.3390/ijms18122708
5. Franco C, Canzoniero LMT. Zinc homeostasis and redox alterations in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14 doi: 10.3389/fendo.2023.1273177
6. Maret W. Zinc biochemistry: From a single zinc enzyme to a key element of life. *Adv. Nutr*. 2013;4:82–91. doi: 10.3945/an.112.003038.
7. Skalny AV, Aschner M, Tinkov AA. Zinc. *Adv Food Nutr Res*. 2021;96:251–310. doi: 10.1016/bs.afnr.2021.01.003.
8. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młyniec K, & Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology*, 2017;25(1), 11–24. DOI: 10.1007/s10787-017-0309-4
9. World Health Organisation: Quantifying selected major risks to health. In: *The World Health Report Geneva*; 2002
10. Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Ishara MH, Jayawardana R, Galappatthy P, Katulanda P, Constantine GR. Effects of Zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)*. 2015;12:26. doi: 10.1186/s12986-015-0023-4
11. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: Its impact on human health and disease. *Adv. Nutr*. 2013;4:176–190. doi: 10.3945/an.112.003210.
12. Babaali E, Rahmdel S, Berizi E, Akhlaghi M, Gotz F, Mazloomi SM. Dietary intakes of zinc, copper, magnesium, calcium, phosphorus, and sodium by the general adult population aged 20–50 years in Shiraz, Iran: A Total Diet Study Approach. *Nutrients*. 2020;12:3370. DOI: 10.3390/nu12113370
13. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiol. Rev*. 2015;95:749–784. doi: 10.1152/physrev.00035.2014
14. Hennigar SR, Kelley AM, McClung JP. Metallothionein and zinc transporter expression in circulating human blood cells as biomarkers of zinc status: a systematic review. *Adv. Nutr*. 2016;7:735–746. doi: 10.3945/an.116.012518.
15. Alves CX, Vale SHL, Dantas MMG, Maia AA, Franca MC, Marchini JS, Leite LD, Brandao-Neto J. Positive effects of zinc supplementation on growth, GH, IGF1, and IGFBP3 in eutrophic children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(9–10):881–7. doi: 10.1515/jpem-2012-0120.
16. Sun P, Wang S, Jiang Y, Tao Y, Tian Y, Zhu K, Wan H, Zhang L, Zhang L. Zip1, Zip2, and Zip8 mRNA expressions were associated with growth hormone level during the growth hormone provocation test in children with short stature. *Biol Trace Elem Res*. 2013;155(1):11–22. doi: 10.1007/s12011-013-

9764-y.

17. Monfared V, Salehian A, Nikniaz Z, Ebrahimpour-Koujan S, Faghfoori Z. The effect of zinc supplementation on anthropometric measurements in healthy children over two years: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):414. doi: 10.1186/s12887-023-04249-x.

18. Hosseini B, Saedisomeolia A, Allman-Farinelli M. Association Between Antioxidant Intake/Status and Obesity: A Systematic Review of Observational Studies. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017;175:287–297. doi: 10.1007/s12011-016-0785-1.

19. Khorshidi M, Zarezadeh M, Sadeghi A, Teymouri A, Emami M.R, Kord-Varkaneh H, Aryaeian N, Rahmani J, Mousavi SM. The Effect of Zinc Supplementation on Serum Leptin Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm. Metab. Res.* 2019;51:503–510. doi: 10.1055/a-0955-6662.

20. Zavros A, Andreou E, Aphasios G, Bogdanis GC, Sakkas GK, Rouna Z, Giannaki CD. The Effects of Zinc and Selenium Co-Supplementation on Resting Metabolic Rate, Thyroid Function, Physical Fitness, and Functional Capacity in Overweight and Obese People under a Hypocaloric Diet: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2023;15(14):3133. doi: 10.3390/nu15143133.

21. Fan G, Dang X, Li Y, Chen J, Zhao R, & Yang X. Zinc- α 2-glycoprotein promotes browning of white adipose tissue in cold-exposed male mice. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2020;501, 110669 doi.org/10.1016/j.mce.2019.110669

22. Rios-Lugo MJ, Madrigal-Arellano C, Gaytán-Hernández D, Hernández-Mendoza H, & Romero-Guzmán ET. Association of serum zinc levels in overweight and obesity. *Biological Trace Element Research.* 2020;198:51–57. doi: 10.1007/s12011-020-02060-8

23. Suliburska J, Bogdański P, Pupek-Musialik D, & Krejpcio Z. Dietary intake and serum and hair concentrations of minerals and their relationship with serum lipids and glucose levels in hypertensive and obese patients with insulin resistance. *Biological Trace Element Research.* 2011;139(2):137–150. doi: 10.1007/s12011-010-8650-0

24. Payahoo L, Ostadrahimi A, Mobasser M, Bishak YK, Farrin N, Jafarabadi MA, et al. Effects of zinc supplementation on the anthropometric measurements, lipid profiles and fasting blood glucose in the healthy obese adults. *Advanced Pharmaceutical Bulletin.* 2013;3(1):161. doi: 10.5681/apb.2013.027

25. Khorsandi H, Nikpayam O, Yousefi R, Parandoosh M, Hosseinzadeh N, Saidpour A, et al. Zinc supplementation improves body weight management, inflammatory biomarkers and insulin resistance in individuals with obesity: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2019;11(1):101. doi: 10.1186/s13098-019-0497-8

26. Peel R, Hure A, Wiggers J, McEvoy M, Holliday E, Searles A, et al. Zinc in preventing the progression of pre-diabetes (ZIPPeD Study)—study protocol for a randomised placebo-controlled trial in Australia. *Trials.* 2019;20(1):219. doi: 10.1186/s13063-019-3317-4.

27. Attia JR, Holliday E, Weaver N, Peel R, Fleming KC, Hure A, Wiggers J, McEvoy M, Searles A, Reeves P, Ranasinghe P, Jayawardena R, Samman S, Luu J, Rissel C, Acharya S. The effect of zinc supplementation on glucose homeostasis: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Acta Diabetol.* 2022;59(7):965-975. doi: 10.1007/s00592-022-01888-x.

28. Jansen J, Karges W, Rink L. Zinc and diabetes—clinical links and molecular mechanisms. *J Nutr Biochem.* 2009;20(6):399-417. doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.01.009.

29. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387:907–916. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.

30. Northrop-Clewes CA, Thurnham DI. Biomarkers for the differentiation of anemia and their clinical usefulness. *J. Blood Med.* 2013;4:11. doi: 10.2147/JBM.S29212

31. Zivot A, Lipton J.M, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: Insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol. Med.* 2018;24:11. doi: 10.1186/s10020-018-0011-z.

32. Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus. Med. Hemother.* 2013;40:302–309. doi: 10.1159/000356193

33. King LE, Frentzel JW, Mann JJ, Fraker PJ. Chronic zinc deficiency in mice disrupted T cell lymphopoiesis and erythropoiesis while B cell lymphopoiesis and myelopoiesis were maintained. *J. Am. Coll. Nutr.* 2005;24:494–502. doi: 10.1080/07315724.2005.10719495.

34. King LE, Fraker PJ. Zinc deficiency in mice alters myelopoiesis and hematopoiesis. *J. Nutr.* 2002;132:3301–3307. doi: 10.1093/jn/132.11.3301

35. Jeng S-S, Chen Y-H Association of Zinc with Anemia. *Nutrients.* 2022;14(22):4918. doi: 10.3390/nu14224918.

36. Cummings JE, Kovacic JP. The ubiquitous role of zinc in health and disease. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 2009;19:215–240. doi: 10.1111/j.1476-4431.2009.00418.x

37. Murarka S, Mishra V, Joshi P, Kumar S. Role of zinc in reproductive biology—An overview. *Austin J. Reprod. Med. Infertil.* 2015;2:1009.

38. Cicero AF, Allkanjari O, Busetto GM, Cai T, Larganà G, Magri V, Perlett G, Della Cuna FSR, Russo GI, Stamatou K, et al. Nutraceutical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2019;91:139–152. doi: 10.4081/aiua.2019.3.139.

39. Das K, Buchholz N. Benign prostate hyperplasia and nutrition. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2019;33:5–11. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.07.015.

40. Cummings JE, Kovacic JP. The ubiquitous role of zinc in health and disease. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 2009;19:215–240. doi: 10.1111/j.1476-4431.2009.00418.x.
41. Wilson RL, Grieger JA, Bianco-Miotto T, Roberts CT. Association between Maternal Zinc Status, Dietary Zinc Intake and Pregnancy Complications: A Systematic Review. *Nutrients.* 2016;8:641. doi: 10.3390/nu8100641.
42. Wang H, Hu Y-F, Hao J-H, Chen Y-H, Su P-Y, Wang Y, Yu Z, Fu L, Xu Y-Y, Zhang C, et al. Maternal zinc deficiency during pregnancy elevates the risks of fetal growth restriction: A population-based birth cohort study. *Sci. Rep.* 2015;5:11262. doi: 10.1038/srep11262.
43. Maret W. Zinc and human disease. *Metal Ions and Human Diseases.* 2013;13:389-414. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8_12.
44. Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients.* 2020;12(8):2464. doi: 10.3390/nu12082464.
45. Prakash A, Bharti K, Majeed ABA. Zinc: Indications in brain disorders. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29:131–49. doi: 10.1111/fcp.12110.
46. Franco JL, Posser T, Brocardo PS, Trevisan R, Uliano-Silva M, Gabilan NH, Santos ARS, Leal RB, Rodrigues ALS, Farina M, Dafre AL. Involvement of glutathione, ERK1/2 phosphorylation and BDNF expression in the antidepressant-like effect of zinc in rats *Behav. Brain Res.* 2008;188(2):316-23. doi: 10.1016/j.bbr.2007.11.012.
47. Belviranli M, Okudan N The effects of Ginkgo biloba extract on cognitive functions in aged female rats: the role of oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor *Behav. Brain Res.* 2015;278:453-61. doi: 10.1016/j.bbr.2014.10.032.
48. Wang TY, Lee SY, Hu MC, Chen SL, Chang YH, Chu CH, Lin SH, Li CL, Wang LJ, Chen PS, Chen SH, Huang SY, Tzeng NS, Lee IH, Chen KC, Yang YK, Hong JS, Lu RB. More inflammation but less brain-derived neurotrophic factor in antisocial personality disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;85:42-48. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.08.006.
49. Yosae S, Soltani S, Esteghamati A, Motevalian SA, Tehrani-Doost M, Clark CCT, Jazayeri S. Effects of zinc, vitamin D, and their co-supplementation on mood, serum cortisol, and brain-derived neurotrophic factor in patients with obesity and mild to moderate depressive symptoms: a phase II, 12-wk, 2×2 factorial design, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutrition.* 2020 ;71:110601. doi: 10.1016/j.nut.2019.110601.
50. Tadić A, Wagner S, Schlicht KF, Peetz D, Borysenk L, Dreimüller N, Hiemke C, Lieb K. The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: a pilot study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011;35(2):415-20. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.011.
51. Nowak G, Legutko B, Szewczyk B, Papp M, Sanak M, Pilc A. Zinc treatment induces cortical brain-derived neurotrophic factor gene expression *Eur. J. Pharmacol.* 2004 May 10;492(1):57-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.03.038.
52. Jafari F, Mohammadi H, Amani R. The effect of zinc supplementation on brain derived neurotrophic factor: A meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol.* 2021;66:126753. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126753.
53. Wessels I, Maywald M, & Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients,* 2017;9(12): 1286. doi: 10.3390/nu9121286
54. Li J, Cao D, Huang Y, et al. Zinc intakes and health outcomes: an umbrella review. *Front Nutr.* 2022;9:798078. doi: 10.3389/fnut.2022.798078
55. Luan R, Ding D, Xue Q, et al. Protective role of zinc in the pathogenesis of respiratory diseases. *Eur J Clin Nutr.* 2023;77(4):427-35. doi: 10.1038/s41430-022-01191-6
56. Morioka S, Perry JSA, Raymond MH, et al. Efferocytosis induces a novel SLC program to promote glucose uptake and lactate release. *Nature.* 2018;563(7733):714-8. doi: 10.1038/s41586-018-0735-5
57. Beck FW, Kaplan J, Fine N, et al. Decreased expression of CD73 (ecto-5'-nucleotidase) in the CD8+ subset is associated with zinc deficiency in human patients. *J Lab Clin Med.* 1997;130(2):147-56. doi: 10.1016/s0022-2143(97)90091-3
58. Lue C, Kiyono H, McGhee JR, et al. Recombinant human interleukin 6 (rhIL-6) promotes the terminal differentiation of in vivo-activated human B cells into antibody-secreting cells. *Cell Immunol.* 1991;132(2):423-32. doi: 10.1016/0008-8749(91)90039-e.
59. Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:277-98. doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132454.
60. Wang L, Zhou M, Kong X, et al. Specific targeting of STAT3 in B cells suppresses progression of B cell lymphoma. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13666. doi: 10.3390/ijms241713666
61. Yao JH, Ortega EF, Panda A. Impact of zinc on immunometabolism and its putative role on respiratory diseases *Immunometabolism (Cobham).* 2025;7(1):e00057. doi: 10.1097/IN9.000000000000057^{3,*}
62. Hadigan CM, Anderson EJ, Miller KK, Hubbard JL, Herzog DB, Klibanski A, Grinspoon SK. Assessment of macronutrient and micronutrient intake in women with anorexia nervosa. *Internat J Eating Disorders* 2000; 28: 284–92. doi: 10.1002/1098-108x(200011)28:3<284::aid-eat5>3.0.co;2-g
63. Sayedmajidi SA, Seyedmajidi M, Moghadamnia A, Khani Z, Zahedpasha S, Jenabian N, Joorsaraee G, Halalkhor S, Motallebnajad M. Effect of zinc deficient diet on oral tissues and periodontal indices in rats. *Internat J Mol Cell Med* 2014;

64. Tarantino G, Savastano S, Capone D, Colao A. Spleen: A new role for an old player? *World J Gastroenterol* 2011; 17(33):3776-84. doi: 10.3748/wjg.v17.i33.3776

65. Vancauwenbergh T, Snoeckx A, Vanbeckevoort D, Dymarkowski S, Vanhoenacker FM. Imaging of the spleen: What the clinician needs to know. *Singapore Med J* 2015; 56(3): 133-44. doi: 10.11622/smedj.2015040

66. Kumari D, Nair N, Bedwal RS. Morphological changes in spleen after dietary zinc deficiency and supplementation in Wistar rats. *Pharmacol*

Rep. 2019;71(2):206-217.

doi:

10.1016/j.pharep.2018.10.017.

67. Kumari D, Nair N, Bedwal RS. Effect of dietary zinc deficiency on testes of Wistar rats: Morphometric and cell quantification studies. *J Trace Elem Med Biol* . 2011;25(1):47-53. doi: 10.1016/j.jtemb.2010.11.002.

68. Joshi S, Nair N, Bedwal RS. Dietary Zinc Deficiency Effects Dorso-lateral and Ventral Prostate of Wistar Rats: Histological, Biochemical and Trace Element Study. *Biol Trace Elem Res.* 2014;161(1):91-100. doi: 10.1007/s12011-014-0053-1.

Шамелашвілі К.Л. Цинк та його біологічний вплив на організм.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Цинк є важливим мікроелементом, який присутній у всіх тканинах та рідинах організму, переважно внутрішньоклітинно. Він відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу. Входить до складу близько 3000 білків людини, в яких служить каталітичним, структурним або регуляторним іоном. Таким чином, він відіграє вирішальну роль у правильному функціонуванні клітин (включаючи їх диференціацію, зростання та поділ), ендокринної та імунної системи, транскрипції, синтезі білків, РНК та ДНК. Цинк також має вирішальне значення для підтримки окисно-відновного балансу. **Мета** даного огляду узагальнити дані про біологію цинку та його конкретні ефекти на здоров'я. З огляду на велику кількість досліджень з біології та патології цинку огляд присвячений деяким аспектам біології цинку. **Методи.** Було проведено широкий збір та аналіз літературних наукових даних щодо впливу цинку на живий організм у науково-метричних базах PubMed, Web of Science, Google Scholar. **Результати.** Згідно з літературними даними, дефіцит цинку призводить до уповільнення темпів зростання у дітей та до деяких аномалій мозку, які впливають на нейромоторні та когнітивні функції у дорослих. Він позитивно впливає на секрецію і чутливість гормону росту. Наявні дані також демонструють значне зниження рівня цинку в крові, сироватці та волоссі у людей із надмірною вагою/ожирінням. Також цинк відіграє важливу роль в обробці глюкози, включаючи участь у синтезі, зберіганні та секреції інсуліну, та стримуванні запальних цитокінів. У той же час зв'язок цинку з анемією можна розділити на три основні форми: дефіцит цинку, що сприяє анемії, надмірне споживання цинку, що призводить до анемії, і анемія, що веде до аномальних рівнів цинку в крові в організмі. Крім того, цинк відіграє важливу роль у репродуктивній системі обох статей, оскільки необхідний для розвитку сперматозоїдів, овуляції, запліднення, нормальної вагітності, розвитку плода та пологів та є важливим регулятором розвитку та функціонування імунної системи. **Підсумок.** Цинк є важливим мікроелементом для здоров'я людини. Правильне, але не надмірне споживання цинку може принести користь населенню.

Ключові слова: цинк, діабет, анемія, ожиріння, жіноча та чоловіча статеві системи, імунна система, нервова система.

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 [Декларції Хельсінкі](#) та Законі України [«Про захист тварин від жорстокого поводження»](#) (№ 1759-VI від 15.12.2009) або в аналогічних документах національного рівня інших держав.

Технічні вимоги до рукопису

Обсяг оглядової, проблемної статті або лекції повинен становити від 12 до 36 сторінок машинопису, оригінальної статті від 8 до 24 сторінок, включаючи ілюстративний матеріал, інших матеріалів за узгодженням з редакцією.

Текст друкується через 1,5 інтервали, розмір шрифту 14, гарнітура Times New Roman. Відступ абзацу 10 мм. Береги з усіх боків по 20 мм.

Стаття повинна бути виконана у форматі RTF або «документ Microsoft Word».

Структура рукопису:

- УДК
- Назва статті (без аббревіатур)
- Автор(и): ініціали, прізвище
- ORCID ідентифікатори авторів
- E-mail відповідального автора
- Офіційна назва установи, місто (для кожного автора)
- Дані про зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами, фондами, інституціями, грантами (за їх наявності)
- Реферат українською та англійською мовами.
- Текст статті

Реферат до статті (правила оформлення)

Реферати українською та англійською мовами потрібно надавати обсягом від 1800 до 2200 знаків та структурувати за такими рубриками: назва статті, прізвища та ініціали авторів, їх місце роботи, актуальність (Background), мета (Objective), методи (Methods), результати

(Results), підсумок або висновки (Conclusion), ключові слова (Key words).

У зв'язку з обробкою метаданих кожної статті журналу наукометричними базами звертаємо увагу авторів на особливу важливість ретельного оформлення назв установ і прізвищ авторів, так як від цього залежить успішність їх ідентифікації та розрахунку наукометричних показників.

У тексті оригінальної статті варто додержуватись послідовності обов'язкових складових:

- Вступ
- Мета
- Матеріали та методи
- Результати та їх обговорення
- Підсумок (або висновки)
- Перспективи подальших розробок
- Літературні джерела (див. Додаток)

У тексті статті всі фізичні величини та одиниці слід наводити за SI, терміни згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб за діючою Міжнародною класифікацією хвороб, лікарські препарати за Міжнародними непатентованими назвами (INN).

Всі скорочення при їх першому згадуванні повинні бути розшифровані. Використання скорочень у назві статті та рефераті не дозволяється.

Посилання на першоджерела в тексті статті треба здійснювати наведенням у квадратних дужках порядкового номера у списку літературних джерел. Можливе також посилання у вигляді: «...на думку І.І. Іванова та співавторів [8], R.T. Smith з колегами [12]...». Посилання на кілька першоджерел у тексті статті розділяються таким чином: «...[2, 4, 6-8]».

Стаття може містити діаграми, графіки та

таблиці, що побудовані внутрішніми засобами редактора MS Word. Для позначення приміток рекомендовано використовувати наступні елементи у відповідній послідовності: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Фотоілюстрації подаються в електронному варіанті окремими файлами у форматі JPEG або TIFF; роздільна здатність має складати не менше ніж 150 точок на дюйм. У тексті статті рисунки потрібно розташовувати після першого посилання на них, підписи до рисунків наводити мовою оригіналу статті й обов'язково англійською.

Рукопис повинен бути ретельно відредагований авторами. Всі статті підлягають процедурі рецензування.

Для первинної експертизи рукопис і відомості про авторів (установи, посади, наукові ступені та вчені звання авторів) потрібно надсилати за адресою: morphology@dmu.edu.ua.

У разі прийняття статті на цю ж адресу надсилається відсканована копія «Авторської згоди» з підписом відповідального автора.

Додаток

Літературні джерела (правила і приклади оформлення списку)

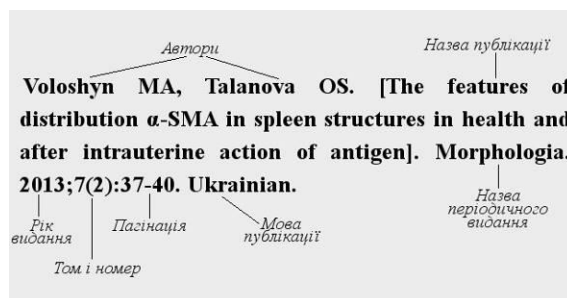
Всі літературні посилання, які наведені в роботі, обов'язково повинні бути представлені в списку першоджерел у порядку використання (посилань) у тексті. Скорочення назв журналів наводяться згідно зі стандартами Index Medicus (http://www.wsulibs.wsu.edu/general/journal_abbreviations.html). За достовірність даних, наведених у бібліографічному списку, відповідає автор.

Кожне використане бібліографічне джерело має бути позначене у тексті статті (у квадратних дужках). Посилання на неопубліковані роботи або матеріали на правах рукопису (дисертації, автореферати) не допускаються.

Кожне джерело у списку необхідно оформлювати у форматі міжнародного стандарту Vancouver reference style (NLM/PubMed). У разі наявності в мережі Інтернет електронної копії цитованого документа бажано в кінці бібліографічного посилання розміщувати URL адресу документа; за наявності слід також вказувати DOI або PMID статті. При оформленні посилань на періодичні видання, що мають кілька варіантів назви, слід віддавати перевагу англійській.

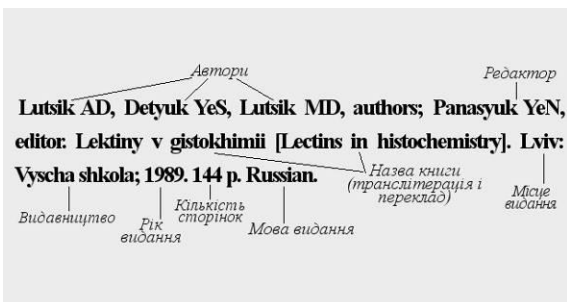
Коротка інструкція по оформленню типових літературних посилань відповідно до міжнародних вимог [Vancouver reference style \(NLM/PubMed\)](#).

Оформлення посилання на статтю, опубліковану в періодичному виданні:



Необхідно вказувати всіх авторів, відокремлювати їх один від одного комою і пробілом. Ініціали вказуються після прізвища, знаками пунктуації не розділяються. Повні імена авторів не наводяться. Після переліку авторів ставиться крапка і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою у квадратних дужках. Після назви статті ставиться крапка і пробіл. Для статті англійською мовою назва вказується без квадратних дужок. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерацією назви символами латинського алфавіту. Допускається наводити зареєстроване скорочення назви періодичного видання. Після назви видання ставиться крапка і пробіл. Інформація про видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, в круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки приводиться діапазон сторінок. Для статті, що опублікована не англійською мовою, в кінці сформованого посилання вказується мова оригіналу. Додаткова інформація про статтю номери DOI PubMed ID та ін.

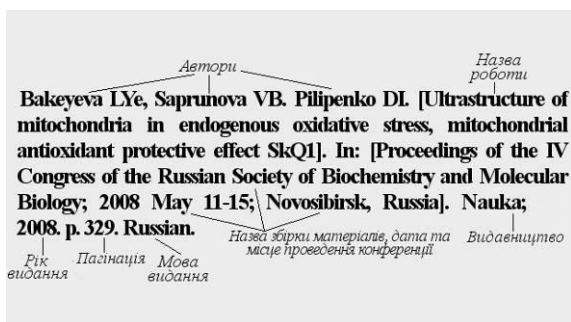
Оформлення посилання на книгу:



Необхідно вказувати всіх авторів, відокремлювати їх один від одного комою і пробілом. Ініціали вказуються після прізвища, знаками пунктуації не розділяються. Повні імена авторів не наводяться. Автори першого і другого порядків розділяються крапкою з комою і пробілом. Автори другого порядку редактори, перекладачі. Після переліку авторів ставиться крапка і пробіл. Назва книги: наводиться транслітерація назви книги і/або переклад назви книги англійською мовою в

квадратних дужках. Якщо книга видана англійською мовою, назва її в квадратні дужки не береться. Після назви книги ставиться крапка і пробіл. Номер видання (у форматі 1st, 2nd, 3rd, 4th тощо), додаткова інформація про видання: виправлене (rev.), доповнене (enl.), стереотипне (repr.) та 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.

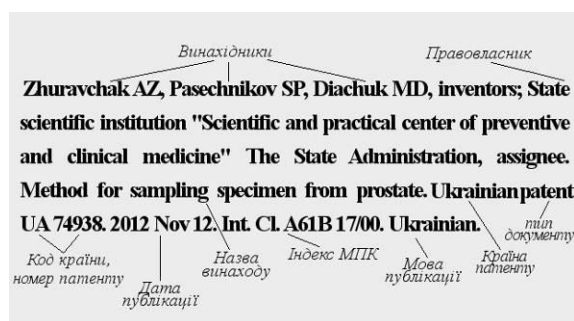
Оформлення посилання на матеріали конференції:



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)

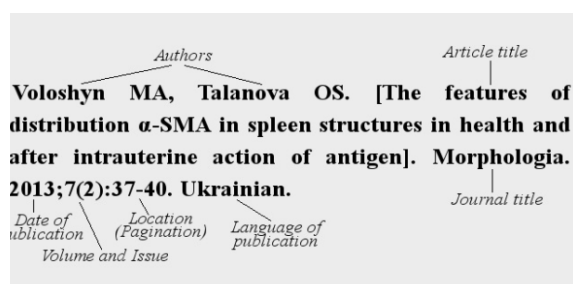
All references cited in the paper must be arranged in a list in order of their first mentioning in the text. Abbreviations of journal titles are provided in accordance with the standards of [Index Medicus](#). The author is responsible for the accuracy of the data provided in the bibliography.

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](#).

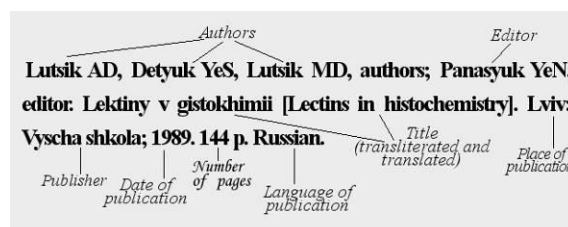
Reference to an article published in a periodical:



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 in

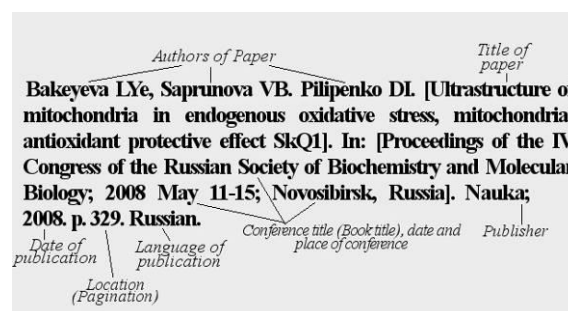
square parentheses. Indicate journal title in English or by transliteration with symbols of the latin alphabet. It is possible to use the registered abbreviation of the periodical title. The title of the journal is preceded by a point and a space. Publication Information: year of publication separated by a semicolon, and then the volume number, the number of issue, placed in parentheses and after them put the colon and pagination. Additional information about the article DOI, PubMed ID, and so on could be added at the end.

Reference to a book:



All authors should be indicated, separate them with a comma and a space. Initials are placed after the surnames, they are not separated by punctuation. Full names of the authors are not given. The authors of the first and second range are separated by semicolon. The authors of the second range editors, translators. After the list of authors put a dot and a space. Book title: original name in English or transliteration/translation with the symbols of latin alphabet in square parentheses. After book title there is a dot and a space. Number of issue (in format 1st, 2nd, 3rd, 4th), additional information about issue reviewed (rev.), enlarged (enl.), representational (repr.) etc. The first edition is mentioned only in case of assured existence of more than one editions of this book. Place of publication specify the city and if it is important country in parentheses. After specifying the place of publication there is a colon and a space. Publisher indicated in Latin transliteration or in its English name. After publisher there is a semicolon and a space. Year of publication, after pointing it put a dot and a space.

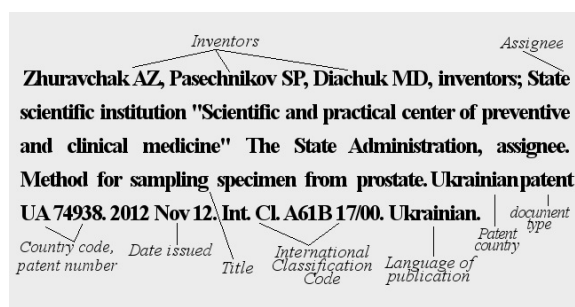
Reference to a conference materials:



All authors should be indicated, separate them with a comma and a space. Initials are placed after the surnames, they are not separated by punctuation. Full names of the authors are not given. After the list of authors put a dot and a space. Publication title written in English is given in square parentheses. For publications originally written in English title is not placed

in square parentheses. After the title of the publication put a dot and a space. Connecting phrase «In:». Name of the conference written in English in square parentheses. For the conferences originally named in English the name is not placed in square parentheses. After the title, put a dot and a space. The most comprehensive data about the conference should be indicated dates, place and so on. Publisher the city of the publication and publisher name transliterated with Latin alphabet or English name. After specifying a publisher put a semicolon and a space. Year of publication with a dot and a space. For materials published not in English, at the end of the reference indicate the original language.

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



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 841. 842. 843. 844. 845. 846. 847. 848. 849. 850. 851. 852. 853. 854. 855. 856. 857. 858. 859. 860. 861. 862. 863. 864. 865. 866. 867. 868. 869. 870. 871. 872. 873. 874. 875. 876. 877. 878. 879. 880. 881. 882. 883. 884. 885. 886. 887. 888. 889. 890. 891. 892. 893. 894. 895. 896. 897. 898. 899. 900. 901. 902. 903. 904. 905. 906. 907. 908. 909. 910. 911. 912. 913. 914. 915. 916. 917. 918. 919. 920. 921. 922. 923. 924. 925. 926. 927. 928. 929. 930. 931. 932. 933. 934. 935. 936. 937. 938. 939. 940. 941. 942. 943. 944. 945. 946. 947. 948. 949. 950. 951. 952. 953. 954. 955. 956. 957. 958. 959. 960. 961. 962. 963. 964. 965. 966. 967. 968. 969. 970. 971. 972. 973. 974. 975. 976. 977. 978. 979. 980. 981. 982. 983. 984. 985. 986. 987. 988. 989. 990. 991. 992. 993. 994. 995. 996. 997. 998. 999. 1000.