

# MORPHOLOGIA



ISSN 1997-9665

2025 • Том 19 • Номер 4

2025 • Volume 19 • Number 4

# MORPHOLOGIA

2025 • Том 19 • Номер 4

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

Агир Х. (Ізміт, Туреччина), Апфельханс О.Л. (Одеса, Україна), Бондаренко І.М. (Дніпро, Україна), Бондаренко О.О. (Дніпро, Україна), Букарт Д. (Лілля, Франція), Джейгель П.З. (Вроцлав, Польща), Джуца П. (Братислава, Словаччина), Жан Зі (Квебек, Канада), Інджикулян А.А. (Бостон, США), Канищев О.С. (Гейнсвілл, США), Ковальчук О.І. (Київ, Україна), Луговський С.П. (Київ, Україна), Луцик О.Д. (Львів, Україна), Маєвський О.Є. (Київ, Україна), Медведєв М.В. (Дніпро, Україна), Мельник Н.О. (Брно, Чеська Республіка), Мішалов В.Д. (Київ, Україна), Подхорска-Околув М.К. (Вроцлав, Польща), Стой О. (Фенікс, США), Сулаєва О.М. (Київ, Україна), Туманський В.О. (Запоріжжя, Україна), Умемото Т. (Кумамото, Японія), Челпанова І.В. (Львів, Україна), Шпонька В.І. (Мілуокі, США), Шпонька І.С. (Дніпро, Україна).

---

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

Видається і рекомендується для вільного поширення мережею Internet згідно з рішенням вченої ради Дніпровського державного медичного університету (протокол № 5 від 30 жовтня 2025 року).

Підписано до друку 03.11.2025 р. Умовн. друк. арк. 12.

---

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

# MORPHOLOGIA

2025 • Volume 19 • Number 4

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

Ağır H. (Izmit, Turkey), Appelhans O.L. (Odessa, Ukraine), Bondarenko I.M. (Dnipro, Ukraine), Bondarenko O.O. (Dnipro, Ukraine), Bouckaert J. (Lille, France), Chelpanova I.V. (Lviv, Ukraine), Dziegiel P.Z. (Wroclaw, Poland), Dzupa P. (Bratislava, Slovakia), Indzhukulian A.A. (Boston, USA), Kanishchev O.S. (Gainesville, USA), Kovalchuk O.I. (Kyiv, Ukraine), Lugovskyj S.P. (Kyiv, Ukraine), Lutsyk O.D. (Lviv, Ukraine), Maievskiy O.Ye (Kyiv, Ukraine), Medvediev M.V. (Dnipro, Ukraine), Melnyk N.O. (Brno, Czech Republic), Mishalov V.D. (Kyiv, Ukraine), Podhorska-Okolów M.K. (Wroclaw, Poland), Shponka I.S. (Dnipro, Ukraine), Shponka V.I. (Milwaukee, USA), Stoj O. (Phoenix, USA), Sulaieva O.M. (Kyiv, Ukraine), Tumanskiy V.O. (Zaporizhzhia, Ukraine), Umamoto T. (Kumamoto, Japan), Zhang Ze (Quebec City, Canada).

---

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

Published and recommended for distribution via the Internet according to the decision of the Academic Council of Dnipro State Medical University (protocol № 5 Oct 30, 2025).

Signed for publishing on Nov 3, 2025. Conventional printed pages 12.

---

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

*Оглядів та проблемні статті*

**Челпанова І.В., Пальтов Є.В., Смолькова О.В., Ященко А.М.**

Методичні підходи до вивчення просторових перетворень серця в ході онтогенетичного розвитку

*Оригінальні дослідження*

**Адамович О.О., Сопнева Н.Б., Адамович О.П., Дудаш А.П., Поліянци А.В.**

Аналіз частоти маніфестації різних типів структури грудних залоз за даними гістологічного дослідження

**Бондаренко Д.В., Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Безсмертна Г.В., Бурлака Р.В.**

Ремоделювання кукси кістки під впливом різних режимів механічного навантаження

**Гордієнко Г.Р., Сікора В.З.**

Гематологічні зміни при інтервальному голодуванні у щурів

**Дворецький Д.Д., Козлов С.В.**

Оцінка естрального циклу у щурів після експериментальної вибухоіндукованої травми головного мозку

**Іванків О.Л., Регеда М.С., Дячок І.Л.**

Значення змін показників імунної системи для патогенезу експериментального алергічного альвеоліту та пневмонії

**Ковальчук І.М., Савицька М.Я.**

Порівняльна характеристика змін жирнокислотного складу загальних ліпідів міокарда та печінки за умов дії донора гідрогенсульфіду

**Луговський С.П., Квітницька-Рижова Т.Ю., Михальський С.А., Клименко П.П., Малишева С.П., Косякова Г.В.**

Морфологічна характеристика та оцінка гістологічних змін печінки щурів при моделюванні цукрового діабету 2 типу та його корекції *N*-стеароїлетаноламіном

**Патак С.К., Тріпаті У.К., Кумарі А., Сінгх А.**

Чи може форма очей служити маркером статевого диморфізму у курей? Геометричне морфометричне дослідження місцевої породи курей з Індії

*Reviews and topical articles*

**Chelpanova I.V., Paltov Ye.V., Smolkova O.V., Yashchenko A.M.**

Methodological approaches to the study of cardiac spatial transformations during ontogenetic development

*Research, original papers*

**Adamovych O.O., Sopneva N.B., Adamovych O.P., Dudash A.P., Poliants A.V.**

Analysis of the manifestation frequency of different types of breast structure based on histological study data

**Bondarenko D.V., Bezsmertnyi Y.O., Shevchuk V.I., Bezsmertna G.V., Burlaka R.V.**

Remodelling of bone stumps under the influence of various mechanical load regimes

**Gordienko H.R., Sikora V.Z.**

Hematological changes during intermittent fasting in rats

**Dvoretzky D.D., Kozlov S.V.**

Assessment of the estrous cycle in rats after experimental blast-induced brain injury

**Ivankiv O.L., Regeda M.S., Diachok I.L.**

Significance of immune system parameter changes for the pathogenesis of experimental allergic alveolitis and pneumonia

**Kovalchuk I.M., Savytska M.Ya.**

Comparative characteristics of changes in the fatty acid composition of total lipids in the myocardium and liver under the influence of hydrogen sulfide donor

**Luhovskyi S.P., Kvitnitskaya-Ryzhova T.Y., Mykhalskiy S.A., Klymenko P.P., Malysheva S.P., Kosiakova G.V.**

Morphological characteristics and assessment of histological changes in the rats' liver under modeling type 2 diabetes and its correction by *N*-stearyl ethanolamine

**Pathak S.K., Tripathi U.K., Kumari A., Singh A.**

Can eye shape serve as a marker for sexual dimorphism in chicken? A geometric morphometric study of an indigenous chicken breed from India

**Пославська О.В., Статкевич О.Л., Святенко Т.В.**

Кількісний аналіз васкуляризації, проліферації та експресії андрогенових рецепторів епітеліальними клітинами шкіри при підриваючому абсцедуючому перифолікуліті голови

**Твердохліб І.В., Канищев О.С., Савран Н.В.**

Топологічні особливості формування секреторного апарату кардіоміоцитів у різних відділах серця щура в онтогенезі

**Хмара Т.В., Бірюк І.Г., Заморський І.І., Куківська І.Л., Савка В.Г., Марценяк І.В.**

Топографо-анатомічні взаємовідношення середнього і ліктьового нервів у ділянці долоні

### *Методологія наукових досліджень*

**Кобеза П.А., Твердохліб І.В.**

Гістогенетичні та морфофункціональні аспекти класифікації м'язової тканини (огляд і перспективи досліджень)

**Короленко Г.С., Пісоцька Л.А.**

Клініко-лабораторні особливості перебігу деяких гострих вірусних інфекцій

**Марченко Д.Г., Похил А.В.**

Мікроструктура сітківки та патогенез її дегенерації

**Шамелашвілі К.Л.**

Вплив важких металів на серцево-судинну систему

**Хламанова Л.І., Яременко Л.М., Грабовий О.М.**

Методологічні та філософські аспекти вдосконалення викладання фундаментальних дисциплін студентам -медикам: огляд літератури та наш педагогічний досвід

**До відома авторів**

**74**

**Poslavska O.V., Statkevych O.L., Svyatenko T.V.**

Quantitative analysis of vascularization, proliferation and expression of androgen receptors by epithelial skin cells in subversive abscessing perifolliculitis of the scalp

**81**

**Tverdokhlib I.V., Kanishchev O.S., Savran N.V.**

Topological features of the formation of the cardiomyocyte secretory apparatus in different parts of developing rat heart

**88**

**Khmara T.V., Biryuk I.G., Zamorskii I.I., Kukovska I.L., Savka V.G., Marceniak I.V.**

Topographic-anatomical relationships of the median and ulnar nerves in the region of the palm

### *Scientific research methodology*

**95**

**Kobezha P.A., Tverdokhlib I.V.**

Histogenetic and morphofunctional aspects of muscle tissue classification (review and research perspectives)

**104**

**Korolenko H.S., Pisotska L.A.**

Clinical and laboratory features of the course of some acute viral infections

**113**

**Marchenko D.G., Pokhyl A.V.**

Retinal microstructure and pathogenesis of its degeneration

**121**

**Shamelashvili K.L.**

The effect of heavy metals on the cardiovascular system

**130**

**Khlananova L.I., Yaremenko L.M., Grabovyi O.M.**

Methodological and philosophical aspects of improving the teaching of fundamental disciplines to medical students: a review of the literature and our pedagogical experience

**134**

**Author guidelines**

I.V. Chelpanova  
Ye.V. Paltov  
O.V. Smolkova  
A.M. Yashchenko

Danylo Halytsky Lviv National  
Medical University  
Lviv, Ukraine

Надійшла: 28.09.2025

Прийнята: 28.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.6-12>

UDC: 611.12:611.013:611.061.1

## METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE STUDY OF CARDIAC SPATIAL TRANSFORMATIONS DURING ONTO- GENETIC DEVELOPMENT

Chelpanova I.V.  ✉, Paltov Ye.V. , Smolkova O.V. , Yashchenko A.M.  Methodological approaches to the study of cardiac spatial transformations during ontogenetic development.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

**ABSTRACT.** Embryonic heart morphogenesis is a complex and dynamic process, and its mechanisms remain incompletely understood. A wide range of methods are used to study spatial transformations of the heart and its chambers, including histological methods, scanning electron microscopy, optical scanning microscopy, microcomputed tomography, and combinations thereof. Each method has its own advantages and disadvantages. Numerous computer models of the heart have been created, based on the analysis of well-known embryonic collections. These models have provided a thorough morphometric study of embryonic organ transformations from Carnegie stages 11 to 23 (until the end of the 8th week of gestation). However, only a few similar studies exist in the early fetal period—from the 9th to the 15th week. It should be noted that this period of intrauterine development is extremely important for the final formation of the morphological profile of many cardiac defects. Furthermore, the early fetal heart is characterized by the greatest lack of information regarding the quantitative parameters of the numerous developing structures in various cardiac chambers. Thus, many details of cardiac morphogenesis are only now being elucidated, in part due to the complex geometric transformations of the chamber cavities and wall structures. These details contribute to a better understanding of the architecture of the embryonic heart and allow for the quantitative assessment of a wide range of chamber geometric parameters and heart wall structures. They also offer a new tool for studying normal cardiogenesis and the development of congenital heart defects. This makes it crucial to use modern tools for 3D modeling of the developing heart based on visual information obtained using classical light and electron microscopy.

**Key words:** heart, ontogenesis, morphogenesis, spatial rearrangements, three-dimensional modeling.

Chelpanova IV, Paltov YeV, Smolkova OV, Yashchenko AM. Methodological approaches to the study of cardiac spatial transformations during ontogenetic development. *Morphologia*. 2025;19(4):6-12.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.6-12>

 Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X;  Paltov Ye.V. 0000-0002-2622-4753;

 Smolkova O.V. 0000-0001-9474-7831;  Yashchenko A.M. 0000-0002-8422-5834

✉ [ilona.med75@gmail.com](mailto:ilona.med75@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Embryonic heart morphogenesis is a complex and dynamic process, and its mechanisms remain incompletely understood. The heart begins as a linear tube of myocardium lined with endocardial cells, undergoes looping, and develops into a four-chambered heart divided by valves and septa. This process encompasses a number of key events, including the

transformation of the tubular heart into a loop, ventricular septation, and the development of the atrioventricular valvular apparatus, disruption of which leads to a large number of congenital heart defects [1-3].

A wide range of methods are used to study the shape of the heart and the relief of its chambers: his-

tological, scanning electron microscopy, optical scanning microscopy, and combinations thereof. Each has its own advantages and disadvantages [4]. Photographic images, even with a known scale, do not allow for the measurement of image depth, thereby limiting their use for determining three-dimensional spatial characteristics. A fundamentally new perspective on cardiogenesis emerges through the combination of three-dimensional reconstruction of histological sections and methods for identifying proteins and other compounds [5, 6]. This also allows for a precise understanding of the localization of various processes in the developing heart. Although the careful processing of histological sections and the use of a significant number of sections for reconstruction are time-consuming, such work allows for the highly accurate transformation of the obtained information into a spatial computer model [7, 8].

Many aspects of heart development are topographically complex and require three-dimensional reconstruction to understand the pertinent morphology. A comprehensive guide to human cardiac development, based on segmentation of structures of interest in histological sections, has been published based on a fundamental series of studies [3]. The hearts of 12 human embryos were imaged between their first appearance at 3.5 weeks and the end of the embryonic period at 8 weeks. The models were presented as calibrated interactive 3D files in portable document format (PDF). This was used to describe the appearance and subsequent remodeling of the single heart tube that occurs at the end of the fourth week after conception. Loop formation at 5 weeks, the formation of cardiac compartments at 6 weeks, and finally the septation of these compartments into physically separated left and right sides of the circulation at 7 and 8 weeks were described [3, 9].

The phases are successive, albeit partially overlapping. Thus, the basic cardiac layout is established between 26 and 32 days after fertilization and is described as Carnegie stages (CSs) 9 through 14, with development in the outlet component trailing that in the inlet parts. Septation at the venous pole is completed at CS17, equivalent to almost 6 weeks of development. During Carnegie stages 17 and 18, in the seventh week, the outflow tract and arterial pole undergo major remodeling, including incorporation of the proximal portion of the outflow tract into the ventricles and transfer of the spiraling course of the subaortic and subpulmonary channels to the intrapericardial arterial trunks. Remodeling of the interventricular foramen, with its eventual closure, is complete at CS20, which occurs at the end of the seventh week. The authors provided quantitative correlations between the age of human and mouse embryos and Carnegie developmental stages [3, 9].

Optical scanning techniques have been used to demonstrate the spatial organization of cavities in the early embryonic heart and their changes [10, 11]. Due to the limited effective depth of such research, it is

only possible to study early stages and/or optically transparent specimens. The heart, smooth on the outside with a significant radius of curvature, has an exceptionally complex geometry on the inside due to the presence of trabeculae, septa, and valves. The internal surface is also the site of application of hemodynamic influences. To date, understanding of the changing geometry of the internal surface of the heart has been obtained from a small number of studies. Three-dimensional imaging methods have been used to identify features of normal and abnormal morphogenesis [12], but none of these studies have focused on quantifying the three-dimensional organization of various segments, chambers, and the heart as a whole, followed by their comparison. Determining quantitative changes in cardiac chamber volumes and geometric relationships of cavities would provide insight into the changing function of the early heart, although performing these measurements in microscopic tissues may require different imaging techniques.

One technology used to measure complex geometric shapes at low resolution is micro-computed tomography (micro-CT). Micro-CT uses high-power X-rays to image the object, converting its density gradient into a three-dimensional image. The scanning head rotates 360° around the object, creating a virtually continuous series of flat (two-dimensional) slices. Micro-CT can easily produce three-dimensional image elements smaller than 10 μm [13]. This is significantly larger than what is possible with ultrasound (30 μm) and magnetic resonance imaging (100 μm). Micro-CT is primarily used to visualize and quantify bone architecture and development [14]. Studies using radiocontrast agents have enabled the visualization of vascular structures associated with bone fracture healing, as well as the vasa vasorum, particularly the coronary arteries [15]. A potential application of micro-CT is the assessment of cardiac chamber cavities during embryonic development. Additional information will be obtained by comparing these results with serial section reconstruction and scanning electron microscopy. Unfortunately, micro-CT does not provide complete information on the volumetric parameters and chamber relationships of the developing heart.

Video light microscopy has been used to obtain real-time images of the contracting embryonic heart. This method is effective for assessing ventricular function in the early heart. However, its capabilities are limited at later stages, when only the cardiac surface can be assessed [16]. Micro-MRI (with a resolution of approximately 12 μm), which is used for *in vivo* imaging, is of great importance for analyzing the structure of the early heart chambers and myocardial architecture [17]. This method not only allows us to determine the spatial characteristics of the developing heart chambers but also to quantify the key structural parameters within the myocardial muscle layers [18] and evaluate the interaction between the trabecular and compact myocardium of the embryonic heart [17-

20]. However, the significant duration of the study creates certain difficulties in analyzing cardiac dynamics, as the outlines of the structures are distorted due to artifacts caused by movement during the cardiac cycle.

High-frequency ultrasound microscopy (40-100 MHz), which provides a resolution of 50  $\mu\text{m}$  and a penetration depth of 4-5 mm, was used to analyze early mouse embryonic development [21]. A prerequisite for using this technique is the presence of a conductive medium or direct contact with the object being imaged.

The use of M-mode echocardiography is quite problematic in experimental animals with high heart rates, since the relaxation time of the ultrasound transducer limits the frequency at which data is recorded. The use of three-dimensional reconstruction of atrial components [22, 23] and proliferation processes in the developing heart tube [24] provided initial insights into the information that can be extracted from studying computer models of the heart.

The development of three-dimensional ultrasound cardiography has provided impetus for the study of the geometric shape of internal cardiac structures, such as fibrous rings. The spatial structure of the bicuspid valve in healthy individuals and cardiac patients has been studied in detail using three-dimensional ultrasound cardiography. Before the advent of three-dimensional echocardiography, the shape and function of the mitral valve during the cardiac cycle were studied using other three-dimensional imaging methods. It was established that the geometry of the fibrous rings changes during systole. The size of the fibrous ring is known to increase in the second half of systole after presystolic narrowing of the ring, and then continues to increase in early diastole and reaches a maximum during late diastole. Obtaining three-dimensional images using this method has certain limitations, since for spatial reconstruction of the internal structure of the heart, it is necessary to determine the appropriate anatomical landmarks before constructing the model. This approach allows for an assessment of the three-dimensional structure of the mitral and tricuspid valves, but not their volumetric relationship to the cavities during the cardiac cycle [22, 23].

Recently developed techniques, such as laser microdissection combined with quantitative polymerase chain reaction or mass spectrometry, can be used to assess certain parameters. However, their application in embryological studies is challenging due to the small size and complex morphology of the developing heart. Powerful methods such as serial gene expression analysis and microprobes provide data on gene expression but do not provide spatial information. The use of mRNA and protein identification methods, *in situ* hybridization, and immunohistochemistry allows localization of specific mRNA and proteins in specific cells and tissues. Combining these

methods with radioactive studies and autoradiography allows calibration followed by quantitative assessment of staining intensity [22, 25]. For moderately "amorphous" organs consisting of isotropic tissue (liver), a limited number of sections can provide complete information on gene expression and its gradient. For complex objects such as the developing heart, the spatial distribution of a specific gene expression product must be mapped throughout the entire organ. In this case, studying a few random sections is insufficient.

Three-dimensional reconstructions in the study of embryonic development were initially based on the schematic delineation of the organ of interest and subsequent depiction of the reconstructed organs by medical artists [26]. With the advent of digital cameras, spatial restoration methods have become widespread. A review of previously existing reconstruction methods showed that they did not provide precise information and, at the same time, were extremely labor-intensive for researchers who implemented their reconstruction protocols using the hardware and software available at the time. Results based on the collection of episcopic images have recently been published [27]. Episcopic methods based on fluorescence allow for high-resolution imaging immediately before sectioning.

A study of the reconstructions showed that hearts at the same stage of embryonic development in the same species are identical. Carefully performed reconstructions for a single stage are apparently sufficient to create a representative model of a given developmental stage [28, 29]. The morphology of the reconstructed models corresponds to the morphology of whole-mount preparations of stained hearts. Volumetric quantitative characteristics of hearts at similar stages differ by no more than 10%. These preliminary results indicate that biological variation does not pose a problem for population assessment. It should be noted that the parameters were calculated according to Cavalieri's principle and, thus, provide an objective estimate of myocardial volumes [28].

Volumetric data on the structures of the developing heart can be used in mathematical and functional models of cardiac development. Based on these data, it was determined that a 100-fold increase in mouse myocardial volume occurs over 6 days (between days 8.5 and 14.5 of embryogenesis) [23]. Assuming that all cells in the heart undergo division during this period, this increase in volume would correspond to 6.6 cell divisions, meaning each cell should divide at least once every 24 hours. However, according to literature data and data obtained through quantitative modeling [25], cardiomyocytes differ in cell cycle duration both within the heart at a given stage and throughout the organ at different stages of development. The increase in volume can be explained not only by mitosis; other mechanisms, including cell growth, migration, and transformation, must also be

taken into account. Thus, our understanding of the dynamics of cardiac development at all stages of embryonic development will be supplemented by important information obtained through quantitative and volumetric 3D computer reconstruction [30].

The principles of muscle mechanics previously applied to the analysis of cardiac contraction focused on the need to obtain detailed information regarding the morphology of ventricular contraction. Currently, there are numerous gaps in our knowledge regarding changes in cardiac wall configuration, muscle fiber orientation, and sarcomere size during the cardiac cycle. This is necessary for constructing geometric models that analyze the mechanics of ventricular contraction, as well as for developing an understanding of the correlation between cardiac structure and function in health and disease. *In situ* and angiographic studies of the external and internal parameters of the left ventricle revealed changes in the shape and volume of the left ventricle during the cardiac cycle, while examination of isolated papillary muscles and the left ventricle established the relationship between sarcomere size, muscle length, and the volume of the relaxed heart [31]. However, studies of the external and internal dimensions of other cardiac chambers, as well as dynamic analysis of the cavities of the embryonic heart, were not conducted at that time.

Until now, no study has been conducted on the relief morphology and internal structure of the contracting left ventricle under known hemodynamic conditions. Methods for rapid cardiac fixation in systole or diastole, described in a number of studies, have made it possible to analyze the geometry of the ventricular cavity and walls under specific hemodynamic conditions. Information obtained through direct measurements and dynamic techniques can be applied to the development of appropriate geometric models for analyzing the mechanical properties of ventricular contraction and relaxation. Changes in the shape, volume, and thickness of the ventricular walls require the creation of a continuously changing model which, when related to established values of pressure and blood flow, would ultimately allow the accurate calculation of the distribution of stresses and shortenings of the fibers throughout the cardiac cycle.

Currently, the emphasis in such research is on studying the architecture of the cardiac chamber walls at various stages of embryonic development, taking into account changes in the orientation and distribution of muscle fibers during systole and diastole. To adequately analyze the geometry of these fibers during the cardiac cycle, it is necessary to perform three-dimensional reconstruction in combination with other morphological methods and compare the obtained results at all stages of postnatal and prenatal development, which has previously been quite difficult.

Since morphogenetic changes in the heart are spatial in nature, three-dimensional visualization and analysis of cardiac development using other methods

are extremely important. Three-dimensional visualization is a powerful tool for embryological research and significantly contributes to understanding the dynamics of morphogenetic changes in the embryo [32, 33]. Attempts to three-dimensionally reconstruct embryonic structures have been made since the emergence of embryology as an independent field of study. Typically, spatial reconstruction of embryonic structures was performed based on serial histological sections of embryos, often using the wax slab technique [34]. However, such reconstruction and imaging methods require significant time and specialized skills. Recent advances in computing technology have made computer reconstruction of biological structures more efficient. Various three-dimensional structures have already been reconstructed using this method, and the simulated images can be processed at the researcher's discretion. In the field of studying the development of the heart and large vessels, computer modeling and computer graphics are used to visualize the developing heart and blood vessels of mice [12], chickens, and humans [35, 36].

Attempts have been made to reconstruct the heart and large vessels at stages of human embryonic development using computer programs. These attempts have demonstrated that computer reconstruction is an important tool for detailed analysis of the three-dimensional phenotype of embryos. During embryonic development, spatially and temporally coordinated morphogenetic changes occur. The cardiovascular system is one of the organ systems that undergoes accelerated restructuring during ontogenesis. In the earliest studies, spatial changes in the heart and great vessels of human embryos were studied using histological sections and wax-up reconstructions [37]; these studies made significant contributions to the study of human embryonic development. Studies using computer reconstruction of the heart and great vessels of normally developed embryos largely confirmed the results of these classical studies, although some inconsistencies were noted.

In a series of studies by Yamada S. et al. [32, 33], reconstruction of the structures of the cardiac cavity and great vessels of the developing human embryo using serial histological sections demonstrated their consistent spatial changes. Embryonic structures were analyzed using three-dimensional images. However, information on the cavity structures and their volumetric and morphological changes during cardiac development remained incomplete.

The successful development of methods for early prenatal diagnosis of heart defects and the development of cutting-edge micro-MRI and micro-computed tomography technologies now enable reliable three-dimensional visualization of the developing human heart, beginning as early as the 14th week of gestation [38]. These methods are inapplicable to early fetal and embryonic hearts measuring less than 8 mm. In recent years, spatial modeling methods based on a different principle—computer processing

of histological sections followed by three-dimensional reconstruction of the structures—have become dominant in embryonic heart reconstruction [3].

Numerous computer models of the heart have been created, based on the analysis of well-known embryonic collections from Carnegie, Walmsley, Boyd, Kyoto, and others [3, 35, 36, 39]. These models have provided a thorough morphometric study of embryonic organ transformations from Carnegie stages 11 to 23 (until the end of the 8th week of gestation). However, only a few similar studies exist in the early fetal period—from the 9th to the 13th week [33, 38, 39]. It should be noted that this period of intrauterine development is extremely important in terms of the final formation of the morphological profile of many cardiac defects. Furthermore, the early fetal heart is characterized by the greatest lack of information on the quantitative parameters of the numerous developing structures of various cardiac chambers [3, 39, 40].

## Conclusion

Many details of cardiac morphogenesis are only now being elucidated, in part due to the complex geometric transformations of the chamber cavities and structures within their walls. These changes contribute to a better understanding of the architecture of the embryonic heart and allow for a quantitative assessment of a wide range of geometric parameters of the chambers and structures within the heart wall. They also offer a new tool for studying normal cardiogenesis and the development of congenital heart defects. This makes it crucial to use modern tools for spatial modeling of the developing heart based on visual information obtained using classical light and electron microscopy.

## Information on conflict of interest

There are no potential or apparent conflicts of interest related to this manuscript at the time of publication, and are not anticipated.

## References

1. Gasser RF, Cork RJ, Stillwell BJ, McWilliams DT. Rebirth of human embryology. *Dev Dyn*. 2014;243:621–8. doi: 10.1002/dvdy.24110.
2. Esteban I, Schmidt P, Desgrange A, Raiola M, Temiño S, Meilhac SM, Kobbelt L, Torres M. Pseudodynamic analysis of heart tube formation in the mouse reveals strong regional variability and early left-right asymmetry. *Nat Cardiovasc Res*. 2022; 1(5):504–17. doi: 10.1038/s44161-022-00065-1.
3. Hikspoors JPJM, Kruepunga N, Mommen GMC, Köhler SE, Anderson RH, Lamers WH. Human Cardiac Development. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1441:3–55. doi: 10.1007/978-3-031-44087-8\_1.
4. Azkue JJ. External surface anatomy of the postfolding human embryo: Computer-aided, three-dimensional reconstruction of printable digital specimens. *J Anat*. 2021;239(6):1438–51. doi: 10.1111/joa.13514.
5. Moorman AF, De Boer PA, Ruijter JM, Hagoort J, Franco D, Lamers WH. Radio-isotopic in situ hybridization on tissue sections. Practical aspects and quantification. *Methods Mol Biol*. 2000;137:97–115. doi: 10.1385/1-59259-066-7:97.
6. Boogerd CJ, Moorman AF, Barnett P. Protein interactions at the heart of cardiac chamber formation. *Ann Anat*. 2009;191(6):505–17. doi: 10.1016/j.aanat.2009.06.004.
7. Garagna S, Cebal E, Aréchaga J, Zuccotti M. Editorial: 3D Modelling of Mammalian Embryos and Organs. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:763008. doi: 10.3389/fcell.2021.763008.
8. Mori S, Shivkumar K. Stereoscopic three-dimensional anatomy of the heart: another legacy of Dr. Wallace A. McAlpine. *Anat Sci Int*. 2021;96(3):485–8. doi: 10.1007/s12565-021-00614-x.
9. Hikspoors JPJM, Kruepunga N, Mommen GMC, Köhler SE, Anderson RH, Lamers WH. A pictorial account of the human embryonic heart between 3.5 and 8 weeks of development. *Commun Biol*. 2022;5(1):226. doi: 10.1038/s42003-022-03153-x.
10. Yelbuz TM, Choma MA, Thrane L, Kirby ML, Izatt JA. Optical coherence tomography: a new high-resolution imaging technology to study cardiac development in chick embryos. *Circulation*. 2002;106(22):2771–4. doi: 10.1161/01.cir.0000042672.51054.7b.
11. Liebling M, Forouhar AS, Gharib M, Fraser SE, Dickinson ME. Four-dimensional cardiac imaging in living embryos via postacquisition synchronization of nongated slice sequences. *J Biomed Opt*. 2005;10(5):054001. doi: 10.1117/1.2061567.
12. Schneider JE, Bamforth SD, Farthing CR, Clarke K, Neubauer S, Bhattacharya S. Rapid identification and 3D reconstruction of complex cardiac malformations in transgenic mouse embryos using fast gradient echo sequence magnetic resonance imaging. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(2):217–22. doi: 10.1016/s0022-2828(02)00291-2.
13. Guldberg RE, Lin AS, Coleman R, Robertson G, Duvall C. Microcomputed tomography imaging of skeletal development and growth. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2004;72(3):250–9. doi: 10.1002/bdrc.20016.
14. Chappard C, Peyrin F, Bonnassie A, Leminier G, Brunet-Imbault B, Lespessailles E, Benhamou CL. Subchondral bone micro-architectural alterations in osteoarthritis: a synchrotron micro-computed tomography study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(3):215–23. doi: 10.1016/j.joca.2005.09.008.
15. Duvall CL, Taylor WR, Weiss D, Guldberg RE. Quantitative microcomputed tomography analysis of collateral vessel development after ischemic injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(1):

H302-10. doi: 10.1152/ajpheart.00928.2003.

16. Shotton DM. Video-enhanced light microscopy and its applications in cell biology. *J Cell Sci.* 1988;89(2):129-50. doi: 10.1242/jcs.89.2.129.

17. Gilbert SH, Benoist D, Benson AP, White E, Tanner SF, Holden AV, Dobrzynski H, Bernus O, Radjenovic A. Visualization and quantification of whole rat heart laminar structure using high-spatial resolution contrast-enhanced MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302(1):H287-98. doi: 10.1152/ajpheart.00824.2011.

18. Gilbert SH, Sands GB, LeGrice IJ, Smail BH, Bernus O, Trew ML. A framework for myoarchitecture analysis of high resolution cardiac MRI and comparison with diffusion tensor MRI. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012;2012:4063-6. doi: 10.1109/EMBC.2012.6346859.

19. Gilbert SH, Benson AP, Walton RD, Bernus O. Slowed propagation across the compacta-trabeculata interface: a consequence of fiber and sheet anisotropy. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:1688-92. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6090485.

20. Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F, Bar-Shir A, Harman C, Turan OM, Yang P, Turan S. A step-wise approach for analysis of the mouse embryonic heart using 17.6Tesla MRI. *Magn Reson Imaging.* 2017;35:46-53. doi: 10.1016/j.mri.2016.08.008.

21. Turnbull DH, Bloomfield TS, Baldwin HS, Foster FS, Joyner AL. Ultrasound backscatter microscope analysis of early mouse embryonic brain development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92(6):2239-43. doi: 10.1073/pnas.92.6.2239.

22. Soufan AT, Ruijter JM, van den Hoff MJ, de Boer PA, Hagoort J, Moorman AF. Three-dimensional reconstruction of gene expression patterns during cardiac development. *Physiol Genomics.* 2003;13(3):187-95. doi: 10.1152/physiolgenomics.00182.2002.

23. Soufan AT, van den Hoff MJ, Ruijter JM, de Boer PA, Hagoort J, Webb S, Anderson RH, Moorman AF. Reconstruction of the patterns of gene expression in the developing mouse heart reveals an architectural arrangement that facilitates the understanding of atrial malformations and arrhythmias. *Circ Res.* 2004;95(12):1207-15. doi: 10.1161/01.RES.0000150852.04747.e1.

24. Van den Berg G, Abu-Issa R, de Boer BA, Hutson MR, de Boer PA, Soufan AT, Ruijter JM, Kirby ML, van den Hoff MJ, Moorman AF. A caudal proliferating growth center contributes to both poles of the forming heart tube. *Circ Res.* 2009;104(2):179-88. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.185843.

25. Soufan AT, Ruijter JM, van den Hoff MJ, Moorman AFM. Quantitative 3d Reconstructions As Identification Tool In Heart Development. *Image Anal. Stereol.* 2002;20(3):193-8. doi: 10.5566/ias.v20.p193-198.

26. Verbeek FJ, Huijsmans DP, Baeten RJ,

Schoutsen NJ, Lamers WH. Design and implementation of a database and program for 3D reconstruction from serial sections: a data-driven approach. *Microsc Res Tech.* 1995;30(6):496-512. doi: 10.1002/jemt.1070300607.

27. Ewald AJ, McBride H, Reddington M, Fraser SE, Kerschmann R. Surface imaging microscopy, an automated method for visualizing whole embryo samples in three dimensions at high resolution. *Dev Dyn.* 2002;225(3):369-75. doi: 10.1002/dvdy.10169.

28. Howard CV, Reed MG. Unbiased Stereology: Three-Dimensional measurement in microscopy. UK: BIOS Scientific Publishers; 1998:39-44.

29. Warmbrunn MV, de Bakker BS, Hagoort J, Alefs-de Bakker PB, Oostra RJ. Hitherto unknown detailed muscle anatomy in an 8-week-old embryo. *J Anat.* 2018;233(2):243-54. doi: 10.1111/joa.12819.

30. Geyer SH, Reissig LF, Hüseemann M, Höfle C, Wilson R, Prin F, Szumska D, Galli A, Adams DJ, White J, Mohun TJ, Weninger WJ. Morphology, topology and dimensions of the heart and arteries of genetically normal and mutant mouse embryos at stages S21-S23. *J Anat.* 2017;231(4):600-14. doi: 10.1111/joa.12663.

31. Kammern HW. [Makroskopische und mikrometrische Untersuchungen am Myokard verschfeden starkgefüllter linker]. *Virchows Arch. Path. Anat. Physiol. Klin.. Med.* 1960;333:523. German.

32. Yamada S, Uwabe C, Nakatsu-Komatsu T, Minekura Y, Iwakura M, Motoki T, Nishimiya K, Iiyama M, Kakusho K, Minoh M, Mizuta S, Matsuda T, Matsuda Y, Haishi T, Kose K, Fujii S, Shiota K. Graphic and movie illustrations of human prenatal development and their application to embryological education based on the human embryo specimens in the Kyoto collection. *Dev Dyn.* 2006;235(2):468-77. doi: 10.1002/dvdy.20647.

33. Yamada S, Itoh H, Uwabe C, Fujihara S, Nishibori C, Wada M, Fujii S, Shiota K. Computerized three-dimensional analysis of the heart and great vessels in normal and holoprosencephalic human embryos. *Anat Rec (Hoboken).* 2007;290(3):259-67. doi: 10.1002/ar.20427.

34. Born G. [Die Plattenmodelliermethode]. *Arch. Mikr. Anat.* 1883;22:584-99. German.

35. Abdulla R, Blew GA, Holterman MJ. Cardiovascular embryology. *Pediatr Cardiol.* 2004;25(3):191-200. doi: 10.1007/s00246-003-0585-1.

36. DeGroff CG, Thornburg BL, Pentecost JO, Thornburg KL, Gharib M, Sahn DJ, Baptista A. Flow in the early embryonic human heart: a numerical study. *Pediatr Cardiol.* 2003;24(4):375-80. doi: 10.1007/s00246-002-0343-9.

37. Congdon E. D. Transformation of the aortic-arch system during the development of the human embryo. *Contrib. Embryol.* 1922;14:47-110.

38. Schleich JM, Dillenseger JL, Loeuillet L, Moulinoux JP, Almange C. Three-dimensional reconstruction and morphologic measurements of hu-

man embryonic hearts: a new diagnostic and quantitative method applicable to fetuses younger than 13 weeks of gestation. *Pediatr Dev Pathol.* 2005;8(4):463-73. doi: 10.1007/s10024-005-0017-8.

39. Takakuwa T. 3D Analysis of Human Embryos and Fetuses Using Digitized Datasets From the Kyoto Collection. *Anat Rec (Hoboken).* 2018;301(6):960-9. doi: 10.1002/ar.23784.

40. de Bakker BS, de Jong KH, Hagoort J, de Bree K, Besselink CT, de Kanter FE, Veldhuis T, Bais B, Schildmeijer R, Ruijter JM, Oostra RJ, Christoffels VM, Moorman AF. An interactive three-dimensional digital atlas and quantitative database of human development. *Science.* 2016;354(6315):aag0053. doi: 10.1126/science.aag0053.

**Челпанова І.В., Пальтов Є.В., Смолькова О.В., Яценко А.М. Методичні підходи до вивчення просторових перетворень серця в ході онтогенетичного розвитку.**

**РЕФЕРАТ.** Морфогенез ембріонального серця є складним і динамічним процесом, механізми якого залишаються не повністю з'ясованими. При дослідженні просторових перетворень серця та його камер використовують широкий спектр методів: гістологічні, растрову електронну мікроскопію, оптичну растрову мікроскопію, мікрокомп'ютерну томографію та їх комбінації. Кожен з методів має свої переваги та недоліки. До теперішнього часу створені численні комп'ютерні моделі серця, засновані на аналізі широко відомих ембріональних колекцій. У цих моделях проведено ретельне морфометричне вивчення ембріональних перетворень органу від 11-ї до 23-ї стадії розвитку за Карнегі (до кінця 8-го тижня гестації), проте існують лише поодинокі схожі дослідження в ранньому плодовому періоді розвитку – від 9-го до 15-го тижня. Слід зазначити, що саме даний період внутрішньоутробного розвитку є надзвичайно важливим з точки зору остаточного формування морфологічного профілю багатьох серцевих вад. Крім того, для раннього плодового серця характерний найбільший дефіцит відомостей про кількісні параметри численних структур різних відділів серця, що розвиваються. Таким чином, багато деталей морфогенезу серця з'ясовуються тільки зараз, зокрема, через складні геометричні перетворення порожнин камер і структур у складі їх стінок. Вони сприяють кращому розумінню архітектури ембріонального серця та дозволяють дати кількісну оцінку широкому спектру геометричних параметрів камер та структур стінки серця. Вони також є новим інструментом для дослідження нормального кардіогенезу та розвитку вроджених патологій серця. Це робить актуальним застосування сучасних інструментів тривимірного моделювання серця на основі тієї візуальної інформації, що отримана за допомогою класичних методів світлової та електронної мікроскопії.

**Ключові слова:** серце, онтогенез, морфогенез, просторові перебудови, тривимірне моделювання.

О.О. Адамович<sup>1</sup>, Н.Б. Сопнева<sup>2</sup>,  
О.П. Адамович<sup>1</sup>, А.П. Дудаш<sup>1</sup>,  
А.В. Поліянець<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

<sup>2</sup> Львівська медична академія імені Андрея Крупинського

<sup>3</sup> ТОВ «Інтернешнл Медікал Центр»  
Львів, Київ, Україна

Надійшла: 24.09.2025

Прийнята: 26.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.13-18>

УДК618.19-076:616-006.04:576.31/32:519.2

## АНАЛІЗ ЧАСТОТИ МАНІФЕСТАЦІЇ РІЗНИХ ТИПІВ СТРУКТУРИ ГРУДНИХ ЗАЛОЗ ЗА ДАНИМИ ГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Adamovych O.O. , Sopneva N.B. , Adamovych O.P. , Dudash A.P. , Poliiants A.V.  Analysis of the manifestation frequency of different types of breast structure based on histological study data.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv Medical Academy named after Andrey Krupynsky, Lviv; International Medical Center LLC, Kyiv, Ukraine.

**ABSTRACT. Relevance.** Breast pathology currently ranks among the leading causes of morbidity in women. Each year, the incidence of oncologic processes steadily increases both in Ukraine and worldwide, due to the influence of endogenous and exogenous (unhealthy lifestyle, bad habits, medication use, etc.) factors. A key role in the prevention and treatment of both benign and malignant changes is played by regular preventive and screening examinations, as well as timely diagnosis at early stages. The most universal, accessible, and informative diagnostic method is X-ray mammography, during which it is important to consider the type of breast structure. For a definitive diagnosis, a histological study is conducted, in which the breast structural type must also be taken into account. **Aim.** To determine the frequency and characteristics of different breast structural types in a randomized sample of women according to histological study data. **Methods.** The study analyzed 50 anonymized histological slides of breast tissue obtained from women aged 25–40 years, taken from the archive of the Department of Pathological Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. The sample was randomized. **Results and Discussion.** The histological analysis of breast tissue revealed the presence of glandular, connective, and adipose components. The glandular tissue was mainly represented by well-formed ductal-lobular elements. The most frequently visualized connective tissue components included multiple fibroblasts, collagen, and smooth muscle fibers. Adipose tissue was represented by clusters of adipocytes of varying numbers. The obtained data showed that within the analyzed sample, three structural types could be distinguished, each with a different manifestation frequency. The glandular type was the most prevalent – In 24 cases (48%), fibrous replacement was observed in 15 cases (30%), while fatty involution occurred in 11 cases (22%). In 40% of specimens with predominant fibrous tissue, inflammatory signs – mostly chronic – were observed, and in 20% of them, papillary apocrine ductal metaplasia was identified. **Conclusion.** In the randomized group of women aged 25–40 years, the glandular structural type of the breast predominated (48%), followed by fibrous (30%) and fatty (22%) types. In histological specimens showing fibrous replacement, inflammatory changes were most often detected (in 40% of cases), as well as papillary apocrine metaplasia (in 20% of cases). The ratio of glandular, connective, and adipose components defines the breast structure type and helps to determine the optimal imaging method for women of reproductive age. **Key words:** breast, mammography, glandular type, fatty involution, fibrous replacement.

Adamovych OO, Sopneva NB, Adamovych OP, Dudash AP, Poliiants AV. [Analysis of the manifestation frequency of different types of breast structure based on histological study data]. Morphologia. 2025;19(4):13-8. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.13-18>

 Adamovych O.O. 0000-0001-5729-1118;  Sopneva N.B. 0000-0002-6640-1873;

 Adamovych O.P. 0000-0002-0167-917X;  Dudash A.P. 0000-0002-7934-8995;

 Poliiants A.V. 0000-0003-2611-0294

✉ [adamovych.o@gmail.com](mailto:adamovych.o@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

## Вступ

Патологія грудної залози сьогодні посідає одне з чільних місць в рейтингу захворюваності жінок. З кожним роком в Україні та світі неухильно зростає кількість онкологічних процесів, що зумовлено впливом як ендегенних (спадкова схильність, зміна гормонального фону, метаболічні порушення), так і екзогенних (недотримання здорового способу життя, шкідливі звички, прийом медикаментів тощо) чинників [1-3]. До факторів ризику за даними літературних джерел також відносять менархе до 12 років, перші пологи після 30-ти, менопаузу після 55 років [4]. Ключову роль в процесі профілактики та лікування як доброякісних, так і злоякісних змін відіграє регулярне проходження профілактичних та скринінгових обстежень, а також своєчасна діагностика патологій на ранніх стадіях [5].

Найбільш універсальним, доступним та інформативним методом діагностики вважається рентгеновська мамографія, що рекомендована як скринінгове обстеження для жінок після 40 років, а також в молодшому віці за наявності показів [5, 6].

Проте при призначенні та проведенні мамографічного обстеження необхідно брати до уваги тип структури грудних залоз [1].

Зокрема, дані мамографічного обстеження є об'єктивними і доказовими при переважанні в структурі залози жирової тканини (тип А та В, коли фіброзно-залозиста тканина займає до 25% та 50% площі мамограми відповідно), тоді як при надмірній щільності грудних залоз (тип С та D – 50%-75%, та більше 75% площі мамограми) рекомендовано проведення УЗД або МРТ. Екстремально щільні грудні залози вважаються притаманними для жінок у період лактації, а також у жінок з невеликим розміром грудних залоз, та у віці до 40 років. Для остаточного ж уточнення діагнозу проводять гістологічне дослідження, при аналізі якого також необхідно враховувати тип структури грудної залози [7-10].

**Метою** нашої роботи стало з'ясування частоти реєстрації різних типів структури грудних залоз та визначення їх особливостей у рандомізованій вибірці жінок за даними гістологічного дослідження.

## Матеріал і методи

При проведенні дослідження нами було опрацьовано 50 анонімованих гістологічних препаратів грудних залоз жінок віком 25-40 років з архіву кафедри патологічної анатомії ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», які попередньо забарвлювали гематоксиліном та еозином загальноприйнятим методом [11-12]. Вони склали рандомізовану вибірку. Препарати вивчали під мікроскопом Leica DM 2500 (Leica Microsystems GmbH, Німеччина) з цифровою камерою Leica DFC450 C (Німеччина) та програмним забезпеченням Leica

Application Suit Version 3.8. при збільшеннях  $\times 100$  та  $\times 400$ .

Розрахунок величини відносного об'єму структур проводили за допомогою програмного пакету ImageJ 1.47v і вбудованої процедури Analyze Particles для остаточної сегментації та розрахунку значень (Analyze > Analyze Particles) згідно з рекомендаціями [13].

Проведені дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідним положенням ВООЗ та законам України [14].

## Результати та їх обговорення

Вивчення гістологічних препаратів грудної залози дало змогу виявити в її структурі елементи залозистої, сполучної та жирової тканини. Залозиста тканина була здебільшого представлена сформованими протоково-часточковими елементами. Найчастіше візуалізованими елементами сполучної тканини були множинні фіброblastи, колагенові та гладком'язові волокна. Жирова тканина була представлена групами адипоцитів різної чисельності.

Проведений аналіз результатів вивчення препаратів грудної залози, що увійшли до рандомізованої вибірки, засвідчив наявність серед них трьох типів структури ГЗ, які мають різну частоту маніфестації та характеризуються вираженим переважанням залозистої, сполучної або жирової тканини.

Для грудних залоз першої групи характерною є переважно залозиста структура, де визначаються протоки та частки звичайної гістологічної будови (рис. 1). Окремі ділянки сполучної тканини представлені колагеновими та гладком'язовими волокнами і фіброblastами. В полі зору візуалізуються також окремі поодинокі групи адипоцитів.

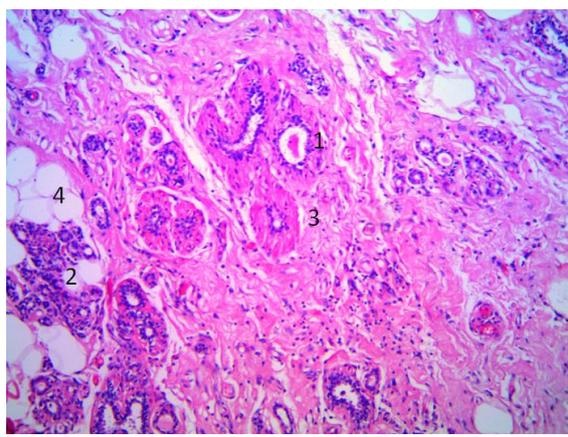


Рис. 1. Тканина грудної залози з залозистим типом будови. Протоки (1) та часточки (2) звичайної гістологічної будови; ділянки сполучної тканини (3), поодинокі групи адипоцитів (4). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ .

В залозистій тканині ГЗ в період лактації подекуди спостерігаються гіперплазовані частки з свілоклітинними змінами – наявними у епітеліальних клітинах численними вакуолями із світлим вмістом (рис. 2, 3).

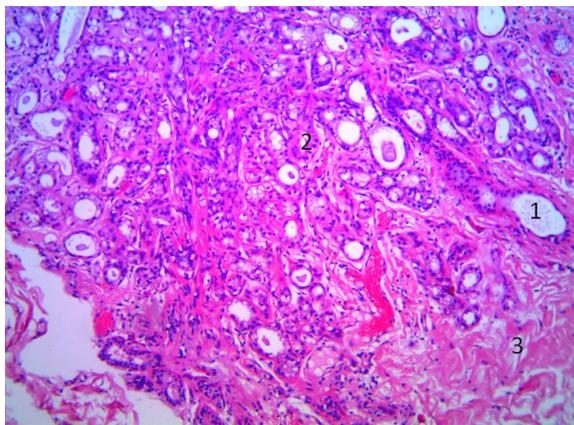


Рис. 2. Тканина грудної залози залозистої структури. Протоки звичайної гістологічної будови (1), численні гіперплазовані часточки з свілоклітинними змінами (2) та ділянками сполучної тканини (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ .

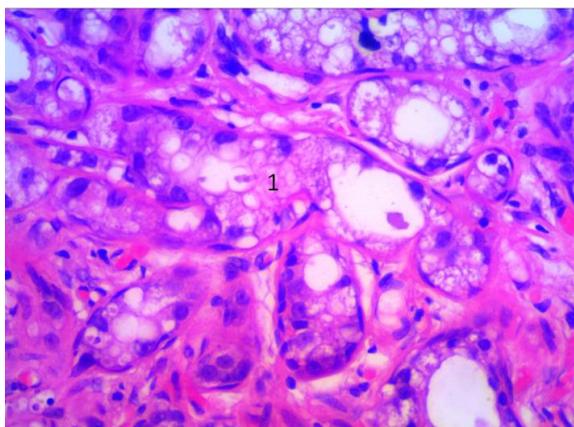


Рис. 3. Гіперплазована часточка тканини грудної залози з свілоклітинними змінами. Вакуолі з світлим вмістом (1). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 400$ .

На препаратах, що увійшли до другої групи візуалізується переважно сполучна тканина з великою кількістю колагенових та гладком'язових волокон та численними фібробластами (рис. 4).

У 40% випадків від кількості препаратів з маніфестованим переважанням фіброзної тканини в структурі грудної залози візуалізувались ознаки запалення, переважно – хронічного (рис. 5,6), а у 20% випадків – ознаки папілярної апокринової метаплазії (рис. 7).

На препаратах третьої групи тканина грудної залози представлена здебільшого численними масивними скупченнями адипоцитів, ділянки сполучної тканини та залозисті елементи – поодинокі, розкидані, нечисленні (рис. 8, 9).

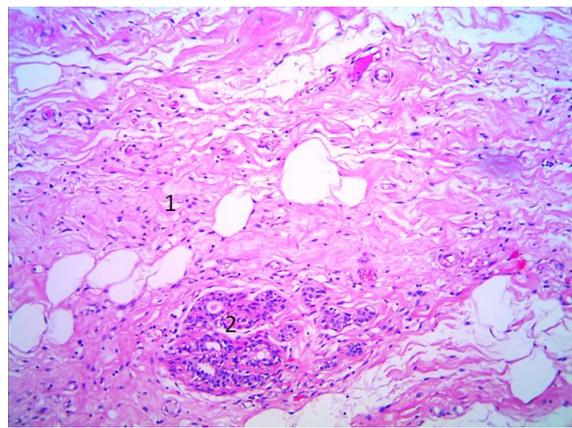


Рис. 4. Структура грудної залози з переважанням сполучної тканини. Колагенові та гладком'язові волокна, фібробласти (1); окремі часточки звичайної гістологічної будови (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ .

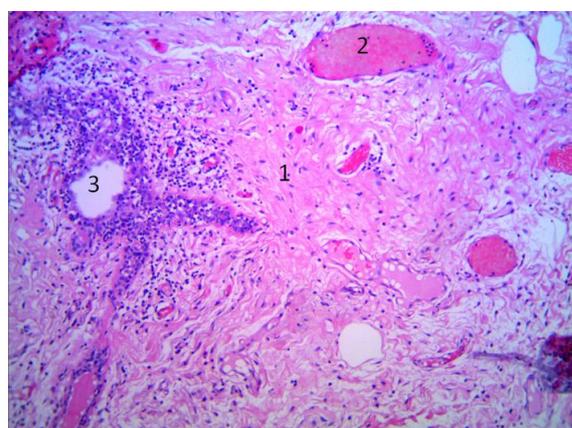


Рис. 5. Ділянка грудної залози з переважанням фіброзної тканини. Колагенові та гладком'язові волокна, фібробласти (1), поодинокі групи капілярів (2); протока із перидуктальним хронічним запальноклітинним інфільтратом (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ .

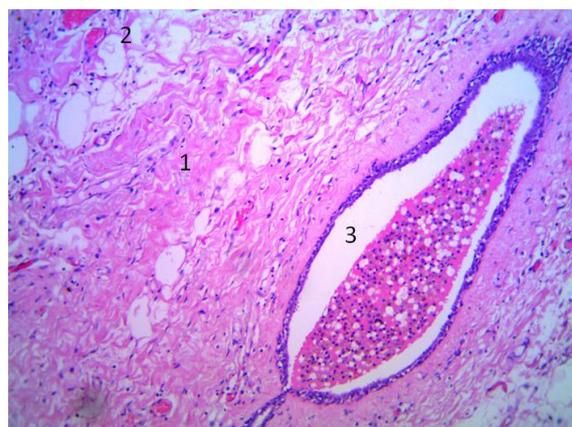


Рис. 6. Фіброзна тканина грудної залози. Колагенові та гладком'язові волокна, фібробласти (1), поодинокі групи капілярів (2); протока з ексудатом та запальноклітинним інфільтратом (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ .

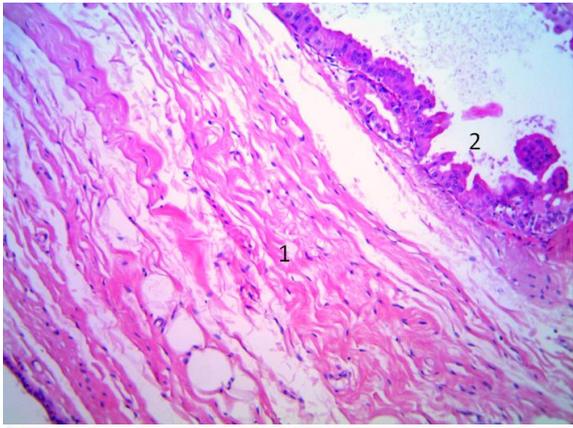


Рис. 7. Тканина грудної залози представлена сполучною тканиною. Колагенові та гладком'язові волокна, фібробласти (1); протока з папілярною апокриновою метаплазією (2). Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 100$ .

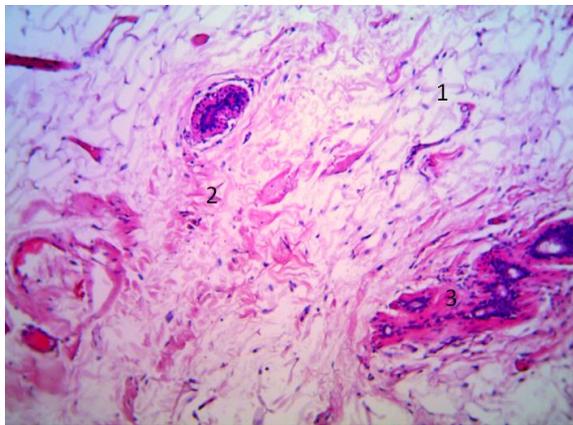


Рис. 8. Ділянка грудної залози з переважанням жирової тканини. Мономорфні групи адипоцитів (1), ділянки сполучної тканини з капілярами (2); групи збережених проток (3). Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 100$ .

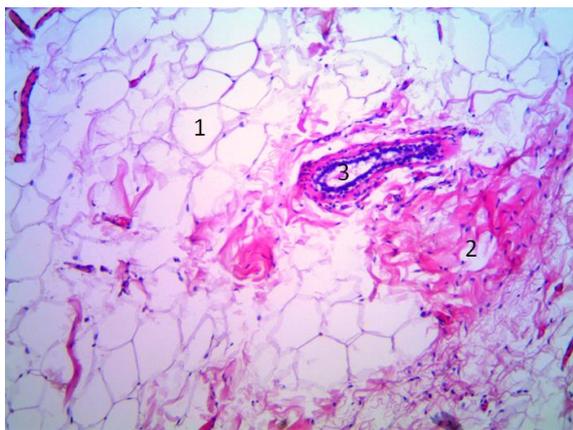


Рис. 9. Ділянка грудної залози з переважанням жирової тканини. Скупчення адипоцитів (1), одиничні ділянки сполучної тканини (2); протока звичайної гістологічної будови (3). Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 100$ .

Серед препаратів ГЗ, що увійшли до опрацьованої рандомізованої вибірки, найчастіше був маніфестований залозистий тип тканини: у 24-х випадках (48%), фіброзне заміщення було виявлене у 15-ти випадках (30%), а переважання жирової тканини – лише у 11-ти випадках (22%) .

Отримані результати підтверджують і доповнюють дані літературних джерел стосовно типів структури ГЗ, що мають різну частоту маніфестації та характеризуються вираженим переважанням залозистої, сполучної або жирової тканини [1, 4, 5, 9, 10]. Виявлена наявність всіх трьох типів будови залози у молодих жінок репродуктивного віку має практичне значення, оскільки не лише дозволяє визначити групи ризику розвитку певних патологій та підібрати оптимальний метод променевого дослідження, а й значно полегшує інтерпретацію результатів даного обстеження згідно шкали злоякісності BI-RADS [15].

### Висновки

1. У рандомізованій вибірці жінок вікової групи 25-40 років за даними гістологічного дослідження найчастіше маніфестований залозистий тип структури ГЗ (48%), фіброзний тип було виявлено у 30%, тоді як жировий тип маніфестований найрідше – у 22% випадків.

2. На гістологічних препаратах жінок, з ознаками фіброзного заміщення, найчастіше візуалізуються ознаки запального процесу (у 40% випадків), та папілярна апокринова метаплазія проток (у 20% випадків), що дозволяє позиціонувати сполучнотканинний тип структури грудної залози як додатковий чинник ризику розвитку даних патологічних станів.

3. Співвідношення залозистої, сполучної та жирової тканин залози характеризує тип її будови та дозволяє підібрати оптимальний метод променевого дослідження жінкам репродуктивного віку.

### Перспективи подальших досліджень

Вивчення структурних особливостей молочних залоз різних типів будови та закономірностей їх вікової фізіологічної інволюції дозволить підібрати найбільш доцільний метод променевої діагностики з урахуванням індивідуальних особливостей обстежуваної жінки, оптимізувати діагностичні критерії вікових та патологічних змін у жінок різних вікових груп та визначити групи ризику, схильні до розвитку певних патологій.

### Інформація про конфлікт інтересів

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

### Джерела фінансування

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

## Літературні джерела References

1. Volos LI, Masna ZZ, Vasylyv MAL. [Bilateral synchronous and metachronous breastcancer: features of topography, etiology, pathogenesis, risk factors, diagnosis and prognosis]. *Ukrainian Journal Of Medicine, Biology and Sports*. 2022;7(4 (38)):6-18. Ukrainian. doi: 10.26693/jmbs07.04.006.
2. Handziuk NM, Terenda NO. [Main trends and forecast estimates of mortality and morbidity of oncological pathology in women of reproductive age in Ukraine and Ternopil region]. *Bulletin of social hygiene and health care organization of Ukraine*. 2021;2(88):13-173. Ukrainian.
3. Adamovych OO, Chelpanova IV, Paltov YV, Sopneva NB, Poliiants AV. [Features of age-related dynamics of microstructure of mammary glands]. *Morphologia*. 2023;17(2):5-11. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2023.2.5-11.
4. Hromova AM, Liakhovska TIu, Dobrovolska LM, Hromova OL, Baklanova OL. [Early diagnosis and prevention of benign breast diseases in obstetrician-gynecologist practice]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2012;3:76-80. Ukrainian.
5. Zhi H, Ou B, Luo BM, Feng X, Wen YL, Yang HY. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *J Ultrasound Med*. 2007;26(6):807-15. doi: 10.7863/jum.2007.26.6.807.
6. Armstrong K, Moye E, Williams S. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2007;146:516–26. doi: 10.7326/0003-4819-146-7-200704030-00008.
7. Ibrahim NY, Sroor MY, Darwish DO. Impact of bilateral breast cancer on prognosis: synchronous versus metachronous tumors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(3):1007-10. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.3.1007.
8. Lin J, Chen C, Ye S, Ke H, Zhao L. Changes in the mammary gland during aging and its links with breast diseases. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2023;55(6):1001-19. doi: 10.3724/abbs.2023073.
9. Chollet-Hinton L, Puvanesarajah S, Sandhu R, Kirk EL, Midkiff BR, Ghosh K, Brandt KR, Scott CG, Gierach GL, Sherman ME, Vachon CM, Troester MA. Stroma modifies relationships between risk factor exposure and age-related epithelial in volution in benign breast. *Mod Pathol*. 2018;31(7):1085-96. doi: 10.1038/s41379-018-0033-7.
10. Volos L, Datsyuk Y, Dudash A. Scanning Electron Microscopy of Invasive Ductal Breast Cancer. *Acta Medica Leopoliensia*. 2021;3-4:225. doi: 10.25040/aml2021.3-4.009.
11. Aescht E, Büchl-Zimmermann S, Burmester A, Dänhardt-Pfeiffer S, Desel C, Hamers C, authors; Mulisch M, Welsch U, editors. *Romeis Mikroskopische Technik*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2010. 127-154 p. doi: 10.1007/978-3-8274-2254-5.
12. Goralskyi L, Khomych V, Kononskyi O, authors. [Fundamentals of histological techniques and morphofunctional research methods in normal and pathological conditions]. 3rd. Zhytomyr: Polissya; 2015. 286 p. Ukrainian.
13. Poslavskaya OV. [Determination of linear dimensions and square surfaces areas of morphological objects on micrographs using ImageJ software]. *Morphologia*. 2016;10(3):377-381. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2016.3.377-81.
14. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
15. Eberl MM, Fox CH, Edge SB, Carter CA, Mahoney MC. BI-RADS classification for management of abnormal mammograms. *J Am Board Fam Med*. 2006;19(2):161-4. doi: 10.3122/jabfm.19.2.161.

**Адамович О.О., Сопнева Н.Б., Адамович О.П., Дудаш А.П., Поліянц А.В. Аналіз частоти маніфестації різних типів структури грудних залоз за даними гістологічного дослідження.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Патологія грудної залози сьогодні посідає одне з чільних місць в рейтингу захворюваності жінок. З кожним роком в Україні та світі неухильно зростає кількість онкологічних процесів, що зумовлено впливом як ендогенних (спадкова схильність, зміна гормонального фону, метаболічні порушення), так і екзогенних (недотримання здорового способу життя, шкідливі звички, прийом медикаментів тощо) чинників. Ключову роль в процесі профілактики та лікування як доброякісних, так і злоякісних змін відіграє регулярне проходження профілактичних та скринінгових обстежень, а також своєчасна діагностика патологій на ранніх стадіях. Найбільш універсальним, доступним та інформативним методом діагностики вважається рентгеновська мамографія, при проведенні якої необхідно брати до уваги тип структури грудних залоз. Для остаточного ж уточнення діагнозу проводять гістологічне дослідження, при аналізі якого також необхідно враховувати тип структури грудної залози. **Мета** роботи – з'ясування частоти реєстрації різних типів структури грудних залоз та визначення їх особливостей у рандомізованій вибірці жінок за даними гістологічного дослідження. **Методи.** При проведенні дослідження нами було проаналізовано 50 анонімізованих гістологічних препаратів грудних залоз жінок віком 25-40 років з архіву кафедри патологічної анатомії ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»,

що склали рандомізовану вибірку. **Результати.** Вивчення гістологічних препаратів грудної залози дало змогу виявити в її структурі елементи залозистої, сполучної та жирової тканини. Залозиста тканина була здебільшого представлена сформованими протоково-часточковими елементами. Найчастіше візуалізованими елементами сполучної тканини були множинні фібробласти, колагенові та гладком'язові волокна. Жирова тканина була представлена групами адипоцитів різної чисельності. Отримані дані засвідчили, що серед препаратів рандомізованої вибірки можна виділити три типи структури ГЗ, які мають різну частоту маніфестації. Найчастіше був маніфестований залозистий тип тканини у 24-х випадках (48%), фіброзне заміщення було виявлене у 15-ти випадках (30%), тоді як жирова інволюція лише у 11-ти випадках (22%) з числа проаналізованих зразків тканини. У 40% випадків від кількості препаратів з маніфестованим переважанням фіброзної тканини в структурі грудної залози візуалізувались ознаки запалення, переважно – хронічного, а у 20% випадків – ознаки папілярної апокринової метаплазії. **Підсумок.** У рандомізованої вибірки жінок вікової групи 25-40 років за даними гістологічного дослідження найчастіше маніфестований залозистий тип структури ГЗ (48%), рідше – фіброзний тип (30%) та жировий (22%). На гістологічних препаратах жінок, з ознаками фіброзного заміщення, найчастіше візуалізуються ознаки запального процесу (у 40% випадків), та папілярна апокринова метаплазія проток (у 20% випадків). Співвідношення залозистої, сполучної та жирової тканин залози характеризує тип її будови та дозволяє підібрати оптимальний метод променевого дослідження жінкам репродуктивного віку.

**Ключові слова:** грудна залоза, мамографія, залозистий тип структури, жирова інволюція, фіброзне заміщення.

Д.В. Бондаренко  
Ю.О. Безсмертний  
В.І. Шевчук  
Г.В. Безсмертна  
Р.В. Бурлака

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова  
Вінниця, Україна

Надійшла: 10.10.2025

Прийнята: 26.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.19-29>

УДК 616.718-089.873-089.844

## РЕМОДЕЛЮВАННЯ КУКСИ КІСТКИ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ РЕЖИМІВ МЕХАНІЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Bondarenko D.V. , Bezsmertnyi Y.O. , Shevchuk V.I.  ✉, Bezsmertna G.V. , Burlaka R.V.  Remodelling of bone stumps under the influence of various mechanical load regimes.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

**ABSTRACT. Relevance.** Despite the long history of limb amputation surgery, the timing and magnitude of mechanical loading of stumps have not yet been clarified. **The aim** of the study was to investigate the optimal timing and magnitude of mechanical loading of bone stumps after amputation. **Methods.** Two series of experiments were conducted on 18 rabbits with amputation of the thigh in the middle third and myoplasty. In the control series, after 4, 8, and 16 weeks, cyclic mechanical loading was applied to the end of the bone stump with an energy of 0.5 mJ/mm<sup>2</sup> at a frequency of 2 Hz, with 400 pulses per session. In the experimental series, at the same time intervals, the load was applied twice a day at 200 pulses per session. The observation periods were 6, 10, and 18 weeks. The research method was histological with vessel filling with a 10% gelatin mixture. **Results.** In the control series, most experiments showed pathological remodelling of bone tissue with the development of atrophy, bone shape distortion, bone curvature, and stress fractures. In the experimental series, organotypic stumps were formed with normalisation of structure and microcirculation. The best results of bone tissue remodelling were obtained in the series with the onset of mechanical loads in both series at 10 weeks, 8 weeks after amputation. **Conclusion.** Mechanical daily loading of the bone stump with energy of 0.5 mJ/mm<sup>2</sup>, frequency of 2 Hz, with 400 pulses per session at 4, 8, and 16 weeks causes significant disturbances in bone remodelling with the formation of cone-shaped and spindle-shaped stumps, deviation of the end from the axis, and stress fractures. The same load (0.5 mJ/mm<sup>2</sup>, frequency 2 Hz, 400 pulses) divided into two sessions per day of 200 pulses with an interval of 4 hours contributes to the formation of an organotypic cylindrical shape of the stump with a balance of resorptive and reparative processes. The start of mechanical loads 8 weeks after amputation does not cause significant disturbances in the remodelling of the bone tissue of the stump and is the most optimal.

**Key words:** amputation, bone tissue, remodelling, terms.

Bondarenko DV, Bezsmertnyi YO, Shevchuk VI, Bezsmertna GV, Burlaka RV. [Remodelling of bone stumps under the influence of various mechanical load regimes]. Morphologia. 2025;19(4):19-29. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.19-29>

 Bondarenko D.V. 0000-0001-8305-5899;  Bezsmertnyi Y.O. 0000-0002-1388-7910;

 Shevchuk V.I. 0000-0003-1105-4759;  Bezsmertna G.V. 0000-0003-1505-4872;

 Burlaka R.V. 0009-0002-5361-5300

✉ shevchukndiri@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

Більше 100 років тому Wolf вперше встановив залежність між зовнішнім механічним навантаженням і структурою кістки. Механічне навантаження може впливати на диференціацію та розвиток мезенхімальної тканини та регулювати біологічні функції кісткової тканини. Воно визнано критичним регулятором ремоделювання кісток [1]. Було встановлено [2], що для адаптації кістки

потрібне циклічне навантаження, яке покращувало формування кістки на її ендостальній та періостальній поверхнях. Разом з тим визначилися і негативні сторони механічної стимуляції остеогенезу, що залежали від механочутливості кісткової тканини, негайного, звичайного чи відкладеного навантаження та їх величини [3-6]. В переважній більшості згадані дослідження проводились з ме-

тою розробки методів механічної стимуляції зрощення переломів. Вони не стосувались такого важливого пласту реконструктивно-відновних операцій, як ампутації. Після цієї операції значно змінюється навантаження на куксу кістки і його характер, що викликає ремоделювання кісткової тканини, включаючи руйнування-реконструкцію кісткової матриці [7-9]. Метою ремоделювання є оптимізація структури та міцності кістки до змінених біомеханічних вимог.

Вивчаючи гострі зміни кісток після ампутації нижньої кінцівки внаслідок травматичного ушкодження перед протезуванням, через 6 та 12 місяців ходьби на протезі [10, 11] виявили значну негативну динаміку. Мінеральна щільність кісткової тканини кульшового суглоба ампутованої кінцівки зменшилась на 11-15% і зберігалась протягом 12 місяців. За період від ампутації до 6-12 місяців користування протезом кукса кістки мала зниження показників кісткової маси (-26%), щільності кісткової тканини (-21%). Паралельно спостерігалось зниження частки кісткової маси  $> 650 \text{ мг/см}^3$  (від 58 до 43% від загальної площі) або  $> 480 \text{ мг/см}^3$  (від 65 до 53%), що свідчило про збільшення пористості кортикального шару. Також прогресивно збільшувались маркери резорбції кісткової тканини. Внаслідок ремоделювання швидкі і суттєві втрати вмісту та міцності кісткової тканини наступали невдовзі після ампутації та не відновлювались протягом 12 місяців користування протезом [12]. За даними [13] поряд зі зниженням МЩКТ ампутованої сторони зменшувалась площа поверхні залишку на кінці порівняно з аналогічним зрізом інтактною кінцівкою, що підвищувало ризик остеопорозу та переломів кістки. Стурбованість можливістю виникнення переломів кукси кістки внаслідок несвоєчасного і неякісного протезування висловлювали й інші дослідники [14]. На думку [15-20], змінений режим ходи, зменшене навантаження, відсутність м'язової активності призводять до порушення ремоделювання кістки. Внаслідок порушень репаративної регенерації [21] відмічали зміни структурної організації кукси з утворенням конусоподібних і булавоподібних кукс та порушення формування кісткової замикаючої пластинки [22].

При користуванні протезом на куксу діють стискаючі, зсувні, розтягуючі та асиметричні сили, які можуть викликати зміну форми кінця кукси [19]. Зрозуміле бажання забезпечити максимально можливе навантаження на куксу. Проте в ампутаційній хірургії до цього часу існує емпіричний підхід до термінів початку навантажень, їх тривалості та величини. Як і при лікуванні переломів, після ампутації перед хірургами і реабілітологами постають важливі, здається, несумісні завдання – забезпечення спокою і недопущення порушення ремоделювання кукси кістки.

**Мета:** дослідити оптимальні терміни та величини початку механічного навантаження кукси

кістки після ампутації.

#### **Матеріали та методи**

Проведено дві серії дослідів на 18 статевозрілих кролях масою 2,5-3 кг.

Під загальним наркозом (кетамін 40 мг/кг + ксилазин 10 мг/кг внутрішньом'язово) виконували ампутацію стегна на рівні середньої третини. Через 4, 8, 16 тижнів в першій серії починали проводити механічне навантаження кукси ударною хвилею, сфокусованого на торцеву поверхню кукси кістки з енергією  $0,5 \text{ мДж/мм}^2$ , частотою 2 Гц з подачею 400 імпульсів за сеанс, а в другій з подачею 200 імпульсів двічі на день з інтервалом між сеансами 4 години за власною методикою.

Терміни спостереження склали 6, 10, 18 тижнів.

Для знеболення перед процедурою механічного навантаження тварині внутрішньом'язово вводили комбінацію кетаміну 25 мг/кг та ксилазину 5 мг/кг. Перед виведенням з досліду тварині давали наркоз (кетамін 40 мг/кг + ксилазин 10 мг/кг внутрішньом'язово). Розкривали черевну порожнину. Виділяли черевний відділ аорти. Внутрішньоартеріально вводили летальному дозу пентобарбіталу 200 мг/кг та перев'язували черевну аорту. Нижче лігатури вводили канюлю від системи для внутрішньоартеріального нагнітання, фіксували її в просвіті судини. Наповнювали судинну систему кукси 10 % туш-желатиною сумішшю. Через добу вищелювали стегнову кістку в кульшовому суглобі. Давали візуальну оцінку взаємин м'язких тканин з кісткою, після чого куксу стегна звільняли від м'язких тканин, залишаючи їх лише по торцевій поверхні. Здійснювали фіксацію препарату у 12% розчині формаліну та декальцинацію його за допомогою 15% розчину азотної кислоти. Робили сагітальний зріз через середину кістки, який заливали блоком у целоїдин. Зрізи товщиною 15-30 мкм фарбували гематоксилином та еозином та за Ван Гізоном. Робили і просвітлені зрізи. Морфологічне дослідження включало мікроскопічне вивчення гістотопографічних і звичайних гістологічних зрізів кісткової тканини. Оцінювали стан мікроциркуляторної мережі кістки та м'язів, заповненої туш-желатиною сумішшю, враховували (без спеціальних вимірювань) щільність розташування судин та їх діаметр.

На проведення експериментальних досліджень отримано дозвіл № 4 Комітету з біоетики Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю ВНМУ ім. М.І. Пирогова від 23.09.2023 р.

Дослідження проводились відповідно до принципів гуманного поводження з тваринами, викладених у директивах Європейського співтовариства (86 (609) ЄС), Гельсінській декларації про гуманне поводження з тваринами та Закону України про захист тварин (2006) [23-25].

#### **Результати**

Міопластика з механічним навантаженням куки кістки з подачею 400 імпульсів за сеанс 1 раз на день (9 спостережень). Термін 6 тижнів, 3 спостереження. Механічне навантаження розпочато через 4 тижні після ампутації.

В усіх спостереженнях були сформовані куки із значним розширенням кінця кістки за рахунок виразних періостально-ендостальних регенератів, які деформували кінець куки надаючи їй булавоподібну форму (рис. 1). Внаслідок злиття цих відкладень контури кортикальної діафізарної пластинки в дистальному відділі не визначались. Кісткова замикаюча пластинка не сформована. В дистальному відділі кістковомозкового каналу визначались незрілі балки ендостального регенерату та осередки некротизованого кісткового мозку. Структура періостальних регенератів представлена балками різної зрілості. В одному спостереженні їх покриває широка зона гіалінового хряща. На кінці опику куки кістки нижче ендостального регенерату визначались вогнища незрілої фіброзної тканини з осередками незрілих кісткових балок та ділянки хрящової тканини. Спостерігались посттравматичні крововиливи та запальна клітинна інфільтрація з поліморфноядерних лейкоцитів та плазматичних клітин. Частина хрящових клітин знаходилась в стані руйнації. В проксимальному відділі кортикальна діафізарна пластинка потовщена, спонгізована. Спостерігалось розширення судинних каналів компактної безостеоцитної кістки В багатьох з них відсутні клітинні елементи. В зв'язку з периваскулярним набряком відмічалось пристінкове розміщення капілярів. Відмічали зменшення кількості та розміру округлих остеоцитів, їх апоптоз та значне посилення остеокластичної резорбції кісткової тканини. Відмічався плазмостаз, некроз вмісту центральних каналів. У місцях витончення кортикальної пластинки виявлені стресові переломи кісткових балок та остеобластична тканина з остеокластами.

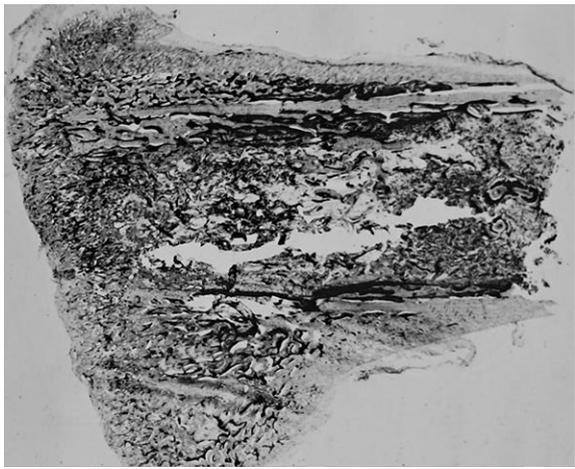


Рис. 1. Гістотопограма кінця куки. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 2$ .

В двох спостереженнях в кістковомозковому каналі спостерігалась наявність великих кіст. Кісти охоплювали майже весь діаметр каналу, лише поруч зі стінками збереглися тонкі смужки пухкої волокнистої тканини. Тут спостерігались стресові переломи кортикальної діафізарної пластинки. Дном щілини перелому був некротизований кістковий мозок. В 3-му спостереженні цього терміну на тлі великого періостального регенерату, який знаходився вище країв кінця куки наступив стресовий перелом. На поперечному зрізі кортикальної діафізарної пластинки на 1,5-2 см від кінця куки значна частина остеонного шару зазнала руйнації, яка викликала появу численних некрозів, лакун резорбції та ділянок секвестрації. Вище регенерата спостерігалась аваскулярність збереженого кінця кортикальної діафізарної пластинки і жирового кісткового мозку. Відмічалась проліферація судин потовщеного окістя. Новоутворені капіляри синусоїдного типу були зв'язані з судинами оточуючих м'яких тканин та гаверсової системи. В міжбалкових просторах ендостального кісткоутворення визначались пухка волокниста тканина і густа сітка капілярів синусоїдного типу. В періостальних регенератах і поверхневих шарах кортикальної діафізарної пластинки вище зони розсмоктування спостерігалась зона остеокластогенезу та наявність широких судин, зв'язаних з судинами кістковомозкової порожнини. Мікросудини кортикальної діафізарної пластинки значно розширені. В кістковомозковому каналі визначались набряк жирового кісткового мозку та бідної клітинами пухкої волокнистої тканини зі значною кількістю синусоїдів і тканинних кіст. Визначались зруйновані еритроцити. Більшість тканинних кіст мали нерівні стінки внаслідок розпаду тканин і просякнення їх еритроцитами. Внаслідок підвищеної проникності мікросудин відмічалась дифузія туші за межу судинного русла.

Термін 10 тижнів, 3 спостереження. Механічне навантаження розпочато через 8 тижнів після ампутації.

В усіх 3-х спостереженнях отримані куки циліндричної форми (рис. 2). На кінці опику спостерігався ендостальний регенерат, по нижньому краю якого сформувався кістковий замикаючий шар із незрілої кісткової тканини. В кістковій тканині в значній кількості були присутні остеобласти і остецити. По нижньому краю ендостального регенерата визначались зазубрини з наявністю гаушипових лакун та остеокластів. Кортикальна діафізарна пластинка була нерівномірно потовщена з ділянками деякого витончення. Спостерігалось подальше розширення частини гаверсових каналів. В них містились збільшені в діаметрі мікросудини з дифузиею туші в периваскулярний простір. Визначались численні анастомози між судинами гаверсових каналів, кістковомозкової порожнини та судинами м'яких тканин, що ото-

чували кістку. Відмічалось пристінкове розташування судин в кісткових каналах. На ендостальній поверхні кортикальної діафізарної пластинки виявлялись невеликі заглиблення, заповнені капілярами синусоїдного типу. В центрі кістковоомозкового каналу визначалась бідна клітинами набрякла пухка волокниста тканина. Вона містила великі кістозні порожнини. Судини венозної сітки були різко розширені. Відмічалась дифузія туші в периваскулярний простір.

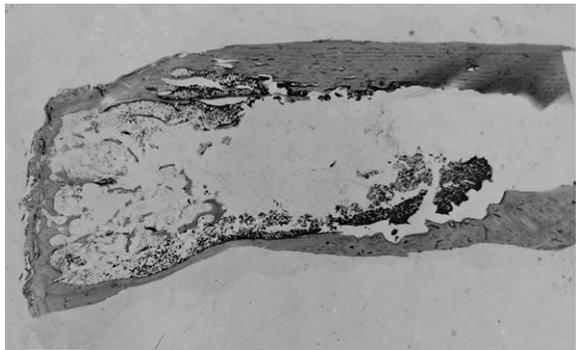


Рис. 2. Гістотопограма кінця кукси. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 2$ .

Термін 18 тижнів, 3 спостереження. Механічне навантаження розпочато через 16 тижнів після ампутації.

В двох спостереженнях були сформовані кукси булавоподібної (рис. 3, 4), в одному конусоподібної форми. В одному випадку кортикальна діафізарна пластинка була потовщена, спонгізована, місцями витончена. В дистальному відділі наступила її повна резорбція. На відстані 2 см від кінця кукси сформувався хибний суглоб, який охоплював обидві кортикальні пластинки без порушення цілісності великого періостального регенерату. Кісткова замикаюча пластинка не сформована.

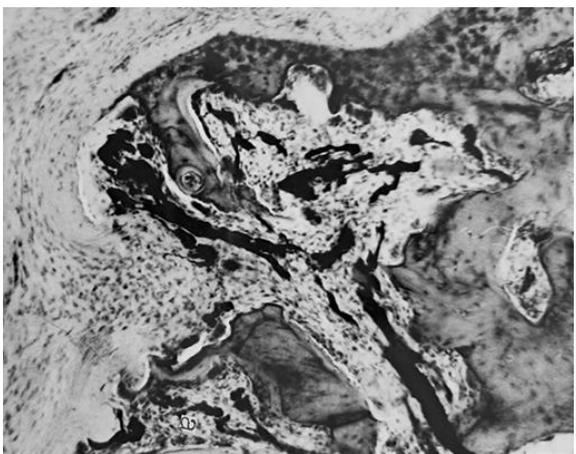


Рис. 3. Мікрофотографія. Незрілі кісткові балки ендостального регенерата з наявністю судин, що проходять в оточуючі м'які тканини. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 90$ .

Кінець кістковоомозкового каналу був заповнений пухкою волокнистою тканиною, кістковими балками, судинами синусоїдного типу, тканинними кістами.

Відмічалась перфорація ендостального регенерата гілками живильної артерії (рис. 5). В проксимальному відділі кістковоомозкового каналу визначалась дифузія туші, набряк, судини синусоїдного типу. Спостерігалось значне розширення судинних каналів компактної безостеоцитної кісткової тканини. Частина з них закупорена форменими елементами. Відмічали плазмостаз, некроз вмісту центральних каналів, витончення кісткових балок, переважання кількості активних остеокластів над остеобластами, розширені остеоцитарні порожнини.

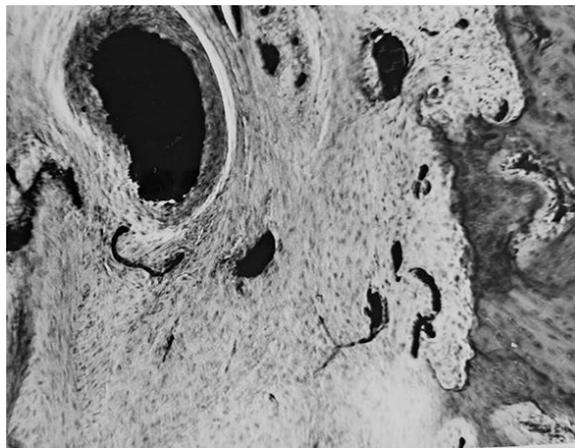


Рис. 4. Гістотопограма кінця кукси. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 2$ .



Рис. 5. Гістотопограма конусоподібного кінця кукси. Забарвлення по Ван Гізону.  $\times 2,5$ .

В другому спостереженні сформований деформований кінець кістки з викривленням вісі, збільшенням поперечного розміру за рахунок плоского поздовжньо розташованого періостального регенерату та злиття періостального і ендостального регенератів. Як і в попередньому випадку дистальний кінець кісткової кукси на протязі двох сантиметрів розсмоктався. Спостерігались дегенеративно-дистрофічні і некротичні зміни кортикальної діафізарної пластинки і кісткового мо-

зку. Кісткова замикаюча пластинка не сформована. Порушення процесів формування і ремоделювання кісткової тканини проявлялись в неоднорідності новоутворених кісткових структур кортикальної діафізарної та кісткової замикаючої пластинки, в яких ділянки фіброзної тканини межували з ділянками кісткової тканини, що мали неоднорідний склад та нерівномірне забарвлення. Таке різнобарв'я було свідченням порушення мінералізації новоутвореної кісткової тканини. Остання характеризувалась нерівномірністю остонів, зменшенням кількості остеоцитів, наявністю значної кількості незаповнених остеоцитарних порожнин. На поверхні кісткових балок знаходились поодинокі остеобласти та значна кількість остеокластів, що свідчило про незавершеність ремоделювання кісткової тканини. Відмічали значне розширення мікросудин кортикальної діафізарної пластинки та кістковомозкової порожнини. В останній жировий кістковий мозок вогнищево аваскулярний. Місцями спостерігався його некроз. Ділянки розпаду та детриту із зруйнованими еритроцитами. Внаслідок розпаду тканин стінки кістк були нерівні. Визначались ділянки просякнення тканин кістковомозкової порожнини тушшою. На кінці кукси відмічали перфорацію незрілого ендостального регенерата гілками живильної артерії з їх виходом в оточуючі тканини. Форма фіброзно-кісткових структур, які замикала кістковомозковий канал, неправильна.

В конусоподібній куксі відмічалась рарефікація і вогнищево розсмоктування кортикальної пластинки. В останній визначались зони незрілої кісткової тканини (рис. 6).

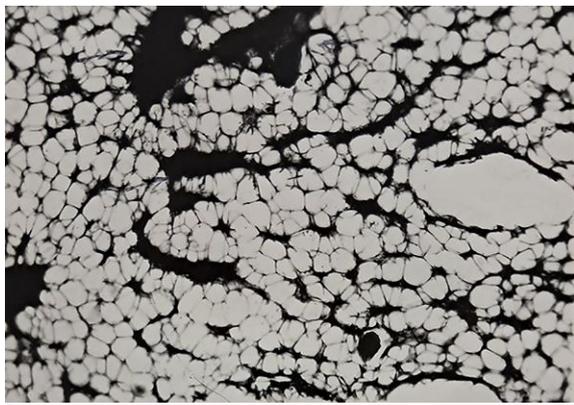


Рис. 6. Мікрофотографія. Незрілі кісткові балки на кінці конусоподібної кукси. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 78$ .

Внаслідок резорбції і накладання новоутворених кісткових балок спостерігалась спонгізація кортикальної діафізарної пластинки. Спостерігали активні процеси ремоделювання гаверсової системи. В потовщеній кортикальній діафізарній пластинці спостерігали звуження гаверсових ка-

налів. На ендостальній поверхні пластинки судинні канали залишались розширеними. В них розміщались новоутворені капіляри та клітинні елементи. Частина судин була заповнена плазматичною рідиною. В кістковомозковому каналі спостерігалась значна кількість судин синусоїдного типу і тканинних кіст (рис. 7).

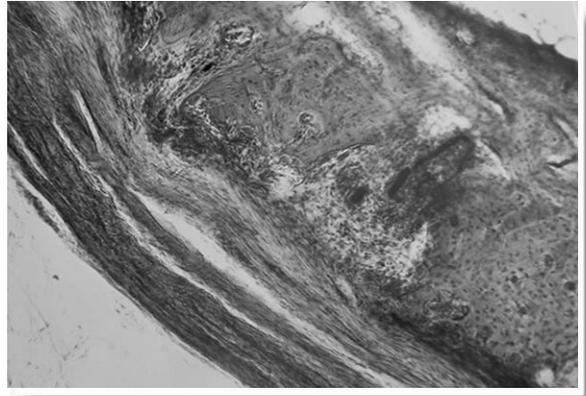


Рис. 7. Мікрофотографія. Кістковомозкова тканина кінця кукси. Тканинні кісти і синусоїди в жировому кістковому мозку. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 90$ .

Міопластика з механічним навантаженням кукси з подачею 200 імпульсів за сеанс двічі на день (9 спостережень).

Термін 6 тижнів, 3 спостереження. Механічне навантаження розпочато через 4 тижні після ампутації.

В усіх спостереженнях сформовані кукси з циліндричною формою кінця (рис. 8). Тут виявлялись ділянки аваскулярності кортикальної діафізарної пластинки. Дистальний відділ кістковомозкового каналу заповнений ендостальним регенератом. Тут же визначалась волокниста тканина зі слідами крововиливів. Балки ендостального регенерата різного ступеня зрілості. Їх нижні краї розташовувались на різних рівнях. На частині протяжності кісткова замикаюча пластинка була сформована з незрілої кісткової тканини. В іншій частині пластинка представлена поодинокими кістковими балками і щільною волокнистою тканиною. Через регенерат в оточення кукси кістки проходили заповнені тушшою гілки живильної артерії. Збережений з одного боку край опилу кортикальної діафізарної пластинки містив численні зазубрини. Інший її край був значно резорбований. Міжбалкові простори були заповнені пухкою волокнистою тканиною із значною кількістю тканинних кіст, екстравазатів, судин синусоїдного типу. Клітинно-волокниста тканина інтенсивно фарбована тушшою. Товщина кортикальної діафізарної пластинки в зв'язку з її резорбцією по ендостальній та періостальній поверхнях неоднакова з чергуванням потовщень і витончень. В кістковомозковому каналі кінця кукси визначались набряклий жировий кістковий мозок, судини си-

нусоїдного типу, кісти. Проксимальний відділ кукси містив жировий кістковий мозок, пухку волокнисту тканину, судини синусоїдного типу та тканинні кісти. Волокнисте оточення кінця кукси сформоване з пухкої та щільної сполучної тканини з прошарками хряща. В ньому виявлялись сліди післятравматичних крововиливів із запальною клітинною інфільтрацією.

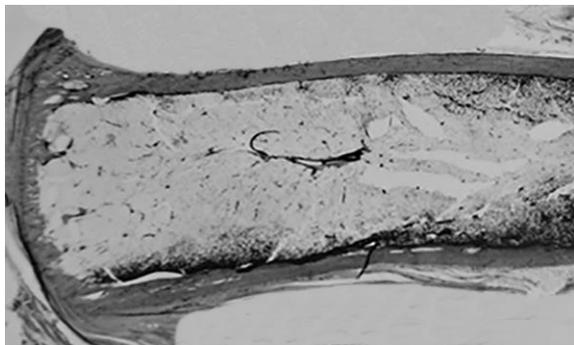


Рис. 8. Гістотопограма кінця кукси. Забарвлення по Ван Гізону.  $\times 2$ .

Термін 10 тижнів, 3 спостереження. Механічне навантаження розпочато через 8 тижнів після ампутації.

В усіх спостереженнях кукса кістки зберегла циліндричну форму і структуру характерну для діафіза (рис. 9). Кортикальна діафізарна пластинка на всю довжину була однакової товщини. Резорбтивні процеси не вплинули на її структуру. На кінці кукси сформувалась тонка компактна замикаюча кісткова пластинка (рис. 10). Кістково-мозковий канал в дистальному і проксимальному відділах заповнений жировим кістковим мозком з характерною для нього структурою та мікроциркуляцією. Звужені гілки *a.nutricia* виявлялись на відстані 1,5 см від кінця кукси і не порушували цілісність кісткової замикаючої пластинки (рис. 11). Судини венозного відділу розширені. Ендостальна поверхня рівна. Периваскулярний набряк помірний. По ходу судинних каналів відмічалась незначна резорбція кісткової тканини.

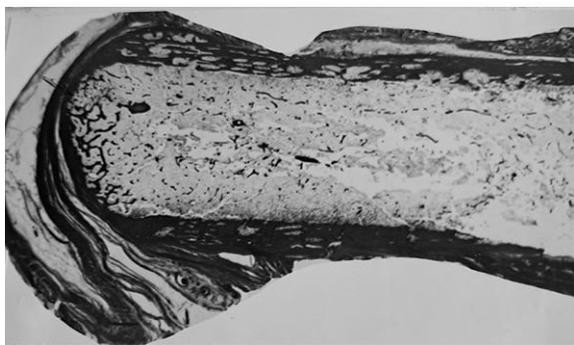


Рис. 9. Гістотопограма кінця кукси. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 2$ .

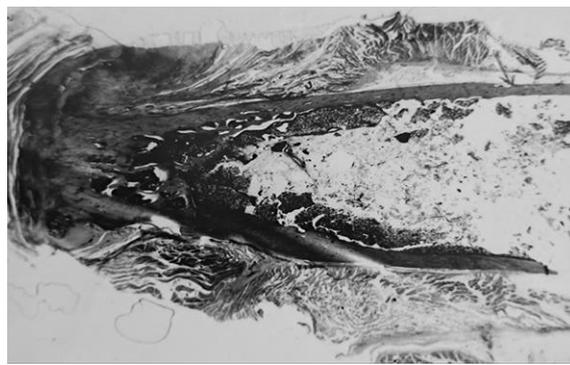


Рис. 10. Мікрофотографія. Кісткова замикаюча пластинка із зрілої компактної тканини. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 90$ .

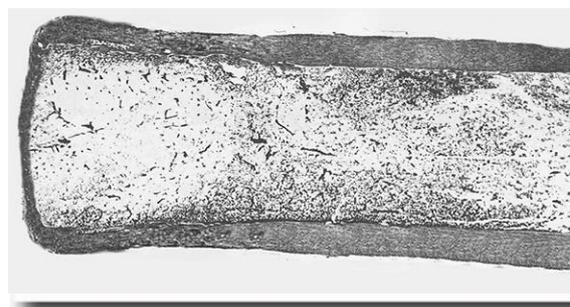


Рис. 11. Редукована гілка живильної артерії серед жирового кісткового мозку. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 90$ .

Термін 18 тижнів, 3 спостереження. Механічне навантаження розпочато через 16 тижнів після ампутації.

В усіх спостереженнях кукса кістки зберігала циліндричну форму (рис. 12). Кістково-мозковий канал в дистальному і проксимальному відділах містив жировий кістковий мозок і пухку волокнисту тканину. Його замикала кісткова замикаюча пластинка з не зовсім зрілої кісткової тканини з явищами ремоделювання. Кортикальна діафізарна пластинка вогнищево спонгізована, потовщена. В компактній кістці відмічались незначні зміни, місцями відсутність остеоцитів. В інших місцях на поверхні нових сформованих кісткових структур спостерігалась велика кількість секретуючих остеобластів та остеоцитів. Більшою була кількість порожніх остеоцитарних порожнин. Визначалась помірна резорбція кісткової тканини по ходу судинних каналів. В деяких місцях кортикальна діафізарна пластинка втрачала остеонну будову. Гаверсові канали розширені. В них визначались судини і остеогенна тканина. По стінках каналів відкладалась новоутворена кісткова речовина з добре пофарбованими ядрами остеоцитів. В пухкій волокнистій тканині та жировому кістковому мозку виявлялись тканинні кісти та численні капіляри синусоїдного типу.

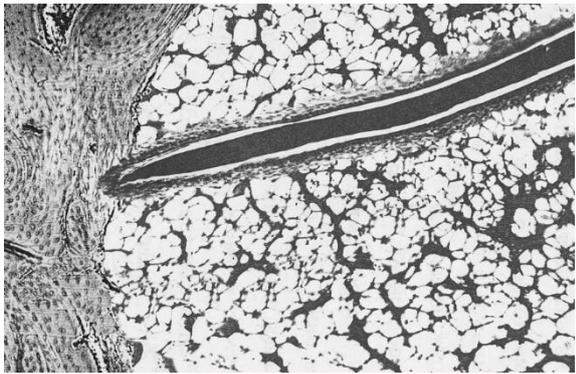


Рис. 12. Гістотопрама кінця кукси. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 2$ .

### Обговорення

В обговорюваному матеріалі визначені три важливі фактори, що суттєво вплинули на ремоделювання кісткової тканини кукси кістки. Перший – це ампутація з порушенням герметичності кістковомозкової порожнини; другий – термін початку механічного навантаження кукси кістки; третій – величина механічного навантаження. Так, в усіх спостереженнях першої серії відносно ранній початок навантаження викликав виразні дегенеративно-дистрофічні та некротичні зміни кісткової тканини і патологічне ремоделювання. Воно проявлялось виразними порушеннями кровопостачання кісткової тканини кінця кукси з розвитком значних резорбтивних процесів, які призвели до розмоктування кінців кортикальної діафізарної пластинки і формування періостальних кістково-хрящових регенератів з незрілих кісткових балок. Ці регенерати деформували кінець кісткової кукси, надаючи йому булавоподібної форми. Вони змінили не тільки форму, але і структуру кісткової тканини. Вона набула губчастий характер. Формування хрящового покриття є доказом недостатнього кровопостачання, про що свідчить наявність численних тканих кіст та синусоїдів. Відомо [26], що синусоїдний тип мікросудин з'являється в стресових ситуаціях при пошкодженнях кісткової тканини. Їх особливістю є те, що вони мають максимальний ступінь судинної проникності, обумовлений наявністю широких міжендотеліальних щілин і майже повною відсутністю базальних мембран. Синусоїдні капіляри забезпечують прискорений трансапілярний обмін речовин. Тканинні мікрокісти, які ми в тексті називаємо «тканинними кістами», відносяться до резервних елементів системи мікроциркуляції і з'являються також в стресових для кісткової тканини ситуаціях. В їх стінках сконцентровані мікросудини. Тканинні кісти заповнені плазмоподібною рідиною. Вони створюють додаткові резервуари і шляхи позасудинної мікроциркуляції.

Раннє навантаження, розпочате через 4 тижні після ампутації, негативно вплинуло на перебіг

репаративних процесів дистального відділу кукси. Наявність посттравматичних крововиливів та запальної клітинної інфільтрації на кінці кукси свідчить про або надто ранній початок, або надмірну силу механічного навантаження. Продовженням цих порушень була відсутність формування кісткової замикаючої пластинки та некроз кісткового мозку. Попередніми дослідженнями [22] була показана роль замкнутості кістковомозкової порожнини в профілактиці виникнення дистрофії кісткової тканини. Цю замкнутість після ампутації забезпечує формування на кінці опилу кісткової замикаючої пластинки. В наших спостереженнях її формування було порушене. Закриття кістковомозкового каналу здійснювалось регенератом з незрілої кісткової або фіброзно-кісткової тканини. Ранній початок механічного навантаження викликав значне тимчасове порушення кровопостачання кісткової і кістковомозкової тканин кукси. Некротизований кістковий мозок заміщувався пухкою волокнистою тканиною. Відновлення циркуляторних порушень після ампутації досягається за рахунок розширення існуючої мережі живильної артерії (періостальні та метаепіфізарні судини, мікроциркуляторна сітка гаверсової та фолькманівської системи з анастомозами, судинами медулярної порожнини). Венозний дренаж кісткової тканини забезпечують судини, які повторюють хід артеріальних. Після ампутації спостерігалось значне розширення всієї судинної системи кістки і включення позасудинних шляхів мікроциркуляції у вигляді тканинних кіст та капілярів синусоїдного типу. Таким чином, відновлення порушеного кровопостачання походило за рахунок регіонарної гіперваскуляризації, збільшення об'єму термінального судинного русла з синусоїдними змінами капілярів і підвищенням судинної проникності з формуванням значної кількості тканинних мікрокіст, зв'язаних з мікроциркуляторною системою. Однак включення адаптаційного комплексу виявилось недостатнім для усунення негативних наслідків ампутації.

Наступною можливою причиною порушень ремоделювання стало надто сильне механічне навантаження кукси кістки за один сеанс. Як уже відмічалось, після ампутації в куксі кістки внаслідок структурних і функціональних змін наступають значні порушення гомеостазу. За даними [27], раннє навантаження перешкоджає остеогенезу, змінює проліферацію та синтез позаклітинного матриксу і секрецію цитокінів, що знайшло підтвердження в нашому дослідженні.

До наступного терміну початку механічного навантаження (8 тижнів) в куксі кістки в основному пройшли репаративні процеси, в певній мірі наступила ревазуляризація та визначилась структура і форма кісткової кукси. Через 10 тижнів після ампутації і механічного навантаження на протязі 12 днів спостерігалась інша, відмінна від по-

переднього терміну, картина ремоделювання кісткової тканини. В першу чергу це стосується форми кінця кукси кістки. Вона залишалась циліндричною без формування кісткової замикаючої пластинки, але з ендостальним регенератом з незрілих балок ендостального кісткоутворення. Періостальні кістково-хрящові регенерати на боковій поверхні кукси були відсутні. Продовжувалось ремоделювання судинної системи кукси (розширення живильної артерії, судинних каналів кортикальної діафізарної пластинки, венозних судин, кістозні порожнини в пухкій волокнистій тканині серед жирового кісткового мозку). Таким чином, на відміну від попереднього (4 тижні) термін початку механічного навантаження (8 тижнів) був оптимальним. Ремодування кісткової, кістково-хрящової тканин та судинної систем кукси кістки продовжувалось.

Така відсутність завершеності ремоделювання та надто сильна стимуляція стали причиною патологічного ремоделювання в наступний термін – 18 тижнів, коли механічне навантаження було розпочато через 16 тижнів після ампутації. Формування патологічних булавоподібної та конусоподібної кукс було наслідком значних порушень кровопостачання і, відповідно, не завершеного остеогенезу. Відомо [28], що в термін 16 тижнів після ампутації настає виразне зниження мінеральної щільності кісткової тканини ампутаційної кукси. Денситометричні дослідження засвідчили [29-31], що найвищий показник зниження МЩКТ і розвиток остеопорозу припадає якраз на термін 3,5-4 місяці. За даними [32] у пацієнтів з остеопорозом механічна стимуляція не тільки не покращила проліферативні процеси, але й призвела до погіршення ремоделювання кісткової тканини.

Метою ремоделювання кісток є оптимізація архітектури скелета та його адаптація до механічних вимог. Так [33], при вивченні архітектури кісток виявили значні відмінності між правою і лівою руками тенісистів. Домінантна рука мала підвищену міцність кісток завдяки збільшенню їх розмірів, тоді як об'ємна щільність не збільшувалась. Така оптимізація була результатом не збільшення кісткової маси, а специфічної архітектури, досягнутої завдяки ремоделюванню кісткової маси відповідно до функціональних вимог. Підвищений опір кістки досягається шляхом зміни форми і маси окремих частин кістки, а не зміни об'ємної щільності або загальної маси. В значній мірі адаптація до підвищеного навантаження проходить шляхом посилення резорбції кістки по ендостальній поверхні. За даними [34] крихкість кісток обумовлена не лише втратою кісткової маси, але й недостатнім ремоделюванням.

На нашу думку, розвиток кісткових і кістково-хрящових регенератів на бокових поверхнях кукси кістки – це спроба її стабілізації і пристосу-

вання за рахунок збільшення площі. Висловлюються припущення [1], що локальне гуморальне середовище, яке встановлюється завдяки певним біомеханічним подразникам, стимулює хондрогенез та енхондральну оссифікацію. Наслідком цього є розвиток остефітів та кістково-хрящових екзостозів. Ми згодні з твердженням [26], які, вивчаючи регенерацію переломів кісток, прийшли до висновку, що наявність поширених періостальних накладень в поєднанні з виразною спонгізацією і остеопорозом є показником декомпенсації порушеного кровопостачання. Нами отримані подібні результати як при рано розпочатому, так і надто інтенсивному механічному навантаженні кістки.

Механічне навантаження кукси, розділене на 2 прийоми з інтервалом 6 годин по 200 імпульсів за сеанс з початком навантаження в терміни 4-8-16 тижнів, дозволило отримати кращі результати ремоделювання в усі терміни після ампутації. В термін 6 тижнів, на відміну від результатів попередньої серії дослідів, циліндрична форма кінця кукси зберігалась. Внаслідок раннього початку механічних навантажень спостерігались ділянки аваскулярності кінця кортикальної діафізарної пластинки. Наступила резорбція її країв. В проксимальному відділі нерівномірність ремоделювання та надто раннє механічне навантаження призвели до формування витончень і потовщень кортикальної діафізарної пластинки. На кінці опилу кістки ендостальний регенерат був представлений незрілою кістковою тканиною. Як і в попередній серії в цей термін у волокнистому оточенні кукси залишались сліди післятравматичних крововиливів. Ремодування кісткової та кістково-хрящової тканин і судинної системи продовжувалось. Таким чином, можна зробити висновок про значно більш сприятливий режим відкладеного механічного навантаження і занадто ранній його початок через 4 тижні після ампутації.

В термін 10 тижнів після ампутації з початком механічного навантаження через 8 тижнів спостерігалось органотипічне формування та ремоделювання кукси кістки. На кінці кукси біла сформована тонка компактна кісткова замикаюча пластинка. В кортикальній діафізарній пластинці відмічались помірні, наближені до фізіологічного ремоделювання процесі з незначною резорбцією кісткової тканини. Однак основні контури трубчастості кістки і характерна структура компактної тканини в кортикальному шарі залишались без змін. В проксимальному відділі зберігався жировий кістковий мозок з незначними прошарками пухкої волокнистої тканини, в якій зустрічались поодинокі синусоїдні капіляри. Нових кісткоутворюючих процесів по ендостальній поверхні кукси майже не відмічалось. Не спостерігалось і формування періостальних регенератів.

В термін 18 тижнів з початком механічного

навантаження через 16 тижнів при збереженій циліндричній формі кукси кістки відмічався поступовий розвиток остеопоротичних змін. Вони наступали на тлі порушеного кровопостачання, що свідчило про оптимальність величини та пізній початок механічного навантаження.

#### **Підсумок**

Механічне щоденне навантаження кукси кістки енергією 0,5 мДж/мм<sup>2</sup>, частотою 2 Гц, подачею 400 імпульсів за сеанс в терміни 4, 8, 16 тижнів викликає значні порушення ремоделювання кісткової тканини з формуванням конусоподібних та булавоподібних кукс, відхиленням кінця від вісі та стресовими переломами.

Таке ж навантаження (0,5 мДж/мм<sup>2</sup>, частотою 2 Гц, подачею 400 імпульсів) розділене на два сеанси на день по 200 імпульсів з інтервалом 4 години сприяє формуванню органотипичної циліндричної форми кукси з рівновагою резорбтивних та репаративних процесів.

Початок механічних навантажень через 8 тижнів після ампутації не викликає значних порушень ремоделювання кісткової тканини кукси і є найбільш оптимальним.

#### **Перспективи подальших досліджень**

Наше дослідження має ряд обмежень. Використане в роботі механічне навантаження кістки проводилось без урахування фази ремоделювання, хоча терміни його початку і тривалості співпадають з різними фазами. Не проведено досліджень цитокінів, кодуєчи ферменти генів, білків кісткового матриксу та транскрипційних факторів, що регулюють локальне ремоделювання кісток. В майбутньому необхідно провести додаткові дослідження для з'ясування ролі, обмежень, недоліків та проблем застосування механічних навантажень кукси кістки.

#### **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 «Розробити реконструктивно-відновні операції на куксах нижніх кінцівок після ампутацій внаслідок мінно-вибухових уражень» (номер державної реєстрації 0123U100169).

### **Литературні джерела**

#### **References**

1. Ma Q, Miri Z, Haugen HJ, et al. Significance of mechanical loading in bone fracture healing, bone regeneration, and vascularization. *J Tissue Eng.* 2023;14:20417314231172573. doi: 10.1177/20417314231172573.
2. Liang W, Wu X, Dong Y, et al. Mechanical stimuli-mediated modulation of bone cell function-implications for bone remodeling and angiogenesis. *Cell Tissue Res.* 2021;386(3):445-54. doi: 10.1007/s00441-021-03532-6.
3. Nokhbatolfighahaei H, Bohlouli M, Adavi K, et al. Computational modeling of media flow through perfusion-based bioreactors for bone tissue engineering. *Proc Inst Mech Eng H.* 2020;234(12):1397-408. doi: 10.1177/0954411920944039.
4. Taylor B, Poka A. Osteomyoplastic Transstibial Amputation: The Ertl technique. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016;24(4):259-65. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00026.
5. Robling AG, Robin D, Fuchs RK, et al. Mechanical adaptation. In: Burr DB, Allen MR. (eds) *Basic and applied bone biology* [2nd ed.]. Cambridge, MA: Academic Press; 2019:203-33. doi: 10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095721.
6. Zhang ZY, Teoh SH, Chong WS, et al. A biaxial rotating bioreactor for the culture of fetal mesenchymal stem cells for bone tissue engineering. *Biomaterials* 2009;30(14):2694-704. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.01.028.
7. Trompet D, Melis S, Chagin AS, Maes C. Skeletal stem and progenitor cells in bone development and repair. *J Bone Miner Res.* 2024;39(6):633-54. doi: 10.1093/jbmr/zjae069.
8. Srivastava RK, Sapra L, Mishra PK. Osteometabolism: Metabolic Alterations in Bone Pathologies. *Cells.* 2022;11(23):3943. doi: 10.3390/cells11233943.
9. Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng* 2006;8:455-98. doi: 10.1016/B978-0-12-813259-3.00011-7
10. Bemben DA, Sherk VD, Ertl WJJ, Bemben MG. Acute bone changes after lower limb amputation resulting from traumatic injury. *Osteoporos Int.* 2017;28(7):2177-86. doi: 10.1007/s00198-017-4018-z.
11. Mauntel TC, Marshall SW, Hackney AC, et al. Trunk and Lower Extremity Movement Patterns, Stress Fracture Risk Factors, and Biomarkers of Bone Turnover in Military Trainees. *J Athl Train.* 2020;55(7):724-32. doi: 10.4085/1062-6050-134-19.
12. Flint JH, Wade AM, Stocker DJ, et al. Bone mineral density loss after combat-related lower extremity amputation. *J Orthop Trauma.* 2014;28(4):238-44. doi: 10.1097/BOT.0b013e3182a66a8a.
13. Sherk VD, Bemben MG, Bemben DA. BMD and bone geometry in transtibial and transfemoral amputees. *J Bone Miner Res.* 2008;23(9):1449-57. doi: 10.1359/jbmr.080402.
14. Hoellwarth JS, Oomatia A, Tetsworth K, et al. Bone density changes after five or more years of

unilateral lower extremity osseointegration: Observational cohort study. *Bone Rep.* 2023;18:101682. doi: 10.1016/j.bonr.2023.101682.

15. Islamoglu I, Çebi M, Tosun FC. The bone mineral density and isokinetic knee strength in amputee soccer players. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2023;69(8):e20230100. doi: 10.1590/1806-9282.20230100.

16. Gailey R, Gaunaud I, Raya M, et al. Effectiveness of an Evidence-Based Amputee Rehabilitation Program: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Phys Ther.* 2020;100(5):773-87. doi: 10.1093/ptj/pzaa008.

17. Montanez J, Kairy D, Gilbert M, et al. "I would not want my leg back": Living experiences of adult amputees following intensive functional rehabilitation. *Rehabil Psychol.* 2025;70(4):392-404. doi: 10.1037/rep0000617.

18. Wang L, Dong J, Xian CJ. Computational Modeling of Bone Cells and Their Biomechanical Behaviors in Responses to Mechanical Stimuli. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2019;29(1):51-67. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2019025150.

19. Shevchuk V, Bezsmertnyi Y, Branitsky O, et al. Remodeling of the Fibula Stump After Transtibial Amputation. *Orthop Res Rev.* 2024;16:153-62. doi: 10.2147/ORR.S459927.

20. Aalaa M, Vahdani AM, Mohajeri Tehrani M, et al. Epidemiological Insights into Diabetic Foot Amputation and its Correlates: A Provincial Study. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2024;17:11795514241227618. doi: 10.1177/11795514241227618.

21. Shevchuk VI, Bezsmertnyi YO, Bezsmertna HV, et al. Changes in the structural organization of bone after amputation. *Polish Annals of Medicine.* 2020;27(2):147-53. doi: 10.29089/2020.20.00121.

22. Shevchuk VI, Bezsmertnyi YO, Bezsmertna HV, et al. Reparative regeneration at the end of bone filing after ostoplasty amputation. *Wiad Lek.* 2021;74:413-7. PMID: 33813442.

23. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: Council of Europe. 1986;123:52. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.

24. 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.

25. Zakon Ukrainy. Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokogo povodzhennia [Law of Ukraine. On the protection of animals from cruelty]. *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy (VVR).* 2006;27:230. Available from: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.

26. Stetsula VI, Devyatov AA. [Transosseous osteosynthesis in traumatology]. Kyiv: Zdorov'ya; 1987. 200 p. Available from: [http://library.zsmu.edu.ua/cgi/irbis64r\\_14/fulltext/Travmatologija%20i%20ortopedija/SteculaVI87\\_Chresk\\_os.pdf](http://library.zsmu.edu.ua/cgi/irbis64r_14/fulltext/Travmatologija%20i%20ortopedija/SteculaVI87_Chresk_os.pdf)

27. Augat P, Simon U, Liedert A, et al.. Mechanics and mechano-biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone. *Osteoporos Int* 2005; 16(2):S36-S43.

28. Willie BM, Zimmermann EA, Vitienes I, et al. Bone adaptation: Safety factors and load predictability in shaping skeletal form. *Bone.* 2020;131:115114. doi: 10.1016/j.bone.2019.115114.

29. Finco MG, Kim S, Ngo W, Menegaz RA. A review of musculoskeletal adaptations in individuals following major lower-limb amputation. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2022;22(2):269-83. PMID: 35642706.

30. Hoyt BW, Lundy AE, Colantonio DF, et al. Hounsfield Unit-Calculated Bone Mineral Density Loss Following Combat-Related Lower Extremity Amputations. *J Bone Joint Surg Am.* 2023;105(22):1786-92. doi: 10.2106/JBJS.22.01258.

31. Thomson S, Lu W, Zreiqat H, et al. Proximal bone remodeling in lower limb amputees reconstructed with an osseointegrated prosthesis. *J Orthop Res.* 2019;37(12):2524-30. doi: 10.1002/jor.24445.

32. Wiedemann-Fodé E, Schiavi-Tritz J, Kerdjoudj H, Laurent C. Effects of mechanical stimuli on bone cells for regenerative medicine: A review of recent experimental and computational methods. *Med Eng Phys.* 2025;142:104369. doi: 10.1016/j.medengphy.2025.104369.

33. Pinzur MS, Gottschalk FA, Pinto MA, Smith DG. Controversies in lower extremity amputation. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(5):1118-27. doi: 10.2106/00004623-200705000-00028.

34. Bemben DA, Sherk VD, Ertl WJJ, Bemben MG. Acute bone changes after lower limb amputation resulting from traumatic injury. *Osteoporos Int.* 2017; 28(7):2177-86. doi: 10.1007/s00198-017-4018-z.

**Бондаренко Д.В., Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Безсмертна Г.В., Бурлака Р.В. Ремоделювання кукси кістки під впливом різних режимів механічного навантаження.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Не дивлячись на давність операції ампутації кінцівки, до цього часу не висвітлені терміни початку та величини механічного навантаження кукси кістки після ампутації. **Мета:** дослідити оптимальні терміни та величини початку механічного навантаження кукси кістки після ампутації. **Матеріал та методи.** Проведено дві серії дослідів на 18 кролях з ампутацією стегна в середній третині і міопластикою. В контрольній серії через 4, 8, 16 тижнів на кінець кукси кістки проводили циклічне механічне навантаження з енергією 0,5 мДж/мм<sup>2</sup> частотою 2 Гц, з подачею 400 імпульсів за сеанс. В дослідній серії в ті самі терміни

навантаження проводили двічі на день по 200 імпульсів за сеанс. Терміни спостереження 6, 10, 18 тижнів. Метод дослідження гістологічний з заливкою судин 10 % туш-желатиною сумішшю. **Результати.** В контрольній серії в більшості дослідів відмічалось патологічне ремоделювання кісткової тканини з розвитком атрофії, порушенням форми кістки, її викривленням, стресові переломи. В дослідній серії сформовані органотипічні кукси з нормалізацією структури і мікроциркуляції. Кращі результати ремоделювання кісткової тканини отримані в серії з початком механічних навантажень в обох серіях в термін 10 тижнів через 8 тижнів після ампутації. **Підсумок.** Механічне щоденне навантаження кукси кістки енергією 0,5 мДж/мм<sup>2</sup>, частотою 2 Гц, подачею 400 імпульсів за сеанс в терміни 4, 8, 16 тижнів викликає значні порушення ремоделювання кісткової тканини з формуванням конусоподібних та булавоподібних кукс, відхиленням кінця від вісі та стресовими переломами. Таке ж навантаження (0,5 мДж/мм<sup>2</sup>, частотою 2 Гц, подачею 400 імпульсів) розділене на два сеанси на день по 200 імпульсів з інтервалом 4 години сприяє формуванню органотипічної циліндричної форми кукси з рівновагою резорбтивних та репаративних процесів. Початок механічних навантажень через 8 тижнів після ампутації не викликає значних порушень ремоделювання кісткової тканини кукси і є найбільш оптимальним.

**Ключові слова:** ампутація, кісткова тканина, ремоделювання, терміни.

Г.Р. Гордієнко  
В.З. Сікора

Сумський державний університет  
Суми, Україна

Надійшла: 27.09.2025  
Прийнята: 22.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.30-35>

УДК 615.874.24:612.1

## ГЕМАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ІНТЕРВАЛЬНОМУ ГОЛОДУВАННІ У ЩУРІВ

Gordienko H.R.  , Sikora V.Z.  Hematological changes during intermittent fasting in rats. Sumy State University, Sumy, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** Intermittent fasting is gaining popularity as an effective strategy for correcting metabolic disorders. However, the effect of different intermittent fasting regimens on peripheral blood parameters remains insufficiently studied, which limits understanding of the body's adaptive mechanisms to periodic dietary restriction. **Objective.** To investigate the dynamics of hematological parameters in rats during intermittent fasting according to the «day of feeding : day of fasting» scheme for different exposure periods. **Methods.** The experiment was conducted on 72 white male rats divided into one control series (CS1, n=18) and three experimental series: ES2 (n=18) – one week of intermittent fasting, ES3 (n=18) – two weeks, ES4 (n=18) – one month. Control animals were fed in normal regime. Peripheral blood analysis was performed on an automatic hematology analyzer with determination of erythrocyte, leukocyte and platelet parameters. **Results.** Changes in hematological parameters were detected in experimental groups. Hemoglobin level in ES2 group was 128.67±14.33 g/L, ES3 – 127.00±8.10 g/L, ES4 – 135.17±11.91 g/L compared to control 125.33±10.16 g/L. Hematocrit increased from 35.50±2.09% in control to 41.57±3.67% in ES4 group. A significant increase in leukocyte count was detected: in ES2 group – 12.38±4.80×10<sup>9</sup>/L (2.16-fold), ES3 – 11.50±5.17×10<sup>9</sup>/L (2.01-fold), ES4 – 9.48±5.68×10<sup>9</sup>/L (1.65-fold) compared to control 5.73±1.28×10<sup>9</sup>/L, indicating immune system activation. Platelet count remained within physiological limits. **Conclusion.** Intermittent fasting according to the «day of feeding : day of fasting» scheme causes adaptive changes in hematological parameters in rats. There is a tendency towards increased hemoglobin and hematocrit levels with prolonged regimen application. Pronounced activation of leukopoiesis is the most constant feature of blood system response to intermittent fasting, reflecting the immunomodulatory effect of this dietary regimen.

**Key words:** intermittent fasting, hematological parameters, erythrocytes, leukocytes, platelets, rats.

Gordienko HR, Sikora VZ. [Hematological changes during intermittent fasting in rats]. *Morphologia*. 2025;19(4):30-5. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.30-35>

 Gordienko H.R. 0009-0008-9188-568X

 Sikora V.Z. 0000-0001-6545-8678

 [cherry120488@gmail.com](mailto:cherry120488@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

Інтервальне голодування (ІГ) активно пропагується в сучасному суспільстві як ефективний метод зниження маси тіла, покращення метаболічних показників та підвищення тривалості життя [1]. Особливої популярності набула схема «доба їжі : доба голодування» (alternate-day fasting), що передбачає чергування днів необмеженого харчування з днями повної відмови від їжі [2]. Проте, незважаючи на численні публікації про потенційні переваги ІГ, питання безпеки тривалого застосування жорстких режимів харчового обмеження залишається недостатньо вивченим [3].

Система крові є однією з найбільш чутливих

до аліментарних факторів, оскільки постійне оновлення клітинних елементів потребує стабільного надходження нутрієнтів, зокрема білків, заліза, вітамінів групи В та фолієвої кислоти. Тривале обмеження харчування може призводити до виснаження депо есенційних речовин та порушення гемопоезу.

Не менш важливою є проблема впливу інтервального голодування на стан шлунково-кишкового тракту. Періодична відсутність харчових мас у шлунку може порушувати нормальну секрецію та моторику, призводити до подразнення слизової оболонки власним кислим вмістом та розвитку ерозивно-виразкових уражень [4]. Однак систематичних морфологічних досліджень стану слизової

оболонки шлунка при різних термінах інтервального голодування в літературі практично немає.

### **Мета**

Дослідити динаміку гематологічних показників при застосуванні інтервального голодування за схемою «доба їжі : доба голодування» протягом одного тижня, двох тижнів та одного місяця.

### **Матеріали та методи**

*Експериментальні тварини та умови утримання.* Дослідження проведено на 72 білих щурах масою 200-250 г віком три-чотири місяці. Тварин утримували в стандартних віваріальних умовах при контрольованій температурі  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , відносній вологості повітря  $55 \pm 10\%$  та світловому режимі 12:12 годин (світло:темрява) з вільним необмеженим доступом до води протягом всього періоду експерименту. Усі експериментальні маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до міжнародних та національних норм гуманного поводження з лабораторними тваринами, зокрема положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європейського Союзу 2010/63/EU, а також відповідно до вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15 грудня 2009 року) [5-8].

*Дизайн експерименту.* Після двотижневого адаптаційного періоду всі експериментальні тварини були рандомізовано розподілені на чотири серії по вісімнадцять щурів у кожній. Контрольна серія (КС1) включала інтактних тварин, які годувалися стандартним гранульованим комбікормом для лабораторних гризунів без будь-яких обмежень. Експериментальна серія 2 (ЕС2) включала тварин, які перебували на інтервальному голодуванні протягом одного тижня. Експериментальна серія 3 (ЕС3) включала щурів, які голодували за встановленою схемою протягом двох тижнів. Експериментальна серія 4 (ЕС4) складалася з тварин, що перебували на інтервальному голодуванні протягом одного місяця (28 днів). У так звані «харчові дні» експериментальні тварини мали повний необмежений доступ до стандартного комбікорму та води. У «голодні дні» корм повністю виключали з раціону, забезпечуючи при цьому постійний необмежений доступ до питної води для запобігання дегідратації.

*Методики дослідження.* Після завершення відповідних термінів експериментальної експозиції тварин виводили з експерименту під глибоким тіопенталовим наркозом у дозі 40 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно. Кров для гематологічного дослідження забирали методом кардіопункції лівого шлуночка серця в стерильні пробірки з антикоагулянтном ЕДТА.

Гематологічне дослідження периферичної

крові проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі в режимі whole blood протягом перших двох годин після забору крові для запобігання артефактних змін показників. Визначали комплекс параметрів еритроцитарного ряду, включаючи абсолютну кількість еритроцитів, концентрацію гемоглобіну, гематокрит, середній об'єм еритроцита, середній вміст гемоглобіну в еритроциті та середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті, а також загальну кількість лейкоцитів та тромбоцитів.

*Статистичний аналіз.* Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету спеціалізованих статистичних програм. Всі кількісні дані представлені у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення. Перевірку нормальності розподілу показників проводили за критерієм Шапіро-Уїлка. Для порівняння показників між групами використовували однофакторний дисперсійний аналіз з подальшим застосуванням post-hoc тесту Тьюкі для множинних порівнянь. Статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості менше 0,05.

### **Результати та їх обговорення**

Результати комплексного гематологічного дослідження периферичної крові щурів після різних термінів застосування інтервального голодування представлені в таблиці 1 та демонструють виражені патологічні зміни з боку всіх паростків кровотворення.

Аналіз показників червоного кров'яного руслу виявив драматичне прогресуюче погіршення стану еритропоезу з подовженням тривалості застосування інтервального голодування. Абсолютна кількість циркулюючих еритроцитів демонструвала статистично значуще зниження у всіх експериментальних групах. У тварин, що голодували протягом одного тижня, кількість еритроцитів знизилась на 8,5 % порівняно з контрольною групою. При подовженні терміну голодування до двох тижнів редукція еритроцитів досягла 17,5 %, а при місячній експозиції спостерігалось зниження на 22 %.

Таке драматичне зменшення кількості еритроцитів однозначно свідчить про суттєве пригнічення еритропоезу внаслідок хронічного дефіциту пластичних та енергетичних субстратів, необхідних для нормального функціонування кісткового мозку.

Ще більш вражаючими виявились зміни концентрації гемоглобіну, який є ключовим функціональним компонентом еритроцитів та забезпечує кисневотransпортну функцію крові. У контрольній групі інтактних тварин рівень гемоглобіну становив 125,33 г/л, що відповідає фізіологічній нормі для щурів даного віку та статі. Вже після одного тижня інтервального голодування спостерігалось достовірне зниження гемоглобіну до

108,67 г/л, що становить редукцію на 13,3 % та наближається до порогового значення анемії для щурів. У групі тварин, що голодували два тижні, рівень гемоглобіну катастрофічно знизився до 97 г/л, що на 22,6 % нижче контрольних значень та однозначно відповідає критеріям анемії середнього ступеня тяжкості. Найбільш драматичні

зміни спостерігались у групі місячного голодування, де концентрація гемоглобіну впала до критичного рівня 85,17 г/л, що на 32 % нижче норми та відповідає важкому ступеню анемії з високим ризиком розвитку тканинної гіпоксії та поліорганної недостатності.

Таблиця 1  
Гематологічні показники периферичної крові щурів при інтервальному голодуванні (M±SD, n=18)

Показник	Одиниці виміру	КС1 (Контроль)	ЕС2 (1 тиждень)	ЕС3 (2 тижні)	ЕС4 (1 місяць)
<b>ЕРИТРОЦИТАРНИЙ РЯД</b>					
RBC	×10 <sup>12</sup> /л	7,53±0,91	6,89±1,13*	6,21±0,66**	5,87±1,12***
HGB	г/л	125,33±10,16	108,67±14,33**	97,00±8,10***	85,17±11,91***
HCT	%	35,50±2,09	31,63±5,81*	28,02±2,92**	26,57±3,67***
MCV	фл	52,70±1,12	50,98±1,47	48,23±3,56*	46,07±2,55**
MCH	пг	18,00±0,58	16,28±0,78*	15,18±0,94**	14,43±1,09***
MCHC	г/л	341,83±3,89	327,00±11,93*	315,67±9,72**	305,83±9,46***
<b>ЛЕЙКОЦИТАРНИЙ РЯД</b>					
WBC	×10 <sup>9</sup> /л	5,73±1,28	3,78±1,80*	3,20±1,17**	2,98±1,38***
<b>ТРОМБОЦИТАРНИЙ РЯД</b>					
PLT	×10 <sup>9</sup> /л	374,83±69,58	268,17±89,21*	238,67±78,07**	219,67±82,11***

Примітка: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 порівняно з контрольною групою.

Паралельно з еритропенією та зниженням гемоглобіну спостерігалось прогресуюче зменшення гематокриту, який відображає об'ємну частку еритроцитів у загальному об'ємі крові. У контрольній групі гематокрит становив 35,5 %, що є нормальним значенням. При одно тижневому голодуванні він знизився до 31,63 %, при двотижневому – до 28,02 %, а при місячній експозиції досяг мінімального значення 26,57 %, що на чверть нижче контрольних значень. Таке зниження гематокриту підтверджує реальне зменшення киснево-транспортної ємності крові та свідчить про розвиток справжньої анемії, а не про гемодилуцію.

Особливо важливим для розуміння патогенезу виявленої анемії є аналіз еритроцитарних індексів. Середній об'єм еритроцита прогресивно зменшувався з 52,7 фемтолітрів у контролі до 46,07 фемтолітрів у групі місячного голодування, що свідчить про розвиток мікроцитозу. Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті також драматично знизився з 18 пікограм до 14,43 пікограма, а середня концентрація гемоглобіну в еритроциті зменшилась з 341,83 г/л до 305,83 г/л. Така комбінація мікроцитозу та гіпохромії еритроцитів є патогномонічною ознакою залізодефіцитної анемії, що розвивається внаслідок недостатнього надходження заліза для синтезу гему та формування повноцінних молекул гемоглобіну.

Не менш тривожні зміни були виявлені з боку білого кров'яного руслу. Загальна кількість лейкоцитів у периферичній крові прогресивно та статистично високостовірно знижувалась у всіх

експериментальних групах порівняно з контролем. У інтактних тварин контрольної групи кількість лейкоцитів становила 5,73×10<sup>9</sup> клітин на літр, що відповідає фізіологічній нормі. Вже після одного тижня інтервального голодування спостерігалось зниження лейкоцитів до 3,78×10<sup>9</sup> на літр, що становить редукцію на 34 %. У групі двотижневого голодування кількість лейкоцитів впала до 3,20×10<sup>9</sup> на літр, тобто знизилась майже наполовину порівняно з контролем. Найбільш критична лейкопенія розвинулась у групі місячного голодування, де кількість лейкоцитів досягла мінімального значення 2,98×10<sup>9</sup> клітин на літр, що на 48 % нижче норми та наближається до критичного рівня, при якому різко зростає ризик розвитку інфекційних ускладнень внаслідок імуносупресії.

Такий виражений та прогресуючий лейкопенічний синдром свідчить про глибоке пригнічення лейкопоезу в кістковому мозку, яке розвивається внаслідок дефіциту енергетичних та пластичних ресурсів, необхідних для проліферації та диференціювання гемопоетичних клітин-попередників. Зниження кількості лейкоцитів нижче трьох мільярдів на літр є клінічно значущим та створює реальну загрозу розвитку вторинного імунodefіцитного стану з підвищеною сприйнятливістю до бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій.

Третім важливим компонентом виявленої панцитопенії стало прогресуюче зниження кількості тромбоцитів у периферичній крові експериментальних тварин. У контрольній групі кількість тромбоцитів становила 374,83×10<sup>9</sup> клітин на літр.

При одно тижневому голодуванні спостерігалось зниження до  $268,17 \times 10^9$  на літр, що на 28,5 % нижче контролю. У групі двотижневого голодування тромбоцити знизились до  $238,67 \times 10^9$  на літр, а при місячній експозиції досягли мінімального значення  $219,67 \times 10^9$  клітин на літр, що майже на 41,4 % нижче контрольних значень.

Розвиток тромбоцитопенії має критичне клінічне значення, оскільки тромбоцити відіграють

ключову роль у первинному гемостазі та забезпеченні цілісності судинної стінки. Зниження їх кількості призводить до порушення процесів згортання крові, підвищеної ламкості капілярів та схильності до геморагічних проявів. Відсоткові зміни показників крові щурів у порівнянні з контролем представлені на рис 1.

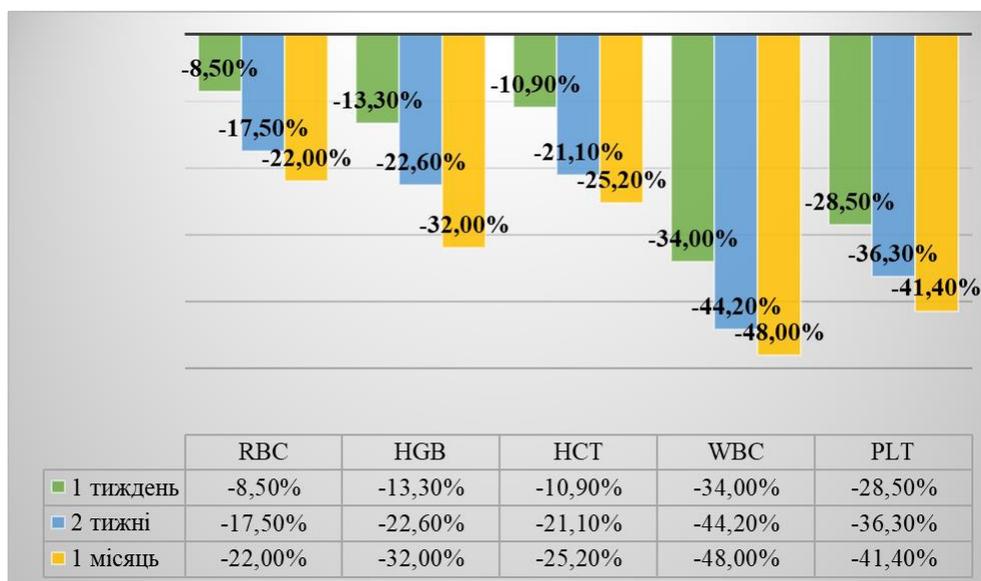


Рис. 1. Відсоткові зміни показників клінічного аналізу крові щурів експериментальних груп у порівнянні з контролем.

Виявлена тяжка гіпохромна мікроцитарна анемія має складний багатофакторний патогенез. Основним механізмом є прогресуючий дефіцит заліза внаслідок періодичного повного голодування, що призводить до критичного зниження надходження заліза. Навіть при відновленні харчування в харчові дні компенсація дефіциту не відбувається через фізіологічні обмеження кишкової абсорбції заліза, яка не може перевищувати два-три міліграми на добу [9]. Це формує хронічний негативний баланс з виснаженням депо заліза в печінці, селезінці та кістковому мозку.

Критичним є також дефіцит повноцінного білка, який порушує синтез апоферитину та трансферину – білків транспорту та депонування заліза. Без достатньої кількості трансферину залізо не може ефективно транспортуватися до кісткового мозку. Одночасно розвивається дефіцит вітамінів групи В, особливо В12, В6 та фолієвої кислоти, які є критичними кофакторами ферментів еритропоезу.

Тривале голодування призводить до виснаження кісткового мозку з заміщенням активної червоної кісткової тканини на жирову, різко знижує проліферативну активність еритроїдних попередників через енергетичний дефіцит. За умов хронічного дефіциту глюкози відбувається скорочення тривалості життя еритроцитів з передчасною загибеллю, що додатково поглиблює анемію.

Розвиток панцитопенії зі зниженням всіх параметрів крові свідчить про глибоке системне пригнічення гемопоезу на рівні плюрипотентних стовбурових клітин. Тривале голодування активує програму апоптозу гемопоетичних стовбурових клітин, викликаючи їх масову загибель та зменшення пулу клітин-попередників. Одночасно відбувається прогресуюче жирове переродження кісткового мозку з втратою функціональної активності.

Дефіцит пластичних субстратів – незамінних амінокислот, нуклеотидів та ліпідів – порушує фундаментальні процеси біосинтезу білка та реплікації ДНК, без яких неможлива проліферація та диференціювання клітин-попередників. Енергетичне голодування різко знижує метаболічну активність клітин кісткового мозку та їх здатність до поділу.

Особливо небезпечною є виявлена лейкопенія. Зниження кількості лейкоцитів нижче критичного рівня три мільярди на літр створює реальну загрозу важких інфекційних ускладнень. Лімфоцити, нейтрофіли та інші лейкоцити відіграють ключову роль у захисті від патогенів, і їх дефіцит призводить до вторинного імунодефіциту з підвищеною сприйнятливістю до бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій.

Тромбоцитопенія має критичне значення для розвитку геморагічного синдрому. Тромбоцити

не тільки забезпечують первинний гемостаз, але й підтримують цілісність судинної стінки через постійне вивільнення факторів росту. Дефіцит тромбоцитів призводить до підвищеної ламкості капілярів, порушення згортання крові та спонтанних крововиливів.

Отримані дані мають виключно важливе клінічне значення. Виявлене зниження гемоглобіну на 32 % за місяць свідчить про дуже високий ризик клінічно значущої анемії у людей, особливо в групах підвищеного ризику: жінки репродуктивного віку з менструальними крововтратами, донори крові, пацієнти з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, вагітні та годуючі, особи похилого віку [10].

Розвиток важкої лейкопенії зі зниженням лейкоцитів майже вдвічі створює серйозну загрозу імунологічної недостатності. Це особливо небезпечно в епідемічний сезон, при контакті з інфекційними хворими, для осіб з супутніми імунодефіцитами. Зниження нижче критичного рівня може призводити до важких бактеріальних інфекцій генералізованого характеру.

Наші результати контрастують з численними публікаціями про переваги інтервального голодування. Harvie та співавтори [11] показали безпечність помірного інтервального голодування протягом шести місяців у жінок, проте в їхньому дослідженні застосовувалось обмеження до 500 ккал у «голодні дні», а не повне голодування, що могло запобігти виявленим нами патологічним змінам.

Varady та колеги [12] не виявили значущих змін гемоглобіну при альтернативному денному голодуванні у людей. Однак тривалість дослідження становила лише вісім тижнів, що могло бути недостатнім для маніфестації анемії. Крім того, учасники могли додатково приймати вітамінно-мінеральні комплекси. Важливо відзначити дослідження Descamps та колег [13], яке виявило атрофічні зміни слизової шлунка у щурів після трьох місяців періодичного голодування, що узгоджується з нашими даними. Робота Zhu та співавторів [14] виявила зниження гемоглобіну та розвиток залізодефіцитної анемії у молодих жінок після трьох місяців жорсткого інтервального голодування, що підтверджує клінічну релевантність наших експериментальних знахідок.

Необхідно відзначити кілька обмежень: відсутність проміжних часових точок обмежує розуміння повної динаміки; не проведено дослідження

кісткового мозку для підтвердження механізмів пригнічення гемопоезу; відсутність імуногістохімічних досліджень обмежує розуміння молекулярних механізмів апоптозу та запалення; не досліджувалися функціональні характеристики лейкоцитів.

### Висновки

1. Тривале інтервальне голодування за схемою «доба їжі : доба голодування» призводить до розвитку прогресуючої гіпохромної мікроцитарної анемії з дозозалежним зниженням гемоглобіну на 13,3 % через один тиждень, на 22,6 % через два тижні та на 32,0 % через один місяць, що досягає критерію тяжкої анемії.

2. Виявлено достовірне зниження кількості еритроцитів на 22,0 % та гематокриту на 25,2 % при місячній експозиції, що супроводжується мікроцитозом та гіпохромією еритроцитів, характерними для залізодефіцитної анемії.

3. Інтервальне голодування викликає виражену лейкопенію з прогресуючим зниженням лейкоцитів на 34,0-48,0 %, досягаючи критичного рівня  $2,98 \times 10^9/\text{л}$ , що створює загрозу розвитку імунодефіциту.

4. Виявлено достовірну тромбоцитопенію з прогресуючим зниженням тромбоцитів на 28,5-41,4 відсотка, що є фактором ризику геморагічного синдрому.

5. Тривале застосування жорсткого режиму інтервального голодування за схемою «доба їжі : доба голодування» є небезпечним для здоров'я, призводить до розвитку панцитопенії, деструктивно-геморагічної гастропатії та може спричинити життєзагрозливі ускладнення.

### Перспективи подальших розробок

Подальші дослідження повинні бути спрямовані на вивчення морфофункціонального стану кісткового мозку, біохімічних маркерів залізодефіциту, імуногістохімічного дослідження експресії маркерів апоптозу та проліферації в слизовій шлунка, можливості відновлення показників після припинення голодування, ефективності профілактичного призначення препаратів заліза та гастропротекторів, порівняльного дослідження різних протоколів інтервального голодування та вивчення статевих відмінностей у розвитку патологічних змін.

### 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. Mishra A, Sobha D, Patel D, Suresh PS. Intermittent fasting in health and disease. Arch Physiol Biochem. 2024;130(6):755–67. doi: 10.1080/13813455.2023.2268301.

2. Beckmann APS, Gama LA, Machado MPR, Alves WDL, Corá LA, Américo MF. Alternate-day fasting induces metabolic and morphofunctional changes in the gastrointestinal tract of male rats. Appl

Physiol Nutr Metab. 2023;48(7):535–43. doi: 10.1139/apnm-2022-0356.

3. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(5):309–21. doi: 10.1038/s41574-022-00638-x.

4. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986;123:52. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.

5. 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.

6. Marinou KA, Dontas IA. European Union Legislation for the Welfare of Animals Used for Scientific Purposes: Areas Identified for Further Discussion. *Animals.* 2023;13(14):2367–7. doi: 10.3390/ani13142367.

7. Закон України. Про захист тварин від зhorstokogo povodzhenia [Law of Ukraine. On the protection of animals from cruelty]. *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy (VVR).* 2006;27:230. Available from: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.

8. Cavalcante LP, Lima T da R, de Almeida PC, Tolazzi GJ, Ávila ETP, Navalta JW, et al. Intermittent fasting compromises the performance of eutrophic rats submitted to resistance training. *Nutrition.*

2021;86. doi: 10.1016/j.nut.2021.111187.

9. El-Kady MM, Bastawy N, Amin M, Elmorsy S, Shaker O, Mostafa A, et al. Split Daily Oral Iron Dosing Enhances Correction of Iron-Deficiency Anemia in Rats. *Anemia.* 2025;2025(1):9976840. doi: 10.1155/anem/9976840.

10. de Romaña LD, Mildon A, Golan J, Jefferds MED, Rogers LM, Arabi M. Review of intervention products for use in the prevention and control of anemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2023;1529(1):42–60. doi: 10.1111/nyas.15062.

11. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers. *Int J Obes.* 2011;35(5):714–27. doi: 10.1038/ijo.2010.171.

12. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects. *Nutr J.* 2013;12:146. doi: 10.1186/1475-2891-12-146.

13. Descamps O, Riondel J, Ducros V, Roussel AM. Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting. *Mech Ageing Dev.* 2005;126(11):1185–91. doi: 10.1016/j.mad.2005.06.007.

14. Zhu Y, Yan Y, Gius DR, Vassilopoulos A. Metabolic regulation of Sirtuins upon fasting and the implication for cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013;25(6):630–6. doi: 10.1097/01.cco.0000432527.49984.a3.

### Гордієнко Г.Р., Сікора В.З. Гематологічні зміни при інтервальному голодуванні у щурів.

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Інтервальне голодування набуває популярності як ефективна стратегія корекції метаболічних порушень. Однак вплив різних режимів інтервального голодування на показники периферичної крові залишається недостатньо вивченим, що обмежує розуміння адаптаційних механізмів організму до періодичного обмеження харчування. **Мета.** Дослідити динаміку гематологічних показників у щурів при застосуванні інтервального голодування за схемою «доба їжі : доба голодування» протягом різних термінів експозиції. **Методи.** Експеримент проведено на 72 білих щурах, розподілених на одну контрольну (КС1, n=18) та три експериментальні серії: ЕС2 (n=18) – один тиждень інтервального голодування, ЕС3 (n=18) – два тижні, ЕС4 (n=18) – один місяць. Контрольні тварини годувалися в звичайному режимі. Аналіз периферичної крові виконували на автоматичному гематологічному аналізаторі з визначенням показників еритроцитарного, лейкоцитарного та тромбоцитарного рядів. **Результати.** У експериментальних групах виявлено зміни гематологічних параметрів. Рівень гемоглобіну в групі ЕС2 становив 128,67±14,33 г/л, ЕС3 – 127,00±8,10 г/л, ЕС4 – 135,17±11,91 г/л порівняно з контролем 125,33±10,16 г/л. Гематокрит підвищувався від 35,50±2,09% у контролі до 41,57±3,67% у групі ЕС4. Виявлено достовірне підвищення кількості лейкоцитів: у групі ЕС2 – 12,38±4,80×10<sup>9</sup>/л (у 2,16 раза), ЕС3 – 11,50±5,17×10<sup>9</sup>/л (у 2,01 раза), ЕС4 – 9,48±5,68×10<sup>9</sup>/л (у 1,65 раза) порівняно з контролем 5,73±1,28×10<sup>9</sup>/л, що свідчить про активацію імунної системи. Кількість тромбоцитів залишалася в межах фізіологічної норми. **Підсумок.** Інтервальне голодування за схемою «доба їжі : доба голодування» викликає адаптаційні зміни гематологічних показників у щурів. Спостерігається тенденція до підвищення рівня гемоглобіну та гематокриту при тривалому застосуванні режиму. Виражена активація лейкопоезу є найбільш константною ознакою відповіді системи крові на інтервальне голодування, що відображає імуномодулюючий ефект даного режиму харчування.

**Ключові слова:** інтервальне голодування, гематологічні показники, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, щури.

Д.Д. Дворецкий  
С.В. Козлов

Дніпровський державний  
медичний університет  
Дніпро, Україна

Надійшла: 25.09.2025

Прийнята: 23.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.36-41>

УДК 591.8:616-001.45:618.17-092.9

## ОЦІНКА ЕСТРАЛЬНОГО ЦИКЛУ У ЩУРІВ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ВИБУХОІНДУКОВАНОЇ ТРАВМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Dvoretzky D.D. , Kozlov S.V.  ✉ Assessment of the estrous cycle in rats after experimental blast-induced brain injury.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** An analysis of scientific sources studying the relationship between brain injury in women, particularly mild injury, and potential consequences for reproductive function, showed that there are currently certain gaps in knowledge regarding the potential mechanisms of menstrual cycle disorders and adverse pregnancy outcomes in women after concussion, which occurred as a result of both contact trauma and exposure to an explosive shock wave. **Objective:** to evaluate the duration and structure of the estrous cycle in female white rats after exposure to an air shock wave. **Methods.** Forty white sexually mature female rats were used to achieve the research objective. To study the duration and structure of the estrous cycle in females, vaginal smears were taken every day between 9 and 11 a.m. for 14 days. All rats selected to participate in the experiment were divided into four groups: intact (n=10), control (n=10), experimental group (n=10) exposed to a shock wave during the estrus phase, and experimental group (n=10) exposed to a shock wave during the diestrus phase. The air shock wave was reproduced in a device designed to study the effects of shock waves from explosions on the body. To obtain vaginal smears, we used the vaginal lavage technique. Statistical and mathematical analysis of the quantitative indicators of the estrous cycle was performed using the STATISTICA 6.1 computer program for statistical data processing. **Results.** Qualitative cytological analysis of vaginal smears in the experimental group of rats showed that their cellular composition was represented by either isolated or moderate numbers of neutrophils, a large number of small nuclear cells, the absence of large nucleated cells, non-nucleated keratinized cells, and moderate or significant relative cell density. According to the cytological analysis of vaginal smears in female rats exposed to an air shock wave, changes were found in the post-traumatic period in both the duration of the estrous cycle and the duration of individual stages of the estrous cycle. **Conclusion.** Experimental explosion-induced brain injury in sexually mature female rats led to a prolongation of the estrous cycle due to prolongation of the proestrus stage, regardless of the stage of the estrous cycle the female rat was in at the time of the traumatic impact. The cellular composition of vaginal smears in rats in the experimental group showed a decrease in the number of large nuclear cells and non-nuclear keratinized epithelial cells. The changes found can be considered an early marker of reproductive dysfunction after shock wave exposure.

**Key words:** blast-induced brain injury, estrous cycle, vaginal cytology, white rats, experiment.

Dvoretzky DD, Kozlov SV. [Assessment of the estrous cycle in rats after experimental blast-induced brain injury]. Morphologia. 2025;19(4):36-41. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.36-41>

 Dvoretzkyi D.D. 0009-0007-4631-4602

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

✉ [tanatholog@i.ua](mailto:tanatholog@i.ua)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

Травматичне ураження головного мозку в сучасному світі набуває масштабів епідемії як серед цивільних [1], так і, особливо, серед військовослужбовців [2]. Частота випадків у Європі в незалежності від віку та ступеня тяжкості черепно-мозкової травми (ЧМТ) коливається від 83,3 до 849 на 100 тисяч населення в рік [3]. Також відомо, що у значної більшості пацієнтів, які перенесли на-

віть легку ЧМТ, упродовж місяців та років зберігаються негативні наслідки, що суттєво впливають на якість життя [4]. Предметом дискусії залишаються статеві відмінності наслідків впливу травматичного фактору на головний мозок [5]. На цей час переважаюча кількість досліджень в питаннях особливостей клінічного перебігу, використання діагностичних маркерів, характеру течії посттравматичного періоду та наслідків черепно-мозкових травм стосується чоловіків [5]. Аналіз

наукових джерел, що розглядають як стать впливає на прогноз наслідків ЧМТ, показав, що погляди науковців досі суперечливі і потребують подальшого більш ретельного дослідження.

Як показують дослідження [6] травми головного мозку у жінок можуть призводити до порушення менструального циклу внаслідок порушення гомеостазу гормонів в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій вісі. Проведене проспективне когортне дослідження, що охоплювало підлітків та молодих жінок зі струсом мозку показало, що жінки мали підвищений ризик аномальних менструальних циклів після струсу мозку. Оцінка неврологічних наслідків та якості життя у жінок через місяць після отримання легкої ЧМТ дозволили [7] визначити те, якщо струс головного мозку відбувся під час лютеїнової фази менструального циклу, коли підвищений рівень прогестерону, наслідки були значно гіршими. За результатами проспективного дослідження [8], в якому були вивчені зміни менструального циклу після струсу головного мозку у підлітків, було показано, що фаза менструального циклу на момент травми не була пов'язана зі змінами менструального циклу упродовж 4 місяців після травми, на відміну від самого факту струсу головного мозку.

Науковці з інституту Колорадо [9] під час проведення свого дослідження встановили зв'язок між ЧМТ та репродуктивними наслідками у жінок. Вони з'ясували в результаті перехрестного дослідження, що ризик несприятливих наслідків вагітності, зокрема передчасного відшарування плаценти, народження дитини, маса якої перевищувала гестаційний вік, частоти мертвонародження були підвищені у жінок з ЧМТ в анамнезі. Оцінюючи результати вагітностей серед жінок репродуктивного віку (18-45 років) після струсу головного мозку через 24 місяці, дослідники [10] виявили, що в цій групі жінок кількість вагітностей була знижена на 76% у порівнянні з контрольною.

Проведений аналіз наукових джерел, в яких вивчалися зв'язки між отриманими ЧМТ у жінок, зокрема легкого ступеню, та потенційними наслідками для репродуктивної функції, показав, що на цей час існують певні прогалини щодо потенційних механізмів розвитку порушення менструального циклу, несприятливих наслідків вагітності у жінок після струсу головного мозку, який виник, як і в результаті контактної травми, так і в результаті впливу вибухової ударної хвилі.

**Мета** дослідження: оцінити тривалість та структуру естрального циклу у білих самиць щуриків після впливу повітряної ударної хвилі.

#### **Матеріали та методи**

Для вирішення мети дослідження було залучено 40 білих статевозрілих самиць щурів, вагою  $177,1 \pm 16$  г, які перебували в стандартних умовах віварію ДДМУ. Враховуючи те, що тривалість естрального циклу у щурів чутлива до часового

співвідношення світла та темряви, нами був використаний режим 12 годин світла та 12 годин темряви упродовж доби (вмикання світла відбувалося о 6 ранку) для виключення впливу цього фактору. Для дослідження тривалості та структури естрального циклу у самиць кожного дня між 9 та 11 ранку упродовж 14 діб отримували вагінальні мазки. В цьому дослідженні прийняли участь тільки ті тварини, у яких до проведення експерименту естральний цикл відрізнявся відповідною циклічністю. Таким чином виключали із дослідження щуриць, які мали суттєві відхилення у тривалості естрального циклу. Такий відбір є на цей час стандартизованим і дозволяє відібрати для експерименту щуриць з врівноваженою гормональною гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничковою віссю [11].

Всі щуриці, які були одібрані для участі в експерименті, були розділені на 4 групи. Перша група - інтактна (n-10, група щуриць, яка знаходиться в звичайних умовах утримання), друга - контрольна (n-10, група щуриць, які отримували галотановий наркоз з подальшою фіксацією, але без впливу ударної хвилі), третя, або перша експериментальна група (n-10, група, на яку був спрямований вплив ударної хвилі в фазі еструса), четверта, друга експериментальна група (n-10, група, на яку був спрямований вплив ударної хвилі в фазі діеструса).

Експериментальна частина роботи виконана на базі ДДМУ. Повітряна ударна хвиля відтворювалася в пристрої для дослідження дії на організм ударної хвилі вибуху [12].

Для отримання вагінальних мазків нами була застосована техніка вимивання піхвового вмісту із застосуванням скляної офтальмологічної піпетки та фізіологічного розчину (метод вагінального лаважу). Для збору клітин з піхви набирали 0,2 мл фізіологічного розчину у піпетку. Кінчик піпетки обережно вводили у вагінальний отвір на глибину 0,5–1 см. Після промивання отриману суспензію зразка рівномірно наносили на предметне скло тонким шаром та залишали висихати на повітрі. Для кожної тварини використовували індивідуальні одноразові піпетки. За думкою [13] метод вагінального лаважу дозволяє отримати вагінальний мазок з більшою клітинністю та попереджує розвиток псевдовагітностей.

Після перенесення вагінальної суспензії на предметне скло проводили оцінку вологого вагінального мазка за допомогою світлового мікроскопа при 100-кратному збільшенні з цифровою фотофіксацією через окуляр мікроскопа. При оцінці враховували наявність або відсутність трьох типів клітин, а саме, великих епітеліальних без'ядерних зроговілих клітин з гострими кутами або невизначеної форми, округлих незроговілих епітеліальних клітин менших за розмірами з ядрами та зернистістю та малих круглих клітин – лейкоцитів. Оцінюючи також баланс цих клітин

мазок відносили до відповідної стадії естрального циклу.

Статистично-математичний аналіз кількісних показників естрального циклу проводили за допомогою комп'ютерної програми статистичної обробки даних STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA), «Microsoft Excel» (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-VM47K-749PV-PG3KT) з програмною надбудовою «AtteStat», реалізованій у програмному пакеті «MedCalc Statistical Software» (MedCalc Software, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; free trial version 23.3.7) та програм R (<https://cran.r-project.org>) з метою порівняння кількісних даних в експериментальних групах тварин з показниками контрольної та інтактної груп самиць щурів. Перевірку гіпотези нормальності розподілу серед досліджуваних кількісних ознак проводили за критерієм Шапіро-Уїлка. Після перевірки на нормальність розподілу кількісних даних розраховували середню арифметичну (M), стандартне відхилення (SD) для кожного показника естрального циклу. Для визначення відмінностей між групами застосовували критерій Стьюдента для незалежних вибірок (t). Критичне значення рівня статистичної значущості (p) приймалося <5 % (p<0,05).

Під час дослідження експериментальних тварин дотримувалися Європейської конвенції про

захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18 березня 1986 року), Закону України №3447-IV Про захист тварин від жорстокого поводження [14, 15].

#### Результати та їх обговорення

Для встановлення відмінностей між інтактною, контрольною та експериментальними групами щуриць в структурі та тривалості естрального циклу нами були застосовані наступні критерії при оцінці вагінальних мазків щодо ототожнення їх з відповідною стадією естрального циклу. Якщо вагінальний мазок був низької щільності, з помірною кількістю дрібних ядерних епітеліальних клітин, з малою кількістю нейтрофілів, з поодинокими великими ядерними клітинами та без'ядерними зроговілими епітеліальними клітинами, то цей мазок ототожнювали з проеструсом. У випадку, якщо вагінальний мазок був з високою відносною щільністю клітин, з великою кількістю великих без'ядерних клітин, з відсутністю нейтрофілів та помірною кількістю малих та великих ядерних клітин, то цей мазок свідчив про еструс. Для дієструса була характерна помірна щільність, значна кількість нейтрофілів, наявність поодиноких малих ядерних клітин та відсутність великих ядерних та без'ядерних зроговілих клітин (рис. 1).



Рис. 1. Вологі вагінальні мазки інтактної групи самиць білих щурів в різних стадіях естрального циклу. Зліва-направо: проеструс, еструс та дієструс.

Якісний цитологічний аналіз вагінальних мазків у експериментальної групи щурів показав, що їх клітинний склад був представлений або поодинокими, або помірною кількістю нейтрофілів, великою кількістю малих ядерних клітин, відсутністю великих ядерних клітин, без'ядерних зроговілих клітин, та помірною або значною відносною щільністю клітин (рис. 2).

За даними цитологічного аналізу вагінальних мазків у щуриць, які зазнали впливу повітряної ударної хвилі, в посттравматичному періоді упродовж терміну спостереження були виявлені зміни як у тривалості естрального циклу, так і в тривалості окремих стадій естрального циклу. Естральний цикл в посттравматичному періоді тривав достовірно довше у порівнянні з інтактною та контрольною групами тварин (табл. 1).

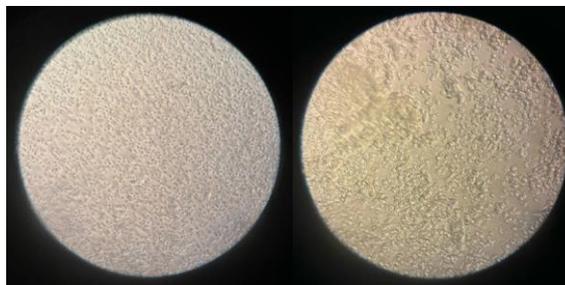


Рис. 2. Вологі вагінальні мазки експериментальних груп білих щурів. А - помірна кількість нейтрофілів, велика кількість малих ядерних клітин, висока відносна щільність клітин; В - поодинокі нейтрофіли, велика кількість малих ядерних клітин, поодинокі великі ядерні клітини, помірна відносна щільність клітин.

Показники естрального циклу самиць шурів упродовж 14 діб спостереження (M±SD)

Показники естрального циклу	Інтактна група	Контрольна група	Експериментальна група 1	Експериментальна група 2
Тривалість естрального циклу, (добі)	4,17±0,41	4,33±0,52	4,83±0,41*	5,17±0,41**
Тривалість тічки (проеструс+еструс), (добі)	1,83±0,41	1,83±0,41	3,0±0,0**	3,00±0,63**
Тривалість міжтічки (метаеструс+діеструс), (добі)	2,33±0,52	2,5±0,55	1,83±0,41	2,00±0,0
Кількість еструсів, од.	3,83±0,41	3,67±0,52	3,17±0,41*	2,83±0,41**

\* відмінності достовірні при  $p < 0,05$  між експериментальними групами та інтактною групою;

\*\* відмінності достовірні при  $p < 0,05$  між експериментальними групами та інтактною та контрольною групами.

Тривалість естрального циклу у експериментальних тварин була подовжена за рахунок збільшення тривалості фази проеструсу. В експериментальних групах тривалість тічки була достовірною вища у порівнянні з інтактною та контрольною групами. Тривалість міжтічки в експериментальних групах за середніми значеннями була меншою, але ці показники не мали достовірних відмінностей у порівнянні з інтактною та контрольною групами.

Відомо, що середня тривалість естрального циклу у статевозрілих шуриць упродовж репродуктивного періоду коливається в межах 4-5 діб, або 107-113 годин, за даними [16]. В структурі естрального циклу середні годинні коливання проеструсу, еструсу, метаеструсу та діеструсу за даними спостережень [14] відповідали 14-18 годинам, 25-28 годинам, 5-8 годинам та 53-59 годинам. За результатами нашого дослідження аналіз тривалості як в цілому, так і окремих стадій естрального циклу у шуриць інтактною та контрольною групи мав подібні часові характеристики.

Виявлене у шуриць експериментальних груп подовження проеструсу (фолікулінова стадія естрального циклу), під час якої відбувається дозрівання фолікулів, може бути пов'язано зі зниженням вивільнення гонадотропін-релізінг гормону гіпоталамуса, порушенням секреції фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та порушенням балансу ФСГ та лютеїнізуючого гормону у бік зниження ФСГ, як наслідок дифузної травми головного мозку [17], активацією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової вісі з підвищенням рівня кортизолу і гальмуванням вивільнення гонадотропін-релізінг гормону, ушкодженням клітин гранульози в яєчниках, частковою атрезією зростаючих фолікулів з порушенням в подальшому зворотнього зв'язку і затримкою овуляції. Таким чином,

посттравматичні зміни в головному мозку шуриць могли порушити баланс гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової вісі, що призводило до затримки формування доміантного фолікула та, як наслідок, подовження тривалості естрального циклу.

#### Підсумок

Експериментальна вибухо-індукована травма головного мозку у статевозрілих шуриць призводила до подовження тривалості естрального циклу за рахунок подовження стадії проеструсу в незалежності від того в якій стадії естрального циклу знаходилася шуриця на момент травматичного впливу. Клітинний склад вагінальних мазків у шуриць експериментальної групи показав зменшення кількості великих ядерних клітин та без'ядерних зроговілих епітеліальних клітин. Виявлені зміни можливо розглядати як ранній маркер репродуктивної дисфункції після впливу ударної хвилі.

#### Перспективи подальших розробок

Отримані результати під час проведеного дослідження дозволяють в подальшому продовжити вивчення гормонального статусу та морфологічних змін яєчників після впливу експериментальної вибухо-індукованої травми головного мозку.

#### 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 виконані в рамках науково-дослідної теми «Дослідження морфогенезу органів і тканин у експериментальних тварин і людини під впливом зовнішніх і внутрішніх факторів в онтогенезі» (номер державної реєстрації 0124U005025).

## Літературні джерела References

1. Ye Z, Li Z, Zhong S, Xing Q, Li K, Sheng W, Shi X, Bao Y. The recent two decades of traumatic brain injury: a bibliometric analysis and systematic review. *Int J Surg*. 2024;110(6):3745-59. doi: 10.1097/JS9.0000000000001367.
2. Mortimer DS. Military Traumatic Brain Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2024;35(3):559-71. doi: 10.1016/j.pmr.2024.02.008.
3. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, Peeters W, Feigin V, Theadom A, Holkovic L, Synnot A. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J Neurotrauma*. 2021;38(10):1411-40. doi: 10.1089/neu.2015.4126.
4. Haarbauer-Krupa J, Pugh MJ, Prager EM, Harmon N, Wolfe J, Yaffe K. Epidemiology of Chronic Effects of Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2021;38(23):3235-47. doi: 10.1089/neu.2021.0062.
5. Haynes N, Goodwin T. Literature Review of Sex Differences in mTBI. *Mil Med*. 2023;188(5-6):e978-e984. doi: 10.1093/milmed/usab472.
6. Snook ML, Henry LC, Sanfilippo JS, Zeleznik AJ, Kontos AP. Association of Concussion With Abnormal Menstrual Patterns in Adolescent and Young Women. *JAMA Pediatr*. 2017;171(9):879-86. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1140.
7. Adams RS, Akobirshoev I, Brenner LA, Katon JG, Mitra M. Pregnancy, Fetal, and Neonatal Outcomes Among Women With Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2023;38(3):E167-E176. doi: 10.1097/HTR.0000000000000807.
8. Wunderle K, Hoeger KM, Wasserman E, Bazarian JJ. Menstrual phase as predictor of outcome after mild traumatic brain injury in women. *J Head Trauma Rehabil*. 2014;29(5):E1-8. doi: 10.1097/HTR.0000000000000006.
9. Roby PR, Grimberg A, Master CL, Arbogast KB. Menstrual Cycle Patterns After Concussion in Adolescent Patients. *J Pediatr*. 2023;262:113349. doi: 10.1016/j.jpeds.2023.02.002.
10. Anto-Ocrah M, Cafferky V, Lewis V. Pregnancy After Concussion: A Clarion Call for Attention? *J Head Trauma Rehabil*. 2022;37(4):E268-E279. doi: 10.1097/HTR.0000000000000723.
11. Goldman JM, Murr AS, Cooper RL. The rodent estrous cycle: characterization of vaginal cytology and its utility in toxicological studies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2007;80(2):84-97. doi: 10.1002/bdrb.20106.
12. Kozlova YV, Abdul-Ogli LV, Kosharnyi AV, Kytova IV, Korzachenko MA, inventors; Kozlova YV, assignee. Device for studying the effect of an explosion shock wave on the organism. Ukrainian patent UA 146858. 2021 Mar 24.
13. Cora MC, Kooistra L, Travlos G. Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse: Review and Criteria for the Staging of the Estrous Cycle Using Stained Vaginal Smears. *Toxicologic Pathology*. 2015;43(6):776-93. doi: 10.1177/0192623315570339.
14. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986;123:52. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.
15. Закон України. Про захист тварин від зhorstokogo povodzhennia [Law of Ukraine. On the protection of animals from cruelty]. Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy (VVR). 2006;27:230. Available from: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>
16. Hubscher CH, Brooks DL, Johnson JR. A quantitative method for assessing stages of the rat estrous cycle. *Biotech Histochem*. 2005;80(2):79-87. doi: 10.1080/10520290500138422.
17. Kozlov S, Kozlova Y, Bondarenko N, Bondarenko O. Histopathological and ultrastructural changes in the rats brain after air shock wave impact. *Med. perspekt. [Internet]*. 2024;29(1):16-22. Available from: <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/300497>.

**Дворецкий Д.Д., Козлов С.В. Оцінка естрального циклу у щурів після експериментальної вибухоіндукованої травми головного мозку.**

**РЕФЕРАТ.** Проведений аналіз наукових джерел, в яких вивчалися зв'язки між отриманою травмою головного мозку у жінок, зокрема легкого ступеню, та потенційними наслідками для репродуктивної функції, показав, що на цей час існують певні прогалини щодо потенційних механізмів розвитку порушення менструального циклу, несприятливих наслідків вагітності у жінок після струсу головного мозку, який виник, як і в результаті контактної травми, так і в результаті впливу вибухової ударної хвилі. Враховуючи це нами була визначена **мета** нашого дослідження – оцінити тривалість та структуру естрального циклу у білих самиць щурів після впливу повітряної ударної хвилі. **Методи.** Для вирішення мети дослідження було залучено 40 білих статевозрілих самиць щурів. Для дослідження тривалості та структури естрального циклу у самиць кожного дня між 9 та 11 ранку упродовж 14 діб отримували вагінальні мазки. Всі щуриці, які були одібрані для участі в експерименті, були розділені на 4 групи: інтактна (n-10), контрольна (n-10), експериментальна група (n-10), на яку був спрямований вплив ударної хвилі в фазі еструса, експериментальна група (n-10), на яку був спрямований вплив ударної хвилі в фазі діеструса. Повітряна ударна хвиля

відтворювалася в пристрої для дослідження дії на організм ударної хвилі вибуху. Для отримання вагінальних мазків нами була застосована техніка вагінального лаважу. Статистично-математичний аналіз кількісних показників естрального циклу проводили за допомогою комп'ютерної програми статистичної обробки даних STATISTICA 6.1. **Результати.** Якісний цитологічний аналіз вагінальних мазків у експериментальної групи щуриць показав, що їх клітинний склад був представлений або поодинокими, або помірною кількістю нейтрофілів, великою кількістю малих ядерних клітин, відсутністю великих ядерних клітин, без'ядерних зроговілих клітин, та помірною або значною відносною щільністю клітин. За даними цитологічного аналізу вагінальних мазків у щуриць, які зазнали впливу повітряної ударної хвилі, в посттравматичному періоді були виявлені зміни як у тривалості естрального циклу, так і в тривалості окремих стадій естрального циклу. **Підсумок.** Експериментальна вибухо-індукована травма головного мозку у статевозрілих щуриць призводила до подовження тривалості естрального цикла за рахунок подовження стадії проеструсу в незалежності від того в якій стадії естрального цикла знаходилася щуриця на момент травматичного впливу. Клітинний склад вагінальних мазків у щуриць експериментальної групи показав зменшення кількості великих ядерних клітин та без'ядерних зроговілих епітеліальних клітин. Виявлені зміни можливо розглядати як ранній маркер репродуктивної дисфункції після впливу ударної хвилі.

**Ключові слова:** вибухо-індукована травма головного мозку, естральний цикл, вагінальна цитологія, білі щури, експеримент.

О.Л. Іванків  
М.С. Регеда  
І.Л. Дячок

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

Надійшла: 02.10.2025

Прийнята: 26.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.42-46>

УДК: 616-056.3:616.24]-06:616.24-002]-07:616.155.321-07]-092.9

## ЗНАЧЕННЯ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ІМУНОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ ПАТОГЕНЕЗУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ПНЕВМОНІЇ

Ivankiv O.L.  , Regeda M.S. , Diachok I.L.  Significance of immune system parameter changes for the pathogenesis of experimental allergic alveolitis and pneumonia.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

**ABSTRACT. Relevance.** The problem of bronchopulmonary diseases remains relevant today. According to experts, the state of the immune system is considered one of the leading influences on the development and manifestations of pulmonary pathology. **The aim** of the study is to identify and compare the characteristics of changes in certain immune system indicators and to determine their role in the pathogenesis of experimental allergic alveolitis and experimental allergic alveolitis, combined with experimental allergic alveolitis. **Methods.** The guinea pigs were divided into three groups: the first group – intact animals – control (10); the second group (experimental) – animals with experimental allergic alveolitis (EAA): on the 7th, 14th, and 21st days of the experiment (27); the third group (experimental) – guinea pigs with combined pathology of EAA and experimental pneumonia (EP), also on the 7th, 14th, and 21st days of the experiment (30). EP and EAA were induced using the method of Reheda M.S. (2024). The animals were decapitated under chloroform anesthesia at the above-mentioned time points of the experiment. **Results.** Our results suggest that under the conditions of development of experimental allergic alveolitis, combined with experimental pneumonia, there are quite significant changes in the immune system. This was manifested by a decrease in serum T-lymphocyte levels of guinea pigs both in the development of experimental allergic alveolitis and experimental allergic alveolitis, combined with experimental pneumonia. At the same time, these two investigated pathologies are accompanied by the activation of the humoral level of immunity, which was manifested by an increase in the concentration of B-lymphocytes and the interest of serum of guinea pigs in all terms of the studied pathology. It is also established that the experimental allergic alveolitis is associated with experimental pneumonia and more significant disorders of cellular and humoral immunity. **Conclusion.** Experimental allergic alveolitis, especially when combined with pneumonia, leads to a gradual suppression of cell-mediated immunity (decrease in T-lymphocytes) and activation of humoral immunity (increase in B-lymphocytes and circulating immune complexes (CIC)), with the combination of alveolitis and pneumonia causing more pronounced immune disorders, particularly in the early stages of the pathology.

**Key words:** experimental pneumonia, experimental allergic alveolitis, T-lymphocytes, B-lymphocytes, circulating immune complexes, immune system.

Ivankiv OL, Regeda MS, Diachok IL. [Significance of immune system parameter changes for the pathogenesis of experimental allergic alveolitis and pneumonia]. Morphologia. 2025;19(4):42-6. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.42-46>

 Ivankiv O.L. 0000-0002-4719-3263;  Regeda M.S. 0000-0003-2810-914X;

 Diachok I.L. 0000-0002-1465-9688

 OksanaLvivna@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

Сьогодні в Україні висока поширеність захворювань бронхолегеневої системи робить цю проблему особливо актуальною. [1-5]. На думку фахівців, одним із провідних впливів на розвиток та прояви легеневої патології вважається стан імунної системи. Оскільки, саме під час розладів імунної системи, розвиваються значні зміни орга-

нів і систем, резистентності організму, що призводить до затяжного перебігу хвороби, зниження ефективності лікування і навіть, смерті [5-8].

Для захисту легень, бронхів від патогенних чинників (вірусів, мікобактерій, грибків ін.) та позаклітинних організмів, які важко піддаються фагоцитозу, дуже важливою є специфічна імунна відповідь [9]. Інфекції, що уникають природних за-

хисних механізмів, виробляють антигени, що про- вокує розвиток антигенспецифічної проліферації та диференціації В-лімфоцитів [10].

Як відомо, з літературних джерел, стан адап- таційних можливостей імунітету організму зале- жить від поєднання неспецифічних та специфіч- них клітинних та гуморальних складових, що вкладається в поняття функціонування імунної системи, як фактору гомеостазу [11, 12]. Отже, розлади в цій складній системі, спричинені дисба- лансом цитокинів [13], зниженням роботи фагоци- тів, послабленою активністю імунних комплексів організму людини. З цієї точки зору, вивчення ме- ханізмів зрушень у різних ланках імунної сис- теми, дозволяє проаналізувати перебіг патологіч- ного процесу, адекватність та ефективність ліку- вання та спрогнозувати можливі наслідки хво- роби [11, 12].

Крім того, важливо підкреслити, що на гру- нті пневмонії можуть виникати інші захворю- вання, зокрема, такі як альвеоліт, пневмоніт, пле- врит, бронхіальна астма та інші. На сьогодні мо- жемо говорити про можливі етіологічні чинники цих хвороб, проте залишаються не до кінця вивче- ними значення та роль змін показників імунної системи для патогенезу алергійного альвеоліту, поєданого з пневмонією.

**Мета** дослідження: з'ясувати особливості змін та роль деяких показників імунної системи: Т- і В — лімфоцитів та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) сироватки крові для патогенезу розвитку експериментального алергійного альве- оліту, асоційованого з експериментальною пнев- монією.

#### Матеріали та методи

Експериментальні дослідження здійснювали на 67 морських свинках (самцях) масою тіла 0,18 - 0,22 кг. Усі процедури, що стосувалися питань утримання, догляду, маркування тварин та всі інші маніпуляції проводилися із дотриманням по- ложень «Європейської конвенції про захист хре- бетних тварин, які використовуються для експе- риментальних та інших наукових цілей» (Страс- бург, 1985), «Загальних етичних принципів експе- риментів на тваринах», ухвалених Першим Наці- ональним конгресом з біоетики (Київ, 2001), За- кону України No 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 [14, 15], протоколом №4 засі- дання комісії з питань етики наукових дослі- джень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького від 17.03.2025 р.

Морські свинки є класичним об'єктом для моделювання алергійних та запальних процесів. Мурчаків розподіляли на три групи: перша група — інтактні тварини — контроль (10); друга група (дослідна) — тваринки з експериментальним але- ргійним альвеолітом (ЕАА): на 7, 14, 21 доби ек- перименту (27); третя група (дослідна) — морські свинки з поєднаною патологією ЕАА та експери- ментальною пневмонією (ЕП) також на на 7, 14, 21 доби експерименту (30).

ЕП та ЕАА відтворювали за методом Регеди М.С. [16]. Декапітацію тварин проводили за допо- могою хлороформного наркозу у зазначені вище терміни експерименту. Вміст Т- і В-лімфоцитів у крові визначали за методом Чернушенко Е.Ф., Ко- госова Л.С. [17], рівень ЦІК – за методом V. Haskova, J.Kaslik [18, 19].

Статистичну обробку результатів проводили за критерієм Стьюдента, з використанням програ- много забезпечення Microsoft Excel 8.0. Розбіжно- сті вважали достовірними при  $p < 0,05$ . Для прове- дення статистичних розрахунків, створення гра- фіків і таблиць використовували програмне забез- печення RStudio v1.2.5042, а також електронні таблиці Excel з пакету MS Office 2010 з викорис- танням ліцензійної програми STATISTICA (вер- сія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA). Послідовність статистичних процедур викону- вали згідно з рекомендаціями [20].

#### Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що в дина- міці розвитку ЕАА (7, 14, 21 доби) спостерігалось достовірне зниження показників клітинної ланки імунної системи, починаючи із 14 доби експери- менту (Табл. 1), що становило зниження рівня Т- лімфоцитів крові на 23,9% ( $p < 0,05$ ) порівняно з дослідною групою морських свинок та відповідно на 21 добу — на 29,0% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1  
Рівень ЦІК сироватки крові морських свинок за умов розвитку експериментального алергійного альвео- літу (ЕАА) на 7, 14, 21 доби експерименту

	Контроль	7 доба	14 доба	21 доба
Т-лімфоцити, %	47,1 ± 3,5	47,5,1 ± 3,5*	35,8 ± 2,9*	33,4 ± 2,7*
В-лімфоцити, %	15,9 ± 1,5	19,1 ± 1,6*	20,7 ± 2,1*	22,3 ± 2,2*
ЦІК, одиниці оптичної густини	38,3 ± 1,8	46,3 ± 2,9*	49,5 ± 1,9*	54,7 ± 2,8*

Примітка: \* -  $P < 0,05$  відносно контрольної групи.

На 7 добу не було встановлено достовірних змін. Це може свідчити про ймовірне пригнічення клітинної ланки імунітету за умов розвитку ЕАА.

Крім того, нами проводилося порівняння отриманих даних не тільки з групою інтактних тварин, але й між різними підгрупами другої дослідної групи у межах тривалості досліджуваної патології. До прикладу, рівень Т-лімфоцитів у крові знижувався у всі досліджувані доби: на 24,63% ( $p < 0,05$ ) на 14 добу, та на 29,68% ( $p < 0,05$ ) на 21 добу, порівняно із мурчаками на 7 - у добу моделювання ЕАА. Також встановлено, що на 21-

шу добу спостерігається тенденція до зниження цього показника, що незначно відрізняється від другої підгрупи дослідної групи.

При вивченні рівня Т-лімфоцитів при поєднаній патології ЕАА та ЕП було встановлено наступну закономірність. Відбувалося поступове зниження рівня Т-лімфоцитів сироватки крові в динаміці розвитку експерименту, тобто достовірне зниження вказаного показника на 27.6% ( $p < 0,05$ ) спостерігали вже на 7 добу, на 14 добу — на 31,6% ( $p < 0,05$ ) та 21 — на 35,7% ( $p < 0,05$ ) проти контролю (Табл. 2).

Таблиця 2

Показники концентрації Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, ЦІК сироватки крові морських свинок за умов формування експериментального алергійного альвеоліту та пневмонії на 7, 14, 21 доби експерименту

	Контроль	7 доба	14 доба	21 доба
Т-лімфоцити, %	47,1 ± 3,5	34,1 ± 2,8*	32,2 ± 2,7*	30,3 ± 2,6*
В-лімфоцити, %	15,9 ± 1,5	23,7 ± 2,3*	25,6 ± 2,4*	28,8 ± 3,2*
ЦІК, одиниці оптичної густини	38,3 ± 1,8	54,9 ± 2,9*	58,7 ± 2,4*	69,2 ± 3,8*

Примітка: \* -  $P < 0,05$  відносно контрольної групи.

Результати досліджень показали, що рівень іншого показника, який характеризує стан гуморального імунітету, В-лімфоцитів крові тварин під час розвитку ЕАА змінювався наступним чином. Табл.1 Їх рівень поступово підвищувався на 20,1% ( $p < 0,05$ ), починаючи із 7-ї доби розвитку альвеоліту та залишався стабільно високим у наступні досліджувані доби, що склало зростання цього показника на 30,1% ( $p < 0,05$ ) і 40, 2% ( $p < 0,05$ ) відповідно на 14 та 21 доби експерименту порівняно із контрольною групою. Важливо, що дослідження рівня В-лімфоцитів за коморбідної патології ЕАА та ЕП показали зростання їх у крові морських свинок відповідно на 49,05%, 61,0% та на 81,76% ( $p < 0,05$ ) проти групи здорових тварин, що вказує на виражену активацію В-лімфоцитів за розвитку поєднаної патології ЕАА та ЕП. Див. Табл.2.

На нашу думку, значним доповненням для оцінки гуморальної ланки імунітету та імунного статусу загалом, було вивчення нами рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) сироватки крові при досліджуваній патології. ЦІК у наших дослідженнях змінювалися наступним чином. Нами було зафіксовано достовірне підвищення рівня ЦІК за умов розвитку ЕАА на 7 добу на 20,88% ( $p < 0,05$ ), на 14 добу — на 29,4%, та на 21 добу — на 42.8% ( $p < 0,05$ ) проти інтактних тварин. Табл.1. Тоді як при поєднаній досліджуваній патології спостерігали достовірне підвищення рівня ЦІК на 7 добу на 43,34% ( $p < 0,05$ ), на 14 добу — на 53,26%, та на 21 добу — на 80,67% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою тварин. Див. Табл.2.

## Висновки

1. Визначення вмісту Т- і В-лімфоцитів, ЦІК має важливе значення для патогенезу розвитку експериментального алергійного альвеоліту, асоційованого з експериментальною пневмонією.

2. Експериментальний алергійний альвеоліт, як і експериментальне поєднання алергійного альвеоліту з пневмонією на деяких стадіях свого розвитку (7,14,21 доби) супроводжується поступовим зниженням Т-лімфоцитів, що може свідчити про ймовірне пригнічення клітинної ланки імунітету та достовірне зростання В-лімфоцитів та ЦІК сироватки крові морських свинок.

3. Експериментальний алергійний альвеоліт поєднаний з експериментальною пневмонією викликає більш істотні розлади клітинної та гуморальної ланок імунітету, особливо на ранніх етапах його розвитку.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень можуть бути спрямовані на: вивчення ролі окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів (наприклад, Th1, Th2, Treg) та В-лімфоцитів (наприклад, плазматичні клітини, клітини пам'яті) у розвитку імунної відповіді та аналіз цитокінового профілю сироватки крові для визначення специфічних цитокінів, що сприяють розвитку імунної регуляції.

## 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 «Роль метаболічних та імунних

### Літературні джерела References

1. Regeda MS, Regeda-Furdychko MM, Regeda SM. [Inflammation: mechanisms of damage and protection]. Lviv; 2021. 177 p. Ukrainian.
2. Regeda MS, Regeda-Furdychko MM, Furdychko LO. [Pneumonia]. Lviv; 2021. 228 p. Ukrainian.
3. Regeda MS, Shkliarskyi NV. [Significance of prooxidant-antioxidant process disturbances in the pathogenesis of experimental pneumonia and adrenaline-induced myocardial damage]. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2024;2(100):58-64. Ukrainian. doi: 10.25040/ecpb2024.01.005.
4. Eshwara VK, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res*. 2020;151(4):287–302. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1678\_19.
5. Bereznyakov VI. [The state of cellular and humoral immunity in community-acquired pneumonia. Ukraine]. *Nation's Health*. 2022;1:107-10. Ukrainian. doi: 10.24144/2077-6594.1.1.2022.254649.
6. Smiyan OI, Gorbas VA. [Community-acquired pneumonia in school-aged children: impact on the immune system]. Sumy: Sumy State University; 2024. 111 p. Ukrainian. Available from: <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/97611>.
7. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):487–501. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.008.
8. Regeda MS, Kolishetska MA, Yurevych VR. [Influence of "Thiotriazoline" on the immune system shifts in the blood of guinea pigs under conditions of experimental bronchial asthma formation]. *Medical and Clinical Chemistry*. 2015;17(2):52-5. Ukrainian. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medkh\\_2015\\_17\\_2\\_13](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medkh_2015_17_2_13).
9. Chugay OO. [Influence of corvitin on humoral immunity indices under the development of experimental pneumonia]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;2:255-7. Ukrainian. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8471.
10. Drannik HL. [Clinical immunology and allergology]. Kyiv: Poligrafplyus LLC; 2010. 552 p. Ukrainian.
11. Kononova OV. [Indicators of cellular im-
12. Romanova YuH, Barnich II. [Modern view on methods of prevention and treatment of chronic generalized periodontitis]. *Experimental and Clinical Dentistry*. 2018;1(2):9-13. Ukrainian. Available from: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/9823>.
13. Regeda-Furdychko MM. Evaluation of the influence of thiotriazoline on the cytokine status disturbances in the blood serum under the condition of experimental contact dermatitis and experimental pneumonia. *Journal of Education, Health, and Sport*. 2020;10(1):25-30. doi: 10.12775/JEHS.2020.10.01.003.
14. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986;123:52. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.
15. 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.
16. Regeda MS [Experimental models of allergic alveolitis and pneumonia], *Methodological guidelines*. Lviv; 2024. 10 p. Ukrainian.
17. Chernushenko EF, Kogosova LS. [Immunology and immunopathology of lung diseases]. Kyiv: Zdorov'ya; 1981. 208 p. Ukrainian. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8471.
18. Haskova V, Kaslik J, Matejkava M. [A new method for determining circulating immune complexes in human sera]. *Cas. Lek. Ces*. 1977;116(14):436-7. Czech.
19. Matsumoto Y, Aryal RP, Heimburg-Molinaro J, et al. Identification and characterization of circulating immune complexes in IgA nephropathy. *Sci Adv*. 2022;8(43):eabm8783. doi: 10.1126/sciadv.abm8783.
20. Hruzieva TS, Lekhan VM, Ohniev VA, Halienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. [Biostatistics]. Vinnytsia: New Book; 2020. 384 p. Ukrainian.

**Іванків О.Л., Регеда М.С., Дячок І.Л. Значення змін показників імунної системи для патогенезу експериментального алергійного альвеоліту та пневмонії.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Проблема захворювань бронхолегеневого апарату залишається актуальною для сьогодення. На думку фахівців, одним із провідних впливів на розвиток та прояви легеневої па-

тології вважається стан імунної системи. **Мета** дослідження – вияснити та порівняти особливості змін деяких показників імунної системи та з'ясувати їх роль для патогенезу експериментального алергійного альвеоліту та експериментального алергійного альвеоліту, поєднаного з експериментальною пневмонією. **Методи.** Експериментальні дослідження здійснювали на 67 морських свинках (самцях) масою тіла 0,18 - 0,22 кг. Мурчаків розподіляли на три групи: перша група — інтактні тварини — контроль (10); друга група (дослідна) — тваринки з експериментальним алергійним альвеолітом (ЕАА): на 7-у, 14-ту, 21 -у доби експерименту (27); третя група (дослідна) — морські свинки з поєднаною патологією ЕАА та експериментальною пневмонією (ЕП) також на на 7-у, 14-ту, 21-у доби експерименту (30). ЕП та ЕАА відтворювали за авторською методикою Регеди М.С. (2024). Декапітацію тварин проводили за допомогою хлороформного наркозу у зазначені вище терміни експерименту. **Результати.** Отримані нами результати дозволяють стверджувати, що за умов розвитку експериментального алергійного альвеоліту, поєднаного з експериментальною пневмонією відбуваються доволі значні зміни зі сторони імунної системи. Це проявлялося зниженням рівня Т-лімфоцитів сироватки крові морських свинок як за умов розвитку експериментального алергійного альвеоліту так і експериментального алергійного альвеоліту, поєднаного з експериментальною пневмонією. Одночасно ці дві досліджувані патології супроводжуються активацією гуморальної ланки імунітету, що проявлялося підвищенням концентрації В-лімфоцитів та ЦК сироватки крові морських свинок у всі терміни досліджуваної патології. Також встановлено, що експериментальний алергійний альвеоліт асоційований з експериментальною пневмонією викликає більш істотні розлади клітинної та гуморальної ланок імунітету. **Висновок.** Експериментальний алергійний альвеоліт, особливо в поєднанні з пневмонією, призводить до поступового пригнічення клітинної ланки імунітету (зниження Т-лімфоцитів) та активації гуморальної ланки (зростання В-лімфоцитів та ЦК), причому поєднання альвеоліту з пневмонією викликає більш виражені імунні розлади, особливо на ранніх етапах розвитку патології.

**Ключові слова:** експериментальна пневмонія, експериментальний алергійний альвеоліт, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, циркулюючі імунні комплекси, імунна система.

І.М. Ковальчук  
М.Я. Савицька

ДНП «Львівський національ-  
ний медичний університет  
імені Данила Галицького»  
Львів, Україна

Надійшла: 27.09.2025

Прийнята: 22.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.47-54>

УДК 612.173.1:612.351.1:546.221.1

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЗАГАЛЬНИХ ЛПІДІВ МІОКАРДА ТА ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ДІЇ ДОНОРА ГІД- РОГЕНСУЛЬФІДУ

Kovalchuk I.M.  ✉, Savytska M.Ya.  ✉ Comparative characteristics of changes in the fatty acid composition of total lipids in the myocardium and liver under the influence of hydrogen sulfide donor. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

**ABSTRACT. Relevance.** Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) is currently recognized as the third gas transmitter, along with nitrogen oxide and carbon monoxide, performing important signaling and regulatory functions in the cardiovascular and hepatobiliary systems. Numerous experimental studies have shown that exogenous H<sub>2</sub>S donors, in particular sodium hydrosulfide (NaHS), have pronounced cardio- and hepatoprotective effects, which are widely used in experimental models to study the molecular mechanisms and therapeutic potential of this system. Their mechanisms of action include reducing the intensity of oxidative stress, normalizing the antioxidant system, modulating mitochondrial function, inhibiting apoptosis, and influencing key signaling pathways of inflammation and fibrogenesis. In the myocardium, the administration of NaHS in models of ischemia-reperfusion and cardiotoxicity contributes to a reduction in the area of necrosis, improvement in contractility, reduction in free radical damage, and restoration of energy metabolism. In the liver, NaHS has been shown to reduce steatosis and fibrosis, inhibit inflammasome activation, attenuate endoplasmic stress, and restore the balance between pro- and anti-apoptotic factors. Its positive effect has been proven in models of non-alcoholic fatty liver disease and ischemia-reperfusion. Domestic studies also confirm that the administration of NaHS changes the functional and metabolic state of the heart and liver and reduces the intensity of oxidative stress. **Objective.** To identify and compare changes in the fatty acid composition (FAC) of total lipids (TL) in the myocardium and liver of experimental animals (rats) under the influence of hydrogen sulfide donor. **Methods.** The materials for the studies were heart muscle and liver. The animals were removed from the experiment under general anesthesia by rapid decapitation. In this series of studies, the fatty acid composition (FAC) of total lipids (TL) in the myocardium and liver was determined in experimental animals. Methyl esters of fatty acids were studied using a Chrom-5 gas-liquid chromatograph (Laboratomi pristroje, Prague) with a flame ionization detector (FID). The results of the chromatographic analysis were recorded differentially. **Results.** Administration of hydrogen sulfide at a dose of 7.4 mg/kg leads to modification of the fatty acid composition of total lipids in liver and myocardial tissues, which consists in a decrease in the level of certain saturated fatty acids, an increase in the content of omega-3 PUFAs, and an increase in the omega-3/omega-6 ratio. This is a positive prognostic sign of changes in the fatty acid composition and characterizes the optimization of metabolic processes. **Conclusion.** Our results indicate that the introduction of hydrogen sulfide (NaHS) donor contributed to positive changes in the fatty acid composition of total lipids in the myocardium and liver. Under conditions of NaHS administration, the degree of reduction in saturated fatty acid content and changes in certain types of saturated fatty acids in the liver was more pronounced compared to the myocardium. The observed increase in the proportion of omega-3 polyunsaturated fatty acids along with a decrease in omega-6 levels indicates a shift towards a more favorable lipid profile.

**Key words:** hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S), hydrogen sulfide donor (NaHS), fatty acid composition, saturated and unsaturated fatty acids, omega-3, omega-6 fatty acids, total lipids, liver, myocardium.

Kovalchuk IM, Savytska MYa. [Comparative characteristics of changes in the fatty acid composition of total lipids in the myocardium and liver under the influence of hydrogen sulfide donor]. *Morphologia*. 2025;19(4):47-54. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.47-54>

 Kovalchuk I.M. 0000-0002-9278-9891

 Savytska M.Ya. 0000-0001-9404-4589

✉ [tarakanchikova@gmail.com](mailto:tarakanchikova@gmail.com); [merymed11@gmail.com](mailto:merymed11@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

## Вступ

Гідроген сульфід ( $H_2S$ ) упродовж останніх двох десятиліть розглядається як важливий ендогенний газотрансмітер, що бере участь у регуляції серцево-судинної, нервової та травної систем. Він синтезується ферментативними шляхами. [1,2]. Серед екзогенних донорів  $H_2S$  найширше застосовується натрію гідросульфід ( $NaHS$ ), який швидко вивільняє  $H_2S$  у біологічних системах. Його ефекти досліджуються у контексті кардіопротекції та гепатопротекції [3]. В експериментальних моделях ішемії-реперфузії серця введення  $NaHS$  зменшує розмір інфарктної зони, знижує апоптоз кардіоміоцитів, оптимізує функцію мітохондрій і сприяє відновленню скоротливої здатності [4,5]. Також відзначається антиоксидантний ефект  $NaHS$  через підвищення активності супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази, що зменшує інтенсивність оксидативного стресу [6].

У печінці донори  $H_2S$  проявляють протекторну дію при ішемічному ураженні та неалкогольній жировій хворобі. Зокрема,  $NaHS$  здатен інгібувати активацію інфламасоми  $NLRP3$ , знижувати рівень ендоплазматичного стресу та запальних цитокінів, а також гальмувати розвиток фіброзу [7,8]. Показано, що екзогенний  $H_2S$  модулює сигнальні шляхи  $SPHK1/S1P$  та  $AMPK$ , що сприяє нормалізації метаболічного стану гепатоцитів [9].

У сучасних оглядах підкреслюється, що захисна дія  $NaHS$  має дозо- та часовозалежний характер: низькі та помірні концентрації переважно чинять протекторний ефект, тоді як надлишкові дози можуть бути токсичними [2,10]. Водночас активно досліджуються нові, повільновиділяючі та мітохондріально-таргетовані донори  $H_2S$ , які можуть мати вищий терапевтичний потенціал [11].

Таким чином, сучасні дані свідчать, що  $NaHS$  є перспективним інструментом для моделювання та корекції порушень у серці та печінці. Проте для клінічного використання необхідні подальші доклінічні та клінічні дослідження, спрямовані на оптимізацію дозування, вивчення фармакокінетики та створення селективних систем доставки  $H_2S$ .

**Метою** дослідження було з'ясування впливу гідроген сульфиду на зміни жирнокислотного складу (ЖКС) загальних ліпідів (ЗЛ) міокарду та печінки експериментальних тварин (щурів) та порівняння змін ЖКС ЗЛ у цих органах за дії донора гідрогенсульфіду.

## Матеріали та методи

У дослідженні були задіяні статевозрілі щурі, які утримувались в умовах віварію ЛНМУ імені Данила Галицького та виводилися з експерименту шляхом декапітації під анестезією. Дослідження проводили після отримання позитивного висновку комісії з питань біоетики (протокол № 1 від 20.01.2015 р.), згідно Міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних

тварин, що використовують для експериментів і в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) та з дотриманням загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах, що використовують для експериментів на тваринах, ухвалених Інтернаціональним 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 [12,13]. Для визначення необхідних параметрів у досліджах була використана кількість тварин, яка б забезпечувала статистично достовірні результати.

Матеріалом для досліджень були серцевий м'яз та печінка. Тварин виводили з експерименту під загальною анестезією шляхом швидкої декапітації. У цій серії досліджень в експериментальних тварин визначали показники жирнокислотного складу (ЖКС) загальних ліпідів (ЗЛ) у міокарді, печінці.

У першій дослідній групі визначали показники ЖКС ЗЛ через 30 хв після введення донора сірководню  $NaHS$  у дозі 7,4 мг/кг внутрішньочервно.

У другій дослідній групі ці показники визначали через 1 добу після введення  $NaHS$ . Контрольній групі вводився 0,9 % розчин  $NaCl$  з розрахунку 0,1 мл/100 г маси тіла щура.

Метиллові ефіри жирних кислот досліджували з використанням газорідинного хроматографа «Chrom-5» («Laboratorní přístroje», Praha) із полум'яно-іонізаційним детектором (FID). Запис результатів хроматографічного аналізу – диференціальний [14,15].

Методом розрахунку «вуглецевих чисел» здійснювали ідентифікацію піків на хроматограмі із використанням хімічно чистих, стандартних, гексанових розчинів метилових ефірів жирних кислот.

Вміст окремих жирних кислот за результатами газохроматографічного аналізу розраховували за формулою, яка включає в себе поправкові коефіцієнти для кожної досліджуваної жирної кислоти. Поправкові коефіцієнти визначали як відношення площ піків (зокрема висот піків) пальмітинової (внутрішня норма та внутрішній стандарт) і досліджуваних жирних кислот при концентрації 1:1. Режим роботи газорідинного хроматографічного апарату – ізотермічний [16]. Статистичний аналіз отриманих результатів досліджень проведено методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента та із застосуванням персонального комп'ютера (програма Microsoft Excel 2011, версія 14.4.0 (140226)). Різницю між середніми арифметичними значеннями вважали статистично вірогідною при  $p < 0,05$ . Для дослідження взаємозв'язку поміж аналізованими

ознаками було проведено розрахунок парних коефіцієнтів кореляції за методом Пірсона [17].

#### Результати та їх обговорення

Встановлено, що на 30-й хвилині з часу введення донора сірководню рівень насичених жирних кислот у складі загальних ліпідів знижується щодо контролю як у печінці, так і в міокарді (табл. 1, 2).

У печінці найбільшою мірою щодо контролю зменшується рівень таких кислот: каприлової кислоти (C8:0) на 33% ( $p<0,05$ ), капринової (C10:0)

– на 25% ( $p<0,05$ ), лауринової (C12:0) – на 20% ( $p<0,05$ ), міристинової (C14:0) – на 14% ( $p<0,05$ ), пентадеканової (C15:0) – на 17% ( $p<0,05$ ), арахінової (C20:0) – на 25% ( $p<0,05$ ).

У серцевому м'язі відмічено вірогідне зниження вмісту капринової (C10:0) і лауринової кислот (C12:0) на 10 % ( $p<0,05$ ), міристинової (C14:0) – на 13 % ( $p<0,05$ ) стосовно контролю (табл. 2).

Таблиця 1

Модифікація жирнокислотного складу загальних ліпідів (насичені ЖК) печінки щурів за умов введення донора сірководню (%),  $M\pm m$ ,  $n=6$

Жирні кислоти, код	Контроль	NaHS 30 хв	NaHS 24 год
Каприлова 8:0	0,113±0,008	0,075±0,006*	0,0870±0,007*
Капринова 10:0	0,200±0,016	0,150±0,013*	0,172±0,011*
Лауринова 12:0	0,300±0,014	0,240±0,016*	0,252±0,017*
Міристинова 14:0	0,488±0,026	0,420±0,021*	0,439±0,022*
Пентадеканова 15:0	0,288±0,023	0,238±0,021*	0,270±0,022
Пальмітинова 16:0	5,600±0,380	5,190±0,354	5,432±0,375
Стеаринова 8:0	8,601±0,422	8,090±0,418	8,170±0,425
Арахінова 20:0	0,200±0,012	0,150±0,012*	0,172±0,130*
Сума насичених	15,790±1,230	14,553±1,260	14,994±1,32

Примітка: \* - достовірність змін ( $p<0,05$ ) щодо контролю.

Таблиця 2

Модифікація жирнокислотного складу загальних ліпідів (ненасичені ЖК) міокарда щурів за умов застосування донора сірководню (%),  $M\pm m$ ,  $n=6$

Жирні кислоти, код	Контроль	NaHS 30 хв	NaHS 24 год
Каприлова 8:0	0,078±0,004	0,073±0,005	0,074±0,006
Капринова 10:0	0,190±0,008	0,171±0,007*	0,173±0,008
Лауринова 12:0	0,300±0,013	0,270±0,014*	0,270±0,014*
Міристинова 14:0	0,460±0,021	0,402±0,020*	0,409±0,021*
Пентадеканова 15:0	0,290±0,024	0,276±0,023	0,276±0,021
Пальмітинова 16:0	9,140±0,721	8,96±0,759	9,049±0,789
Стеаринова 18:0	11,98±0,921	11,74±0,943	11,980±0,951
Арахінова 20:0	0,310±0,014	0,282±0,013*	0,279±0,014
Сума насичених	22,760±1,810	22,174±1,612	22,51±1,782

Примітка: \* - достовірність змін ( $p<0,05$ ) щодо контролю.

У досліджуваних біологічних матеріалах зафіксовано тенденцію до зменшення вмісту пальмітинової (C16:0) і стеаринової (C18:0) кислот, питома вага яких найбільша серед насичених жирних кислот у складі загальних ліпідів.

Було також встановлено, що вплив NaHS у ранні терміни після його введення (через 30 хв) призводить до зміни композиції складу поліненасичених жирних кислот загальних ліпідів різних типів щодо контролю. Через 24 год з часу введення NaHS рівень зазначених насичених жирних кислот був достовірно нижчим щодо контролю.

Водночас у печінці вміст каприлової кислоти (C8:0) на 16% ( $p<0,05$ ), капринової (C10:0) – на 14% ( $p<0,05$ ), пентадеканової (C15:0) – на 13% ( $p<0,05$ ), арахінової (C20:0) – на 15% ( $p<0,05$ ) перевищував їх величини порівняно з попереднім терміном.

У досліджуваних об'єктах зафіксовано зростання вмісту омега-3 жирних кислот, зокрема ейкозапентаєнової (C20:5) на 12 % ( $p<0,05$ ) і 13% ( $p<0,05$ ), а також докозатриєнової (C22:3) на 15 % ( $p<0,05$ ) і 11% ( $p<0,05$ ) у печінці та міокарді від-

повідно (табл. 3, 4). Крім того, у печінці встановлено достовірне підвищення вмісту ліноленової (C18:3) ( $p < 0,05$ ), а також тенденцію до зростання

інших омега-3 жирних кислот як у печінці, так і в міокарді.

Таблиця 3

Модифікація жирнокислотного складу загальних ліпідів (ненасичені ЖК) печінки щурів за умов введення донора сірководню (% ,  $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Жирні кислоти, код	Контроль	NaHS 30 хв	NaHS 24 год
Пальмітоолеїнова 16:1	1,010±0,080	1,007±0,07	1,010±0,090
Олеїнова 18:1	31,300±2,705	31,800±2,902	31,394±3,001
Ейкозаєнова 20:1	0,163±0,006	0,180±0,008*	0,178±0,008
Лінолева 18:2	16,350±1,200	16,088±1,290	16,023±1,170
Ейкозациєнова 20:2	0,306±0,010	0,250±0,013*	0,266±0,014*
Докозациєнова 22:2	1,200±0,060	1,080±0,050*	1,164±0,063
Ліноленова 18:3	6,701±0,315	7,360±0,334*	7,170±0,380
Ейкозатриєнова 20:3	2,405±0,140	2,340±0,160	2,284±0,190
Докозатриєнова 22:3	1,412±0,035	1,617±0,041*	1,567±0,039*
Арахідонова 20:4	6,090±0,490	5,800±0,510	5,846±0,530
Докозатетраєнова 22:4	2,850±0,017	2,680±0,019	2,708±0,0190
Ейкозапентаєнова 20:5	1,750±0,095	1,964±0,110*	1,925±0,101*
Докозапентаєнова 22:5	5,480±0,425	5,870±0,470	5,918±0,515
Докозагексаєнова 22:6	6,805±0,315	7,173±0,480	7,145±0,475
Сума ненасичених	83,822±6,103	85,144±6,545	84,598±6,439
Сума мононенасичених	32,473±2,100	32,987±2,700	32,582±2,600
Сума поліненасичених	51,349±4,360	52,157±4,400	52,016±4,320
Індекс насиченості	0,190±0,008	0,170±0,007*	0,180±0,080
$\omega$ -3	20,736±1,700	22,367±2,030	22,158±2,010
$\omega$ -6	28,001±2,100	27,093±2,190	27,127±2,200
$\omega$ -3/ $\omega$ -6	0,740±0,030	0,830±0,040*	0,820±0,040*

Примітка: \* - достовірність змін ( $p < 0,05$ ) щодо контролю.

Натомість відмічено тенденцію до зниження рівня омега-6 жирних кислот загальних ліпідів, серед яких достовірно зменшився вміст ейкозациєнової (C20:2) на 17 % ( $p < 0,05$ ) у печінці та на 11% у міокарді ( $p < 0,05$ ). При цьому співвідношення поліненасичених жирних кислот омега-3/омега-6 зросло щодо контролю в обох органах на 12% ( $p < 0,05$ ). Через 24 год співвідношення омега-3/омега-6 залишається достовірно вищим щодо контролю у печінці та спостерігається тенденція до його збільшення у міокарді.

Отже, під впливом  $H_2S$  ступінь зменшення вмісту насичених жирних кислот і змін окремих видів насичених жирних кислот ЗЛ у печінці був більш виражений порівняно з міокардом. Про це свідчить зниження стосовно контролю індексу насиченості на 11% ( $p < 0,05$ ) у печінці, тоді як у серці цей показник практично не змінився (табл.4).

Виявлений характер змін жирнокислотного складу загальних ліпідів міокарда та печінки мали подібну спрямованість, яка була також встановлена у змінах жирнокислотного складу фосfolіпідів цих досліджуваних біосередовищ, що виявлялися у зменшенні вмісту насичених жирних кислот та зростанні вмісту ненасичених жирних кислот.

Отже, отримані результати свідчать про аналогічну спрямованість змін жирнокислотного складу загальних ліпідів міокарда та печінки. Вплив донора сірководню призводив до зниження рівня насичених жирних кислот загальних ліпідів, зростання рівня ненасичених жирних кислот. Співвідношення омега-3/омега-6 ПНЖК у досліджуваних тканинах залишалось вищим щодо контролю через добу після введення NaHS.

Відомо, що омега-3 жирні кислоти виконують низку протекторних функцій: вони є попередниками протизапальних медіаторів (резолвінів, протекторинів), беруть участь у зменшенні продукції прозапальних цитокінів і простагландинів, а також позитивно впливають на структуру клітинних мембран. Збільшення їхньої частки в ліпідному пулі міокарда може знижувати ризик аритмогенності, підвищувати стабільність електрофізіологічних процесів і покращувати енергетичний метаболізм кардіоміоцитів. У свою чергу, зменшення вмісту омега-6 жирних кислот обмежує надлишковий синтез прозапальних ейкозаноїдів, що сприяє зниженню інтенсивності хронічного запалення та профілактиці ремоделювання серцевого м'язу [18-20].

Модифікація жирнокислотного складу загальних ліпідів (ненасичені ЖК) міокарда щурів за умов введення донора сірководню (%),  $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Жирні кислоти, код	Контроль	NaHS 30 хв	NaHS 24 год
Пальмітоолеїнова 16:1	0,980±0,07	0,983±0,079	0,980±0,075
Олеїнова 18:1	43,200±2,920	43,250±3,115	43,200±3,050
Ейкозаєнова 20:1	0,180±0,011	0,184±0,012	0,182±0,012
Лінолева 18:2	7,990±0,518	7,390±0,520	7,750±0,580
Ейкозадієнова 20:2	0,290±0,013	0,258±0,014*	0,261±0,014*
Докозадієнова 22:2	0,790±0,032	0,714±0,031*	0,730±0,033
Ліноленова 18:3	4,350±0,210	4,611±0,212	4,440±0,280
Ейкозатрієнова 20:3	3,330±0,171	3,200±0,162	3,200±0,164
Докозатрієнова 22:3	0,960±0,042	1,066±0,051*	1,040±0,05
Арахідонова 20:4	4,340±0,230	4,166±0,210	4,210±0,248
Докозатетраєнова 22:4	2,060±0,120	1,936±0,110	1,957±0,125
Ейкозапентаєнова 20:5	1,170±0,042	1,322±0,050*	1,290±0,048*
Докозапентаєнова 22:5	3,290±0,212	3,650±0,237	3,389±0,254
Докозагексаєнова 22:6	4,230±0,280	4,124±0,273	4,234±0,289
Сума ненасичених	77,240±5,850	76,854±5,770	76,853±5,920
Сума мононенасичених	44,400±3,260	44,417±3,280	44,362±3,210
Сума поліненасичених	32,800±2,650	32,437±2,460	32,491±2,420
Індекс насиченості	0,290±0,010	0,290±0,010	0,290±0,010
$\omega$ -3	14,000±1,300	14,773±1,400	14,383±1,380
$\omega$ -6	18,000±1,410	16,950±1,312	17,378±1,380
$\omega$ -3/ $\omega$ -6	0,780±0,030	0,870±0,040*	0,830±0,040

Примітка: \* - достовірність змін ( $p < 0,05$ ) щодо контролю.

У печінці підвищення співвідношення омега-3/омега-6 має важливе значення для підтримання ліпідного гомеостазу. Таким чином, отримані результати можна розцінювати як один із механізмів гепатопротекторного впливу NaHS.

По-перше, омега-3 жирні кислоти є попередниками протизапальних ейкозаноїдів і резолвінів, тоді як омега-6, особливо арахідонова кислота, — субстрат для синтезу прозапальних простагландинів і лейкотрієнів. Збільшення частки  $\omega$ -3 на тлі зменшення  $\omega$ -6 знижує активність хронічного запалення, що є важливим для профілактики фіброзу печінки та ремоделювання міокарда [21-23].

По-друге, омега-3 жирні кислоти стабілізують мембрани кардіоміоцитів, покращують функцію іонних каналів, зменшують схильність до аритмій і позитивно впливають на варіабельність серцевого ритму. Вони також сприяють оптимізації мітохондріального дихання та підвищують стійкість серця до ішемічного ушкодження [24-26].

По-третє, у печінці підвищення  $\omega$ -3 сприяє зменшенню стеатозу, нормалізації ліпідного обміну та чутливості до інсуліну. Таким чином, виявлені зміни можна трактувати як прояв гепатопротекторної дії NaHS на рівні ліпідного метаболізму [27-30].

У сукупності, зсув співвідношення  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 у бік підвищення  $\omega$ -3 за умов дії NaHS може розг-

лядатися як один із ключових механізмів його кардіо- та гепатопротекторного потенціалу, що повністю вже відомі антиоксидантні й антиапопто-тичні ефекти.

#### Підсумок

Введення донора сірководню супроводжувалося зменшенням рівня насичених жирних кислот загальних ліпідів, яке найбільш виражене було у печінці та менш виражене у міокарді. У міокарді, печінці відмічено зростання вмісту омега-3 ПНЖК та тенденцію до зниження загального рівня омега-6 ПНЖК. Відповідно, у всіх середовищах встановлено достовірне збільшення співвідношення омега-3/омега-6. Через 24 год після введення донора  $H_2S$  співвідношення омега-3/омега-6 ПНЖК залишається достовірно вищим щодо контролю у всіх досліджуваних біосередовищах.

У наших дослідженнях встановлено, що введення донора гідроген сульфідів NaHS призводить до позитивної модифікації жирнокислотного складу загальних ліпідів міокарда та печінки, зокрема — до підвищення вмісту омега-3 поліненасичених жирних кислот (ейкозапентаєнової, докозагексаєнової) та зменшення рівня омега-6 (арахідонової та її похідних). Такий зсув у бік підвищення  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 співвідношення має важливе біологічне та клінічне значення.

Отже, отримані нами результати свідчать, що введення донора NaHS сприяло позитивним змінам у жирнокислотному складі загальних ліпідів

міокарда та печінки. За умов введення NaHS ступінь зменшення вмісту насичених жирних кислот і змін окремих видів насичених жирних кислот ЗЛ у печінці був більш виражений порівняно з міокардом. Виявлене підвищення частки омега-3 ПНЖК поряд зі зниженням рівня омега-6 свідчить про зрушення у бік більш сприятливого ліпідного профілю.

#### Перспективи подальших досліджень

Отримані нами результати свідчать, що введення донора гідроген сульфід (NaHS) сприяло позитивним змінам у жирнокислотному складі загальних ліпідів міокарда та печінки. Виявлене підвищення частки омега-3 поліненасичених жирних кислот поряд зі зниженням рівня омега-6 свідчить про зрушення у бік більш сприятливого ліпідного профілю. З урахуванням сучасних уявлень, виявлений нами ефект донора H<sub>2</sub>S на жирнокислотний склад може мати подвійне значення: з одного боку — як маркер нормалізації метаболіч-

них процесів у серці та печінці, з іншого — як потенційний терапевтичний напрям у профілактиці метаболічних і кардіоваскулярних ускладнень. Таким чином, наші дані узгоджуються з літературними відомостями про кардіо- та гепатопротекторний потенціал донорів H<sub>2</sub>S і доповнюють їх новими доказами щодо ролі змін у ліпідному профілі. Такі дані можуть бути перспективним напрямком досліджень впливу донора гідрогенсульфід у зміни жирнокислотного стану.

#### Інформація про конфлікт інтересів

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

#### Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Вивчення механізмів регуляції інтегративних систем організму в умовах норми, функціональних розладів та з'ясування шляхів їх корекції» (номер державної реєстрації 0121U100164).

### Літературні джерела References

1. Li Z, Xia H, Sharp TE 3rd, et al. Hydrogen Sulfide Modulates Endothelial-Mesenchymal Transition in Heart Failure. *Circ Res.* 2023;132(2):154-66. doi: 10.1161/circresaha.122.321326.
2. Munteanu C. Hydrogen Sulfide and Oxygen Homeostasis in Atherosclerosis: A Systematic Review from Molecular Biology to Therapeutic Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(9):8376 doi: 10.3390/ijms24098376.
3. Zhang R, Shi W, Wu X, Yu Q, Xiao Y. Application of hydrogen sulfide donor conjugates in different diseases. *Nitric Oxide.* 2025;154:128-39. doi: 10.1016/j.niox.2024.11.008.
4. Zhang W, Zhang Y, Xia Y, Feng G, Wang Y, Wei C, Tang A, Song K, Qiu R, Wu Y, Jin S. Choline Induced Cardiac Dysfunction by Inhibiting the Production of Endogenous Hydrogen Sulfide in Spontaneously Hypertensive Rats. *Physiol Res.* 2023;72:719-30. doi: 10.33549/physiolres.935075.
5. Karwi QG, Whiteman M, Wood ME, Torregrossa R, Baxter GF. Pharmacological and therapeutic potential of hydrogen sulfide donors in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Pharmacol Ther.* 2016;165:100-19.
6. Heusch G, et al. Hydrogen sulfide, myocardial function and cardioprotection: a review of current preclinical data. *Redox Biol.* 2023;67:102894. doi:10.1016/j.redox.2023.
7. Wallace JL, Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(5):329-45. doi: 10.1038/nrd4433.
8. Pu Y, Zhang L, Li X, et al. The therapeutic potential of hydrogen sulfide and its donors in vascular diseases. *Vasc Pharmacol.* 2025;123:105-15. doi:10.1016/j.vph.2024.09.001.
9. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Bian JS. Role of hydrogen sulfide and polysulfides in liver diseases: mechanisms and therapeutic implications. *Redox Biol.* 2021;41:101918.
10. Xu S, Zhang Y, Li H, et al. Hydrogen sulfide: Recent development of its dual donors and hybrid drugs. *Med Chem Rev.* 2023;45(3):210-22. doi:10.1016/j.medchemrev.2023.
11. Szabo C, Papapetropoulos A. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CII: Pharmacological modulation of H<sub>2</sub>S levels: H<sub>2</sub>S donors and H<sub>2</sub>S biosynthesis inhibitors. *Pharmacol Rev.* 2017;69(4):497-564.
12. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasburg: Council of Europe. 1986;123:52. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.
13. 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.
14. Skovgaard N, Goulliaev A, Aalling M, Simonsen U. The role of endogenous H<sub>2</sub>S in cardiovascular physiology. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(9):1385-93. doi: 10.2174/138920111798280956
15. Tang G, Zhang L, Yang G, Wu L, Wang R. Hydrogen sulfide-induced inhibition of L-type Ca<sup>2+</sup> channels and insulin secretion in mouse pancreatic beta cells. *Diabetologia.* 2013;56(3):533-41. doi: 10.1007/s00125-012-2806-8.

16. Rivis YF, Shelevach AV, Fedak VV, Gopanenko OO, Saranchuk II. [Quantitative chromatographic methods for determining individual lipids and fatty acids in biological material]. Lviv: Spolom; 2017. 160 p. Ukrainian.
17. Rodgers JL, Nicewander WA. Thirteen ways to look at the correlation coefficient. *Am statist.* 1988;42(1):59-66.
18. Marcus MD, Link MS. Omega-3 Fatty Acids and Arrhythmias. *Circulation.* 2024;150(6):488-503. doi: 10.1161/circulationaha.123.065769.
19. Myhre PL, Berge T, Kalstad AA, et al. Omega-3 fatty acid supplements and risk of atrial fibrillation and 'micro-atrial fibrillation': A secondary analysis from the OMEMI trial. *Clin Nutr.* 2023; 42(9):1657-60. doi: 10.1016/j.clnu.2023.07.002.
20. Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM. Effect of Long-Term Marine  $\omega$ -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2021;144(25):1981-90. doi: 10.1161/circulationaha.121.055654.
21. Lee CH, Fu Y, Yang SJ, Chi CC. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(9):2769. doi: 10.3390/nu12092769.
22. Puri P, Wiest MM, Cheung O, et al. The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2009;50(6):1827-38. doi: 10.1002/hep.23229.
23. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1851(4):469-84. doi: 10.1016/j.bbali.2014.08.010.
24. Szeiffova Bacova B, Vicenczova C, Andelova K, et al. Antiarrhythmic Effects of Melatonin and Omega-3 Are Linked with Protection of Myocardial Cx43 Topology and Suppression of Fibrosis in Catecholamine Stressed Normotensive and Hypertensive Rats. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(6):546. doi: 10.3390/antiox9060546.
25. Hemmati R, Bahrami Zanjanbar D, Shishesaz MI, Soleimani A, Yari T. The impact of Omega-3 supplementation on arrhythmia reduction in acute coronary syndrome patients: a randomized clinical trial. *J Complement Integr Med.* 2025;22(1):173-80. doi: 10.1515/jcim-2024-0427.
26. Baumgartner P, Reiner MF, Wiencierz A, et al. Omega-3 Fatty Acids and Heart Rhythm, Rate, and Variability in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(11):e027646. doi: 10.1161/jaha.122.027646.
27. Le Jan D, Siliman Misha M, Destrumelle S, et al. Omega-3 Fatty Acid and Vitamin D Supplementations Partially Reversed Metabolic Disorders and Restored Gut Microbiota in Obese Wistar Rats. *Biology (Basel).* 2024;13(12):1070. doi: 10.3390/biology13121070.
28. Son W, Brown K, Persinger A, et al. Effect of Omega-3 Rich High-Fat Diet on Markers of Tissue Lipid Metabolism in Glucocorticoid-Treated Mice. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11492. doi: 10.3390/ijms241411492.
29. Ahmadi AR, Shirani F, Abiri B, Siavash M, Haghghi S, Akbari M. Impact of omega-3 fatty acids supplementation on the gene expression of peroxisome proliferator activated receptors- $\gamma$ ,  $\alpha$  and fibroblast growth factor-21 serum levels: a systematic review and dose-response meta-analysis of clinical trials. *Front Nutr.* 2023;10:1202688. doi: 10.3389/fnut.2023.1202688.
30. Joerg R, Itariu BK, Amor M, et al. The effect of long-chain n-3 PUFA on liver transcriptome in human obesity. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2025;204:102663. doi: 10.1016/j.plefa.2024.102663.

**Ковальчук І.М., Савицька М.Я. Порівняльна характеристика змін жирнокислотного складу загальних ліпідів міокарда та печінки за умов дії донора гідрогенсульфіду.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S) на сьогодні визнаний третім газотрансмітером поряд з оксидом азоту та монооксидом вуглецю, що виконує важливі сигнальні та регуляторні функції у серцево-судинній і гепатобіліарній системах. У численних експериментальних роботах доведено, що екзогенні донори H<sub>2</sub>S, зокрема натрію гідросульфід (NaHS), чинять виражені кардіо- та гепатопротекторні ефекти, зазначені ефекти останнього широко використовуються в експериментальних моделях для вивчення молекулярних механізмів і терапевтичного потенціалу цієї системи. Механізми їхньої дії включають зниження інтенсивності оксидативного стресу, нормалізацію антиоксидантної системи, модуляцію функції мітохондрій, інгібування апоптозу, а також вплив на ключові сигнальні шляхи запалення та фіброгенезу. У міокарді введення NaHS у моделях ішемії-реперфузії та кардіотоксичності сприяє зменшенню зони некрозу, покращенню скоротливої здатності, зниженню рівня вільнорадикальних пошкоджень і відновленню енергетичного метаболізму. У печінці NaHS виявляє здатність зменшувати стеатоз і фіброз, інгібувати активацію інфламасоми, послаблювати прояви ендоплазматичного стресу та відновлювати баланс між про- і антиапоптозичними факторами. Доведено його позитивний вплив у моделях неалкогольної жирової хвороби печінки та ішемії-реперфузії. Вітчизняні дослідження також підтверджують, що введення NaHS змінює функціонально-метаболічний стан серця і печінки, знижує інтенсивність окисного стресу.

**Мета.** Виявити та порівняти зміни жирнокислотного складу загальних ліпідів міокарда та печінки експериментальних тварин (щурів) за умов впливу донора гідроген сульфїду. **Методи.** Матеріалом для досліджень були серцевий м'яз та печінка. Тварин виводили з експерименту під загальною анестезією шляхом швидкої декапітації. У цій серії досліджень в експериментальних тварин визначали показники жирнокислотного складу загальних ліпідів у міокарді, печінці. Метиллові ефіри жирних кислот досліджували з використанням газорідного хроматографа «Chrom-5» («Laboratorní přístroje», Praha) із полум'яно-іонізаційним детектором (FID). Запис результатів хроматографічного аналізу – диференціальний. **Результати.** Введення донора гідроген сульфїду дозою 7,4 мг/кг призводить до модифікації жирнокислотного складу загальних ліпідів тканин печінки та міокарда, що полягає у зниженні рівня окремих насичених жирних кислот, зростанні вмісту омега-3 ПНЖК, збільшенні співвідношення омега-3/омега-6. Це є позитивною прогностичною ознакою змін композиції жирнокислотного складу і характеризує оптимізацію обмінних процесів. **Підсумок.** Отримані нами результати свідчать, що введення донора гідроген сульфїду (NaHS) сприяло позитивним змінам у жирнокислотному складі загальних ліпідів міокарда та печінки. За умов введення NaHS ступінь зменшення вмісту насичених жирних кислот і змін окремих видів насичених жирних кислот загальних ліпідів у печінці був більш виражений порівняно з міокардом. Виявлене підвищення частки омега-3 поліненасичених жирних кислот поряд зі зниженням рівня омега-6 свідчить про зрушення у бік більш сприятливого ліпідного профілю.

**Ключові слова:** гідроген сульфїд, донор гідроген сульфїду, жирнокислотний склад, насичені та ненасичені жирні кислоти, омега-3, омега-6 жирні кислоти, загальні ліпіди, печінка, міокард.

С.П. Луговський<sup>1</sup>  
Т.Ю. Квітницька-Рижова<sup>1</sup>  
С.А. Михальський<sup>1</sup>  
П.П. Клименко<sup>1</sup>  
С.П. Малишева<sup>1</sup>  
Г.В. Косякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут геронтології імені  
Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»  
<sup>2</sup> Інститут біохімії імені О.В. Палла-  
діна НАН України  
Київ, Україна

Надійшла: 25.09.2025

Прийнята: 23.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.55-63>

УДК: 616.36:(616.379-008.64+615.9 + 616-006)-092

## МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОЦІНКА ГІСТОЛОГІЧНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНОМ

Luhovskyi S.P.  ✉, Kvitnitskaya-Ryzhova T.Y. , Mykhalskiy S.A. , Klymenko P.P. , Malysheva S.P.   
, Kosiakova G.V.  Morphological characteristics and assessment of histological changes in the rats' liver under modeling type 2 diabetes and its correction by N-stearoylethanolamine.

DF Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; Palladin Institute of Biochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** The problem of diabetes mellitus, in particular type 2 diabetes mellitus (T2DM), is becoming global worldwide, which determines the relevance of prevention, diagnosis and treatment of one of its most common complications - metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). The ability of the liver to reverse changes in DM2T determines the need to search, develop and implement in clinical practice new means of pharmacological correction of MASLD. **Objective.** Morphological characterization and development of an objective approach for comparative assessment and unification of histological changes in the liver of rats in modeling T2DM and its correction with N-stearoylethanolamine (NSE). **Methods.** A model of T2DM was reproduced in Sprague-Dawley rats (n=41) maintained on a high-fat diet (HFD) for a long time (6 months). Based on the results of liver histological examination, the effects of therapeutic action of NSE (per os, at a dose of 50 mg/kg, for 2 weeks after confirmation of the development of T2DM; scheme 1) and its preventive action (per os, at a dose of 50 mg/kg, 10 days each month; scheme 2) were studied. **Results.** Morphological studies of the liver of rats in the simulation of T2DM revealed changes characteristic of MASLD, which were determined by such histological patterns as: disruption of the histostructure of the organ; impaired blood circulation in the liver; dystrophic changes in hepatocytes, primarily steatosis; necrosis/apoptosis of hepatocytes and inflammatory changes in the liver; fibrosis, as well as compensatory and adaptive changes in hepatocytes. Based on the results obtained, a standardized unified protocol for histological examination of the liver of rats with T2DM and criteria for assessing the detected changes according to 3 assessment categories using a scoring system from «0» to «3» were developed. **Conclusion.** The implementation of the developed system for assessing histological changes in the liver during the modeling of T2DM and its correction with NSE allowed for a comparative assessment of the effects of NSE in the experiment with different schemes of its application in rats. It was found that the use of NSE according to scheme 2 compared to scheme 1 significantly (p<0.05) reduces the manifestations of such histological changes as violations of the histostructure of the organ and its blood circulation, dystrophic changes in hepatocytes, primarily steatosis, necrosis/apoptosis and inflammatory changes, as well as fibrosis. At the same time, the effect of NSE significantly (p<0.05) increases the manifestations of compensatory-adaptive restructuring of hepatocytes in the form of their hypertrophy.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; experimental model; rats; histological changes in the liver; N-stearoylethanolamine; pharmacological correction.

Luhovskyi SP, Kvitnitskaya-Ryzhova TY, Mykhalskiy SA, Klymenko PP, Malysheva SP, Kosiakova GV. [Morphological characteristics and assessment of histological changes in the rats' liver under modeling type 2 diabetes and its correction by N-stearoylethanolamine]. *Morphologia*. 2025;19(4):55-63. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.6-12>

 Luhovskyi S.P. 0000-0002-3948-7026;  Kvitnitskaya-Ryzhova T.Y. 0000-0002-8746-5024;

 Mykhalskiy S.A. 0000-0002-7232-4608;  Klymenko P.P. 0000-0001-9905-1956;

 Malysheva S.P. 0000-0001-9440-6359;  Kosiakova G.V. 0000-0002-1214-2044

✉ [lugsp61@gmail.com](mailto:lugsp61@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

## Вступ

Проблема цукрового діабету (ЦД), що є одним із найбільш поширених і багатofакторних, вік-залежних захворювань, набуває актуальності в усьому світі. За даними Всесвітньої федерації діабету (IDF) вже сьогодні приблизно 589 мільйонів дорослих віком від 20 до 79 років у всьому світі живуть з діабетом, а за прогнозом до 2050 р. число таких хворих може зрости до 853 мільйонів [1]. Найбільш поширеними факторами ризику ЦД є ожиріння, інсулінова резистентність (ІР), гіперліпідемія та метаболічний синдром (МС), а одним із ускладнень – комплекс патологічних змін печінки, описаний в літературі, як «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП).

Наразі поширеність НАЖХП становить близько 25% усіх хронічних захворювань печінки, що набуває глобального характеру і збільшує економічний тягар хворіб на систему охорони здоров'я в країнах світу [1-4]. Натомість за останні роки відбулось ряд подій, що стосуються НАЖХП. По-перше, запропоновано зміни в номенклатурі НАЖХП, по-друге, оновлено рекомендації щодо скринінгу та діагностики тяжких патологічних станів печінки у хворих на ЦД 2 типу (ЦД2Т), по-третє, прийнято концепцію компенсованої тяжкої хронічної хвороби печінки на основі своєчасної діагностики, профілактики та лікування [5]. Нещодавно (консенсус Дельфі, 2023 р.) було запропоновано замінити термін НАЖХП на «метаболічно асоційована жирова хвороба печінки» (МАЖХП; англ. – *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*; MASLD) і визначити цим терміном патологію, яку можна діагностувати у дорослих із стеатозом за допомогою неінвазивних тестів, біомаркерів у крові або за допомогою біопсії печінки у пацієнтів із надмірною вагою або аліментарним ожирінням, ЦД2Т або, принаймні, наявності двох факторів ризику МС [6]. Це принципово змінює підходи до профілактики, діагностики та лікування МАЖХП, а з урахуванням здатності печінки до зворотних змін на ранніх етапах розвитку ЦД2Т, перспектив набуває і пошук, розробка та впровадження в клінічну практику нових ефективних засобів фармакологічної корекції ЦД2Т та МАЖХП.

Серед значної кількості досліджень, присвячених пошуку ефективних засобів фармакологічної корекції ЦД, привертають увагу мінорні ліпіди, класу N-ацилетаноламінів, які проявляють широкий спектр біологічної дії завдяки їх здатності до взаємодії з канабіноїдними та неканабіноїдними рецепторами [7, 8]. Одним із їх представників є N-стеароїлетаноламін (NSE), біоактивний N-ацилетаноламін, що проявляє ефект мембрано-стабілізуючої, протизапальної, антиоксидантної та антидисліпідемічної дії. Він здатний регулювати ліпідний обмін, покращувати дисбаланс жирних кислот та нормалізувати рівень фосфоліпідів. В експериментах на щурах, на моделі ІР, було

встановлено, що NSE нормалізує вміст тригліцеридів у плазмі крові, знижує вміст глюкози та рівня інсуліну в крові, що проявляється зниженням показника НОМА-ІR [8].

Важливою умовою проведення доклінічних досліджень для оцінки ефектів лікувальної дії нових терапевтичних засобів є проведення морфологічних досліджень. Часто їх результати, особливо коли вони отримані в різних наукових підрозділах, установах і організаціях, потребують порівняння, співставлення та екстраполяції. Це можливо досягти шляхом уніфікації протоколів морфологічного дослідження, а також розробки та впровадження в практику об'єктивних методів і способів оцінки отриманих результатів.

Здатність печінки до зворотних змін на етапі розвитку патологічних станів є вагомою підставою для пошуку, скринінгу та оцінки ефективності нових засобів фармакологічної корекції ЦД, що визначає актуальність розробки уніфікованих способів оцінки морфофункціональних змін печінки при проведенні експериментальних доклінічних досліджень.

## Мета

Морфологічна характеристика та розробка об'єктивного підходу для порівняльної оцінки та уніфікації гістологічних змін печінки щурів при моделюванні ЦД2Т та його корекції NSE.

## Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були щури лінії Sprague-Dawley (n=41), віком 3,5-4 міс., масою 140-200 г. Із них 35 тварин було використано для відтворення моделі ЦД2Т, а інші як контроль. Експерименти проводили з дотриманням чинних положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, Директива 2010/63/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 22 вересня 2010 року про захист тварин, що використовуються для наукових цілей та Закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» [9-11]. Дослідження були схвалені Комісією з біоетики ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Модель ЦД2Т відтворювали, як описано Ejima C, et al [12] і рекомендовано для скринінгу та оцінки ефективності нових лікувальних засобів [13-14]. Для цього тварин впродовж 6 міс. утримували в стандартних умовах віварію на високожировій дієті (ВЖД; вміст жиру в добовому раціоні – 58%, білків – 23%, вуглеводів – 10 %) із вільним доступом до питної води. Контроль за розвитком ЦД2Т проводили за показником вмісту глюкози в крові, який визначали щомісяця впродовж експерименту за допомогою глюкометра Rightest GM-110 (Bionime GmbH, Швейцарія). Наприкінці експерименту розвиток ЦД2Т підтверджували шляхом проведення тесту на толерантність до глюкози, що включав дослідження вмісту

глюкози в крові щурів на 45, 90 і 150 хв. після однократного введення їм у шлунок 1 мл 50% розчину глюкози. Вміст глюкози на 150 хв., що перевищував 5 мкмоль/л, підтверджував розвиток ЦД2Т у щурів.

Зважаючи на те, що розвиток ЦД2Т супроводжується широким спектром метаболічних порушень, розвитком ІР, МАЖХП, а також стеатогепатиту, для вивчення ефектів терапевтичної та профілактичної дії NSE було використано два способи його застосування. Спосіб 1 включав введення щурам у шлунок за допомогою зонду 1 мл водної суспензії NSE в дозі 50 мг/кг щодня, впродовж 2-х тижнів після підтвердження у них ЦД2Т (n=10). Спосіб 2 включав введення таким самим чином і в аналогічній дозі NSE в перші 10 днів кожного місяця впродовж всього експерименту (n=10). Це відображало два підходи до вивчення терапевтичної (схема 1) та профілактичної (схема 2) дії NSE при моделюванні ЦД2Т.

По закінченню експериментів щурів умерщвляли в камері, у середовищі надмірної концентрації в повітрі CO<sub>2</sub>. Для гістологічного дослідження відбирали шматочки печінки, які для фіксації на 72 год. занурювали в 10% розчин забуференого формаліну. Згідно загальноприйнятого протоколу [15] зразки печінки зневоднювали в порціях етанолу, просвітлювали в ксилолі та ущільнювали в парафін (Paraplast®). Гістологічні зрізи, товщиною 5 мкм, виготовляли за допомогою мікротому HM 325 (Microm, Німеччина) і фарбували гематоксилін-еозин та за методом MSB (Picro-Mallory у модифікації Зербіно Д.Д. і Лукасевич Л.Л.). Для вивчення інтенсивності апоптозу використовували метод TUNEL і набір реагентів ApopTag® Plus Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit («Chemicon», США). Гістологічні дослідження проводили за допомогою світлового мікроскопу «Olympus BX51» (Японія), а зміни документували за допомогою фотокамери «Olympus C5050-zoom» із програмним забезпеченням «Olympus DP-Soft 3.2».

Оцінку гістологічних змін печінки проводили на підставі визначених гістологічних патернів: порушення гістоструктури печінки; порушення кровообігу; стеатоз гепатоцитів; апоптоз/некроз і запальні зміни печінки; фіброз печінки та компенсаторно-приспосувальні перебудови гепатоцитів. Виявлені гістологічні зміни оцінювали за системою балів від «0» до «3». Для кількісної оцінки мікроскопічних змін при збільшенні об'єктиву x 20 використовували такі оціночні категорії як: «зміни відсутні»; «зміни присутні»; «зміни охоплюють певну частку, %» гістологічної структури, наприклад, печінкова часточка або ацинус та «кількість патологічних утворень», наприклад, вогнищ запальної інфільтрації в одиниці площі гістологічного зрізу. Результат проведеної оцінки для кожного випадку представляли середнім значенням суми всіх підрахованих балів за кожним гістологічним патерном, а загальний результат – середнім значенням загальної суми балів. Статистичний аналіз проводили методами непараметричної статистики для малих вибірок (метод рангів), а перевірку статистичних гіпотез – за Н-критерієм (Краскела-Уолліса) при  $\alpha=0,05$ .

#### Результати та їх обговорення

Результати гістологічних досліджень печінки показали, що хронічний вплив ВЖД на організм щурів викликав порушення характерної балкової будови органу, яке було обумовлене вираженими порушеннями кровообігу. Вони характеризувалися значним розширенням і повнокров'ям просвітів центральних вен та синусоїдних капілярів, а нерідко і дрібними вогнищами крововиливів. При цьому розширені та повнокровні синусоїдні капіляри нерідко утворювали різні за розміром кавернозоподібні порожнини, заповнені включеннями жиру, скупченнями лімфоцитів і лейкоцитів, а також макрофагів часто із пінистою цитоплазмою (рис. 1 а). В окремих випадках спостерігали виражену жирову емболію центральних вен і синусоїдних капілярів (рис. 1 б).

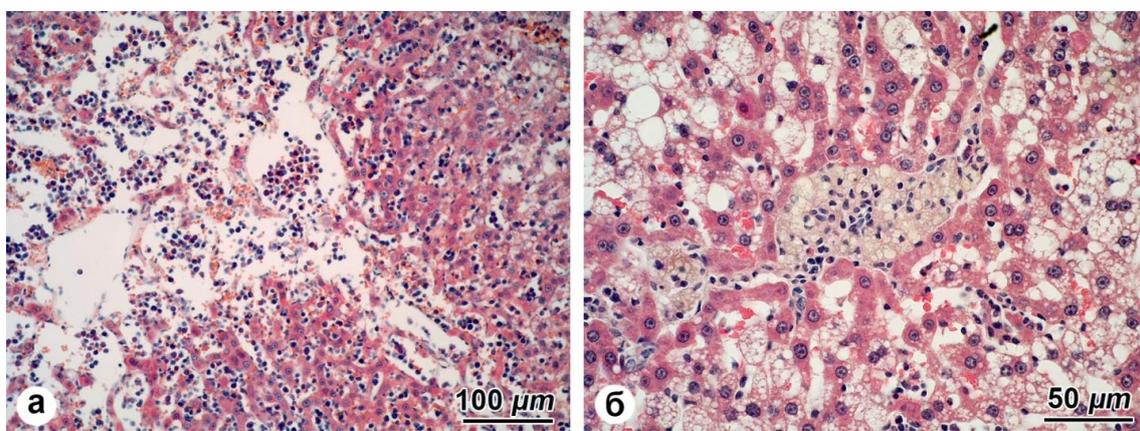


Рис. 1. Печінка щурів при моделюванні ЦД2Т. а) Розширення і повнокров'я просвітів синусоїдних капілярів з формуванням кавернозоподібних порожнин. x 200. б) Жирова емболія центральної вени на тлі стеатозу гепатоцитів перивенулярної зони. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x400.

У стінках кровоносних судин часто відмічали дистрофічно-деструктивні зміни ендотелію та їх апоптоз, на що вказувало значне, порівняно з контролем, збільшення кількості *TUNEL*-позитивних клітин у внутрішньому шарі стінки центральних вен і в стінках синусоїдних капілярів. У відповідь на таке пошкодження під шаром ендотелію часто відмічали дрібні вогнища лімфо-лейкоцитарної інфільтрації, що визначало ендотеліт, венуліт, а в окремих випадках і артеріїт (рис. 2).

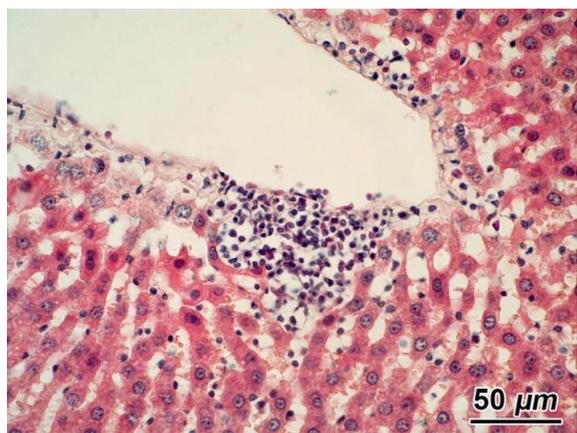


Рис. 2. Печінка щура при моделюванні ЦД2Т. Дистрофічно-деструктивні зміни ендотелію центральної вени. Вогнище запальної лімфолейкоцитарної інфільтрації під шаром ендотелію, венуліт. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 400$ .

В паренхімі органу хронічний вплив ВЖД спричиняв дистрофічні зміни гепатоцитів у вигляді їх інтрацелюлярного набряку, гідропічної, вакуольної, білкової та жирової дистрофії (рис. 3).

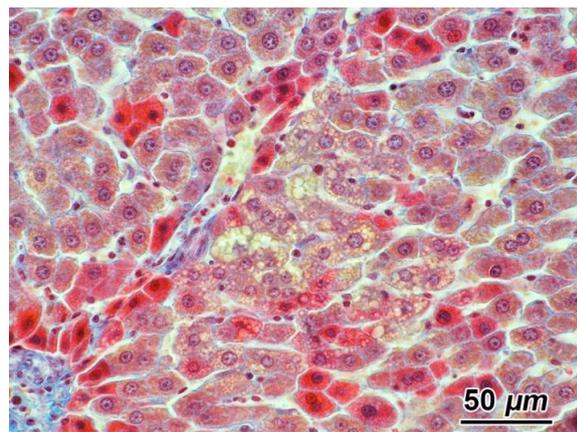


Рис. 3. Печінка щура при моделюванні ЦД2Т. Білкова дистрофія гепатоцитів (із яскраво-червоним забарвленням цитоплазми) на тлі мікроевезикулярного стеатозу гепатоцитів 3-ї зони ацинуса. Забарвлення за методом Зербіно Д.Д. і Луксевич Л.Л.  $\times 400$ .

Дистрофічні зміни гепатоцитів часто супроводжувались їх апоптозом і некрозом. При цьому відмічали високу інтенсивність апоптозу гепатоцитів при моделюванні ЦД2Т, що визначали за значним, у порівнянні з контролем, збільшенням кількості *TUNEL*-позитивних клітин (рис. 4).

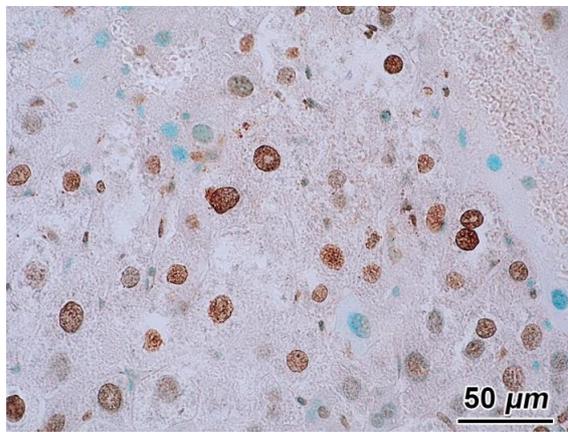


Рис. 4. Печінка щура при моделюванні ЦД2Т. Апоптоз гепатоцитів. *TUNEL*-позитивні клітини в паренхімі печінки. Метод *TUNEL*.  $\times 400$ .

Слід зазначити, що некроз гепатоцитів в печінці щурів при ЦД2Т був представлений різними його типами: моноцелюлярний (некроз одного гепатоцита); фокальний (некроз одного або декількох сусідніх гепатоцитів у різних зонах ацинусу), східчастий (некроз групи перипортальних або перисептальних гепатоцитів); зональний/ацинарний (некроз гепатоцитів однієї зони або всього ацинусу); субмасивний і масивний (некроз більшості або всіх гепатоцитів печінкової часточки), що завжди супроводжувалось утворенням вогнищ запальної лімфоцитарної або лімфомacroфагальної інфільтрації в місцях загибелі гепатоцитів (рис. 5 а).

Слід зазначити, що некроз гепатоцитів при впливі ВЖД часто відмічали на тлі вираженого стеатозу гепатоцитів у перивенулярній зоні печінкових часточок. Як правило, це були макро- або мікроевезикулярна форми стеатозу або його змішана макро-мікроевезикулярна форма. Натомість часто стеатоз поширювався на гепатоцити інших зон печінкового ацинусу, що призводило до ураження всієї печінкової часточки (важкий стеатоз; рис. 5 б).

На тлі дистрофічно-деструктивних і запальних змін печінки в окремих її ділянках нерідко виявляли дрібні вогнища перигепатоцелюлярного і перисинусоїдального фіброзу, а в окремих випадках і перивенулярного фіброзу (рис. 6). Це узгоджується з даними літератури про те, що розвиток ЦД2Т часто супроводжується не тільки стеатозом гепатоцитів і розвитком стеатогепатиту, але й фіброзом печінки (ФП), що є характерним для МАЖХП [10].

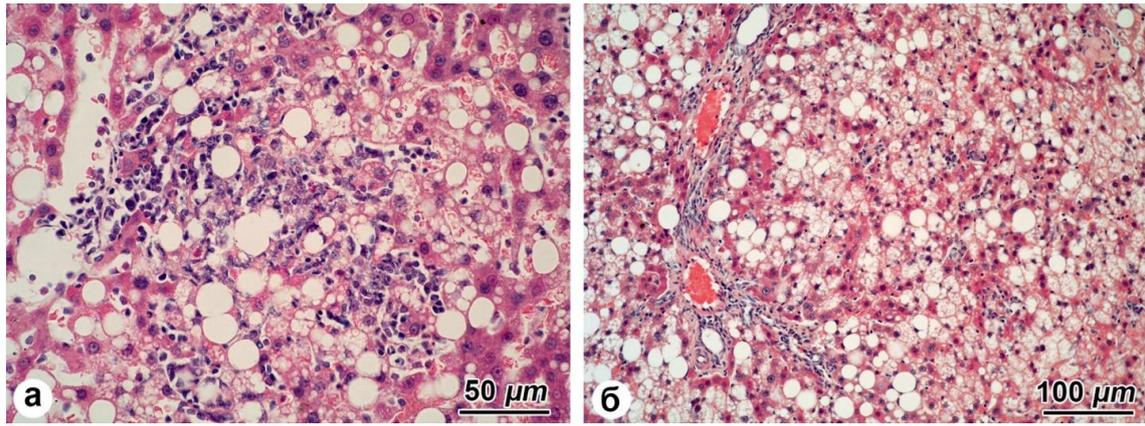


Рис. 5. Печінка щурів при моделюванні ЦД2Т. а) Субмасивний некроз і вогнище запальної лімфоцитарної інфільтрації на тлі макровезикулярного стеатозу гепатоцитів.  $\times 400$ . б) Важкий стеатоз гепатоцитів (змішана макро-мікроевезикулярна форма).  $\times 200$ . Забарвлення гематоксиліном та еозином.

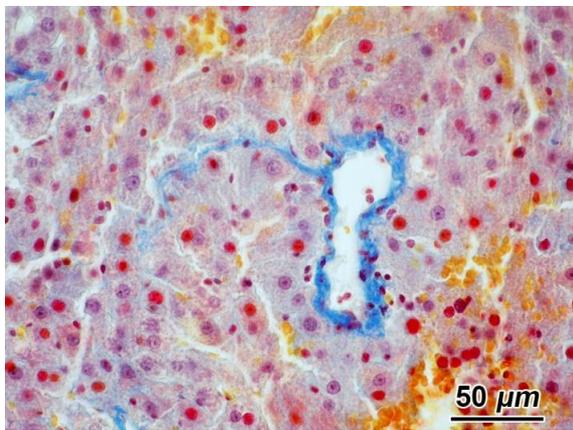


Рис. 6. Печінка щура при моделюванні ЦД2Т. Перисинусоїдальний і перивенулярний фіброз на тлі розширення та повнокров'я синусоїдних капілярів і дрібних вогнищ крововиливу. Забарвлення за методом Зербіно Д.Д. і Луксевич Л.Л.  $\times 400$ .

На тлі дистрофічно-деструктивних змін гепатоцитів при моделюванні ЦД2Т також спостерігали зміни, що визначають в них розвиток компенсаторно-приспосувальних перебудов. Такі зміни визначалися за наявністю гепатоцитів з ознаками гіпертрофії (гіпертрофія цитоплазма і ядра, гіперплазія та гіпертрофії ядерця), а також за збільшенням у паренхімі органу кількості 2-х ядерних гепатоцитів, а інколи і поодиноких фігур мітозу.

На підставі результатів проведених гістологічних досліджень з метою їх об'єктивної оцінки було розроблено уніфікований протокол, а за даними аналізу літератури [16-21] було визначено критерії для оцінки змін печінки за визначеними морфологічними патернами (табл. 1).

Результати оцінки гістологічних змін печінки щурів при моделюванні ЦД2Т виявили у них значні, порівняно з контролем відмінності. Так, у

контрольних щурів показник загальної оцінки гістологічних змін печінки був визначений середнім значенням цього показника в 1 бал, а у щурів із ЦД2Т – 13,3 бали, відповідно ( $p < 0,05$ ; табл. 2). Такі відмінності між різними групами щурів були обумовлені: порушенням гістоструктури печінки (у контролі – 0 балів, при ЦД2Т – 2,3 бали); порушеннями кровообігу в печінці (у контролі – 0 балів, при ЦД2Т – 2 бали), дистрофічними змінами гепатоцитів (без їх стеатозу, у контролі – 0,5 балів, при ЦД2Т – 2 бали) і стеатозом гепатоцитів (у контролі – 0 балів, при ЦД2Т – 2,6 бали); апоптозом і некрозом гепатоцитів (у контролі – 0 балів, при ЦД2Т – 2,8 бали); запальною інфільтрацією печінки (у контролі – 0,5 балів, при ЦД2Т – 2,8 бали); фіброзом печінки (у контролі – 0 балів, при ЦД2Т – 1,6 бали; табл. 2).

Слід зазначити, що на тлі дистрофічно-деструктивних і запальних змін печінки при моделюванні ЦД2Т в паренхімі органу часто спостерігали компенсаторно-приспосувальні перебудови гепатоцитів, загальна оцінка яких була визначена середнім значенням у 0,6 бали (у контролі – 0,3 бали;  $p < 0,05$ ). Це вказувало на високу здатність печінки до відновлення при розвитку ЦД2Т.

Дослідження та оцінка ефектів впливу NSE при ЦД2Т за умови його застосування за схемою 1 (модель терапевтичної дії NSE) і за схемою 2 (модель профілактичної дії NSE) показали, що ефективність застосування NSE за схемою 1 значно перевищує ефективність застосування NSE за схемою 2. Це було визначено за показником загальної оцінки гістологічних змін печінки дистрофічно-деструктивної спрямованості. Його середнє значення при застосуванні NSE за схемою 1 дорівнювало 11,6 бали (при ЦД2Т – 13,3;  $p < 0,05$ ), а при застосуванні NSE за схемою 2 – 5,3 бали, відповідно, що характеризує значимі відмінності між групами при різних способах його застосування ( $p < 0,05$ ; табл. 2).

Таблиця 1

Оцінка гістологічних змін печінки щурів при моделюванні цукрового діабету 2 типу за системою балів

Морфологічні патерни та їх гістологічна характеристика	Бали			
	«0»	«1»	«2»	«3»
Порушення гістоструктури*	-	3-5%	6-33%	66%
Порушення кровообігу:				
- повнокров'я вен і синусоїдних капілярів	-	+	+	+
- розширення та повнокров'я синусоїдних капілярів із кавернозоподібними порожнинами	-	-	+	+
- тромбоз та/або жирова емболія	-	-	-	+
- капілярит, венулїт, артеріїт	-	-	-	+
Стеатоз гепатоцитів:				
- макровезикулярний	<5%	5-33%	33-66%	>66%
- мікрровезикулярний	<5%	5-33%	33-66%	>66%
- змішаний	-	-	1-5%	>5%
Дистрофічні зміни гепатоцитів (білкова, гідропічна, вакуольна та ін.)*	-	3-5%	6-33%	>33%
Некроз/апоптоз:†				
- моноцелюлярний некроз/апоптоз	-	0-1	+	+
- фокальний	-	1-2	>2	+
- східчастий	-	-	1-2	+
- зональний/ацинарний	-	-	1-2	>2
- субмасивний і/або масивний	-	-	-	1-2>
Запальна інфільтрація†	-	1	1-2	>2
Фіброз печінки:				
- перигепатоцелюлярний та/або перисинусоїдальний	-	+	+	+
- перивенулярний	-	-	+	+
- перипортальний, іноді портальний	-	-	-	+
Компенсаторно-приспосувальні перебудови гепатоцитів (гіпертрофія, мітоз, 2-х ядерні гепатоцити)*	<5%	5-33%	33-66%	-

Примітки. Оцінка в балах: «0» – зміни відсутні; «1» – зміни незначні (легкі); «2» – зміни помірні; «3» – зміни виражені (важкі). Оцінка за наявністю змін: «-» – відсутні; «+» – наявні. Оцінка кількості: \* – відносна кількість (%) уражених клітин або ураженої площі гістологічного зрізу; † – абсолютна кількість вогнищ некрозу та запалення в одиниці тестової площі (при збільшенні об'єктиву x20).

Таблиця 2

Оцінка гістологічних змін печінки щурів при моделюванні цукрового діабету 2 типу та його корекції NSE при різних схемах застосування, бали

Гістологічні зміни (морфологічні патерни)	Група			
	Контр.	ЦД2Т	ЦД2Т+ NSE	
			Схема 1	Схема 2
Порушення гістоструктури	0	2,3	1,6*	0,5*†
Порушення кровообігу	0	2,0	1,2*	0,5*†
Стеатоз гепатоцитів	0	2,6	2,4*	1,0*†
Дистрофічні зміни гепатоцитів	0,5	2,0	1,8	1,0*†
Некроз/апоптоз	0	2,8	2,0*	0,8*†
Запальна інфільтрація	0,5	2,8	1,8*	1,2*†
Фіброз печінки	0	1,6	0,8*	0,3*†
Загальна оцінка (середній бал)	1,0	13,3	11,6*	5,3*†
Компенсаторно-приспосувальні перебудови гепатоцитів	0,3	0,6	1,5*	1,3*†

Примітка: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою ЦД2Т; † –  $p < 0,05$  при порівнянні групи «Схема 1» із групою «Схема 2».

Із даних таблиці (табл. 2) видно, що більш висока ефективність застосування NSE за способом 2 визначалася за значимим ( $p < 0,05$ ) у порівнянні зі способом 1 зменшенням в печінці морфологічних проявів порушення гістоструктури печінки та її кровообігу, дистрофічних змін гепатоцитів і, в першу чергу, стеатозу гепатоцитів, а також некро-запальних змін печінки та її фіброзу. При цьому висока інтенсивність компенсаторно-приспосувальних перебудов гепатоцитів не виявляла значимих відмінностей у шурів із різними способами застосування NSE при моделюванні ЦД2Т.

#### **Висновки**

1. Морфологічні дослідження печінки шурів при моделюванні ЦД2Т (модель відтворювали шляхом тривалого, 6 міс., утримання тварин на ВЖД) виявили характерні для МАЖХП зміни, що характеризувалися морфологічними патернами: порушення гістоструктури печінки; порушення кровообігу; стеатоз гепатоцитів; апоптоз/некроз гепатоцитів і запальні зміни печінки; фіброз; а також компенсаторно-приспосувальні перебудови гепатоцитів.

2. З метою уніфікації та стандартизації оцінки виявлених змін, їх порівняння та екстраполяції на людину за результатами проведених досліджень розроблено стандартизований, уніфікований протокол гістологічного дослідження печінки шурів та критерії оцінки її морфологічних змін за категоріями: 1) якісна категорія – зміни відсутні («+») або зміни присутні («-»); 2) кількісна категорія – зміни, що можуть бути підраховані за допомогою морфометрії (наприклад, кількість вогнищ запальної інфільтрації на одиницю площі гістологічного зрізу при збільшенні об'єктиву  $\times 20$ ); 3) напівкількісна категорія, що передбачає оцінку виявлених змін за системою балів, від «0» до «3».

3. Впровадження розробленої системи оцінки гістологічних змін печінки при моделюванні ЦД2Т і його корекції NSE дозволило провести порівняльну оцінку ефектів його дії при різних схемах (режимах) застосування в експерименті. Встановлено, що застосування NSE за схемою 2 (модель профілактичної дії) значимо ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із застосуванням NSE за схемою 1 (модель терапевтичної дії) зменшує прояви таких гістологічних змін, як порушення гістоструктури та кровообігу в печінці, дистрофічні зміни гепатоцитів (особливо стеатоз гепатоцитів), апоптоз/некроз гепатоцитів і запальні зміни, а також фіброз печінки. При цьому в печінці відмічали значиме збільшення гістологічних проявів компенсаторно-приспосувальних перебудов гепатоцитів, що було свідченням здатності печінки до її відновлення при моделюванні ЦД2Т.

#### **Перспективи подальших розробок**

Подальші дослідження мають бути спрямовані на удосконалення системи об'єктивної оцінки гістологічних змін печінки при моделюванні різних видів її патології, а також вивчення в експерименті, в рамках проведення доклінічних досліджень механізмів лікувальної та профілактичної дії NSE на різних стадіях розвитку аліментарного ожиріння, ІР, МС та ЖХПМП.

#### **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 «Розроблення морфологічних критеріїв ефективності профілактичного і терапевтичного впливу малополярних мінорних ліпідів за інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу» (номер державної реєстрації 0123U100750).

### **Літературні джерела References**

1. Federation, International Diabetes. IDF Diabetes Atlas 11th Edition - 2025. [Internet] Global Factsheet. Available from: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>

2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.

3. Golabi P, Paik JM, AlQahtani S, Younossi Y, Tuncer G, Younossi ZM. Burden of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, the Middle East and North Africa: Data from Global Burden of Disease 2009-2019. *J Hepatol*. 2021;75(4):795-809. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.022.

4. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of

nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.

5. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023;32(3):197-213. doi: 10.7570/jomes23052.

6. Lazarus JV, Newsome PN, Francque SM, Kanwal F, Terrault NA, Rinella ME. Reply: A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2024;79(3):E93-E94. doi: 10.1097/HEP.0000000000000696.

7. Berdyshev AG, Kosiakova HV, Onopchenko OV, Panchuk RR, Stoika RS, Hula NM. N-

Stearoylethanolamine suppresses the pro-inflammatory cytokines production by inhibition of NF- $\kappa$ B translocation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015;121(Pt A):91-6. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2015.05.001.

8. Onopchenko OV, Kosiakova GV, Oz M, Klimashevsky VM, Gula NM. N-stearoylethanolamine restores pancreas lipid composition in obesity-induced insulin resistant rats. *Lipids.* 2015;50(1):13-21. doi: 10.1007/s11745-014-3960-1.

9. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasburg: Council of Europe. 1986;123:52. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.

10. 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.

11. Закон України. Про захист тварин від зhorstokogo povodzhennia [Law of Ukraine. On the protection of animals from cruelty]. *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy (VVR).* 2006;27:230. Available from: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.

12. Ejima C, Kuroda H, Ishizaki S. A novel diet-induced murine model of steatohepatitis with fibrosis for screening and evaluation of drug candidates for nonalcoholic steatohepatitis. *Physiol Rep.* 2016;4(21):e13016. doi: 10.14814/phy2.13016.

13. Zhong F, Zhou X, Xu J, Gao L. Rodent Models of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestion.* 2020;101(5):522-35. doi: 10.1159/000501851.

14. Wang H, Shen H, Seo W, Hwang S. Experimental models of fatty liver diseases: Status and appraisal. *Hepatol Commun.* 2023;7(7):e00200. doi: 10.1097/HC9.000000000000200.

15. Bagrij MM, Dibrova VF, editors. *Metodyky morfologichnyx doslidzhen: monografiya.* [Methods of morphological research: monograph] Vinnycya: Nova Knyga; 2016. 328 p. Ukrainian.

16. Brunt EM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pros and Cons of Histologic Systems of Evaluation. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1):97. doi: 10.3390/ijms17010097.

17. Dezsó K, Paku S, Juhász M-M, Kóbori L, Nagy P. Evolutionary view of liver pathology. *Evol Applicat.* 2024;17:e70059. doi: 10.1111/eva.70059.

18. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2007;47(4):598-607. doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.006.

19. Krishna M. Patterns of necrosis in liver disease. *Clinical liver disease (Hoboken).* 2017;10(2):53-6. doi: 10.1002/cld.653.

20. Liang W, Menke AL, Driessen A, Koek GH, Lindeman JH, Stoop R, et al. Establishment of a general NAFLD scoring system for rodent models and comparison to human liver pathology. *PLoS One.* 2014;9(12):e115922. doi: 10.1371/journal.pone.0115922.

21. Yin X, Guo X, Liu Z, Wang J. Advances in the Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2844. doi: 10.3390/ijms24032844.

**Луговський С.П., Квітницька-Рижова Т.Ю., Михальський С.А., Клименко П.П., Малишева С.П., Косякова Г.В. Морфологічна характеристика та оцінка гістологічних змін печінки щурів при моделюванні цукрового діабету 2 типу та його корекції N-стеароїлетаноламіном.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Проблема цукрового діабету, зокрема 2 типу (ЦД2Т), набуває глобального характеру в усьому світі, що визначає актуальність профілактики, діагностики та лікування одного з найбільш поширених його ускладнень – жирової хвороби печінки, пов'язаної з метаболічними порушеннями (ЖХПМП). Здатність печінки до зворотних змін при ЦД2Т визначає необхідність пошуку, розробки та впровадження в клінічну практику нових засобів фармакологічної корекції ЖХПМП. Це неможливо досягти без експериментальних доклінічних досліджень, де методи оцінки морфологічних змін печінки набувають пріоритетного значення. **Мета.** Морфологічна характеристика та розробка об'єктивного підходу для порівняльної оцінки та уніфікації гістологічних змін печінки щурів при моделюванні ЦД2Т та його корекції N-стеароїлетаноламіном (NSE). **Методи.** На щурах Sprague-Dawley (n=41), яких тривалий час (6 міс) утримували на високожировій дієті (ВЖД), відтворювали модель ЦД2Т. Його розвиток контролювали за показником вмісту глюкози в крові, а підтверджували за допомогою тесту на толерантність до глюкози. За результатами гістологічного дослідження печінки вивчали ефекти терапевтичної дії NSE (per os, в дозі 50 мг/кг, впродовж 2-тижнів після підтвердження розвитку ЦД2Т; схема 1), а також його профілактичної дії (per os, в дозі 50 мг/кг, 10 днів кожного місяця; схема 2). **Результати.** Морфологічні дослідження печінки щурів при моделюванні ЦД2Т виявили характерні для ЖХПМП зміни, що визначалися такими гістологічними патернами, як: порушення гістоструктури органу; порушення кровообігу в печінці; дистрофічні зміни гепатоцитів, насамперед стеатоз; некроз/апоптоз гепатоцитів і запальні зміни печінки; фіброз, а також компенсаторно-приспосувальні перебудови гепатоцитів. На підставі отриманих результатів було розроблено стандартизований уніфікований протокол гістологічного дослідження печінки щурів при ЦД2Т та критерії оцінки виявлених змін за 3-ма оціночними категоріями з використанням системи балів, від «0» до «3». **Підсумок.** Впровадження розробленої системи оцінки гістологічних змін печінки при моделюванні ЦД2Т і його корекції NSE дозволило провести порівняльну оцінку ефектів дії NSE в експерименті при

різних схемах його застосування на щурах. Встановлено, що застосування NSE за схемою 2 у порівнянні зі схемою 1 значимо ( $p < 0,05$ ) зменшує прояви таких гістологічних змін, як порушення гістоструктури органу та його кровообігу, дистрофічних змін гепатоцитів, насамперед стеатоз, некрозу/апоптозу та запальних змін печінки, а також фіброзу. Разом із цим вплив NSE значимо ( $p < 0,05$ ) збільшує гістологічні прояви компенсаторно-приспосувальних перебудов гепатоцитів у вигляді їх гіпертрофії та збільшенням кількості 2-х ядерних клітин.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу; експериментальна модель; щури; гістологічні зміни печінки; N-стеароїлетаноламін; фармакологічна корекція.

Satish K. Pathak  
Utkarsh K. Tripathi  
Anuradha Kumari  
Ajeet Singh

Rajiv Gandhi South Campus  
Banaras Hindu University  
Mirzapur, India

Надійшла: 17.10.2025  
Прийнята: 28.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.64-73>

## CAN EYE SHAPE SERVE AS A MARKER FOR SEXUAL DIMORPHISM IN CHICKEN? A GEOMETRIC MOR- PHOMETRIC STUDY OF AN INDIGE- NOUS CHICKEN BREED FROM INDIA

Pathak S.K.  , Tripathi U.K., Kumari A., Singh A. Can eye shape serve as a marker for sexual dimorphism in chicken? A geometric morphometric study of an indigenous chicken breed from India.

Rajiv Gandhi South Campus, Banaras Hindu University, Mirzapur, India.

**ABSTRACT. Background.** Accurate sex determination in poultry is essential for successful breeding programs, efficient flock management, and economic optimization within the poultry industry. Traditional methods—such as vent sexing, feather sexing, and DNA testing—often present significant drawbacks. These techniques can be invasive, stressful for the birds, labor-intensive, or inconsistent in their accuracy, particularly in native or indigenous breeds where clear sexual dimorphism is lacking during early developmental stages. Kadaknath chickens, an indigenous and genetically distinct breed from India, are known for their unique black pigmentation. However, the subtle external differences between males and females at a young age make conventional sexing methods challenging. As a result, there is significant interest in identifying alternative, non-invasive, and accurate morphological markers for early sex differentiation in this breed. **Objectives.** To investigate whether eye shape can serve as a reliable, non-invasive morphological marker for sex determination in Kadaknath chickens using geometric morphometric techniques. **Methods.** High-resolution lateral photographs of the right eye were captured from 16 clinically healthy adult Kadaknath chickens (9 males and 7 females), ensuring consistent imaging conditions. A total of 45 anatomically homologous landmarks were placed on each image to capture the overall shape and curvature of the eye. Geometric morphometric techniques were applied, beginning with Generalized Procrustes Analysis (GPA) to normalize the data by removing variations due to position, orientation, and scale. Principal Component Analysis (PCA) was conducted to identify the major axes of shape variation across individuals. Canonical Variate Analysis (CVA) and Discriminant Function Analysis (DFA) were used to assess the degree of sexual dimorphism and the classification accuracy of individuals based on eye shape. **Results.** PCA revealed that the first two principal components (PC1 and PC2) accounted for 81.35% of the total shape variation. The greatest morphological differences between sexes were observed in the ventrolateral and dorsolateral regions of the eye, suggesting localized shape changes linked to sex. CVA demonstrated statistically significant sexual dimorphism between males and females, with a Mahalanobis distance of 3.7794 and a Procrustes distance of 0.0388 ( $P < 0.0001$ ), indicating clear separation in morphospace. DFA achieved perfect classification (100%) when applied to the original dataset and retained a reasonably high classification accuracy of 68.75% under leave-one-out cross-validation, suggesting a strong sensitive model. **Conclusions.** The study provides compelling evidence that eye shape exhibits distinct and measurable sexual dimorphism in Kadaknath chickens. These results highlight the potential of geometric morphometric analysis of eye morphology as a non-invasive, low-cost, and visually based method for sex identification in this breed. Future research should focus on more extensive datasets and exploring three-dimensional (3D) imaging techniques to enhance shape characterization. Additionally, integrating machine learning algorithms with morphometric data may further improve the automation and accuracy of non-invasive poultry sexing trait in Kadaknath chickens, revealing marked morphological differences between sexes. These findings support the development of alternative, non-invasive sex determination methods for poultry with subtle sexual dimorphism.

**Key words:** sexual dimorphism, Kadaknath, chicken, eye shape, geometric morphometrics.

Pathak SK, Tripathi UK, Kumari A, Singh A. Can eye shape serve as a marker for sexual dimorphism in chicken? A geometric morphometric study of an indigenous chicken breed from India. *Morphologia*. 2025;19(4):64-73.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.64-73>

 Satish K. Pathak 0000-0003-2778-2885

 [satishpathak@bhu.ac.in](mailto:satishpathak@bhu.ac.in)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

## Background

Accurate sex determination in day-old chicks is a critical yet challenging task in the global poultry industry, particularly among indigenous breeds such as Kadaknath, where secondary sexual characteristics are not yet developed. Early and precise chick sexing underpins effective flock management, optimized nutritional planning, and genetic selection strategies, especially in commercial operations where males and females differ significantly in growth rate, meat yield, and market value. In broiler production systems, for instance, male chicks are often preferred due to their superior feed conversion ratio (FCR) and uniform carcass traits, making sex identification at hatch economically vital.

Traditional sexing techniques—including vent sexing, feather sexing, and color-based sexing—although widely practiced, are labor-intensive, invasive, and prone to human error. These methods demand considerable expertise and are often breed-specific, limiting their utility across diverse poultry populations [1]. Moreover, the ethical implications associated with chick handling stress and physical manipulation have prompted the search for non-invasive, rapid, and automatable solutions that are more consistent and animal welfare-friendly.

One promising frontier in this context lies in the exploration of sexual dimorphism, defined as the morphological differences between males and females of a species. While well-documented in adult birds—manifested in plumage coloration, comb development, body size, and vocalization patterns [2], such traits are rarely present or discernible in newly hatched chicks. Recent advances in phenomics and computational biology have directed attention toward less obvious but potentially informative features such as craniofacial morphology, ocular metrics, and facial asymmetry.

The eye, in particular, presents a unique opportunity for early sex identification. As a complex sensory organ with species-specific functional and anatomical variations, the eye may harbor subtle dimorphic features, such as differences in shape, size, pupil alignment, inter-eye distance, and ocular contouring [3, 4]. These characteristics, collectively referred to as eye dimorphism, remain understudied in avian species but are gaining traction in automated biometric identification systems. The morphology of a bird's eye undergoes relatively minimal developmental changes from the neonatal stage to adulthood, especially when compared to the more pronounced changes seen in some other vertebrates [5].

To analyze such fine-scale morphological variation, the field of geometric morphometrics (GMM) offers a robust, landmark-based methodology capable of capturing and statistically analyzing two-dimensional and three-dimensional shape variation. GMM has been successfully employed in various vertebrate studies for species identification, developmental biology, and evolutionary analysis, and its application in

poultry science is rapidly expanding [6-9]. Through Procrustes superimposition, principal component analysis (PCA), and canonical variate analysis (CVA), GMM enables the high-resolution quantification of shape differences [10, 11], making it an ideal tool for detecting early sexual shape dimorphism (SShD) [12, 13].

In parallel, the integration of machine learning (ML) and deep learning (DL) algorithms into precision livestock farming (PLF) systems has revolutionized automated phenotyping [14-18]. Recent studies employing convolutional neural networks (CNNs) and support vector machines (SVMs) have demonstrated encouraging results in sex classification [19], health monitoring, and behavioral analysis using facial and ocular image data. These technological advancements have positioned facial recognition-based sexing systems as a viable alternative to traditional approaches [20], with the potential to reduce chick stress, eliminate the need for skilled sexers, and enhance both accuracy and efficiency in poultry operations.

The present study aims to contribute to this evolving field by investigating whether eye shape, as captured through landmark-based geometric morphometrics, can serve as a reliable morphological marker for sex differentiation in the *Kadaknath* chicken – an indigenous Indian breed noted for its distinctive melanism, disease resistance, and adaptability to local climates [21, 22]. By identifying consistent patterns of eye shape variation between male and female chicken, this research seeks to develop a biologically relevant, non-invasive, and practically implementable method for early sex identification.

This approach aligns with broader efforts in sustainable poultry production, welfare-centric management, and the integration of AI-driven image analytics in agriculture. If successful, this work could pave the way for scalable, breed-independent, and automated chick sexing systems tailored to the needs of indigenous poultry, addressing both economic and ethical challenges inherent in conventional sexing practices.

## Materials and Methods

### Sample Collection

A total of 16 adult Kadaknath chickens (9 males, 7 females), all aged 2 years and in good health and body condition, were selected. The birds were sourced from the Rashtriya Krishi Vikas Yojana (RKVY) Poultry Farm, Faculty of Veterinary and Animal Sciences, Banaras Hindu University, Barkachha, Mirzapur, Uttar Pradesh, India. All animal handling and research procedures adhered to institutional ethical guidelines

### Image Acquisition and Landmark Selection

High-resolution lateral photographs of the right eye of each bird were taken using a digital camera mounted on a tripod, positioned at a fixed distance of 30 cm. Uniform lighting conditions were maintained

throughout the imaging process. A total of 45 anatomically homologous landmarks were identified and consistently selected based on visible (Figure.1), repeatable features of the eye. These landmarks were categorized as follows:

- Medial angle of the eye: Landmarks 1-5 and Landmarks 40-45
- Lateral angle of the eye: Landmarks 19-27
- Dorsal part of the eye: Landmarks 6-18
- Ventral part of the eye: Landmarks 28-39
- 1-12: Dorsomedial part of eye, 13-21: Dorsolateral part of eye, 22-33: Ventrolateral part of the eye and 34-45: Ventromedial part of the eye.

#### Landmark Digitization, Data Preparation and Analysis

Each image was digitized in TPSDig232, and landmark coordinates were exported in TPS format using TPSUtil32. Landmark data were then imported into **MorphoJ (v1.08.01.msi)** for further analysis.

#### Geometric Morphometric Analysis and Statistical Analysis

Generalized Procrustes Analysis (GPA) was employed to eliminate non-shape variation, including differences in position, scale, and orientation, thereby isolating pure shape information. Principal Component Analysis (PCA) was subsequently conducted to explore the primary axes of shape variation across the dataset. To assess shape differences between sexes, Canonical Variate Analysis (CVA) was performed, enabling the evaluation of intergroup morphological divergence. Discriminant Function Analysis (DFA) was utilized to assess the classification accuracy of individuals by sex based on shape variables.

Graphical representations of shape variation included wireframe diagrams and scatter plots derived from PCA and CVA. All statistical analyses were conducted and results were visualized using a combination of plots, wireframe overlays, and summary tables to comprehensively illustrate patterns of shape variation and group differentiation.

### Results

#### Principal Component Analysis (PCA)

Principal Component Analysis (PCA) was conducted on Procrustes-aligned coordinates derived from 45 anatomical landmarks representing the eye shape of Kadaknath chickens. This analysis reduced the dimensionality of the high-dimensional landmark data while preserving the major axes of morphological variation (Fig. 1).

The first two principal components (PC1 and PC2) collectively accounted for 81.35% of the total shape variation, with PC1 contributing 58.46% and PC2 accounting for 22.89% (Table 1). A scree plot revealed a prominent elbow at PC2, indicating that most biologically meaningful variation was captured within these two dimensions (Fig. 2).

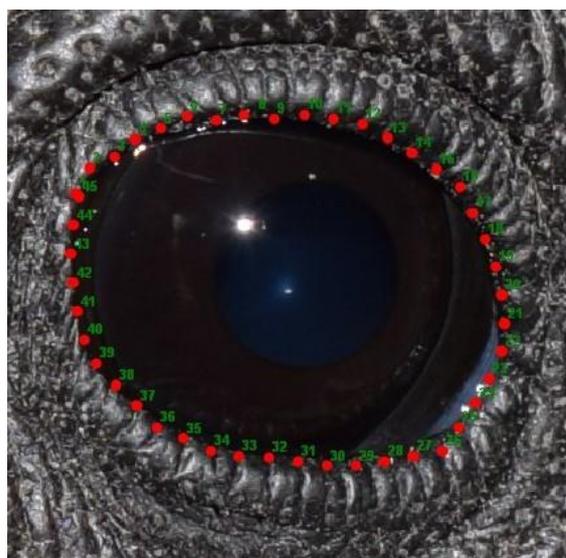


Fig. 1. Anatomical landmarks (1–45) positioned on the surface of the eye to delineate the eye outline. These landmarks were systematically placed to capture the overall contour and shape variation of the eye region for morphometric analysis.

Table 1  
Principal Component Analysis Summary

Principal Component	Eigenvalue	% Variance	Cumulative %
PC1	0.00220529	58.46%	58.46%
PC2	0.00086360	22.89%	81.35%
PC3	0.00023577	6.25%	87.60%
PC4	0.00018071	4.79%	92.39%
PC5	0.00009478	2.51%	94.91%

The shape variation along PC1 represented the dominant axis of morphological differentiation. Warped outline diagrams and landmark displacement vectors revealed that PC1 captured expansion along the dorsomedial–ventromedial axis and elongation in the lateral regions (Fig. 3). Male eye shapes were associated with greater expansion and elongation, while females displayed more compact and rounded outlines. Landmarks in the dorsomedial region and lateral angle contributed significantly to these shape differences. PC2, explaining 22.89% of variance, described secondary variations in eye shape, including asymmetry, curvature shifts, and localized bulging in either the dorsal or ventral regions. These differences appeared to reflect both inter- and intra-sexual variation, as indicated by broader dispersion of male samples and clustering patterns. PC3 (~10%) involved asymmetrical lateral displacement, particularly in the dorsolateral and ventrolateral regions, and appeared to represent individual variation rather than sex-based differences. PC4 (~5%) and PC5 (<5%) accounted for subtle curvature and local shape fluctuations, respectively, and contributed minimally to overall shape dimorphism.

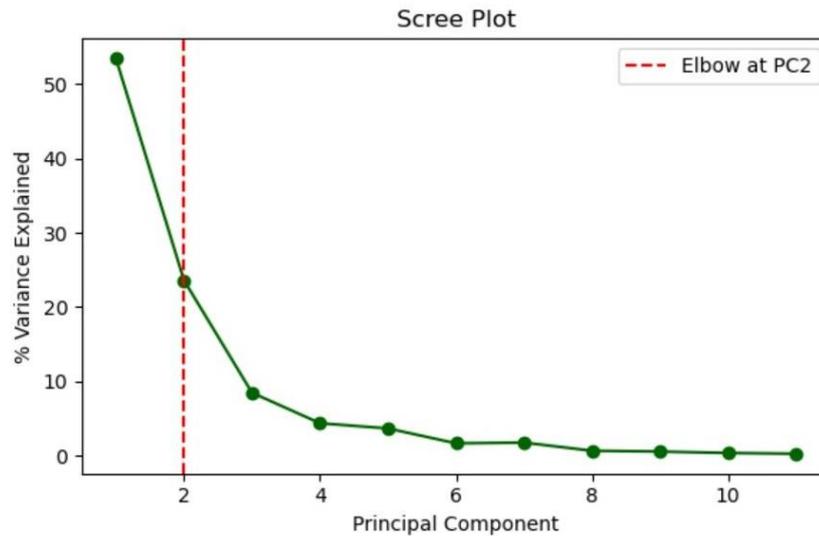


Fig. 2. Presents a scree plot depicting the relationship between principal components and the percentage of explained variance. A pronounced elbow at PC2 indicates that the majority of meaningful shape variation is captured by the first two principal components (PC1 and PC2).

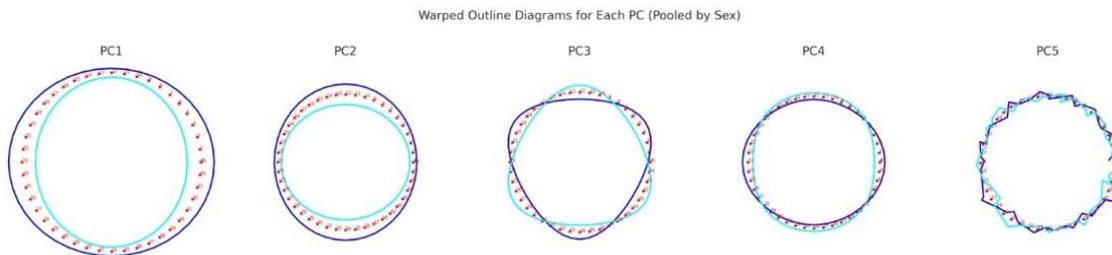


Fig. 3. Warped Outline Diagrams (PC1-PC5) present the visualization of shape variation in eye morphology along the first five principal components. PC1 (58.46%) captures the primary sexual dimorphism, with males showing lateral elongation and females a rounded shape. PC2 (22.89%) reflects vertical elongation with limited sex differences. PCs 3–5 (~10%, ~5%, <5%) represent individual variation and minor curvature or local shape changes.

Convex hull analysis of PCA scores revealed distinct sex-based clustering. Female specimens occupied a compact morphospace cluster, reflecting lower intra-group shape variation and higher morphological consistency. In contrast, males exhibited a

broader spread along both PC1 and PC2, indicating greater shape variability. This pattern was further supported by the PC1 vs. PC2 scatterplot, which demonstrated clear separation between sexes, suggesting potential sexual dimorphism (Fig. 4).

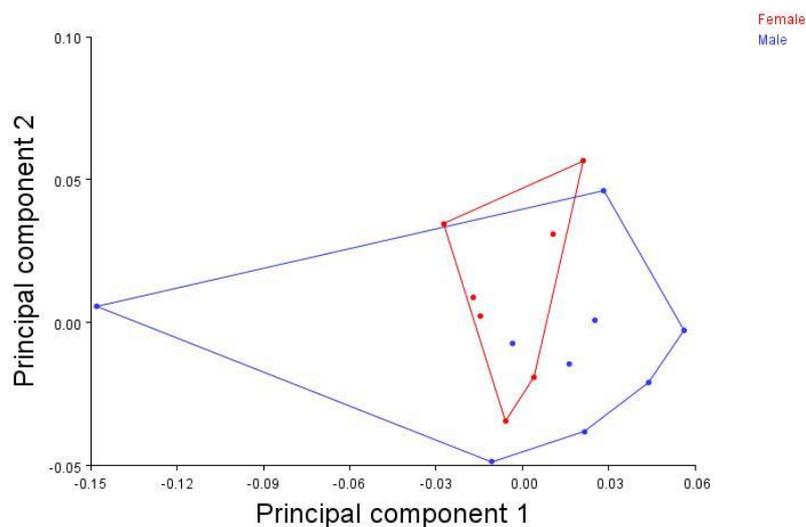


Fig. 4. The convex hull of Principal Component 1 (PC1) and Principal Component 2 (PC2) illustrates sex-based differences in eye shape variability. Female eye shapes (red) form a more compact cluster in morphospace, indicating greater morphological consistency. In contrast, male eye shapes (blue) exhibit a broader distribution along both PC1 and PC2, reflecting increased variability in eye shape.

Visual analysis of deformation grids provided additional insight into localized shape changes between sexes. In males, the dorsal region appeared compressed or inward-shifted, while the ventral region exhibited outward expansion. Medial and lateral

angles showed asymmetric elongation, particularly in lateral regions, contributing to an elliptical shape with a tilted major axis (Fig. 5). These distortions further suggest shape dimorphism and potential differences in eye orientation or aspect ratio between sexes.

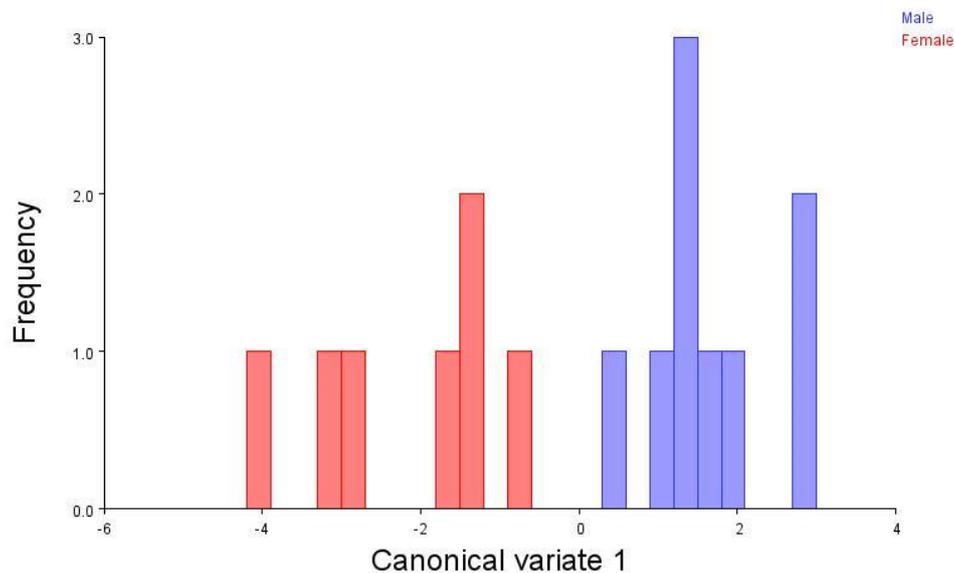


Fig. 5. This histogram shows the distribution of Canonical Variate 1 (CV1) scores for males and females from the Canonical Variate Analysis (CVA).

#### Canonical Variate Analysis (CVA)

Canonical variate analysis (CVA) was performed to assess shape differences between male and female chickens based on eye shape. The analysis yielded a single canonical variate (CV1), which explained 100% of the between-group shape variation,

indicating that all shape differentiation between sexes is captured along this axis (Table 2). A large eigenvalue (4.0174) associated with CV1 reflects strong discriminatory power between male and female eye shapes.

Table 2

Canonical Variate Analysis (CVA) Summary Table

Parameter	Value
Canonical Variates Extracted	1
Eigenvalue (CV1)	4.0174
% Variance Explained (CV1)	100.00%
Goodall's F (Permutation, 10,000 reps)	1.5748
P-value (Goodall's F)	< 0.0001
Pillai's Trace	1.0000
P-value (Pillai's Trace)	< 0.0001
Mahalanobis Distance (Male–Female)	3.7794
Procrustes Distance (Male–Female)	0.0388
Significant Shape Differences	Yes (p < 0.0001)

Permutation tests (10,000 iterations) were conducted to evaluate the statistical significance of shape differences between sexes. The results were highly significant for both Goodall's F-test and Pillai's trace ( $p < 0.0001$ ), clearly rejecting the null hypothesis of no shape difference. These outcomes strongly support the presence of sexual dimorphism in eye shape

within this indigenous chicken breed.

Further confirmation was provided by pairwise distance measures, including both Mahalanobis distance and Procrustes distance, which consistently revealed significant separation between male and female eye shapes.

Examination of canonical coefficients for CV1

revealed the relative contribution of each landmark's x and y coordinates to the observed group separation. Landmarks with higher absolute coefficient values were considered key contributors to sexual dimorphism. Notably: Landmark 16 ( $x = 47.16$ ,  $y = 59.98$ ) had a very strong positive loading on both axes, highlighting the dorsal part of the eye as highly sexually dimorphic. Landmarks 13 and 14 showed large negative coefficients in the y-axis ( $-49.61$  and  $-45.56$  respectively), possibly indicating ventral displacement or boundary shifts in one sex. Landmarks 31, 32, and 33 (dorsolateral eye region) exhibited high positive y-coefficients ( $y \approx 46-76$ ), further emphasizing dorsolateral region differences. Landmark 45 (Ventromedial part of the eye) showed a strong negative x-axis coefficient ( $-40.79$ ), suggesting its significant role in distinguishing eye shape by sex.

The CV1 scores demonstrated a clear separation between sexes, with males exhibiting positive CV1 values and females showing negative scores. These shape differences align with the observed landmark displacements: males displayed a more expanded dorsomedial-ventromedial region and lateral elongation, whereas females showed a more compact and rounded eye shape, as visually illustrated in Figure 5.

#### Discriminant Function Analysis (DFA)

Discriminant Function Analysis (DFA) revealed significant shape differences between male and female Kadaknath chickens. The permutation test based on Hotelling's  $T^2$  statistic yielded a P-value of 0.0040, indicating statistically significant sexual dimorphism in eye shape. In contrast, the Procrustes distance permutation test returned a P-value of 0.1550, which was not statistically significant, suggesting that the overall magnitude of shape difference may be affected by sample size limitations. The DFA model achieved an

overall cross-validated classification accuracy of approximately 69%, notably exceeding the chance level of 50%. This result suggests that eye shape contains sufficient discriminatory features to differentiate between sexes in this breed (Table-3).

Table 3  
Discriminant Function Analysis Summary: Female vs Male Eye Shape

Parameter	Value
Procrustes Distance (mean diff.)	0.03884233
Mahalanobis Distance	3.7794
T-square Statistic	56.2441
Parametric P-value (T-square)	0.9170
Permutation P-value (Procrustes)	0.1550
Permutation P-value (T-square)	0.0040

The cross-validation histogram of the Discriminant Function Analysis (DFA) demonstrates clear group separation between female and male samples. Female scores (represented by red bars) are predominantly clustered around negative values, primarily ranging from -15 to 0, indicating that most female individuals are positioned on the negative side of the discriminant axis. Conversely, male scores (blue bars) are largely distributed between 0 and +20, with the majority located on the positive side of the axis. The classification threshold is centred near a score of 0, where minimal overlap is observed between the two groups. This distinct separation suggests high classification accuracy, with most individuals correctly assigned to their respective sex during cross-validation (Fig. 6).

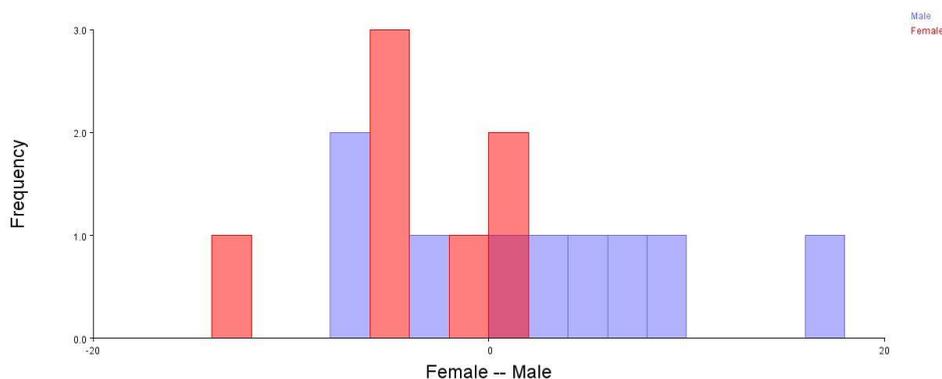


Fig. 6. This histogram shows the distribution of DFA scores between female (red) and male (blue) for cross-validation in the discriminant function analysis.

Discriminant Function Analysis (DFA) of eye shape measurements revealed a clear separation between male and female individuals based on their discriminant scores. Histogram analysis of the DFA scores showed distinct, non-overlapping distributions for the two sexes (Fig. 7). Female individuals (represented by red bars) exhibited DFA scores ranging

from  $-15$  to  $0$ , with all scores tightly clustered on the negative side of the distribution. Notably, no female scores extended into the positive range. This pattern indicates strong within-group consistency and distinct morphological traits characteristic of the female eye shape, particularly more compact and rounded or-

bital features. In contrast, male individuals (represented by blue bars) displayed DFA scores ranging from +2 to +12, with all values clustered on the positive side. No male scores encroached into the negative side.

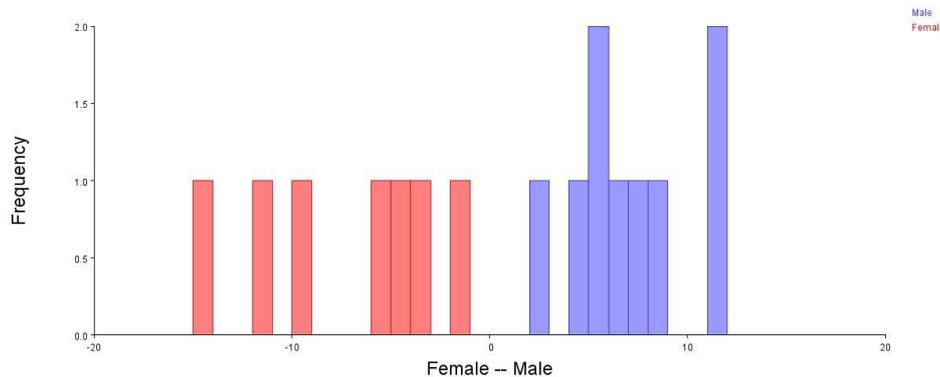


Fig. 7. This histogram represents the DFA discriminant scores separating females (red) and males (blue) based on eye shape.

### Discussion

The results from Principal Component Analysis (PCA) highlight that the majority of shape variation—captured predominantly by PC1—is strongly associated with sex-based differences. Male Kadaknath chickens exhibited expanded dorsomedial–ventromedial regions and more elongated lateral eye shapes, while females displayed more compact and rounded ocular outlines. These distinctions were consistently supported by Scree plot, warped outline diagrams, PCA scatterplots analyses.

The distinct clustering of males and females in morphospace, combined with the significantly different PC1 score distributions, supports the central hypothesis posed in this study’s title. Eye shape, particularly when analyzed through high-resolution landmark-based geometric morphometric techniques, offers sufficient discriminatory power to reflect sexually dimorphic patterns in craniofacial morphology [23-25]. While PC2 and higher-order components accounted for more subtle and sometimes intra-sexual shape variation (e.g., tilting, bulging, or asymmetry), it was PC1 that carried the strongest sexual signal. This suggests that the eye shape dimorphism observed is not only statistically meaningful but also morphologically consistent across individuals.

Moreover, the reduced intra-group shape variability in females—as evidenced by their compact convex hull and tight clustering—may point toward evolutionary pressures for visual or reproductive uniformity. In contrast, greater variation in males could reflect differential selection pressures or greater phenotypic plasticity [26, 27]. These patterns offer fertile ground for further investigation into the genetic, functional, or ecological drivers of eye shape in indigenous chicken breeds.

The Canonical variate analysis (CVA) demonstrates that eye shape exhibits clear sexual dimorphism in the indigenous chicken breed under investi-

gation, confirming that male eye shapes—characterized by expanded dorsomedial–ventromedial and lateral elongation—were consistently distinguishable from those of females.

The strong discriminatory power of CV1, supported by significant permutation test results and distinct pairwise distances, confirms that geometric morphometrics can reliably detect sex-based shape variation in the eye. The landmarks contributing most to the separation primarily involve the dorsal, dorsolateral, and posterior regions of the eye. These regions may be subject to sex-linked developmental or functional adaptations. For example, the more elongated and expanded eye shape in males could relate to visual performance or sexual display [28, 29], whereas the more compact configuration in females may reflect energy conservation or protective anatomical traits. These findings suggest that eye shape can serve as a potential morphological marker for sex differentiation in chickens, particularly when using landmark-based geometric morphometric approaches. This may have implications for non-invasive sex identification in poultry management and conservation programs.

The results of Discriminant Function Analysis (DFA) support the hypothesis that eye shape is a sexually dimorphic trait in the Kadaknath chicken. The significant Hotelling’s  $T^2$  test highlights differences in shape configurations between males and females, confirming that sex-based morphological variation exists in this craniofacial region. Although the Procrustes distance test did not yield a significant result, this may reflect a limitation in statistical power due to the small sample size rather than an absence of shape divergence. The high cross-validated classification accuracy (69%) underscores the practical utility of geometric morphometrics in discriminating between sexes based solely on eye shape. The lack of score overlap in the DFA histogram further emphasizes that the shape [30] differences are not only statistically significant but also consistently expressed within each sex. Female eye shapes were characterized by more compact, rounded orbital contours, while males displayed expanded dorsomedial–ventromedial and

lateral elongation, consistent with patterns of craniofacial sexual dimorphism observed in other vertebrates [25, 30-32].

Importantly, the broader morphological variability in males suggests greater phenotypic plasticity, potentially influenced by behavioral or ecological factors such as territorial displays or mate attraction [33-35]. The more uniform eye shape distribution in females may reflect stabilizing selection, possibly related to reproductive or nesting behaviors or ecological factors or others that demand visual consistency [36-38].

The distinct patterns observed in morphospace—namely, the vertical elongation of the female shape polygon and the horizontal expansion in males—highlight the potential utility of eye shape as a reliable marker for sex differentiation in this breed. These patterns support the idea that eye shape particularly when analyzed using geometric morphometrics, offers a non-invasive and morphologically informative means of identifying sex in poultry [39].

Together, these results provide strong evidence for sexual dimorphism in the eye shape of Kadaknath chickens, highlighting both static component of morphological differentiation.

This study highlights the potential of eye shape as a reliable phenotypic marker of sexual dimorphism in chickens, particularly in traditional or indigenous breeds such as Kadaknath. The use of eye shape as a non-invasive morphological indicator offers promising applications for cost-effective and early-stage sex determination in poultry breeding and conservation programs. These findings also pave the way for further research into craniofacial traits as indicators of sex, breed characteristics, or environmental adaptation. Future studies should extend this approach to various breeds and developmental stages to assess the consistency of these morphological differences and to explore their underlying biological significance.

#### **Funding Statement**

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### **Conflict of Interest Statement**

The authors declare no conflict of interest.

#### **Data Availability Statement**

The data supporting the findings of this study are available from the first author upon reasonable request.

## **References**

1. Horsey R. The art of chicken sexing. Southampton; 2002:107–17. Available from: <https://web.archive.southampton.ac.uk/cog-prints.org/3255/1/chicken.pdf>.
2. Owens IPF, Hartley IR. Sexual dimorphism in birds: why are there so many different forms of dimorphism? *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1998; 265(1394):397–407. doi: 10.1098/rspb.1998.0308.
3. Martin GR. Avian vision. *Curr Biol.* 2022; 32(20):R1079–85. doi: 10.1016/j.cub.2022.06.065.
4. Ausprey IJ. Eye morphology contributes to the ecology and evolution of the aquatic avifauna. *J Anim Ecol.* 2024;93(9):1262–74. doi:10.1111/1365-2656.14141.
5. Martin GR. The sensory ecology of birds. Oxford: Oxford university press; 2017. (Oxford avian biology series). doi: 10.1093/oso/9780199694532.001.0001.
6. Lawing AM, Polly PD. Geometric morphometrics: recent applications to the study of evolution and development. *J Zool.* 2010;280(1):1–7. doi: 10.1111/j.1469-7998.2009.00620.x.
7. Polly PD. Limbs in Mammalian Evolution in Fins into Limbs: Evolution, Development, and Transformation, Brian K Hall (ed.). Univ Chic Press Chic.; 2007: 245–68.
8. Lishchenko F, Jones JB. Application of Shape Analyses to Recording Structures of Marine Organisms for Stock Discrimination and Taxonomic Purposes. *Front Mar Sci.* 2021;8:667183. doi: 10.3389/fmars.2021.667183.
9. Mitteroecker P, Schaefer K. Thirty years of geometric morphometrics: Achievements, challenges, and the ongoing quest for biological meaningfulness. *Am J Biol Anthropol.* 2022;178(S74):181–210. doi: 10.1002/ajpa.24531.
10. Peltier C, Visalli M, Schlich P. Comparison of Canonical Variate Analysis and Principal Component Analysis on 422 descriptive sensory studies. *Food Qual Prefer.* 2015;40:326–33. doi: 10.1016/j.foodqual.2014.05.005.
11. Mohd Fauad MF, Ku Mohd Noor KM, Alias A, Choy KW, et al. Evaluation of age variation changes in cervical vertebrae: 2-Dimensional (2D) geometric morphometrics approach. *Transl Res Anat.* 2023;33:100269. doi: 10.1016/j.tria.2023.100269.
12. Pretorius E, Steyn M. Investigation into the usability of geometric morphometric analysis in assessment of sexual dimorphism. *Am J Phys Anthropol.* 2006;129(1):64–70. doi: 10.1002/ajpa.20251.
13. Chiam TL, Perkins H, Hughes T, Palmer L, Higgins D. Palatal morphology: A systematic review of the association of palatal shape with genetic ancestry, sex and age. *Arch Oral Biol.* 2025;175:106275. doi: 10.1016/j.archoralbio.2025.106275.
14. Mankhair P, Kumari P, Singh P. Artificial intelligence (AI) in poultry industry - SR Publications. 2024 [Internet]. Available from: <https://www.srpublishing.com/artificial-intelligence-ai-in-poultry-industry/>
15. Natho P, Boonying S, Bonguleaum P, Tanti-

- dontanet N, Chamuthai L. An enhanced machine vision system for smart poultry farms using deep learning. *Smart Agric Technol.* 2025;12:101083. doi: 10.1016/j.atech.2025.101083.
16. Rodriguez MV, Phan T, Fernandes AFA, Breen V, Arango J, et al. Facial chick sexing: An automated chick sexing system from chick facial image. *Smart Agric Technol.* 2025;12:101044. doi: 10.48550/arXiv.2410.09155
17. Shafana ARF, Thariq MGM, Musthafa MM. Application of Artificial Intelligence in Sexing of Hatching Eggs: Present Status, Challenges and Future Direction for Sustainable Egg Industry. In: Dutta PK, Hamad A, Haghi AK, Prabhakar PK, editors. *Food and Industry 50: Transforming the Food System for a Sustainable Future* [Internet]. Cham: Springer Nature Switzerland; 2025:49–59. Available from: [https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-76758-6\\_4](https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-76758-6_4)
18. Kannan A, Basu J, Roy R, Pal M, Rama Rao SV, Chatterjee RN, et al. Gender identification of chicks using vocalisation signals, artificial intelligence and machine learning techniques: current status and future prospects. *Worlds Poult Sci J.* 2025;81(1): 87–102. doi: 10.1080/00439339.2024.2438351.
19. Li K, Wang Y, Yu J, Li X. Using Machine Vision to Realize Semi-Automatic Sex Recognition of Chicks. *Semina Ciênc Agrár.* 2024;46(1):131–48. doi: 10.5433/1679-0359.2025v46n1p131.
20. Khan K, Attique M, et al. Automatic Gender Classification through Face Segmentation. *Symmetry.* 2019;11(6):770. doi: 10.3390/sym11060770.
21. Haunshi S, Prince LLL. Kadaknath: a popular native chicken breed of India with unique black colour characteristics. *Worlds Poult Sci J.* 2021;77(2):427–40. doi: 10.1080/00439339.
22. Sharma R, Sehrawat R, Ahlawat S, Sharma V, Parmar A, et al. An attempt to valorize the only black meat chicken breed of India by delineating superior functional attributes of its meat. *Sci Rep.* 2022;12(1):3555. doi: 10.1007/s13205-023-03682-0.
23. Rosas A, Bastir M. Thin-plate spline analysis of allometry and sexual dimorphism in the human craniofacial complex. *Am J Phys Anthropol.* 2002;117(3):236–45. doi: 10.1002/ajpa.10023.
24. Peixoto LDV, Gomes SDL, Barbieri AA, Groppo FC, Martins Schmidt C, Ulbricht V, et al. Sexual dimorphism of viscerocranium-A logistic model. *Open Sci J.* 2021;6(2). doi: 10.23954/osj.v6i2.2757.
25. Toneva D, Nikolova S, Tasheva-Terzieva E, Zlatareva D. A Geometric Morphometric Study on Sexual Dimorphism in Viscerocranium. *Biology.* 2022;11(9):1333. doi: 10.3390/biology11091333.
26. Cox RM, Calsbeek R. Sex-specific selection and intraspecific variation in sexual size dimorphism. *Evolution.* 2010;64(3):798–809. doi: 10.1111/j.1558-5646.2009.00851.x.
27. Stillwell RC, Blanckenhorn WU, Teder T, Davidowitz G, Fox CW. Sex Differences in Phenotypic Plasticity Affect Variation in Sexual Size Dimorphism in Insects: From Physiology to Evolution. *Annu Rev Entomol.* 2010;55(1):227–45. doi: 10.1146/annurev-ento-112408-085500.
28. Shaqiri A, Roinishvili M, Grzeczowski L, Chkonia E, Pilz K, Mohr C, et al. Sex-related differences in vision are heterogeneous. *Sci Rep.* 2018;8(1):7521. doi: 10.1038/s41598-018-25298-8.
29. Beston SM, Walsh MR. Natural selection favours a larger eye in response to increased competition in natural populations of a vertebrate. *Higham T, editor. Funct Ecol.* 2019;33(7):1321–31. doi: 10.1111/1365-2435.13334.
30. Nikita E, Michopoulou E. A quantitative approach for sex estimation based on cranial morphology. *Am J Phys Anthropol.* 2018;165(3):507–17. doi: 10.1002/ajpa.23376.
31. Nikita E. Quantitative Sex Estimation Based on Cranial Traits Using R Functions. *J Forensic Sci.* 2019;64(1):175–80. doi: 10.1111/1556-4029.13833.
32. Kistner TM, Zink KD, Worthington S, Lieberman DE. Geometric morphometric investigation of craniofacial morphological change in domesticated silver foxes. *Sci Rep.* 2021;11(1):2582. doi: 10.1038/s41598-021-82111-9.
33. Fox RJ, Fromhage L, Jennions MD. Sexual selection, phenotypic plasticity and female reproductive output. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2019; 374(1768):20180184. doi: 10.1098/rstb.2018.0184.
34. Kelly PW, Pfennig DW, De La Serna Buzón S, Pfennig KS. Male sexual signal predicts phenotypic plasticity in offspring: implications for the evolution of plasticity and local adaptation. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2019;374(1768):20180179. doi: 10.1098/rstb.2018.0179.
35. Canal D, Jablonszky M, Krenhardt K, Markó G, Nagy G, Szász E, et al. Male and female identity and environmental contexts influence courtship behaviour in a songbird. *Anim Behav.* 2022;186:11–9. doi: 10.1016/j.anbehav.2022.01.006
36. Menezes AH. Primary Craniovertebral Anomalies and the Hindbrain Herniation Syndrome (Chiari I): Data Base Analysis. *Pediatr Neurosurg.* 1995;23(5):260–9. doi: 10.1159/000120969.
37. Perea-García JO, Ramarajan K, Kret ME, Hobaier C, Monteiro A. Ecological factors are likely drivers of eye shape and colour pattern variations across anthropoid primates. *Sci Rep.* 2022;12(1): 17240. doi: 10.1038/s41598-022-20900-6.
38. Talarico F, Koçak Y, Macirella R, Sesti S, Yüksel E, Brunelli E. Eye morphology in four species of tiger beetles (Coleoptera: Cicindelidae). *Zoology.* 2024;165:126173. doi: 10.1016/j.zool.2024.126173.
39. Escamilla-García A, Soto-Zarazúa GM, Toledano-Ayala M, Gastélum-Barrios A. A new application of morphometric variables and image processing to determine day-old chicken sex. *J Appl Res Technol.* 2022;20(5):564–9. doi:10.22201/icat.24486736e.2022.20.5.1390.

**Патак С.К., Тріпаті У.К., Кумарі А., Сінгх А. Чи може форма очей служити маркером статевого диморфізму у курей? Геометричне морфометричне дослідження місцевої породи курей з Індії.**

**АНОТАЦІЯ. Актуальність.** Точне визначення статі у свійської птиці є важливим для успішних програм розведення, ефективного управління та економічної оптимізації в птахівничій галузі. Традиційні методи, такі як визначення статі за пір'ям та тестування ДНК, часто мають значні недоліки. Ці методи можуть бути інвазивними, стресовими для птахів, трудомісткими або непослідовними у своїй точності, особливо у місцевих або корінних порід, де відсутній чіткий статевий диморфізм на ранніх стадіях розвитку. Кури породи Кадакнатх, корінні та генетично відмінні породи з Індії, відомі своєю унікальною чорною пігментацією. Однак, незначні зовнішні відмінності між самцями та самками в молодому віці роблять традиційні методи визначення статі складними. Як результат, існує значний інтерес до визначення альтернативних, неінвазивних та точних морфологічних маркерів для ранньої диференціації статі у цієї породи. **Мета.** Дослідити, чи може форма очей служити надійним, неінвазивним морфологічним маркером для визначення статі у курей Кадакнатх за допомогою геометричних морфометричних методів. **Методи.** У 16 клінічно здорових дорослих курей породи Кадакнатх (9 самців та 7 самок) було отримано високороздільні латеральні фотографії правого ока, що забезпечує стабільні умови візуалізації. На кожному зображенні було розміщено загалом 45 анатомічно гомологічних орієнтирів для відображення загальної форми та кривизни ока. Були застосовані геометричні морфометричні методи, починаючи з узагальненого аналізу прокруста для нормалізації даних шляхом видалення варіацій, зумовлених положенням, орієнтацією та масштабом. Для визначення основних осей варіації форми у різних особин було проведено аналіз головних компонентів. Для оцінки ступеня статевого диморфізму та точності класифікації особин на основі форми ока використовувалися канонічний варіативний аналіз та аналіз дискримінантних функцій. **Результати.** Аналіз головних компонентів показав, що перші два головні компоненти (PC1 та PC2) становили 81,35% від загальної варіації форми. Найбільші морфологічні відмінності між статями спостерігалися у вентролатеральній та дорсолатеральній областях ока, що свідчить про локалізовані зміни форми, пов'язані зі статтю. Канонічний варіативний аналіз продемонстрував статистично значущий статевий диморфізм між самцями та самками, з відстанню Махаланобіса 3,7794 та відстанню Прокруста 0,0388 ( $P < 0,0001$ ), що вказує на чітке розділення в морфпросторі. Аналіз дискримінантних функцій досяг ідеальної класифікації (100%) при застосуванні до вихідного набору даних та зберіг досить високу точність класифікації 68,75% при перехресній перевірці з виключенням одного елемента, що свідчить про сильну чутливу модель. **Підсумок.** Дослідження надає переконливі докази того, що форма очей демонструє чіткий та вимірюваний статевий диморфізм у курей породи Кадакнатх. Ці результати підкреслюють потенціал геометричного морфометричного аналізу морфології очей як неінвазивного, недорогого та візуально заснованого методу ідентифікації статі у цієї породи. Подальші дослідження повинні зосередитися на більш обширних наборах даних та вивченні методів тривимірної (3D) візуалізації для покращення характеристики форми. Крім того, інтеграція алгоритмів машинного навчання з морфометричними даними може ще більше покращити автоматизацію та точність неінвазивного визначення статі курей породи Кадакнатх, виявляючи помітні морфологічні відмінності між статями. Ці результати підтверджують розробку альтернативних, неінвазивних методів визначення статі для птиці з ледь помітним статевим диморфізмом.

**Ключові слова:** статевий диморфізм, Кадакнатх, курка, форма очей, геометрична морфометрія.

O.V. Poslavska<sup>1</sup>  
O.L. Statkevych<sup>2</sup>  
T.V. Svyatenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dnipro State Medical University  
<sup>2</sup> Medical Center of the Private  
Enterprise "Dzerkalo"  
Dnipro, Ukraine

Надійшла: 26.09.2025

Прийнята: 17.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.74-80>

УДК: 616.517-03-007.61-091.8/-097-076.5/-079.4

## QUANTITATIVE ANALYSIS OF VASCULARIZATION, PROLIFERATION AND EXPRESSION OF ANDROGEN RECEPTORS BY EPITHELIAL SKIN CELLS IN SUBVERSIVE ABSCESSING PERIFOLLICULITIS OF THE SCALP

Poslavska O.V.  , Statkevych O.L. , Svyatenko T.V. Quantitative analysis of vascularization, proliferation and expression of androgen receptors by epithelial skin cells in subversive abscessing perifolliculitis of the scalp.

Dnipro State Medical University; Medical center of the private enterprise «Dzerkalo», Dnipro, Ukraine.

**ABSTRACT.** Introduction. Hoffmann's disease or abscessing perifolliculitis of the scalp is a chronic, therapy-resistant and recurrent purulent-inflammatory disease of the hair follicles, which causes the formation of deep abscesses, cicatricial alopecia and significant changes in the scalp. The disease occurs mainly in young men aged 20–40 years. According to the statistics of the medical center of the private enterprise "Dzerkalo", Dnipro, Ukraine, over the past ten years in Ukraine, the number of cases of abscessing perifolliculitis has begun to increase among men, especially military personnel, due to the wearing of specific protective equipment and additional factors of occlusion and inflammation of hair follicles. **The aim** of the work is to investigate stromal vascularization, proliferation and expression of androgen receptors in the epithelium of the scalp using the Fiji platform in subversive abscessing perifolliculitis of the head. **Methods.** Biopsy material from patients diagnosed with abscessing perifolliculitis of the head (Hoffmann's disease) who underwent examination and treatment at the medical center of the private enterprise "Dzerkalo", Dnipro, Ukraine was studied. All patients were men, their age ranged from 20 to 51 years, the average age was  $35.5 \pm 11.54$  years. IHC was performed according to the ThermoScientific (TS) protocols with primary antibodies to vascular endothelial cells CD34 (sp1, RTU), Ki-67 (sp6, 1:250), AR (sp1, RTU). The Lab Vision Quanto imaging system (TS, USA) was used with the reaction determination using DAB Quanto Chromogen (TS, USA). **Results.** The average number of CD-34-positive vessels showed a significant difference in the samples of subducting abscessing perifolliculitis of the scalp, compared with the control group in all studied localizations (subepidermal location, deep layers of the dermis, areas around hair follicles, areas around sebaceous glands (all  $p < 0.05$ ), with the highest number of  $24.33 \pm 3.78$  in areas around hair follicles. The average perimeter of CD-34-positive vessels showed a significant difference in the samples of subducting abscessing perifolliculitis of the scalp, compared with the control group in the deep layers of the dermis, areas around hair follicles and sebaceous glands ( $p < 0.05$ ), with the highest value of  $85.83 \pm 10.52$  in areas around hair follicles. The Ki-67 proliferation index in reactive stratified squamous epithelium at in subversive abscessing perifolliculitis of the head was  $23.46 \pm 4.24\%$ , which was statistically significantly different from the control group ( $p < 0.05$ ), whose proliferation rate remained at the level of  $5.22 \pm 1.58\%$ . In contrast, the expression of androgen receptors in the study and control groups did not show any difference ( $94.32 \pm 15.08\%$  and  $82.40 \pm 10.26\%$ , respectively,  $p > 0.05$ ), which refutes the theory of hormonal dependence of chronic inflammation in this pathology.

**Key words:** vascularization, Cd34, Ki-67, androgen receptors, abscessing perifolliculitis of the head, Hoffmann's disease, cicatricial alopecia, dermatology.

Poslavska OV, Statkevych OL, Svyatenko TV. Quantitative analysis of vascularization, proliferation and expression of androgen receptors by epithelial skin cells in subversive abscessing perifolliculitis of the scalp. *Morphologia*. 2025;19(4):74-80.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.74-80>

 Poslavska O.V. 0000-0002-3133-8413;  Statkevych O.L. 0000-0003-4303-2937

 [oleksandra.poslavska@dsmu.edu.ua](mailto:oleksandra.poslavska@dsmu.edu.ua)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Introduction

Hoffmann's disease or abscessing perifolliculitis of the scalp is a chronic, treatment-resistant and recurrent purulent-inflammatory disease of the hair follicles, which causes the formation of deep abscesses,

cicatricial alopecia and significant changes in the scalp. The disease occurs mainly in young men aged 20–40 years [1-3]. According to statistics from the medical center of the private enterprise "Dzerkalo", Dnipro, Ukraine, over the past ten years in Ukraine,

cases of abscessing perifolliculitis have begun to increase among men, especially military personnel, due to the wearing of specific protective equipment and additional factors of occlusion and inflammation of the hair follicles. Medical workers also pay attention to the seasonality of cases, namely, the number of cases in the winter-spring period exceeds the number of cases in the summer.

Despite the fact that the number of patients with abscessing perifolliculitis of the head is not high compared to the total number of patients with pustular skin lesions, due to frequent relapses and ineffectiveness of standard antibacterial therapy, cases of abscessing perifolliculitis of the head remain incorrectly diagnosed or unmonitored. In addition, Hoffmann's disease is combined with other dermatoses, such as acne conglobata or hidradenitis, which are included in the group of follicular occlusive diseases [4-7].

Due to the rarity of the pathology and the insufficient number of epidemiological studies, specific percentage prevalence rates in different countries have not been established. Unfortunately, there are also no statistical data on the prevalence of dermatosis in Ukraine. Further studies are needed to accurately determine the prevalence of abscessing perifolliculitis in different regions of the world.

Vascularization activity, proliferation and hormonal sensitivity are considered by many researchers as factors of reactivity in chronic inflammatory diseases. One of the practical ways to study vascularization is to assess the number and size of vessels by the expression of endothelial markers CD34 or CD31 by immunohistochemical method. In turn, the proliferation index and the level of androgen hormones are calculated by the nuclear expression of markers Ki-67 and AR, respectively, also by immunohistochemical staining. An objective method for assessing the processes of vascularization and proliferation can be the analysis of digital microphotographs of skin biopsy sections. Fiji is an open-source platform for analyzing images of biological objects, which was developed specifically for scientists and has a very accessible interface (the development was initiated by the author Wayne Rasband at the Research Services Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, USA). The Colour Deconvolution and Immuno Ratio plugins built into Fiji allow for the analysis of preparations with the quantitative assessment of marker expression.

Considering the recurrent chronic course of abscessing perifolliculitis of the head, the uncertainty of its treatment protocols and the significant deterioration in the quality of life of patients and a significant impact on their psycho-emotional state, the study of this disease remains a relevant problem in dermatology [8-9].

**The aim** of the work is to investigate stromal vascularization, proliferation and expression of androgen receptors in the epithelium of the scalp using the Fiji platform in subversive abscessing perifolliculitis of the head.

## Materials and methods

Biopsy material from patients diagnosed with abscessing perifolliculitis of the head (Hoffmann's disease) who underwent examination and treatment at the medical center of the private enterprise "Dzerkalo", Dnipro, Ukraine was studied. All patients were male military personnel, whose age ranged from 20 to 51 years, the average age was  $35.5 \pm 11.54$  years. The diagnosis was made on the basis of clinical, anamnestic, laboratory (clinical and biochemical blood tests), instrumental (trichoscopy and dermatoscopy), microbiological and pathomorphological studies (puncture punch biopsy with histological examination in hematoxylin-eosin staining). The control group included 5 samples of clean resection margins (conditional norm) of benign nevi of the scalp of men aged 34 to 48 years, the average age was  $32.1 \pm 9.42$  years (no statistically significant difference was found compared to the study group,  $p > 0.05$ ).

The studies were performed in compliance with the main provisions of the "Rules of Ethical Principles for Conducting Scientific Medical Research with Human Participation", approved by the Declaration of Helsinki [10], orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 09/23/2009, No. 944 dated 12/14/2009, No. 616 dated 08/03/2012. The design of the work with information on the safety of the studies is part of the comprehensive scientific research work of the Department of Skin and Venereal Diseases of the Dnipro State Medical University "Diagnosis and Personalized Therapy of Patients with Chronic Dermatoses of Various Origins and Sexually Transmitted Infections, Taking into Account Comorbid Conditions" (State Registration No. 0122U000725, Implementation period 2022 - 2026). Approved by the Commission on Biomedical Ethics of the Dnipro State Medical University (Protocol No. 3 dated 11/16/2022).

*Morphological research method.* For histological examination, 17 blocks of formalin-fixed and paraffin-embedded puncture punch biopsies were used: 12 from the study group and 5 from the control group, which were obtained from the archive of the Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I. I. Mechnikov in the period from April 2023 to February 2024. According to the histological structure, all observations were represented by the skin of the scalp, which corresponded to the structure of thin skin with long hair and necessarily contained epithelial and stromal 2 or more pilosebaceous units (hair follicles with adjacent sebaceous glands). In all cases, diagnostic and morphological signs were evaluated and confirmed by repeated examination by two independent pathologists. Paraffin sections of 4-5  $\mu\text{m}$  were obtained on a Microm HM-340 microtome and stained with hematoxylin and eosin according to the standard method. Two pathologists independently checked the slides for diagnostic accuracy and the presence of artifacts. Microscopy was performed using a ZEISS "Primo Star" light microscope (objectives  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ) [11].

**Immunohistochemical method of the study.** Paraffin sections were applied to adhesive SuperFrost Plus slides. After deparaffinization, rehydration, temperature unmasking of antigens and inhibition of endogenous peroxidase activity, sections were incubated with primary antibodies in humid chambers at a temperature of 23–25°C for 30 minutes. Primary monoclonal antibodies to Ki-67 (sp6, 1:250), AR (sp1, RTU), CD34 (sp1, RTU) and the UltraVision Quanto, LabVision imaging system were used in humid chambers for about 30 minutes at room temperature. To identify the reaction, a solution of the chromogen 3-diaminobenzidine tetrachloride (DAB) (Quanto, LabVision) was applied under microscope control for 20 seconds to 3 minutes, with the appearance of a brown color, then additionally stained with Mayer's hematoxylin for 1-3 minutes. Subsequent dehydration and inclusion in the balm were carried out according to common methods [12].

For digital morphometry, a Zeiss Primo Star - Axiocam ERC 5s microscope camera with licensed ZEN 2 blue edition software was used. The photographed fields of view were saved in .jpg format and processed in the Fiji platform with determination of the number and parameters of the perimeter and area of CD34-positive vessels in order to assess vascularization, and calculation of the percentage of Ki-67-positive and AR-positive intranuclear reactions using the ImmunoRatio plugin [13-15].

Statistical analysis of data was performed in the R software environment version 3.4.1 (2017-06-30) - "Single Candle" Copyright (C) 2017; The R Foundation for Statistical Computing Platform: x86\_64-w64-mingw32/x64 (64-bit), which is freely distributed under the GNU General Public License.

To compare the vessel perimeter, the Ki-67 proliferation index, and hormonal (AR) activity calculated by the ImmunoRatio plugin in the Fiji platform, the Shapiro-Wilk test was first used to check the normality of the distribution of the indicator in each group. In the case of a difference in distribution from normality, the nonparametric Mann-Whitney U test was used to check the difference in mean values. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ . Data

in the tables are presented as  $M \pm SD$  (mean  $\pm$  standard deviation) [16].

### Results

In order to visualize the dermal vessels when stained with IHC using the CD34 marker in the Fiji platform, we first used the Colour Deconvolution procedure, which separates the vascular endothelium stained with DAB chromogen in brown color (*Colour Deconvolution* procedure for separating structures stained with DAB chromogen in the Fiji platform: *Image > Color > Colour Deconvoluton > Vectors > H&DAB*). The final segmentation for further calculation of the vascular parameters in the skin stroma is carried out by adjusting the brightness threshold values (Threshold window), this makes the objects contrasting and clear for calculation (segmentation in the Fiji platform: *Image > Adjust > Threshold* - with adjustment of the brightness threshold values to obtain clear vessel boundaries). Further calculation of the diameter and roundness coefficient of vessels in the skin stroma in Hoffman's disease begins with calibration using a photograph of a grid with a known cell size ( $90 \mu\text{m} \times 90 \mu\text{m}$ ) - converting pixels to micrometers (the calibration process in the Fiji platform using a grid with a known cell size *Analyze > Set Scale > Known distance (90  $\mu\text{m}$ ) > Global*). Next, using a tool for measuring the length of irregularly shaped objects, we manually circle the internal diameter of the vessel section to calculate their number, area in  $\mu\text{m}^2$  and diameter in  $\mu\text{m}$  (the process of measuring vessel parameters with saving results in the Fiji platform: *ROI Manager > t > Measure > Results > Summarize*).

To save measurements, we use the ROI Manager (after each stroke, press the letter t, and the corresponding record will be saved in the ROI Manager window). Pressing the Measure button gives the Results window with the values of all areas and perimeters of vessels, which can be used to calculate the average or total area, average perimeter of vessels, etc. To obtain the most reliable vascularization data from each case, three fields of view were analyzed at  $\times 400$  magnification. The mean values of the number and perimeter of vessels in the study group and in the control group are listed in Tables 1 and 2, respectively.

Table 1

Indicators of morphometric study of the number of vessels in the dermis of the skin in subversive abscessing perifolliculitis of the head,  $M \pm SD$

Skin area	Average number of CD34 (+) vessels, $M \pm SD$		
	study group, ( $n_1=12$ )	control group, ( $n_2=5$ )	p
Subepidermal location	15.64 $\pm$ 3.64	5.00 $\pm$ 0.54	$p < 0.05$
Dermal location	16.85 $\pm$ 2.56	6.38 $\pm$ 0.32	$p < 0.05$
Areas around hair follicles (external root epithelial sheath and hair dermal papilla)	24.33 $\pm$ 3.78	7.74 $\pm$ 1.05	$p < 0.05$
Around sebaceous glands	18.24 $\pm$ 4.92	6.36 $\pm$ 0.88	$p < 0.05$

Note: n – number of samples,  $M \pm SD$  – mean value  $\pm$  standard deviation, p – groups were compared by Mann-Whitney U-test.

Indicators of morphometric study of the average perimeter of blood vessels in the dermis of the skin in subversive abscessing perifolliculitis of the head, M±SD

Skin area	Average perimeter of CD34-positive vessels (M±SD)		
	study group, (n <sub>1</sub> =12)	control group, (n <sub>2</sub> =5)	p
Subepidermal location	52.07±10.51	38.44 ±6.65	p>0.05
Dermal location	79.47±11.76	35.02 ±7.50	p<0.05
Areas around hair follicles (external root epithelial sheath and hair dermal papilla)	85.83 ±10.52	26.48 ±7.94	p<0.05
Around sebaceous glands	68.64 ±12.36	29.68 ±6.33	p<0.05

Note: M±SD – mean value ± standard deviation, p – groups were compared by Mann-Whitney U-test.

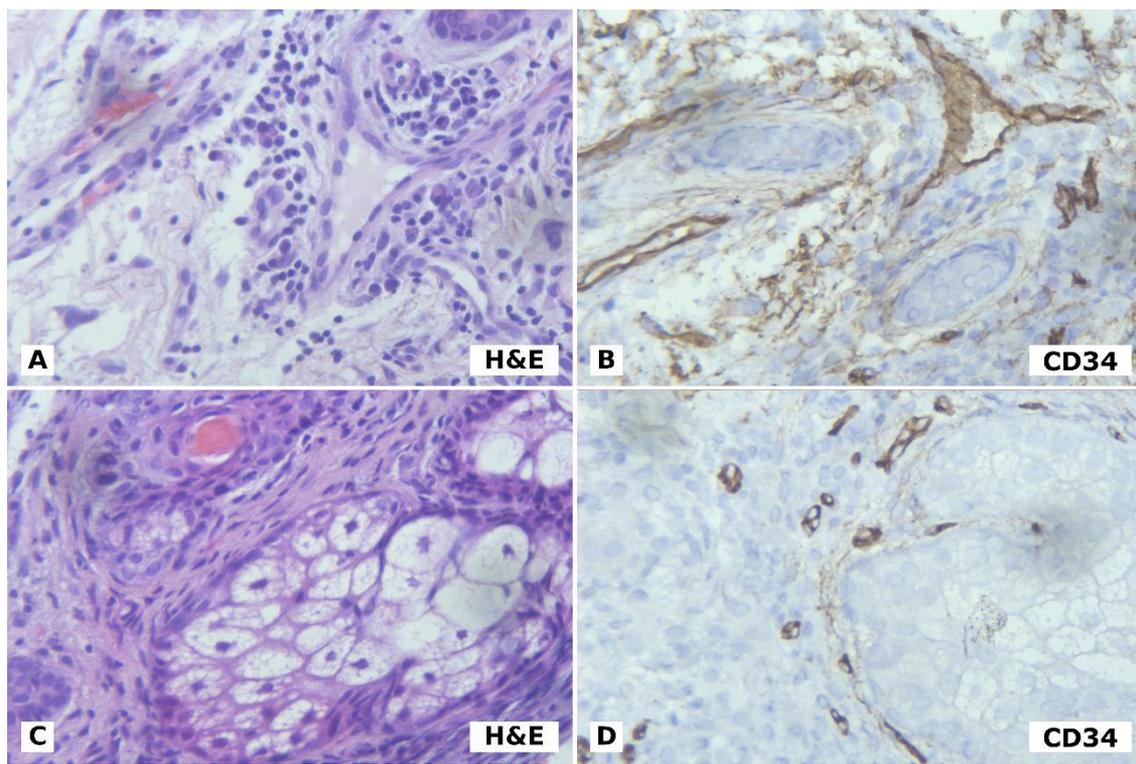


Fig. 1. A. Sample from the study group: abscessing perifolliculitis of the head (red arrows indicate large vessels, yellow arrows indicate dermal inflammatory infiltrates), H&E staining (×400). B. Abscessing perifolliculitis of the head (red arrows indicate large vessels of the dermis), expression of the CD34 marker in the vascular endothelium, IHC method with Mayer's hematoxylin (×400). C. Sample from the control group (yellow arrow indicates sebaceous gland), H&E staining (×400). D. Sample from the control group (red arrows indicate small vessels, yellow arrow indicates sebaceous gland), expression of the CD34 marker, IHC method with Mayer's hematoxylin (×400).

To understand the degree of activity of reactive proliferation of stratified squamous epithelium and the number of androgen receptors in the study group, the level of which differed compared to the control group, the expression level of Ki-67 and AR markers was automatically calculated using the ImmunoRatio plugin (Fig. 2).

The distribution of the mean values of proliferation and expression of androgen receptors in the stratified squamous epithelium of the study and control groups is listed in Table 3.

### Conclusions

1. The average number of CD-34-positive vessels showed a significant difference in the samples of

subducting abscessing perifolliculitis of the head, compared with the control group in all studied localizations (subepidermal location, deep layers of the dermis, areas around hair follicles, areas around sebaceous glands (all p<0.05), with the highest number of 24.33±3.78 in areas around hair follicles.

2. The average perimeter of CD-34-positive vessels showed a significant difference in the samples of subducting abscessing perifolliculitis of the head, compared with the control group in the deep layers of the dermis, areas around hair follicles and sebaceous glands (p<0.05), with the highest value of 85.83 ±10.52 in areas around hair follicles.

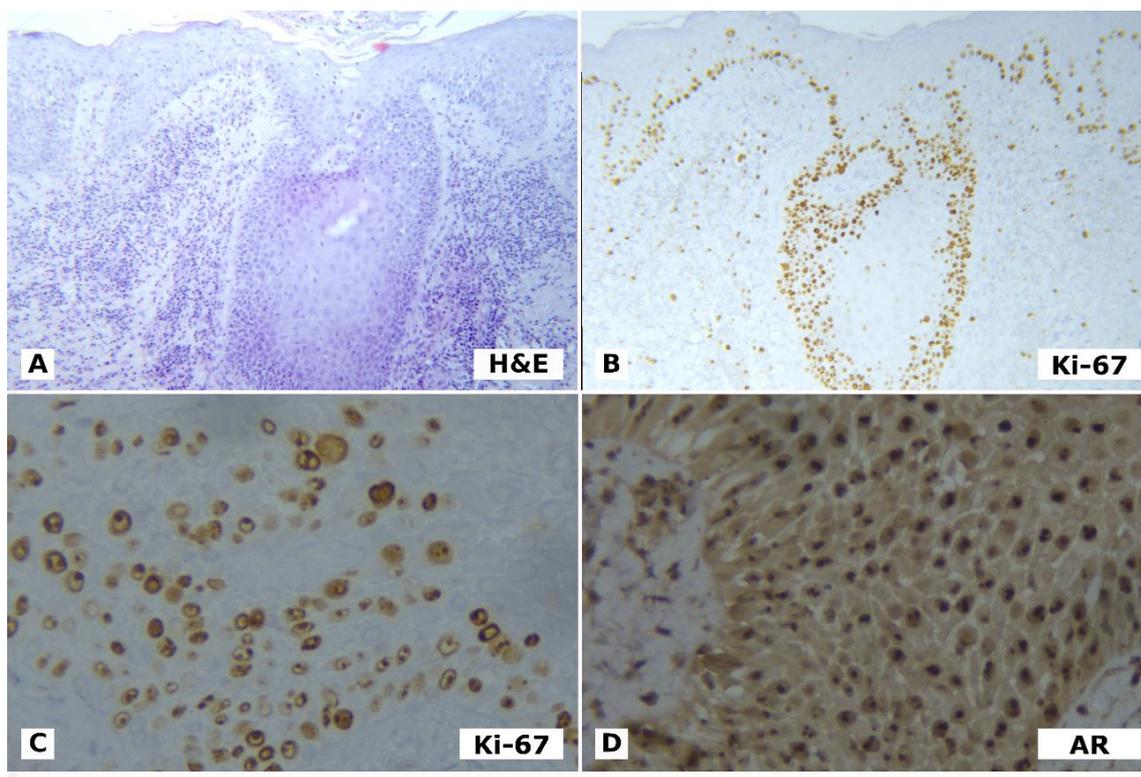


Fig. 2. Sample from the study group: abscessing perifolliculitis of the scalp. A. Massive inflammatory infiltration of subepidermal localization, multiple mitotic figures in the basal parts of the epidermis, H&E staining ( $\times 400$ ). B. Expression of the Ki-67 marker in the basal and parabasal parts of the epidermis at a level of about 10%, IHC method with Mayer's hematoxylin ( $\times 400$ ). C. Active areas of proliferation (Ki-67 expression up to 20%), IHC method with Mayer's hematoxylin ( $\times 400$ ). D. Intranuclear and cytoplasmic expression of AR in most cells of the stratified squamous epithelium (AR expression up to 90%), IHC method with Mayer's hematoxylin ( $\times 400$ ).

Table 3  
Indicators of morphometric study of proliferative activity and expression of androgen receptors in the epidermis of the skin in subversive abscessing perifolliculitis of the head, %, M $\pm$ SD

Immunohistochemical index	Research groups		p
	study group, (n <sub>1</sub> =12)	control group, (n <sub>2</sub> =5)	
Proliferative activity by Ki-67 (%), (M $\pm$ SD)	23.46 $\pm$ 4.24	5.22 $\pm$ 1.58	p<0.05
Androgen receptor expression, AR (%), (M $\pm$ SD)	94.32 $\pm$ 15.08	82.40 $\pm$ 10.26	p>0.05

Note: M $\pm$ SD – mean  $\pm$  standard deviation, p - groups were compared using the Mann-Whitney U-test.

3. Ki-67 proliferation index in reactive multi-layer squamous epithelium in subversive abscessing perifolliculitis of the head was 23.46 $\pm$ 4.24%, which was statistically significantly different from the control group (p<0.05), whose proliferation rate remained at the level of 5.22 $\pm$ 1.58%. In contrast, the expression of androgen receptors in the study and control groups did not show any difference (94.32 $\pm$ 15.08 and 82.40 $\pm$ 10.26, respectively, p>0.05), which refutes the theory of hormonal dependence of chronic inflammation in this pathology.

#### Prospects for further research

Continued study of Hoffmann's disease requires

information on the expression of  $\beta$ -catenin and E-cadherin in the structures of the pilosebaceous unit in this pathology.

#### Conflict of interest information

There are no potential or apparent conflicts of interest related to this manuscript at the time of publication and are not anticipated.

#### Sources of funding

The studies is part of the scientific research work "Diagnosis and Personalized Therapy of Patients with Chronic Dermatoses of Various Origins and Sexually Transmitted Infections, Taking into Account Comorbid Conditions" (State Registration No. 0122U000725).

## References

1. Wu Q, Bu W, Zhang Q, Fang F. Therapeutic options for perifolliculitis capitis abscedens et suffodens: A review. *Dermatol Ther.* 2022;35(10):e15763. doi: 10.1111/dth.15763.
2. Masson R, Jeong CY, Ma E, Crew AB, Frago NM, Shi VY, Hsiao JL. Treatments for Dissecting Cellulitis of the Scalp: A Systematic Review and Treatment Algorithm. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(11):2487-526. doi: 10.1007/s13555-023-01018-7.
3. Yu Chen, Yan-Ping Yang, Fang Qiu, Yu-Jie Wang, Yi-Ming Fan, Immunophenotyping comparison of inflammatory cells between *Malassezia* folliculitis and pityriasis versicolor lesions. *Medical Mycology.* 2022;60(1):myab073. doi: 10.1093/mmy/myab073.
4. Melo DF, Lemes LR, Pirmez R, Duque-Estrada B. Trichoscopic stages of dissecting cellulitis: a potential complementary tool to clinical assessment. *An Bras Dermatol.* 2020;95(4):514-17. doi: 10.1016/j.abd.2019.10.008.
5. Scheinfeld N. Dissecting cellulitis (perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens): a comprehensive review focusing on new treatments and findings of the last decade with commentary comparing the therapies and causes of dissecting cellulitis to hidradenitis suppurativa. *Dermatol Online J.* 2014;20(5):22692.
6. Wolff H, Fischer TW, Blume-Peytavi U. The Diagnosis and Treatment of Hair and Scalp Diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(21):377-86. doi: 10.3238/arztebl.2016.0377.
7. Calonje E, Brenn T, Lazar A, Steven D. Billings McKee's Pathology of the Skin with Clinical Correlations, 5th Edition. Elsevier; 2019. 1980 p.
8. Cuellar TA, Roh DS, Sampson CE. Dissecting cellulitis of the scalp: a review and case studies of surgical reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(8):e3015. doi:10.1097/GOX.0000000000003015.
9. Takahashi T, Yamasaki K, Terui H, et al. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens treatment with tumor necrosis factor inhibitors: a case report and review of published cases. *J Dermatol.* 2019;46(9):802-7. doi:10.1111/1346-8138.14998.
10. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
11. Vareniuk IM, Dzerzhynskiy ME. [Methods of cyto-histological diagnosis]. Kyiv: Interservis. 2019. 256 p. Ukrainian.
12. Nguyen T. Immunohistochemistry: A Technical Guide to Current Practices. Cambridge: Cambridge University Press. 2022. 282 p.
13. Ma YL, Peng JY, Zhang P, et al. Immunohistochemical analysis revealed CD34 and Ki67 protein expression as significant prognostic factors in colorectal cancer. *Med Oncol.* 2010; 27:304-309. doi: 10.1007/s12032-009-9210-3.
14. Chantrain CF, DeClerck YA, Groshen S, McNamara G. Computerized quantification of tissue vascularization using high-resolution slide scanning of whole tumor sections. *J Histochem Cytochem.* 2003;51(2):151-158. doi: 10.1177/002215540305100203.
15. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nature Methods.* 2012;9(7):676-682. doi: 10.1038/nmeth.2019.
16. Petrovska I, Salyha Y, Vudmaska I. [Statistical methods in biological research: educational and methodological manual]. Kyiv: Agrarian science; 2022. 172 p. Ukrainian.

**Пославська О.В., Статкевич О.Л., Святенко Т.В. Кількісний аналіз васкуляризації, проліферації та експресії андрогенових рецепторів епітеліальними клітинами шкіри при підриваючому абсцедуючому перифолікуліті голови.**

**РЕФЕРАТ.** Вступ. Хвороба Гофмана або перифолікуліт голови абсцедуючий є хронічним стійким до терапії та рецидивуючим гнійно-запальним захворюванням волосяних фолікулів, що викликає утворення глибоких абсцесів, рубцевої алопеції і значних змін шкіри голови. Захворювання зустрічається переважно у молодих чоловіків у віці 20–40 років. За статистичними даними медичного центру приватного підприємства «Дзеркало», Дніпро, Україна, за останні десять років в Україні звернення з приводу абсцедуючого перифолікуліту почала рости серед чоловіків, особливо військовослужбовців, у зв'язку з носінням спеціфічного захисного обладнання та додатковими факторами оклюзії та запалення волосяних фолікулів. **Мета** роботи – дослідити стромальну васкуляризацію, проліферацію та експресію андрогенових рецепторів у епітелії шкіри голови за допомогою платформи Фіджі при підриваючому абсцедуючому перифолікуліті голови. **Методи.** Досліджено біопсійний матеріал пацієнтів з діагнозом перифолікуліт голови абсцедуючий (хвороба Гофмана), що проходили обстеження та лікування на базі медичного центру приватного підприємства «Дзеркало», Дніпро, Україна. Всі пацієнти були чоловіками, вік яких коливався від 20 до 51 років, середній вік склав  $35,5 \pm 11,54$  років. ІГХ проводили за протоколами TermoScientific (TS) з первинними антитілами до ендотеліальних клітин судин CD34 (sp1, RTU), Ki-67 (sp6, 1:250), AR (sp1, RTU). Ви-

користували систему візуалізації Lab Vision Quanto (TS, США) з визначенням реакції за допомогою хромогену DAB Quanto Chromogen (TS, США). **Результати.** Середня кількість CD-34-позитивних судин показала достовірну різницю в зразках підриваючого абсцедуючого перифолікуліту голови, порівняно з контрольною групою по всім дослідженим локалізаціям (субепідермальне розташування, глибокі шари дерми, ділянки навколо волосяних фолікулів, ділянкам навколо сальних залоз (всі  $p < 0,05$ ), з найбільшою кількістю  $24,33 \pm 3,78$  в ділянках навколо волосяних фолікулів. Середній периметр CD-34-позитивних судин продемонстрував достовірну різницю в зразках підриваючого абсцедуючого перифолікуліту голови, порівняно з контрольною групою в глибоких шарах дерми, ділянках навколо волосяних фолікулів та сальних залоз ( $p < 0,05$ ), з найбільшим значенням  $85,83 \pm 10,52$  в ділянках навколо волосяних фолікулів. Індекс проліферації за Ki-67 в реактивному багат шаровому плоскому епітелії при підриваючому абсцедуючому перифолікуліті голови складав  $23,46 \pm 4,24$  %, що статистично достовірно відрізнявся від групи контролю ( $p < 0,05$ ), чий показник проліферації залишався на рівні  $5,22 \pm 1,58$  %. Натомість, експресія андрогенових рецепторів в групах дослідження та контролю різниці не показала ( $94,32 \pm 15,08$  та  $82,40 \pm 10,26$ , відповідно,  $p > 0,05$ ), що спростовує теорію гормональної залежності хронічного запалення при цій патології.

**Ключові слова:** васкуляризація, Cd34, Ki-67, андрогенові рецептори, перифолікуліт голови абсцедуючий, хвороба Гоффмана, рубцова алопеція, дерматологія.

І.В. Твердохліб<sup>1</sup>  
О.С. Каніщев<sup>2</sup>  
Н.В. Савран<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Дніпровський державний  
медичний університет  
Дніпро, Україна

<sup>2</sup> Університет Флориди  
Гейнсвілл, Флориди, США

<sup>3</sup> Львівський державний онко-  
логічний регіональний ліку-  
вально-діагностичний центр  
Львів, Україна

Надійшла: 02.10.2025

Прийнята: 24.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.81-87>

УДК 611.11:611.018:611.013

## ТОПОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ СЕКРЕТОРНОГО АПАРАТУ КАРДІОМІОЦИТІВ У РІЗНИХ ВІДДІЛАХ СЕРЦЯ ЩУРА В ОНТОГЕНЕЗІ

Tverdokhlib I.V.  , Kanishchev O.S. , Savran N.V.  Topological features of the formation of the cardiomyocyte secretory apparatus in different parts of developing rat heart.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; University of Florida, Gainesville, USA; Lviv State Oncology Regional Treatment and Diagnostic Center, Lviv, Ukraine.

**ABSTRACT. Relevance.** Despite the abundance of information about the heterogeneity of secretory atrial granules, about their uneven distribution in individual contractile cells and tissue areas of the myocardium in the atrial wall, today the morphological features of the development of the cardiomyocyte secretory apparatus depending on their localization in the organ require clarification. **The purpose** of the study is to determine the ultrastructural and histochemical features of the development of the cardiomyocyte secretory apparatus in different localizations of the rat heart. **Methods.** Using histochemical reaction to acid phosphatase and transmission electron microscopy, the state of the cardiomyocyte secretory apparatus of in the myocardium in the right and left atria and ventricles, in the right and left auricles of the heart, as well as in the interatrial septum of the rat heart at the stages of prenatal and postnatal ontogenesis was studied. **Results and summary.** The highest secretory activity of the mature myocardium is detected in the right auricle of the heart, which is due to the predominance of highly specialized secretory myocytes (more than 75% of the number of myocyte population). The secretory activity of the mature myocardium sections decreases in the sequence: left auricle – right atrium – left atrium – interatrial septum – interventricular septum – right ventricle – left ventricle. The development of the secretory apparatus at the stages of cardiogenesis is based on the transformations of the quantitative ratio between highly and lowly specialized secretory cardiomyocytes. The highest rates of formation of the secretory apparatus heterogeneity are characteristic of the myocardium of the right auricle of the heart; the lowest – for the interatrial septum. The ventricular myocardium has moderate secretory activity in the early postembryonic rat development; mature ventricular cardiomyocytes lose secretory activity. The definitive level of development of the secretory apparatus heterogeneity of the myocardium is reached by the end of the 1st month of postnatal rat ontogenesis.

**Key words:** heart, atria, ventricles, rat, ontogenesis, cardiomyocytes, secretory apparatus.

Tverdokhlib IV, Kanishchev OS, Savran NV. [Topological features of the formation of the cardiomyocyte secretory apparatus in different parts of developing rat heart]. *Morphologia*. 2025;19(4):81-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.81-87>

 Tverdokhlib I.V. 0000-0002-8672-3773;  Kanishchev O.S. 0000-0002-1089-412X;

 Savran N.V. 0000-0002-9097-3329

 [ivt@dmu.edu.ua](mailto:ivt@dmu.edu.ua)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

Значний інтерес дослідників щодо вивчення передсердного міокарда у різних біологічних об'єктів був обумовлений виявленими специфічними (секреторними) передсердними гранулами.

Активне накопичення відомостей про їх локалізацію, природу і біологічну роль [1-3] призвело до того, що усі зіставні за структурою саркоплазматичні утворення стали розділяти на 4 основних типи. Було показано, зокрема, що С-гранули за своїми ультраструктурним та гістохімічними

характеристиками відповідають лізосомам; власне специфічні передсердні гранули представлені типами А, В і D [4, 5].

Суттєва неоднорідність накопичення передсердних гранул у складі передсердних кардіоміоцитів зумовила спроби виділити неоднакові різновиди клітин; описані три такі різновиди за характером накопичення передсердних гранул, проте дослідження проводилися на окремих вибіркових, тобто не на серійних ультратонких зрізах міокарда [6, 7]. Якщо врахувати, що щільність упакування секреторних гранул в саркоплазмі рідко перевищує 1% від клітинного об'єму [8], стає очевидно виразна залежність отриманих результатів від орієнтації зрізів [7, 9].

При дослідженні морфології секреторних кардіоміоцитів правого передсердя у щурів у нормі та при експериментальній серцево-судинній патології було зроблено припущення, що всі передсердні міоцити мають потенційну здатність до секреторної функції [7]. Експерименти на моделях клінічної смерті, реноваскулярної гіпертензії та в серці щурів, перфузованих за Лангендорфом, дозволили виявити особливості гранулопоезу в передсердних міоцитах під впливом патологічних факторів ішемії/реперфузії та при високому артеріальному тиску. Автори виявили пряму кореляцію між збільшенням площі, зайнятої саркоплазматичним ретикуломом або мітохондріями, та збільшенням кількості секреторних гранул [7].

Різні напрямки у дослідженні секреторного апарату кардіоміоцитів включають не тільки топологічні аспекти, але значною мірою пов'язані з питаннями онтогенетичних перетворень секреторної активності серцевих міоцитів. З'ясувалось, що поява специфічних передсердних гранул суттєво відрізняється від формування примітивного міофібрилярного апарату у міокарді ссавців [10, 11], включаючи людину [12, 13]. При цьому дані низки авторів знаходяться в значній протилежності відносно один одного стосовно термінів появи специфічних гранул у складі передсердних клітин, проте дослідники єдині в думці, що перші гранули є дрібними і не розділяються на типи А, В і D; по ходу розвитку секреторного апарату відбувається інтенсивне формування дефінітивних розмірів специфічних передсердних гранул і поділ їх на типи [14-16].

Згідно з результатами кількісної та описової оцінки секреторної активності зрілих кардіоміоцитів було зроблено ряд висновків про характер гетероморфії секреторного апарату: а) секреторна активність істотно розрізняється за своєю інтенсивністю у різних відділах міокарда передсердної стінки; б) вказані відмінності значною мірою визначаються кількісним співвідношенням між виявленими типами кардіоміоцитів (високо і низько спеціалізованими у відношенні секреторної функції); в) специфічний секреторний апарат кардіоміоцитів включає два типи гранул (мембранні та

безмембранні), кількість яких і співвідношення між якими визначають секреторну активність високо і низько спеціалізованих передсердних кардіоміоцитів [17-19].

Виходячи з аналізу наукової інформації стає очевидним, що багато питань, пов'язаних з формуванням секреторного апарату кардіоміоцитів, ще далекі від свого вирішення. Не зважаючи на численність відомостей про неоднорідність секреторних передсердних гранул, про неоднаковий розподіл їх в окремих скоротливих клітинах і тканинних ділянках міокарда у складі передсердної стінки, сьогодні потребують уточнень морфологічні особливості розвитку секреторного апарату кардіоміоцитів в залежності від їх локалізації в органі.

**Мета** дослідження – визначення ультраструктурних і гістохімічних особливостей розвитку секреторного апарату кардіоміоцитів у різних локалізаціях серця щурів.

#### **Матеріали та методи**

Для дослідження використовували серця ембріонів і потомства нелінійних щурів-самців, отриманих з віварію Дніпровського державного медичного університету, з урахуванням термінів датованої вагітності та використанням відповідних таблиць нормального розвитку. Всі дослідження з лабораторними тваринами проводили із дотриманням положень “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986), Ванкуверської декларації про проведення дослідів на тваринах, Постанови Першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001), Положення з біоетики МОЗ України від 1 листопада 2000 р. № 281, Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” № 3446-IV від 21 лютого 2003 р. згідно з директивою Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання постанов, законів, адміністративних положень Держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [20, 21].

За допомогою світлооптичної та трансмісійної електронної мікроскопії вивчали стан секреторного апарату серця після евтаназії тварин у складі міокарда правого і лівого передсердь та шлуночків, правого і лівого вусок серця, а також міжпередсердної перегородки.

Для проведення гістохімічної реакції на кислу фосфатазу (КФ 3.1.3.2) використовували азоїндоксильний метод Gossrau [22] на криостатних зрізах завтовшки 7 мкм. Кількісний аналіз інтенсивності гістохімічної мітки проводили плаг-методом на цитоспектрофотометрі МЦФУ-2 з полем тубуса від 48 мкм до 620 мкм при довжині хвилі 620 нм.

Для електронномікроскопічного дослідження зразки міокарда шлуночків і передсердь фіксували в 2.5 %-му розчині глютаральдегіду

при температурі +2°C протягом 3-4 годин з подальшою постфіксацією в 1 %-му розчині тетраоксиду осмію («SPI», США), дегідрували в зростаючих концентраціях спирту, пропіленоксиді та заливали в епоксидні блоки з використанням композиції епон-аралдіт. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікромомі УМТП-6М («SELMІ», Україна) та розміщали на мідних опорних сітках Mesh Regular Grid 200 («SPI», США). Подвійне контрастування проводили за методом Рейнольдса [23]. Дослідження здійснювали за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMІ», Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 25000 за стандартною схемою [23, 24]. Після фотофіксації зображень на монохромну плівку «Agfa» проводили відцифрування негативів сканером Canon CanoScan 9000F.

### Результати та їх обговорення

Гістохімічне дослідження активності кислої фосфатази в ранньому ембріональному міокарді щурів (14-16-а доба ембріогенезу) показало, що відмінності в інтенсивності гістохімічної реакції між передсерддями і шлуночками не мають статистично достовірного характеру; при цьому активність кислої фосфатази перебувала на надзвичайно низькому рівні. Наприкінці ембріонального періоду розвитку відзначалося помірне наростання фосфатазної активності кардіоміоцитів, причому вже на цьому етапі виявлявся істотний гетерогенітет різних досліджених ділянок міокарда за ферментативною активністю кислої фосфатази: найбільшою мірою гістохімічна мітка накопичувалась в обох серцевих вушках, лівому передсерді і міжпередсердній перегородці.

Протягом 1-го тижня життя щурів відбувалося активне наростання активності кислої фосфатази у всіх досліджених ділянках міокарда передсердь; у шлуночковому міокарді та у міжшлуночкової перегородці спостерігалось початкове незначне підвищення фосфатазної активності з наступною редукацією значень до рівня, що характерний для ембріонального міокарда.

Протягом постнатального кардіогенезу щурів відбувалася стабілізація значень активності кислої фосфатази у різних ділянках міокарда. Співвідношення між рівнем активності гістохімічної реакції у вивчених ділянках встановлювалося таким чином, що найвища фосфатазна активність спостерігалася у правому вушку; міокард лівого вушка, обох передсердь і міжпередсердної перегородки в середньому на 20-25% поступався за своєю фосфатазною активністю значенням у правому вушку; найбільш низький рівень накопичення гістохімічної мітки спостерігався у міокарді обох шлуночків; міжшлуночкова перегородка займала середнє положення між показниками передсердного і шлуночкового міокарда.

Наведені дані вказують на існування значних

розходжень між дослідженими ділянками міокарда за рівнем активності кислої фосфатази, порівнюваних у ході міокардіального гістогенезу; характер статистичної достовірності вказані відмінності набували наприкінці ембріогенезу щурів. Характерною особливістю розподілу фосфатазної активності у тканині міокарда стало те, що окремі клітинні комплекси у тій чи іншій дослідженій ділянці також виявляли суттєву неоднорідність по відношенню до накопичення гістохімічної мітки. На ранніх етапах ембріонального кардіогенезу така неоднорідність ще не виявлялася – розподіл активності кислої фосфатази на тканинних зрізах міокарда залишався відносно однорідним і мав незначну інтенсивність.

У ранньому постембріональному періоді розвитку щурів чітко визначалися скоротливі клітини, що мають підвищену (в порівнянні з сусідніми) активність кислої фосфатази, які розташовувалися поодинокі або невеликими групами і були відокремлені від прилеглих м'язових волокон прошарками сполучної тканини. Необхідно зазначити, що у міокарді передсердь поодинокі клітини виявлялися набагато рідше, ніж клітинні комплекси з підвищеною активністю кислої фосфатази. У шлуночковому міокарді, навпроти, усі "активні" у відношенні кислої фосфатази кардіоміоцити розташовувалися виключно поодинокі, але не групами.

Для кількісної оцінки ступеня гетерогенітету міокарда за гістохімічним розподілом активності кислої фосфатази нами був розрахований показник градієнта цитофотометричних значень. Розрахунки показали, що ступінь гетерогенності кардіоміоцитів (за активністю кислої фосфатази) на ранніх етапах онтогенезу щура наближався до нульових значень у всіх вивчених ділянках міокарда. Протягом 1-го тижня життя щурів спостерігалось різке наростання гетерогенітету скоротливих клітин за характером накопичення гістохімічної мітки; найбільш виразно це наростання відбувалося в міокарді вушок серця, а в шлуночковому міокарді ступінь гетерогенності клітин не перевищувала 25% від значень показника в правому вушку. У подальшому значення показників гетерогенності кардіоміоцитів зазначали короткочасне помірне зниження і стабілізувалися на рівні, що корелює з середніми величинами активності ферменту в кожному з вивчених ділянок міокарда.

Отже, розвиток гетерогенності кардіоміоцитів за активністю кислої фосфатази, незалежно від приналежності конкретних клітинних комплексів до передсердного або шлуночкового міокарда, мав двофазний характер: різке наростання гетерогенітету в ранньому постембріональному періоді змінювалося помірним зниженням ступеня гетерогенності і досягало дефінітивного рівня до кінця 1-го місяця життя щурів.

При ультраструктурному аналізі міокарда

зрілих шурів нами раніше описані два типи секреторних кардіоміоцитів, які істотно різнилися за кількістю і відносним об'ємом мембранних і безмембранних гранул [17, 18]. Встановлено також, що кількісне співвідношення між 1-м і 2-м типами кардіоміоцитів (високо і низько спеціалізованими м'язово-секреторними клітинами) є неоднаковим у різних вивчених ділянках міокарда.

При аналізі онтогенетичних перетворень у співвідношенні зазначених типів скоротливих клітин з'ясувалося, що в ранньому ембріональному міокарді частка високо спеціалізованих кардіоміоцитів складала менше 10% (від чисельності міоцитарної популяції) в кожній з вивчених ділянок міокарда. У більшості слабо диференційованих передсердних кардіоміоцитів містилась невелика кількість специфічних секреторних гранул, які вже на 16-ту добу пренатального онтогенезу шурів були представлені двома типами – мембранними і безмембранними. Як правило, гранули розташовувалися не групами, а поодиночці – в парануклеарній зоні, в оточенні значних запасів глікогену (рис. 1-4).



Рис. 1. Фрагмент кардіоміоцита лівого передсердя інтактного шура на 16-ту добу пренатального онтогенезу. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 22000$ .

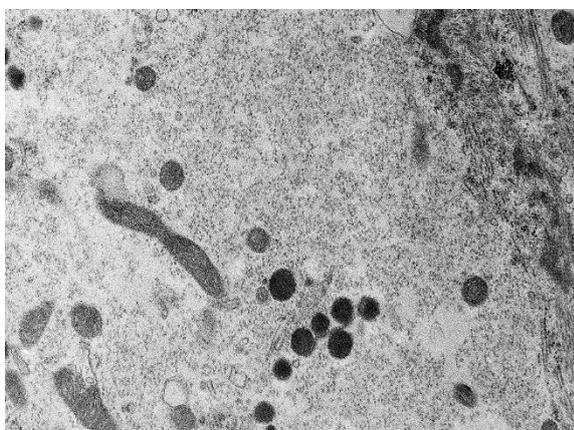


Рис. 2. Фрагмент кардіоміоцита правого передсердя інтактного шура на 16-ту добу пренатального онтогенезу. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 16000$ .

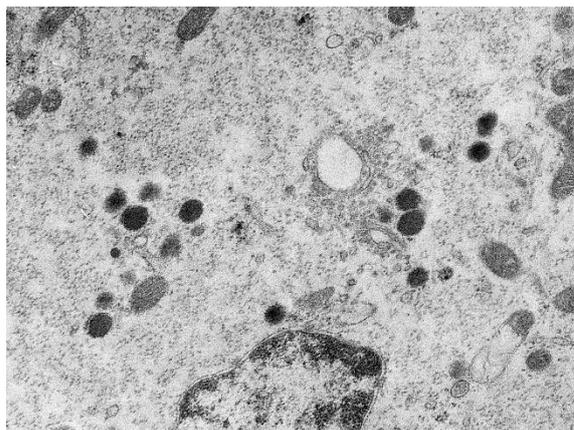


Рис. 3. Фрагмент кардіоміоцита лівого вухка серця інтактного шура на 16-ту добу пренатального онтогенезу. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 16000$ .

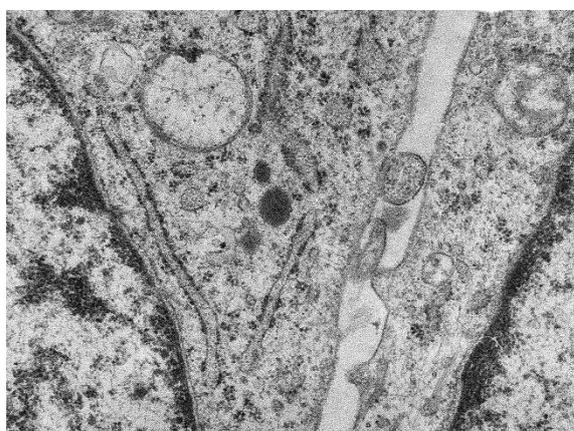


Рис. 4. Фрагмент кардіоміоцита правого вухка серця інтактного шура на 16-ту добу пренатального онтогенезу. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 18000$ .

Важливо відзначити, що поряд з мембранними і безмембранними гранулами в саркоплазмі визначалися "тіні" специфічних гранул. Це свідчить про те, що вже в ембріональному міокарді секреторний апарат розвивався не лише шляхом накопичення гранул, але й виділяв натрійуретичний фактор. У даний період деякі передсердні клітини, з незначним розвитком міофібрилярного апарату та позбавлені специфічних секреторних гранул, мали добре розвинений або гіпертрофований апарат Гольджі, цистерни якого активно насичувалися рибосомами.

У ряді випадків шлуночкові кардіоміоцити містили в субсарколемальній зоні, зверненій убік ендотеліальної клітини або фібробласта, численні грануло-подібні структури, які описані у літературі в якості так званих "облямованих" пухирців. За своїми розмірами і конфігурацією ці пухирці наближалися до специфічних передсердних гранул, однак у складі виявлених груп були відсутні безмембранні гранули або їхні "тіні", а частина везикул не містили характерного осміофільного

матеріалу. Ймовірно, ті структури, що спостерігалися в шлуночкових кардіоміоцитах, не мають відношення до секреторного апарату міокарда; їх роль пов'язана більшою мірою з активним транспортом макромолекулярних речовин через структури гістогематичного бар'єру.

На етапах раннього постембріонального розвитку у передсердному міокарді щура відбувалося активне накопичення високо спеціалізованих клітин, що призвело до майже повного витискання низько спеціалізованих кардіоміоцитів (2-го типу) у міокарді вушок серця і до значного домінування клітин 1-го типу в міокарді передсердної стінки і міжпередсердної перегородки (рис. 5, 6).

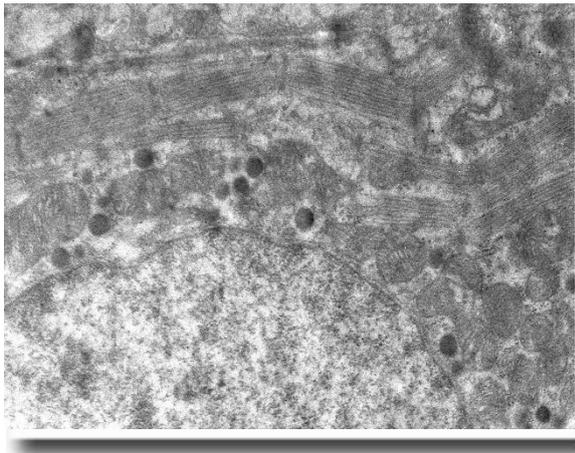


Рис. 5. Фрагмент кардіоміоцита лівого передсердя інтактного щура через 7 діб після народження. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 10000$ .

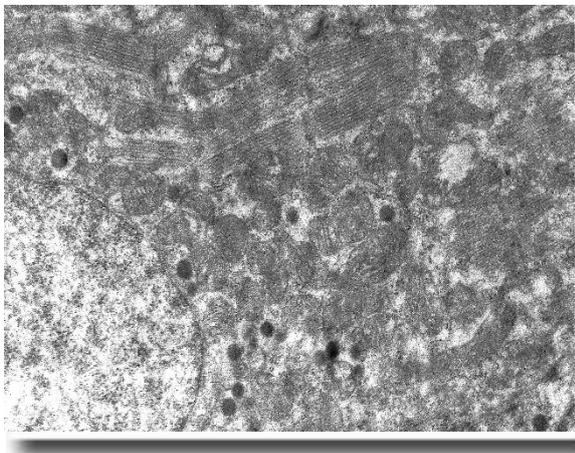


Рис. 6. Фрагмент кардіоміоцита правого передсердя інтактного щура через 7 діб після народження. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 10000$ .

Протягом 2-го тижня постнатального онтогенезу вміст високо спеціалізованих м'язово-секреторних кардіоміоцитів значно перевершував величини, характерні для дефінітивного рівня розвитку секреторного апарату серця; в подальшому спостерігалася помірна редукція кількості клітин 1-го типу до дефінітивних значень. Принципово схожий характер онтогенетичних зрушень встановлений при вивченні динаміки чисельної щільності секреторних гранул в різних ділянках передсердного міокарда серця щурів, що розвивається.

#### Підсумок

Морфологічні особливості специфічних гранул у саркоплазмі визначають існування двох субпопуляцій передсердних кардіоміоцитів: 1) високо спеціалізованих на секреції натрійуретичного фактора; 2) низько спеціалізованих секреторних кардіоміоцитів. Найвища секреторна активність зрілого міокарда виявляється у правому вушку серця, що обумовлено переважанням високо спеціалізованих секреторних міоцитів (понад 75% від чисельності міоцитарної популяції). Секреторна активність ділянок зрілого міокарда убуває в послідовності: ліве вушко – праве передсердя – ліве передсердя – міжпередсердна перегородка – міжшлуночкова перегородка – правий шлуночок – лівий шлуночок. Розвиток секреторного апарату на етапах кардіогенезу ґрунтується на перетвореннях кількісного співвідношення між високо і низько спеціалізованими секреторними кардіоміоцитами. Найбільш високі темпи формування гетерогенності секреторного апарату характерні для міокарда правого вушка серця; найбільш низькі – для міжпередсердної перегородки. Шлуночковий міокард має помірну секреторну активність у ранньому постембріональному розвитку щурів; зрілі кардіоміоцити шлуночків втрачають секреторну активність. Дефінітивний рівень розвитку гетерогенності секреторного апарату міокарда досягається до кінця 1-го місяця постнатального онтогенезу щурів.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з вивченням реакції секреторного апарату передсердних кардіоміоцитів на гіпоксичний стан у пренатальному кардіогенезі.

#### 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).

Литературні джерела  
References

1. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(11):698-717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0.
2. Kockskämper J, Pluteanu F. Left Atrial Myocardium in Arterial Hypertension. *Cells.* 2022;11(19):3157. doi: 10.3390/cells11193157.
3. Nawrocki MJ, Jopek K, Kaczmarek M, Zdun M, Mozdziak P, Jemielity M, Perek B, Bukowska D, Kempisty B. Transcriptomic Profile of Genes Regulating the Structural Organization of Porcine Atrial Cardiomyocytes during Primary In Vitro Culture. *Genes (Basel).* 2022;13(7):1205. doi: 10.3390/genes13071205.
4. Pan SS. Alterations of atrial natriuretic peptide in cardiomyocytes and plasma of rats after different intensity exercise. *Scand J Med Sci Sports.* 2008;18(3):346-53. doi: 10.1111/j.1600-0838.2007.00684.x.
5. Agostinucci K, Manfredi TG, Cosmas AC, Vetter FJ, Engle SK. Comparison of ANP and BNP Granular Density in Atria of Rats After Physiological and Pathological Hypertrophy. *Toxicol Pathol.* 2022;50(4):497-506. doi: 10.1177/01926233221097970.
6. Smith CER, Pinali C, Eisner DA, Trafford AW, Dibb KM. Enhanced calcium release at specialised surface sites compensates for reduced t-tubule density in neonatal sheep atrial myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2022;173:61-70. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.08.360.
7. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. *Pol Merkur Lekarski.* 2023;51(3):194-200. doi: 10.36740/Merkur202303102.
8. Marie J.-P, Guillemot H, Hatt PY. [Le degré de granulation des cardiocytes auriculaires. Etude planimétrique au cours de différents apports d'eau et de sodium chez le rat]. *Pathol. biol.* 1976;24:549-54. French. doi: 10.1136/hrt.56.4.302
9. Ferro MS, Mascaro MB, De Souza RR. Effects of aging on the secretory apparatus in the right atrial cardiomyocytes of rats. *Acta Histochem.* 2020;122(6):151579. doi: 10.1016/j.acthis.2020.151579.
10. Navaratnam V, Woodward JM, Skepper JN. Specific heart granules and natriuretic peptide in the developing myocardium of fetal and neonatal rats and hamsters. *J Anat.* 1989;163:261-73. PMID: 2532637; PMID: PMC1256535.
11. Gilloteaux J. Ultrastructural aspects of atrium development: demonstration of endocardial discontinuities and immunolabeling of atrial natriuretic factor in the Syrian hamster. *Anat Embryol (Berl).* 1989;179(3):227-36. doi: 10.1007/BF00326587.
12. Lichnovsky V, Obrucnic M, Jirik P. Ultrastructure of the atrium of the Human embryonic and fetal heart. *Folia morphol.* 1976;24:225-30.
13. Obrucnic M, Lichnovsky V. Ultrastrukturelle Differenzierung der Vorhofs wand des menschlichen Herzens während der embryonalen und fruhfetalen Periode. *Acta anat.* 1977;99:299.
14. Mifune H, Suzuki S, Honda J, Kobayashi Y, Takamori S. Synthesis and secretion of A-type natriuretic peptide in the auricular cardiocytes during pregnancy and lactation in mouse. *J Vet Med Sci.* 2000;62(1):15-21. doi: 10.1292/jvms.62.15.
15. Tylková L, Novotová M, Zahradník I, Kiss A. Evaluation of changes in secretory granules of atrial myocytes: a morphometric approach. *Anal Quant Cytol Histol.* 2008 Feb;30(1):53-9. PMID: 18459588.
16. Bäck N, Luxmi R, Powers KG, Mains RE, Eipper BA. Peptidylglycine  $\alpha$ -amidating monooxygenase is required for atrial secretory granule formation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(30):17820-31. doi: 10.1073/pnas.2004410117.
17. Tverdokhle IV. [Myocardial heterogeneity and its development in normal cardiomyogenesis]. *Dnepropetrovsk: Porogi;* 1996. 224 p. Russian.
18. Tverdokhle IV, Kozlov VA, Shponka IS. [Development of the secretory apparatus of the heart in prenatal human ontogenesis]. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 1997;15:51-8. Russian.
19. Lindsey ML, Gundry RL. Secrets of Cardiac Remodeling Revealed in the Secretome. *Circulation.* 2020;141(20):1645-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046042.
20. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. *Strasbourg: Council of Europe.* 1986;123:52. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.
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.
22. Gossrau R. [Tetrazoliummethoden zum histochemischen Hydrolasennachweis]. *Histochemistry.* 1978;58:203-18. German.
23. Kuo J. *Electron microscopy: methods and protocols.* Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2007. doi:10.1007/978-1-59745-294-6.
24. Hayat MA. *Principles and techniques of electron microscopy: biological applications.* 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. doi:10.1006/anbo.2001.1367.

**Твердохліб І.В., Каніщев О.С., Савран Н.В. Топологічні особливості формування секреторного апарату кардіоміоцитів у різних відділах серця щура в онтогенезі.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Не зважаючи на численність відомостей про неоднорідність секреторних передсердних гранул, про неоднаковий розподіл їх в окремих скоротливих клітинах і тканинних ділянках міокарда у складі передсердної стінки, сьогодні потребують уточнень морфологічні особливості розвитку секреторного апарату кардіоміоцитів в залежності від їх локалізації в органі. **Мета** дослідження – визначення ультраструктурних і гістохімічних особливостей розвитку секреторного апарату кардіоміоцитів у різних локалізаціях серця щурів. **Методи.** За допомогою гістохімічної реакції на кислу фосфатазу та трансмісійної електронної мікроскопії вивчали стан секреторного апарату кардіоміоцитів у складі міокарда правого і лівого передсердь та шлуночків, правого і лівого вушок серця, а також міжпередсердної перегородки серця щурів на етапах пренатального і постнатального онтогенезу. **Результати та підсумок.** Найвища секреторна активність зрілого міокарда виявляється у правому вушку серця, що обумовлено переважанням високо спеціалізованих секреторних міоцитів (понад 75% від чисельності міоцитарної популяції). Секреторна активність ділянок зрілого міокарда убуває в послідовності: ліве вушко – праве передсердя – ліве передсердя – міжпередсердна перегородка – міжшлуночкова перегородка – правий шлуночок – лівий шлуночок. Розвиток секреторного апарату на етапах кардіогенезу ґрунтується на перетвореннях кількісного співвідношення між високо і низько спеціалізованими секреторними кардіоміоцитами. Найбільш високі темпи формування гетерогенності секреторного апарату характерні для міокарда правого вушка серця; найбільш низькі – для міжпередсердної перегородки. Шлуночковий міокард має помірну секреторну активність у ранньому постембріональному розвитку щурів; зрілі кардіоміоцити шлуночків втрачають секреторну активність. Дефінітивний рівень розвитку гетерогенності секреторного апарату міокарда досягається до кінця 1-го місяця постнатального онтогенезу щурів.

**Ключові слова:** серце, передсердя, шлуночки, щур, онтогенез, кардіоміоцити, секреторний апарат.

Т.В. Хмара<sup>1</sup>  
І.Г. Бірюк<sup>1</sup>  
І.І. Заморський<sup>1</sup>  
І.Л. Куковська<sup>1</sup>  
В.Г. Савка<sup>1</sup>  
І.В. Марценяк<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Буковинський державний  
медичний університет  
<sup>2</sup> Чернівецький національ-  
ний університет імені Юрія  
Федьковича  
Чернівці, Україна

Надійшла: 25.09.2025

Прийнята: 22.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.88-94>

УДК: 611.977-04 275:611.833.5/6

## ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНІ ВЗАЄМО- ВІДНОШЕННЯ СЕРЕДИННОГО І ЛІК- ТЬОВОГО НЕРВІВ У ДІЛЯНЦІ ДОЛОНІ

Khmara T.V.  ✉, Biryuk I.G. , Zamorskii I.I. , Kukovska I.L. , Savka V.G. , Marceniak I.V.   
Topographic-anatomical relationships of the median and ulnar nerves in the region of the palm.

Bukovinian State Medical University, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine.

**ABSTRACT. Relevance.** Research on the topographic-anatomical relationships of nerves in the palm region is important due to the high level of traumatic injuries and compression-ischemic syndromes in this area. **Objective.** The study aimed to supplement and clarify the literature data regarding the topography and anatomical features of the relationship between the median and ulnar nerves in the palm region. **Materials and Methods.** The features of the fetal topography of the ulnar and median nerves in the right and left palms were studied using 36 preparations from 18 human fetuses aged 4-10 months through macromicroscopic dissection, vascular injection, sequential drawing of dissection stages, and morphometry. The study employed an original method of sequential anatomical dissection of the vessels and nerves in the palm area of the human hand. **Results.** This study supplements and clarifies the data on the topographic-anatomical relationships between the ulnar and median nerves. It was found that, in addition to stable innervation zones, there are individual variations, including the involvement of both nerves in the innervation of certain muscles, the presence of internal and inter-neural connecting branches, and variability in the branching of the median nerve in the carpal tunnel. **Conclusion.** The anatomical variability between the median and ulnar nerves and their individual branches indicates a significant degree of individual variability in the topography and innervation of muscles in the palm region. The characteristics of the relationships between the studied structures are of considerable importance for clinical practice, as they reduce the risk of damage during hand surgeries and improve the effectiveness of diagnostic procedures and surgical interventions.

**Key words:** palm, ulnar nerve, median nerve, variant anatomy, human.

Khmara TV, Biryuk IG, Zamorskii II, Kukovska IL, Savka VG, Marceniak IV. [Topographic-anatomical relationships of the median and ulnar nerves in the region of the palm]. *Morphologia*. 2025;19(4):88-94. Ukrainian. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.88-94>

 Khmara T.V. 0000-0003-4699-6600;  Biryuk I.G. 0000-0001-8171-2808;  
 Zamorskii I.I. 0000-0003-0947-6729;  Kukovska I.L. 0000-0002-2838-0135;  
 Savka V.G. 0000-0001-8171-2808;  Marceniak I.V. 0009-0002-2753-6772

✉ [khmara.tv.6@gmail.com](mailto:khmara.tv.6@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

Значний прогрес відновлювальної хірургії суглобів і м'язів верхньої кінцівки може бути досягнутий лише завдяки їх всебічному морфо-функціональному та експериментальному вивченню. Одним із факторів, які впливають на формування

м'язів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, є функція. Темпи диференціювання м'язів залежать як від інтенсивності, так і від часу появи функції [1,2]. М'язи правої та лівої верхньої кінцівки поставлені у різні умови васкуляризації та іннервації [3,4,5]. На ранніх стадіях онтогенезу

людини нервова система є стимулювальним фактором у процесі диференціювання тканин [6,7]. Блокада іннерваційного апарату у критичні періоди формування органів та м'язів призводить до їх структурно-функціональної неповноцінності. У процесі розвитку нервової системи виражене явище гетерохронії: насамперед формуються ланки іннерваційного апарату, відповідальні за рухову активність та життєзабезпечення зародка, плода та новонародженого [8,9].

У сучасній перинатальній медицині широке прикладне значення мають знання про фетальну анатомічну мінливість органів і структур різних ділянок, і, зокрема кисті, багато аспектів якої все ще залишаються недостатньо розробленими. Якими б найновішими технічними способами не прокладалися хірургічні доступи (з використанням скальпеля нової конструкції, електроножа, ультразвуку чи лазерного "скальпеля"), вимоги до знань індивідуальної анатомічної мінливості органів і структур залишаються дотепер актуальними. Знання вікової морфології структур долоні, у тому числі топографії нервів і зв'язків між ними, визначає успіх хірургічних доступів.

#### Матеріал і методи

Особливості фетальної топографії ліктьового і серединного нервів у ділянці правої і лівої долонь з'ясовані на 36 препаратах 18 плодів людини 4-10 місяців за допомогою макромікроскопічного препарування, ін'єкції судин, послідовного замальовування етапів препарування, морфометрії. У дослідженні використано власну методику послідовного анатомічного препарування судин і нервів долонної ділянки кисті людини [10].

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та з урахуванням методичних рекомендацій МОЗ України «Порядок вилучення біологічних об'єктів від померлих осіб, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018 р.). Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 10 від 12.06.2025 р.) порушень морально-правових норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

#### Результати та їх обговорення

У плодів людини галушення ліктьового нерва на кінцеві гілки: поверхневу та глибоку відбувається на рівні гачкуватої кістки або її гачка (рис. 1), у 3 випадках – у ділянці горохоподібної кістки.

У більшості досліджених об'єктів ліктьовий нерв іннервує всі м'язи гіпотенара, всі міжкісткові м'язи, два червоподібні м'язи, глибоку голову короткого м'яза-згинача великого пальця та

привідний м'яз великого пальця (рис. 2А). Також в одиничних спостереженнях ліктьовий нерв брав участь в іннервації обох головок короткого м'яза-згинача великого пальця (4 препарати) і другого червоподібного м'яза (1 випадок) разом із серединним нервом. У всіх досліджених плодів до м'язів, які виключно іннервуються тільки ліктьовим нервом без участі серединного нерва відносяться всі м'язи гіпотенара, всі міжкісткові м'язи і четвертий червоподібний м'яз. У 5 спостереженнях нами виявлено сполучні гілки між поверхневою і глибокою гілками ліктьового нерва, які пронизують м'язи гіпотенара або огинають його бічний край (рис. 2Б).

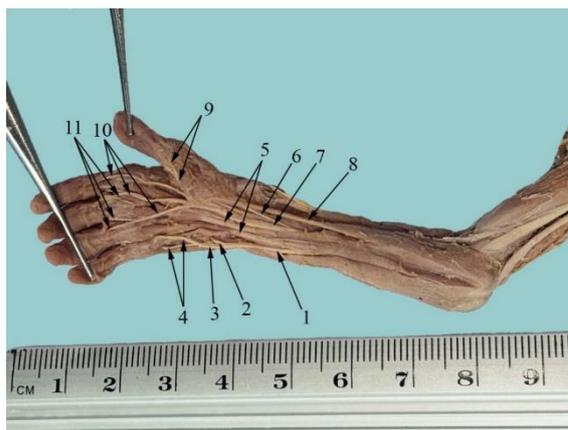


Рис. 1. М'язи та судинно-нервові утворення передньої ділянки правого передпліччя і долоні плода людини 170,0 мм ТКД. Фото макропрепарату.  $\times 2,3$ : 1 – ліктьовий нерв; 2 – глибока гілка ліктьового нерва; 3 – поверхнева гілка ліктьового нерва; 4 – власні долонні пальцеві нерви мізинця кисті від ліктьового нерва; 5 – сухожилки поверхневого м'яза-згинача пальців; 6 – долонна гілка серединного нерва; 7 – серединний нерв; 8 – сухожилок променевого м'яза-згинача зап'ястка; 9 – власні долонні пальцеві нерви великого пальця кисті від серединного нерва; 10 – загальні долонні пальцеві нерви від серединного нерва; 11 – власні долонні пальцеві нерви.

У більшості досліджених плодів серединний нерв ділиться на свої кінцеві гілки в межах нижньої половини зап'ясткового каналу, поблизу нижнього краю поперечної зв'язки зап'ястка. Привертає увагу те, що стовбур серединного нерва розгалужується на дві порції – бічну та присередню, від яких, у свою чергу, відходять гілки до м'язів підвищення великого пальця, і загальні пальцеві нерви (рис. 3).

На рівні нижнього краю поперечної зв'язки зап'ястка від бічної порції серединного нерва з боку його передньої або передньоприсередньої поверхні відокремлюється, як правило, одна м'язова гілка, іноді – дві (4 препарати), до підвищення великого пальця. У 2 випадках вищезазначена гілка пронизувала поперечну зв'язку зап'ястка поблизу її нижнього краю. Слід зауважити, що гілка до м'язів підвищення великого пальця була розміщена поверхнево щодо загального стовбура I і II загальних пальцевих нервів.

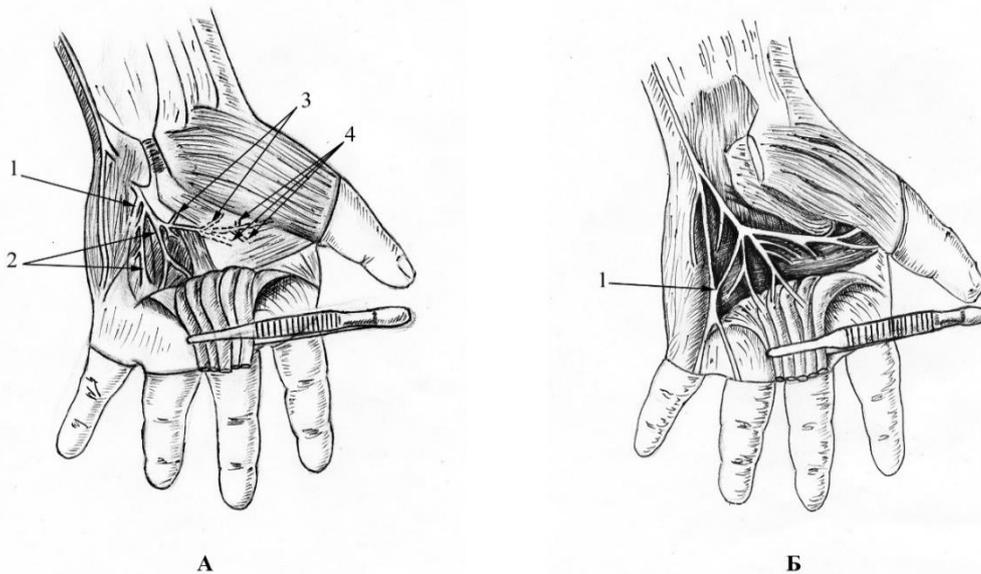


Рис. 2. Варіанти топографії глибокої гілки лівого ліктьового нерва плода 340,0 мм ТКД (схематичне зображення). А: 1 – м'язова гілка до м'язів гіпотенара; 2 – м'язові гілки до червоподібних м'язів; 3 – м'язові гілки до короткого м'яза-згинача великого пальця кисті; 4 – м'язові гілки до протиставного м'яза-згинача великого пальця кисті. Б: 1 – анастомоз між поверхневою та глибокою гілками ліктьового нерва.

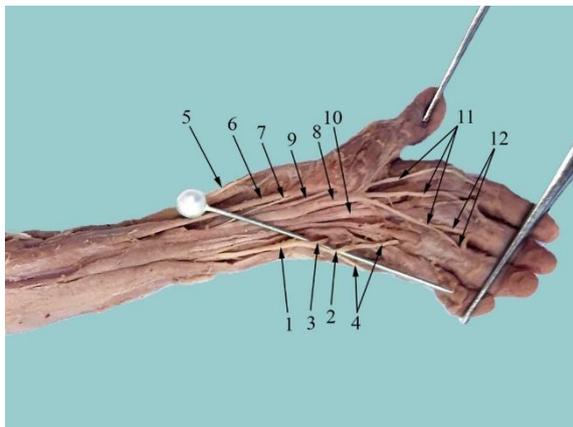


Рис. 3. М'язи та судинно-нервові утворення передньої ділянки лівого передпліччя і долоні плода людини 195,0 мм ТКД. Фото макропрепарату.  $\times 2,1$ : 1 – ліктьовий нерв; 2 – поверхнева гілка ліктьового нерва; 3 – глибока гілка ліктьового нерва; 4 – власні долонні пальцеві нерви від ліктьового нерва; 5 – сухожилок довгого відвідного м'яза великого пальця кисті; 6 – сухожилок променевого м'яза-згинача зап'ястка; 7 – долонна гілка серединного нерва; 8 – серединний нерв; 9 – сухожилок довгого м'яза-згинача великого пальця кисті; 10 – сухожилок поверхневого м'яза-згинача пальців; 11 – загальні долонні пальцеві нерви від серединного нерва; 12 – власні долонні пальцеві нерви.

У більшості (81,25%) плодів ця гілка забезпечувала іннервацію 2,5 м'язів підвищення великого пальця, у 13,33 % випадків – тільки двох м'язів – короткого відвідного і протиставного м'язів великого пальця. В одного плода 140,0 мм ТКД м'язова гілка серединного нерва до м'язів підвищення великого пальця брала участь в іннервації привідного м'яза великого пальця. В одному спостереженні (плід 170,0 мм ТКД від першого загального долонного пальцевого нерва прямувала гілка до короткого м'яза-згинача великого

пальця.

У плода 340,0 мм ТКД гілка лівого серединного нерва до м'язів підвищення великого пальця розпадалася на декілька пучків до короткого м'яза-згинача великого пальця та короткого відвідного м'яза великого пальця. Гілка до протиставного м'яза великого пальця проникала у даний м'яз одним тонким пучком. Гілки серединного нерва забезпечували іннервацію I та II червоподібних м'язів (рис. 4).

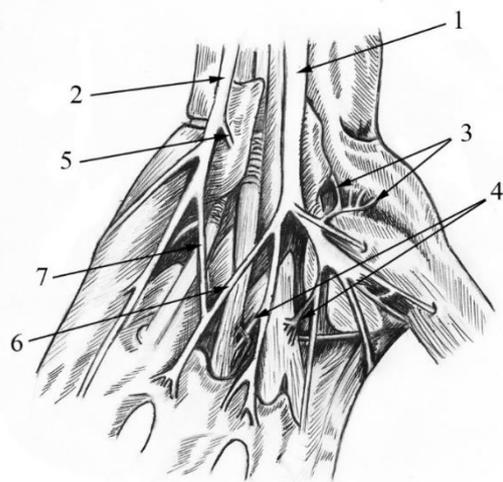


Рис. 4. Нерви лівої долоні плода 340,0 мм ТКД (схематичне зображення): 1 – серединний нерв; 2 – ліктьовий нерв; 3 – гілки серединного нерва до м'язів підвищення великого пальця кисті; 4 – гілки серединного нерва до I, II червоподібних м'язів; 5 – глибока гілка ліктьового нерва; 6 – третій загальний долонний пальцевий нерв; 7 – сполучна гілка.

Глибока гілка ліктьового нерва відокремлювалася від його стовбура на рівні середини висоти поперечної зв'язки зап'ястка. Між стовбуром лік-

тьового нерва і третім загальним долонним пальцевим нервом виявлена сполучна гілка. Слід відмітити, що у цього плода у верхній третині лівої передньої ділянки передпліччя нами також виявлено зв'язок між серединним і ліктьовим нервами у формі сполучної петлі (рис. 5).

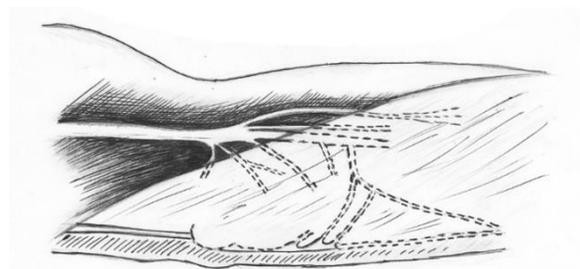


Рис. 5. Зв'язок між серединним і ліктьовим нервами у лівій передній ділянці передпліччя у формі сполучної петлі у плода 340,0 мм ТКД (схематичне зображення).

Необхідно зазначити, що серединний нерв у ділянці підвищення великого пальця бере участь в іннервації від 2 до 4 м'язів підвищення великого пальця.

У плода 320,0 мм ТКД у ділянці правої долоні гілки серединного нерва забезпечували іннервацію I, II і III червоподібних м'язів (рис. 6). Глибока гілка ліктьового нерва відходила від стовбура цього нерва у передній ділянці передпліччя та проникала в глибину на рівні верхнього краю поперечної зв'язки зап'ястка поблизу внутрішнього краю горохоподібної кістки. На своїй протяжності серединний нерв віддає гілки до капсули променево-зап'ясткового суглоба. Від серединного нерва крім основної м'язової гілки до м'язів тенара, відходила додаткова гілка до короткого м'яза-згинача великого пальця кисті. Слід зазначити, що у даного плода гілка ліктьового нерва, у формі петлі, охоплювала ліктьовий м'яз-згинач зап'ястка.

При проведенні дослідження нами виявлено сполучні гілки між суміжними м'язовими гілками серединного нерва, а також зв'язки серединного і ліктьового нервів у передній ділянці передпліччя. При чому, сполучна гілка між серединним і ліктьовим нервами переважно розміщувалась у верхній половині передньої ділянки передпліччя між поверхневим і глибоким м'язами-згиначами пальців. У плода 235,0 мм ТКД у лівій передній п'ястковій ділянці виявлено анастомоз у вигляді сполучної гілки між серединним нервом і глибокою гілкою ліктьового нерва (рис. 7). Привертає увагу те, що при макромікроскопічному препаруванні лівої долоні у даного плода не виявлено розгалуження серединного нерва на три загальні долонні пальцеві нерви. При цьому безпосередньо від стовбура лівого серединного нерва відходили два власні долонні пальцеві нерви великого пальця кисті, що прямували до його променевої і ліктьової сторін.

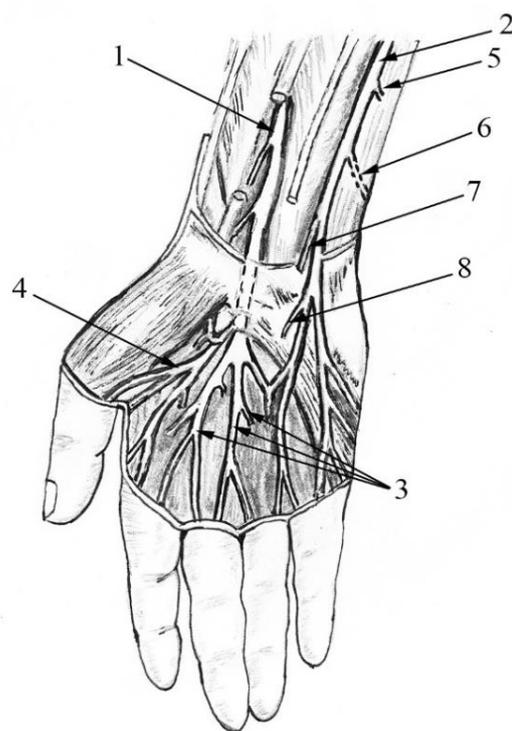


Рис. 6. Нерви правої долоні плода 320,0 мм ТКД (схематичне зображення): 1 – серединний нерв; 2 – ліктьовий нерв; 3 – гілки серединного нерва до I, II і III червоподібних м'язів; 2 – гілки серединного нерва до капсули променево-зап'ясткового суглоба; 3 – гілка серединного нерва до м'язів підвищення великого пальця кисті; 4 – додаткова гілка серединного нерва до короткого м'яза-згинача великого пальця кисті; 5 – тильна гілка ліктьового нерва; 6 – петля ліктьового нерва, що охоплює ліктьовий м'яз-згинач зап'ястка; 7 – глибока гілка ліктьового нерва; 8 – м'язова гілка ліктьового нерва до короткого м'яза-згинача мизинця кисті.

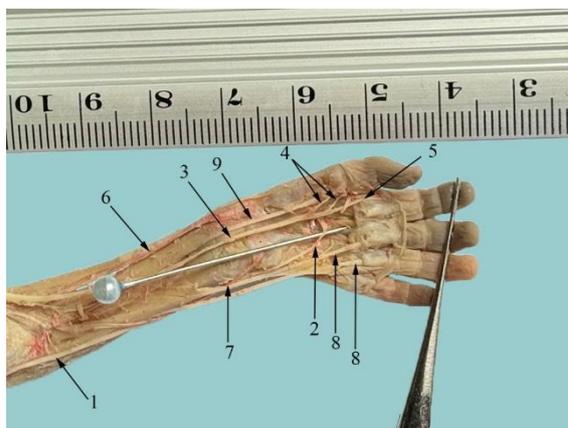


Рис. 7. М'язи та судинно-нервові утворення передньої ділянки лівого передпліччя і долоні плода людини 235,0 мм ТКД. Голка підведена під сполучну гілку (між стовбуром серединного нерва і глибокою гілкою ліктьового нерва). Фото макропрепарату.  $\times 1,8$ : 1 – ліктьовий нерв; 2 – глибока гілка ліктьового нерва; 3 – серединний нерв; 4 – власні долонні пальцеві нерви великого пальця кисті; 5 – власний долонний пальцевий нерв вказівного пальця кисті; 6 – променева артерія; 7 – долонна зап'ясткова гілка ліктьової артерії; 8 – сухожилки глибокого м'яза-згинача пальців; 9 – сухожилок довгого м'яза-згинача великого пальця кисті.

Продовженням серединного нерва був власний долонний пальцевий нерв, що прямував до променевої сторони вказівного пальця. Нами не виявлено власних долонних пальцевих нервів до ліктьової сторони II пальця, до променевої і ліктьової сторін III пальця та променевої сторони IV пальця.

В іншого плода 255,0 мм ТКД в ділянці правої долоні стовбур серединного нерва розгалужувався на три загальні долонні пальцеві нерви. В свою чергу, перший загальний долонний пальцевий нерв розгалужувався на три власні долонні пальцеві нерви, що прямували до променевої і ліктьової сторін великого пальця та променевої сторони вказівного пальця. Другий загальний долонний пальцевий нерв прямував до ліктьової сторони вказівного пальця, а третій загальний долонний пальцевий нерв – до ліктьової сторони III пальця і променевої сторони IV пальця кисті. Нами виявлено зв'язок – сполучну гілку між третім загальним долонним пальцевим нервом та глибокою гілкою ліктьового нерва (рис. 8).

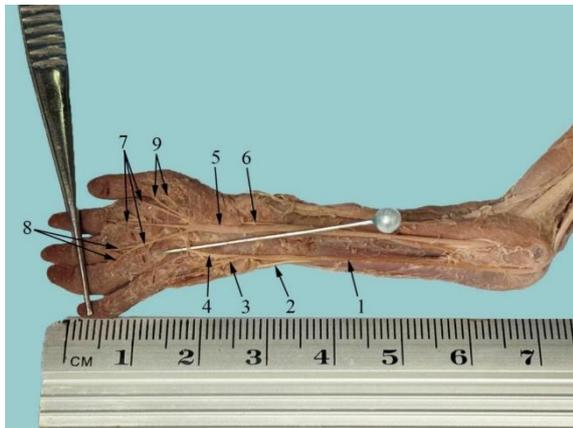


Рис. 8. М'язи та судинно-нервові утворення передньої ділянки правого передпліччя і долоні плода людини 255,0 мм ТКД. Голка підведена під сполучну гілку (між третім загальним долонним пальцевим нервом та глибокою гілкою ліктьового нерва). Фото макропрепарату.  $\times 1,7$ : 1 – ліктьовий нерв; 2 – тильна гілка ліктьового нерва; 3 – поверхнева гілка ліктьового нерва; 4 – глибока гілка ліктьового нерва; 5 – серединний нерв; 6 – долонна гілка серединного нерва; 7 – другий і третій загальні долонні пальцеві нерви і власний долонний пальцевий нерв до променевої сторони II пальця; 8 – власні долонні пальцеві нерви до ліктьової сторони III пальця і променевої сторони IV пальця кисті; 9 – власні долонні пальцеві нерви I пальця кисті.

У 9 випадках із 16 досліджених препаратів виявлено зв'язок між ліктьовим нервом і загальним стовбуром переднього міжкісткового нерва, який містив пучки до довгого м'яза-згинача великого пальця і глибокого м'яза-згинача пальців.

З урахуванням вищезазначених зв'язків між серединним і ліктьовим нервами вважаємо, що при дослідженні електростимуляції електрод слід прикладати не вище середини передпліччя по

ліктьовій борозні. При втраті провідності ліктьового нерва внаслідок ушкоджень у ділянці плеча, поява реакції при подразненні на рівні середини передпліччя буде свідчити з більшою ймовірністю про те, що стовбур ліктьового нерва отримує пучки від серединного нерва.

На підставі отриманих, шляхом макромікроскопічного препарування, даних, можна стверджувати, що пучки серединного нерва, які переходять через сполучну гілку до складу ліктьового нерва, можуть брати участь в іннервації міжкісткових і червоподібних м'язів, і також м'язів підвищення великого пальця.

На 2 препаратах у ділянці підвищення великого пальця виявлено зв'язки між ліктьовим і серединним нервами, а саме: з'єднання пучків серединного нерва до поверхневої головки короткого м'яза-згинача великого пальця з пучками глибокої гілки ліктьового нерва до глибокої головки цього м'яза.

Таким чином, привідний м'яз великого пальця може отримувати подвійну іннервацію. Слід підкреслити, що у досліджених нами плодів не виявлено гілок ліктьового нерва до протиставного м'яза великого пальця, короткого відвідного м'яза великого пальця та першого червоподібного м'яза.

Дані порівняльної анатомії [11,12] свідчать, що ліктьовий і м'язово-шкірний нерви відокремлюються від стовбура серединного нерва як самостійні нерви на відносно пізніх стадіях філогенеза. У певному сенсі їх можна розглядати як «колатералі» серединного нерва. Тому серединний, ліктьовий і м'язово-шкірний нерви можна розглядати як комплекс нервів м'язів-згиначів верхньої кінцівки. При цьому зв'язки між серединним і м'язово-шкірним нервами, як правило, виявляються у плечовій ділянці, між серединним і ліктьовим нервами – у передній ділянці передпліччя та долоні.

На підставі проведеного дослідження можна стверджувати, що без глибоких знань хірургічної анатомії кисті та чіткого уявлення про топографо-анатомічні взаємовідношення нервів долоні з урахуванням можливих варіантів не може бути успішно виконано жодне, навіть невелике хірургічне втручання у цій ділянці кисті.

#### Підсумок

Тісні топографо-анатомічні зв'язки серединного та ліктьового нервів у ділянці долоні зумовлюють важливу функцію забезпечення чутливої та рухової активності м'язів кисті. У ділянці долоні досліджувані нерви мають визначені зони іннервації, які функціонально доповнюють одна одну. Іннерваційне перекриття центральні ділянки долоні свідчить про наявність потенційних компенсаторних можливостей при пошкодженні серединного чи ліктьового нерва, а також зумовлюють їхню клінічну вразливість під час травм чи хірургічних втручань.

### Перспективи подальших розробок

Виявлені у плодів людини особливості формування іннерваційних зв'язків у ділянці долоні сприятимуть удосконаленню діагностичних маніпуляцій, оптимізації хірургічної тактики та розробці ефективних способів оперативних втручань.

### Інформація про конфлікт інтересів

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

### Джерела фінансування

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми «Статеві-вікові закономірності онтогенетичних перетворень і морфометричні параметри органів та структур за умов норми і експерименту. Морфо-функціональні та антропометричні особливості опорно-рухового апарату спортсменів» (номер державної реєстрації 0125U001531).

### Літературні джерела References

1. Santoso JW, Do SK, Verma R, Do AV, Hendricks E, Ichida JK, McCain ML. Human iPSC-derived motor neuron innervation enhances the differentiation of muscle bundles engineered with benchtop fabrication techniques. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2025;11(3):1731-40. doi: 10.1021/acsbmaterials.4c02225.

2. Hammond JD. Essentials of Embryology for the Musculoskeletal System. In: *Orthopaedics for the Newborn and Young Child: A Practical Clinical Guide*. Cham: Springer International Publishing. 2023:3-17. doi: 10.1007/978-3-031-11136-5\_1.

3. Koval OA, Khmara TV, Bilyk YaO, Vlasova KV. Variations of the structure, topography, blood supply and innervation of the brachioradialis in human fetus. *Wiad Lek*. 2022;75(11 Pt 2):2752-8. doi: 10.36740/WLek202211207.

4. Koval OA, Khmara TV, Protsak TV, Biryuk IG, Kryvchanska MI. Fetal anatomical variability of the veins of the upper limbs. *Archives of the Balkan Medical Union*. March. 2023;58(1):55-64. doi: 10.31688/ABMU.2023.58.1.07.

5. Koval OA, Khmara TV, Zamorskii II, Kryvchanska MI, Garvasiuk OV. Fetal anatomical variability of the ulnar and radial artery system. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2024;XIV2(52):93-9. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.14.

6. Saini J, Faroni A, Reid AJ, Mouly V, Butler-Browne G, Lightfoot AP, Al-Shanti N. Cross-talk between motor neurons and myotubes via endogenously

secreted neural and muscular growth factors. *Physiological Reports*. 2021;9(8):e14791. doi: 10.14814/phy2.14791.

7. Zmojdian M, Jagla K. The relationship between muscle stem cells and motor neurons. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;78(12):5043-9. doi: 10.1007/s00018-021-03838-2.

8. Zhu M, Tabin CJ. The role of timing in the development and evolution of the limb. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023;11:1135519. doi: 10.3389/fcell.2023.1135519.

9. García-Orozco L, Duque-Colorado J, Alarcón-Apablaza J, Roa I, Rojas M. Striated Musculature: Embryonic and Fetal Development. *International Journal of Morphology*. 2024;42(2):341-7.

10. Biriuk IH, Khmara TV, Pankiv TV, Martseniak IV, Sykyrytska TB, Kukovska IL. [Features of the preparation of vessels and nerves of the palmar part of the hand]. *Klinichna anatomii ta operatyvna khirurgiia*. 2024;23(4):98-105. Ukrainian. doi: 10.24061/1727-0847.23.4.2024.74.

11. Hill RE, Lettice LA. Limb development. In: *Kaufman's Atlas of Mouse Development Supplement*. Academic Press; 2025:311-27. doi: 10.1016/B978-0-443-23739-3.00021-3.

12. Vanhoof MJ, Wagemans C, van Leeuwen T, Vereecke EE. Branching patterns of the vascularization and innervation of the primate forelimb. *Journal of Morphology*. 2022;283(9):1273-84. doi: 10.1002/jmor.21501.

**Хмара Т.В., Бірюк І.Г., Заморський І.І., Куковська І.Л., Савка В.Г., Марценяк І.В. Топографо-анатомічні взаємовідношення серединного і ліктьового нервів у ділянці долоні.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Дослідження топографо-анатомічних взаємовідношень нервів у ділянці долоні важливі з огляду на високий рівень травматичних ушкоджень та компресійно-ішемічних синдромів цієї зони. **Метою** дослідження стало доповнення та уточнення існуючих даних щодо топографо-анатомічних особливостей серединного і ліктьового нервів у ділянці долоні. **Методи.** Особливості фетальної топографії ліктьового і серединного нервів у ділянці правої і лівої долонь з'ясовані на 36 препаратів 18 плодів людини 4-10 місяців за допомогою макромікроскопічного препарування, ін'єкції судин, послідовного замальовування етапів препарування, морфометрії. У дослідженні використано власну методику послідовного анатомічного препарування судин і нервів долонної ділянки кисті людини. **Результати.** Даним дослідженням доповнені та уточнені дані щодо топографо-анатомічних взаємовідношень між ліктьовим і се-

рединним нервом. Виявлено, що окрім стабільних зон іннервації мають місце індивідуальні варіанти, зокрема участь обох нервів у живленні одних м'язів, наявності внутрішніх та міжнервових сполучних гілок, варіативність відгалуження серединного нерва у зап'ястковому каналі. **Підсумок.** Встановлена анатомічна варіативність між серединним та ліктьовим нервами та їхніми окремими гілками свідчить про значний ступінь індивідуальної мінливості топографії та іннервації м'язів у ділянці долоні. Особливості взаємовідношень досліджуваних структур мають важливе значення для клінічної практики, оскільки дозволяють знизити ризик ушкоджень під час операцій на кисті та підвищують ефективність діагностичних маніпуляцій та оперативних втручань.

**Ключові слова:** долоня, ліктьовий нерв, серединний нерв, варіантна анатомія, людина.

**P.A. Kobeza**  
**I.V. Tverdokhlib**

Dnipro State Medical University  
Dnipro, Ukraine

Надійшла: 23.09.2025  
Прийнята: 22.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.95-103>

UDC: 611.018.6:611.013:611.018.72

**HISTOGENETIC AND MORPHOFUNCTIONAL ASPECTS OF MUSCLE TISSUE CLASSIFICATION**  
**(review and research perspectives)**

Kobeza P.A.  , Tverdokhlib I.V.  **Histogenetic and morphofunctional aspects of muscle tissue classification (review and research perspectives).**

**Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.**

**ABSTRACT. Introduction.** Novel methods for determining the developmental pathways and formation of muscle tissue, whose main feature is the contraction mechanism, are gaining widespread use. Muscle tissue is a highly specialized structure responsible for the motor activity of an organism. Understanding its structure and histogenesis is critically important for studying both normal and pathological conditions. Research in embryology and histology, enhanced by modern methods of microscopy and molecular biology, allows for a new look at the fundamental mechanisms of muscle tissue development, which opens up new perspectives in the field of individual developmental biology, cytology and histology. **The objective** of this article is to systematize and integrate current scientific data on the histogenetic and morphofunctional aspects of muscle tissue classification. The aim is to expand the understanding of the developmental origins and key differences in the formation processes of each type of muscle tissue. **Methods.** A systematic scientific search was conducted in the Scopus, Web of Science Core Collection, and PubMed databases. The analysis covered the period from 2015 to 2025. The search was performed using keywords such as "myogenesis," "cardiogenesis," "smooth muscle development," "muscle tissue histology," and "embryonic myogenesis." In total, over 100 scientific publications were analyzed, including review articles and the results of primary experimental studies. **Results.** The literature analysis confirms that the three types of muscle tissue have different origins and unique histogenetic mechanisms. Skeletal muscle develops from the myotomes of somites through the fusion of myoblasts into multinucleated muscle fibers. Cardiac muscle is formed from the visceral leaf of the splanchnotome; however, cardiomyocytes do not fuse but form a single network, functionally connected by intercalated discs. Smooth muscle has the most variable origin (from the splanchnotome mesenchyme or the ectoderm of the neural crest) and is formed from individual spindle-shaped cells that retain the ability to proliferate. **Conclusion.** The fundamental morphofunctional differences between the three types of muscle tissue are directly determined by their histogenesis. Modern research methods allow for the detailed study of these processes, confirming that the formation of multinucleated structures, specific intercellular contacts, and the variability of embryonic origin are key events that determine the final structure of muscle tissue. The systematization of this knowledge is the basis for further research in developmental biology and tissue engineering.

**Key words:** histogenesis, muscle tissue, myogenesis, cardiogenesis, myoblast, cardiomyocyte, smooth muscle.

Kobeza PA, Tverdokhlib IV. Histogenetic and morphofunctional aspects of muscle tissue classification (review and research perspectives). *Morphologia*. 2025;19(4):95-103.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.95-103>

 Kobeza P.A. 0000-0003-1113-4007

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

 [kobeza.pavel@gmail.com](mailto:kobeza.pavel@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Introduction

Muscle tissue is a highly specialized biological structure that is key to ensuring the motor activity of an organism and its individual components. Its unique

characteristic is the ability to contract, which is realized on the basis of the mechanisms of interaction between actin and myosin filaments. This fundamental feature leads to the diversity of its morphological structure and functional characteristics. In the human

body, three main types of muscle tissue are distinguished, each with a different origin and histogenesis. According to studies, Myosin heavy chain-embryonic plays a critical role in skeletal muscle tissue differentiation during mammalian development, as shown by Agarwal M, Sharma A et al. [1]. This protein, according to them, is not just present, but is an active regulator that influences the formation of muscle fibers. Understanding this regulatory function can be key to further studying skeletal muscle morphogenesis. Their work sheds light on the specific molecular mechanisms that control cell differentiation in the early stages. The authors emphasize that identifying such regulatory proteins is an important step in studying histogenesis. This study is a valuable contribution to understanding the fundamental processes underlying muscle tissue formation. It provides new data for future research in the field of developmental biology.

Skeletal muscle tissue originates from the myotome of somites, which, in turn, differentiate from the paraxial mesoderm. This process involves the differentiation of myoblasts and their subsequent fusion to form multinucleated muscle fibers, which is a characteristic feature of this tissue. Cardiac muscle tissue is formed from the visceral leaf of the splanchnotome, and its morphogenesis is aimed at forming a functionally integral myocardium. Smooth muscle tissue has the most variable embryonic origin, developing from both the splanchnotome mesenchyme and the ectomesenchyme of the neural crest, which is characteristic of some anatomical structures.

The latest single-cell cartography methodology, applied by Giordani L, He GJ et al., allowed the identification of previously unknown populations of cells resident in skeletal muscles [2]. This study fundamentally expands our understanding of the cellular composition and heterogeneity of this tissue. According to the authors, these newly discovered cell populations may play an important role in the function and maintenance of muscle tissue. Their work emphasizes that traditional methods of histological analysis may not always reveal the full complexity of the cellular composition. This discovery has a significant impact on our understanding of embryonic development and muscle morphogenesis. It also provides new objects for further morphological and histological research. The data obtained in this study can be used to create more detailed maps of cell lineages.

Understanding these histogenetic pathways is the basis for the correct classification and functional analysis of muscle tissues. Studying the features of their development and structure is important for analysis both in normal conditions and in pathological states. This review article is dedicated to the systematization of modern scientific data concerning the histogenetic and morphofunctional aspects of muscle tissue classification.

The study by Wu P, Zhou K et al. identifies key circular RNAs (circRNAs) that play an important role

in the development of chicken skeletal muscles at the embryonic stage [3]. The authors found a significant number of differentially expressed circRNAs that are associated with growth and metabolic processes. According to their conclusions, some of these circRNAs influence the organization of the actin cytoskeleton and the assembly of myofibrils, which is critical for the formation of muscle structure. This study emphasizes the complexity of the molecular regulation of muscle histogenesis, demonstrating that not only proteins, but also non-coding RNAs play an important role. The use of RNA sequencing allowed the authors to gain a deep understanding of molecular mechanisms. The discovered regulatory networks, according to them, can serve as a basis for future research in the field of developmental biology.

The review by Scaal M, Marcelle C. focuses on the contribution of chicken and quail embryos as models for studying cell lineages, muscle morphogenesis and tissue interaction [4]. The authors emphasize that, despite a large number of genetic studies on mice, it was avian models that provided the basic knowledge about cellular processes. According to their analysis, these models are indispensable for studying skeletal muscle morphogenesis *in vivo*. The work focuses on the importance of classical embryological approaches combined with modern molecular methods. They argue that understanding these processes is key to a general understanding of the development of skeletal muscles in vertebrates. This review is valuable for the systematization of knowledge obtained over many decades of research. The authors believe that the combination of different model organisms allows for a more complete picture of histogenesis.

The work of Hernández-Hernández J.M., García-González E.G. et al. focuses on the role of myogenic regulatory factors (MRFs) as key determinants of muscle cell development, identity and regeneration [5]. The authors argue that these transcription factors initiate and control a cascade of events necessary for myoblast differentiation. According to their conclusions, MRFs not only initiate the formation of muscle fibers, but also maintain their cellular identity in the mature organism. The review emphasizes that understanding the role of these factors is critically important for studying the fundamental aspects of histogenesis. They also note that MRFs play a key role in maintaining the satellite cell population, which is the basis for muscle regeneration.

**The objective** of this review article is to systematize and integrate current scientific data regarding the histogenetic and morphofunctional aspects of muscle tissue classification. We aim to expand the understanding of the developmental origins of each type of muscle tissue and identify key differences in their formation processes based on embryological, histological, and molecular-biological studies.

Muscle tissue is a biological structure composed of cells, or myocytes, that are capable of contraction.

These cells contain myofibrils, which are contractile proteins—actin and myosin. Their function is to convert chemical energy, obtained from metabolic processes, into mechanical energy. This unique characteristic is the basis for all of its functions, including movement, posture maintenance, and the regulation of internal processes.

**The relevance** of the study is driven by the continuous expansion of knowledge in embryology and histology, which allows for a new perspective on the fundamental mechanisms of tissue development. A detailed study of muscle tissue histogenesis is critically important for understanding both the normal functioning of the body and the pathogenesis of congenital or acquired diseases related to disorders in their development and regeneration. The integration of new findings, obtained with modern methods of microscopy and molecular biology, allows for the formation of a holistic view of the formation of muscle structures, which, in turn, opens new perspectives for research in the field of regenerative medicine.

#### **Materials and methods**

For the preparation of this review article, a systematic scientific search was conducted in leading global scientometric databases, such as Scopus, Web of Science Core Collection, and PubMed. The chronological scope of the search covered the last ten years (2015-2025), which allowed for a focus on the most relevant and recent studies. The search was performed using relevant keywords such as “myogenesis,” “cardiogenesis,” “smooth muscle development,” “muscle tissue histology,” “embryonic myogenesis,” “skeletal muscle differentiation,” and “muscle progenitor cells.” Special attention was paid to scientific publications that included the results of embryological studies, high-resolution microscopy (including transmission and scanning electron microscopy), and data from immunohistochemical and molecular-biological analysis. In total, more than 100 scientific publications were analyzed, including review articles, primary research, and the results of long-term experimental work. This approach provided a comprehensive and multifaceted evaluation of current concepts regarding the histogenesis and morphofunctional aspects of muscle tissue classification.

#### **Results and discussion**

The structure of muscle tissue is unique and differs depending on its type: striated (skeletal and cardiac) and non-striated (smooth). This distinction is determined by the specific arrangement of actin and myosin filaments, which form myofibrils. In their review, Chal J and Pourquié O. elaborate on the mechanisms of skeletal myogenesis both in vivo and in vitro, providing a comprehensive analysis of the muscle tissue formation process [6]. They emphasize that studying these processes outside the organism allows for their observation and control with high precision. According to the authors, these studies help to identify the key factors that drive differentiation. The work highlights the importance of understanding the

relationship between cellular signals and morphological changes. This review is valuable for understanding how knowledge gained in laboratory settings can be extrapolated to the complex systems of a living organism. This research is important for our article because it integrates experimental data obtained by various methods. According to their analysis, skeletal myogenesis is a highly organized process regulated on many levels.

Striated muscles are characterized by the presence of sarcomeres—the basic contractile units that give them their typical striated appearance. This high level of organization ensures rapid and powerful contraction. In contrast, in smooth muscle tissue, the filaments are arranged less orderly, allowing it to contract more slowly and for longer periods, maintaining the tone of internal organs. In general, the functional properties of muscle tissue include excitability, contractility, extensibility, and elasticity. Pourquié O.'s review focuses on the formation of somites in the chicken embryo, emphasizing that this process is the foundation for the development of skeletal musculature [7]. The author describes in detail the mechanisms of paraxial mesoderm segmentation. According to his conclusions, somitogenesis is regulated by a complex mechanism known as the “clock-and-wavefront” model. This mechanism ensures the synchronous formation of paired somites, which is critical for the correct positioning of muscles. The work highlights that somites are precursors not only of muscles but also of other structures such as the spine and skin. This study is fundamental to understanding the initial stages of skeletal muscle histogenesis. The author believes that studying somitogenesis is key to understanding the entire development of vertebrates.

The histogenesis of skeletal muscle tissue, known as myogenesis, is a complex, multi-stage process that begins early in embryonic development. This tissue originates from the paraxial mesoderm, which forms segmented structures called somites. The ventrolateral part of the somites, known as the myotome, is the main source of muscle fiber progenitor cells. Cells from the myotome migrate to become myoblasts, which are mononucleated and have high proliferative activity. This process of migration and proliferation occurs under the influence of numerous signaling molecules, such as fibroblast growth factors (FGFs) and hepatocyte growth factors (HGFs), secreted by cells of the neural tube, ectoderm, and other adjacent structures.

Weldon S.A. and Münsterberg A.E. review the development of somites and the regionalization of the vertebrate axial skeleton, which is closely related to the formation of skeletal muscles [8]. Their review emphasizes that the correct segmentation of somites is critical for the subsequent differentiation of myotomes. The authors analyze the role of signaling pathways that control somite differentiation. According to them, these processes are the basis for the formation

of a functional locomotor apparatus. This study provides important data on the interaction between the skeleton and muscle tissue in the early stages of development. They believe that disruptions at this stage can have serious consequences for the final morphology. The review is a valuable contribution to our understanding of the embryonic foundations of muscle development.

The review by Bertrand S, Aldea D et al., focusing on the evolution of FGF and retinoic acid (RA) signaling pathways that control somitogenesis in chordates, demonstrates the evolutionary conservativeness of these mechanisms [9]. The authors argue that these signaling pathways are fundamental for the correct formation of segmented structures. Their work emphasizes that understanding the evolutionary origins of these processes helps to better understand their importance for muscle histogenesis. This study provides a broader evolutionary context for our data, showing that the mechanisms we are studying are ancient and universal. According to the authors, studying these signaling pathways in primitive chordates helps to reveal their role in higher vertebrates.

After the proliferation period, myoblasts begin to differentiate. This stage is accompanied by the expression of specific transcription factors belonging to the MRF (Myogenic Regulatory Factors) family, particularly MyoD and Myf5. These factors initiate a cascade of genetic events that trigger the synthesis of contractile proteins and other components of the muscle fiber. After differentiation, myoblasts lose their ability to divide and fuse with each other, forming multinucleated cellular structures known as myotubes. This fusion is a key and unique stage in the formation of skeletal muscle tissue, which fundamentally distinguishes it from other muscle tissues. Inside the myotubes, the active synthesis of myofibrils begins, which are arranged in an orderly fashion along the cell.

The next stage is the maturation of myotubes into mature muscle fibers. This process includes the further organization of myofibrils into sarcomeres, the formation of a complex sarcoplasmic reticulum and T-tubule system, and the migration of nuclei to the periphery of the cell. Mature muscle fibers are surrounded by a basement membrane that ensures their structural integrity and interaction with the surrounding environment. In addition, at this stage, connective tissue sheaths are formed: the endomysium, which surrounds each individual fiber, the perimysium, which unites the fibers into fascicles, and the epimysium, which covers the entire muscle. These sheaths not only maintain the mechanical strength of the muscle but also contain blood vessels and nerve endings, which are vital for its function. The features of skeletal muscle histogenesis, namely the formation of multinucleated syncytia, are the basis for its high contractile ability and rapid response to nerve impulses. Remnants of undifferentiated myoblasts that remain in the mature tissue in the form of satellite

cells play an important role in its regeneration after damage. Thus, the histogenesis of skeletal muscles is not just a process of formation, but also the basis for their further function and restoration.

In their review, Miao Y and Pourquié O. describe the cellular and molecular control of somitogenesis in vertebrates, providing updated data on this key process [10]. The authors emphasize that somites are the source not only of skeletal musculature but also of cartilage and dermis. Their work analyzes the complex mechanisms that ensure mesoderm segmentation, including the role of biological clocks. According to their analysis, the correct formation of somites is critical for the entire body's development. This study provides a comprehensive overview of the molecular regulators that govern morphogenesis in the early stages. They believe that the details of these processes are the basis for understanding tissue formation.

The review by Onai T. is dedicated to the evolutionary origin of chordate segmentation, revisiting the enterocoel theory, which is important for understanding the origin of somites [11]. The author argues that segmentation is one of the oldest and most important features of chordates. His work provides an evolutionary context for our study, showing that the mechanisms we are studying are deeply rooted in evolution. According to the author, understanding evolutionary origins helps to explain modern morphology. This study helps us place our analysis in a broader context.

Piatkowska A.M., Evans S.E. and Stern C.D. review in detail the cellular aspects of somite formation in vertebrates, focusing on cell dynamics and their interaction [12]. The authors emphasize that somitogenesis is a highly organized process that involves precise cell movements and shape changes. Their work analyzes the mechanisms that ensure the formation of segments from the unsegmented mesoderm. According to their conclusions, these cellular aspects are critical for the correct development of muscle tissue. This study provides a deep insight into the cell biology of muscle formation.

Meister L., Escriva H., and Bertrand S. study the functions of the FGF signaling pathway in cephalochordates, which provides insight into the evolution of the prechordal plate and, accordingly, somites [13]. The authors argue that this signaling pathway is a fundamental regulator of development. Their work emphasizes the evolutionary conservativeness of the mechanisms that govern the formation of basic structures. This study is important for understanding the evolutionary basis of muscle histogenesis.

In their study, Miao Y, Djeffal Y et al. performed the reconstruction and deconstruction of human somitogenesis *in vitro*, which is a significant breakthrough in tissue development modeling [14]. The authors argue that their model allows for the study of processes that were previously unavailable for direct observa-

tion. According to their conclusions, this study provides a unique opportunity to analyze cellular and molecular mechanisms in detail. This is key to understanding the histogenesis of human muscles.

Martin B.L. in his review discusses mesoderm induction and its patterning, focusing on the role of neuromesodermal progenitors [15]. The author argues that these cells are the source of both nervous and mesodermal tissues, including somites. His work highlights the close connection between the development of the nervous system and muscles. According to the author, understanding these processes is critical for understanding the entire body's development.

Criswell K.E., Coates M.I., and Gillis J.A. analyze the embryonic origin of the spine in gnathostomes, which is closely related to the development of muscle tissue [16]. The authors emphasize that the spine and muscles develop synchronously and interdependently. Their work provides context for understanding how muscles form in relation to the axial skeleton. This study is important for understanding the anatomical foundations of muscle development.

The histogenesis of cardiac musculature, known as cardiogenesis, is a unique process that differs from the development of other muscle tissues. Cardiac muscle originates from the visceral leaf of the splanchnotome, which is part of the lateral mesoderm. The cells in this area, called cardioblasts, begin to differentiate in the early embryonic period, forming the primitive heart tube. Unlike skeletal muscle, which is formed by the fusion of cells, cardiac myocytes (cardiomyocytes) remain mononucleated (rarely binucleated) and do not fuse. They form a complex three-dimensional network that is the basis for effective contraction.

According to studies by Dong Y., Qian L., and Liu J., the molecular and cellular mechanisms of embryonic cardiac chamber maturation are key to the formation of a functional myocardium [17]. The authors focus on the processes that ensure the transition from the primitive heart tube to a complex four-chambered structure. Their work emphasizes that a correct morphogenetic program is critically important for establishing the final architecture of the heart. This study provides a deep understanding of how subtle structural changes occur at the cellular level. According to their conclusions, disruptions of these mechanisms can affect the final structure of the heart.

Dye B. and Lincoln J. in their review focus on the embryonic origin and development of the endocardium and heart valves, which are an integral part of myocardial histogenesis [18]. The authors argue that these structures are formed from unique cell populations. Their work emphasizes that these components play an important role in the function of the heart. Understanding their development is key to a complete picture of cardiogenesis.

According to the review by van der Maarel L.E. and Christoffels V.M., the development of the cardiac conduction system is a complex process that ensures

the coordinated contraction of the myocardium [19]. The authors argue that this system is formed from unique cell lineages. Their work emphasizes that the correct formation of this system is critical for the heart's functionality. This study provides a deep understanding of the morphology and development of specialized cells responsible for impulse conduction.

A key feature of cardiac muscle histogenesis is the formation of intercalated discs. These structures are specialized intercellular contacts that contain adhesive (desmosomes, fascia adherens) and gap junctions. Adhesive junctions provide mechanical strength, binding cardiomyocytes together, which allows them to withstand significant mechanical stress during contraction. Gap junctions, in turn, ensure the rapid spread of the electrical impulse from one cell to another, which allows the myocardium to function as a single syncytium and provides coordinated contraction.

The formation of the contractile proteins, actin and myosin, occurs synchronously with cell differentiation. These proteins are organized into sarcomeres, giving cardiac muscle its characteristic striations, similar to skeletal muscle. However, unlike skeletal muscle, where nuclei are located at the periphery, in cardiomyocytes, the nucleus is typically found in the center of the cell. The maturation of the myocardium also includes the development of the T-tubule and sarcoplasmic reticulum network, which play a key role in regulating the calcium concentration required for contraction.

Pogontke C., Guadix J.A. and Pérez-Pomares J.M. review in detail the development of the myocardial interstitium, emphasizing the role of non-cardiomyocytes in the formation of cardiac tissue [20]. The authors state that this connective tissue is important for the structural support of the myocardium. Their work highlights that intercellular interactions are crucial for proper morphogenesis. Understanding the development of the interstitium is key to a complete picture of heart histogenesis.

Zhang M., Lui K.O. and Zhou B. analyze the application of new lineage tracing techniques for studying cardiovascular system development [21]. The authors state that these methods allow for unprecedented accuracy in determining the origin of cells. Their work emphasizes that these technologies are important for understanding heart morphogenesis. This study is key to implementing the latest approaches in the study of histogenesis.

It should also be noted that cardiac muscle has a limited capacity for regeneration. After birth, cardiomyocytes almost completely lose the ability to divide. This means that damage to the myocardium, caused, for example, by ischemia, leads to the formation of a connective tissue scar, and not to the restoration of muscle tissue. This difference from skeletal muscle underscores the uniqueness of cardiac muscle histogenesis.

Christoffels V. and Jensen B. in their review discuss cardiac morphogenesis and the specification of the four-chambered heart [24]. The authors emphasize that these processes are key to the formation of a functional organ. Their work provides a deep understanding of morphogenesis.

Meilhac S.M. and Buckingham M.E. describe in detail the deployment of cell lineages that form the mammalian heart [25]. The authors state that these cell lineages are the basis for all heart structures. Their work emphasizes that understanding their origin is important for studying histogenesis.

Leone M., Magadum A. and Engel F.B. analyze the proliferation of cardiomyocytes during heart development, highlighting their limited regenerative capacity [26]. The authors state that studying these processes is key to understanding heart histogenesis. Their work provides important methodological recommendations for further research.

The histogenesis of smooth muscle is the most variable compared to other types of muscle tissue, as its developmental sources depend on its anatomical location. The vast majority of smooth muscles that make up the walls of internal organs and blood vessels originate from the mesenchyme of the visceral leaf of the splanchnotome. These cells differentiate into myoblasts, which subsequently transform into mature smooth muscle cells. Unlike skeletal and cardiac muscles, which are formed by cell fusion or network formation, smooth muscle cells (leiomyocytes) develop as individual spindle-shaped cells that do not fuse with each other.

The study by Gays D., Hess C. and colleagues indicates the existence of a unique cellular and molecular network that governs the differentiation of intestinal smooth muscle cells in vertebrates [27]. The authors state that this network is exclusive to this type of muscle tissue, which emphasizes its specific origin and regulation. According to the researchers, this significantly expands the understanding of histogenesis mechanisms, demonstrating that smooth muscle is formed under the influence of well-defined signals.

The features of smooth muscle histogenesis are that these cells do not have sarcomeres, and their actin and myosin filaments are arranged in a less orderly manner, attaching to so-called dense bodies in the cytoplasm. This arrangement allows them to contract much more slowly and for a longer duration, which is critically important for maintaining the tone and performing prolonged, rhythmic contractions, such as in the digestive tract. The review by Donadon M. and Santoro M.M. is dedicated to the origin and mechanisms of smooth muscle cell development in vertebrates, which is fundamental to our research [28]. The authors emphasize that the developmental sources of this tissue are the most variable among all muscle types. Based on their analysis, smooth muscle can originate from both mesodermal and ectomesenchymal sources, which determines its diversity and uniqueness.

The work by Liu M. and Gomez D. analyzes the phenotypic diversity of the smooth muscle cell, emphasizing that these cells are not homogeneous [29]. The authors state that their phenotypes depend on their anatomical location, which explains their different functions. According to their conclusions, this diversity is a key morphological and functional feature of smooth muscle.

In addition, some smooth muscle structures have a different embryonic origin. For example, the smooth muscles of the iris, sweat glands, and myoepithelial cells of the mammary glands develop from the ectoderm of the neural crest, not from the mesoderm. This highlights their unique nature and the diversity of embryonic pathways.

Sur A. and colleagues, using single-cell analysis on a zebrafish model, studied shared signatures and transcriptional diversity during embryonic development [30]. Their work demonstrates that different cell types, including smooth muscle cells, are formed from common progenitors. According to the authors, this highlights the plasticity of cells and the complexity of regulating their differentiation.

Worssam M.D. and Jørgensen H.F. in their review examine the mechanisms of vascular smooth muscle cell formation and their phenotypic diversification [31]. The authors state that these processes are dynamic and influenced by the microenvironment. According to their analysis, smooth muscle in blood vessels exhibits significant plasticity, which allows it to adapt to different conditions.

Smooth muscle cells retain the ability to proliferate throughout the organism's life, which distinguishes them from cardiomyocytes and to a large extent from skeletal muscle fibers.

The review by Jaslove J.M. and Nelson C.M. describes the role of smooth muscle as a "sculptor" of epithelial shapes, emphasizing its ability to change the shape of organs [32]. The authors state that the unique contractile function of smooth muscles ensures the morphogenesis of many internal structures. Their work highlights the close relationship between muscle tissue and epithelium. This feature allows them to regenerate after damage and increase their number (hyperplasia) in response to physiological or pathological stimuli, for example, during pregnancy in the uterus or in the development of hypertension in the walls of blood vessels. This regenerative capacity is key to their function in the body.

Hu Y., Cai Z. and He B. discuss the heterogeneity and plasticity of smooth muscle in health [33]. The authors state that smooth muscle cells can change their phenotype in response to physiological signals. According to their analysis, this plasticity is important for their normal function.

Steinbach S.K. and Husain M. study the differentiation of vascular smooth muscle cells from human stem/progenitor cells [34]. The authors state that these cells are an important source for regenerative

medicine. Their work provides new data on the differentiation pathways and regenerative potential.

The study by Pierantozzi E. and colleagues shows that perivascular cells from smooth muscle tissue have a limited ability for mesodermal differentiation [35]. The authors state that these cells are more specialized than previously thought. According to their conclusions, this highlights the heterogeneity of cell populations.

The results obtained demonstrate that the key morphofunctional differences between the three types of muscle tissue are directly determined by their histogenesis. The analysis of literature data confirms that the formation of skeletal muscle by the fusion of mononucleated myoblasts into multinucleated myotubes is a unique mechanism that ensures its high contractile capacity. In contrast, cardiac muscle, which develops as a single network from individual cardiomyocytes, functions as a coordinated syncytium due to specialized intercellular contacts—intercalated discs.

Modern studies using electron microscopy and immunohistochemical analysis allow for the visualization and analysis of the molecular mechanisms underlying the formation of myofibrils and sarcomeres. This scientific precision makes it possible to reveal how the tissue's architecture is organized at the level of individual proteins and cellular organelles. A deep understanding of these fundamental processes is the basis for all subsequent biological and biomedical research. This creates a strong theoretical foundation for understanding the morphological features of muscle tissues.

#### Conclusions

1. Histogenesis, as a defining morphological factor, confirms that the fundamental differences in the structure and function of the three types of muscle tissue (skeletal, cardiac, and smooth) are directly determined by their embryonic origin and developmental features.

2. The detailing of formation processes in modern studies, conducted using advanced microscopy methods, allows for the concretization of the mechanisms underlying the formation of the final architec-

ture of each muscle type. A key concept is the understanding that the formation of multinucleated structures, specific intercellular contacts, and the variability of embryonic origin are key events that determine the final structure of the cellular composition of muscle tissue.

3. The systematization of this knowledge creates a solid foundation for further research. The identified patterns in the histogenesis of muscle tissues are the basis for understanding not only their normal architecture but also for identifying morphological markers in the early stages of development. This opens up new opportunities for deepening fundamental knowledge in the field of developmental biology and tissue engineering.

#### Perspectives of research

The foundations laid in this review open up broad prospects for further fundamental research in the field of tissue biology and histology. A deep understanding of the morphology and histogenesis of muscle tissues is critically important for studying the mechanisms of their differentiation and structural organization. Further research should focus on a detailed study of ultrastructural changes during embryonic development and the role of individual cellular components in the formation of mature muscle fibers. This will allow for the establishment of new morphological markers to identify developmental stages and a better understanding of the processes that ensure the formation of the functional architecture of muscle tissue. Thus, future research will be aimed at deepening fundamental knowledge about the normal development of tissues, which is the basis for all biological sciences.

#### Conflict of interest information

There are no potential or apparent conflicts of interest related to this manuscript at the time of publication and are not anticipated.

#### Sources of funding

It is a fragment of the scientific research work «Histogenesis of the components of the cardiovascular system of humans and laboratory animals in normal and experimental conditions» (state registration No 0123U004730).

#### References

1. Agarwal M, Sharma A, Kumar P, Kumar A, Bharadwaj A, Saini M, Kardon G, Mathew SJ. Myosin heavy chain-embryonic regulates skeletal muscle differentiation during mammalian development. *Development*. 2020;147(7):dev184507. doi: 10.1242/dev.184507.

2. Giordani L, He GJ, Negroni E, Sakai H, Law JYC, Siu MM, Wan R, Corneau A, Tajbakhsh S, Cheung TH, Le Grand F. High-Dimensional Single-Cell Cartography Reveals Novel Skeletal Muscle-Resident Cell Populations. *Mol Cell*. 2019;74(3):609-21. doi: 10.1016/j.molcel.2019.02.026.

3. Wu P, Zhou K, Zhang J, Ling X, Zhang X, Zhang L, Li P, Wei Q, Zhang T, Wang X, Zhang G. Identification of crucial circRNAs in skeletal muscle during chicken embryonic development. *BMC Genomics*. 2022;23(1):330. doi: 10.1186/s12864-022-08588-4.

4. Scaal M, Marcelle C. Chick muscle development. *Int J Dev Biol*. 2018;62(1-2-3):127-36. doi: 10.1387/ijdb.170312cm.

5. Hernández-Hernández JM, García-González EG, Brun CE, Rudnicki MA. The myogenic regulatory factors, determinants of muscle development,

- cell identity and regeneration. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;72:10-18. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.11.010.
6. Chal J, Pourquié O. Making muscle: skeletal myogenesis in vivo and in vitro. *Development.* 2017;144(12):2104-22. doi: 10.1242/dev.151035.
7. Pourquié O. Somite formation in the chicken embryo. *Int J Dev Biol.* 2018;62(1-2-3):57-62. doi: 10.1387/ijdb.18003.
8. Weldon SA, Münsterberg AE. Somite development and regionalisation of the vertebral axial skeleton. *Semin Cell Dev Biol.* 2022;127:10-16. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.10.003.
9. Bertrand S, Aldea D, Oulion S, Subirana L, de Lera AR, Somorjai I, Escriva H. Evolution of the Role of RA and FGF Signals in the Control of Somitogenesis in Chordates. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136587. doi: 10.1371/journal.pone.0136587.
10. Miao Y, Pourquié O. Cellular and molecular control of vertebrate somitogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25(7):517-33. doi: 10.1038/s41580-024-00709-z.
11. Onai T. The evolutionary origin of chordate segmentation: revisiting the enterocoel theory. *Theory Biosci.* 2018;137(1):1-16. doi: 10.1007/s12064-018-0260-y.
12. Piatkowska AM, Evans SE, Stern CD. Cellular aspects of somite formation in vertebrates. *Cells Dev.* 2021;168:203732. doi: 10.1016/j.cdev.2021.203732.
13. Meister L, Escriva H, Bertrand S. Functions of the FGF signalling pathway in cephalochordates provide insight into the evolution of the prechordal plate. *Development.* 2022;149(10):dev200252. doi: 10.1242/dev.200252.
14. Miao Y, Djefal Y, De Simone A, Zhu K, Lee JG, Lu Z, Silberfeld A, Rao J, Tarazona OA, Mongera A, Rigoni P, Diaz-Cuadros M, Song LMS, Di Talia S, Pourquié O. Reconstruction and deconstruction of human somitogenesis in vitro. *Nature.* 2023;614(7948):500-8. doi: 10.1038/s41586-022-05655-4.
15. Martin BL. Mesoderm induction and patterning: Insights from neuromesodermal progenitors. *Semin Cell Dev Biol.* 2022;127:37-45. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.11.010.
16. Criswell KE, Coates MI, Gillis JA. Embryonic origin of the gnathostome vertebral skeleton. *Proc Biol Sci.* 2017;284(1867):20172121. doi: 10.1098/rspb.2017.2121.
17. Scaal M, Marcelle C. Chick muscle development. *Int J Dev Biol.* 2018;62(1-2-3):127-36. doi: 10.1387/ijdb.170312cm.
18. Dong Y, Qian L, Liu J. Molecular and cellular basis of embryonic cardiac chamber maturation. *Semin Cell Dev Biol.* 2021;118:144-9. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.04.022.
19. Dye B, Lincoln J. The Endocardium and Heart Valves. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2020;12(12):a036723. doi: 10.1101/cshperspect.a036723.
20. van der Maarel LE, Christoffels VM. Development of the Cardiac Conduction System. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1441:185-200. doi: 10.1007/978-3-031-44087-8\_10.
21. Pogontke C, Guadix JA, Ruiz-Villalba A, Pérez-Pomares JM. Development of the Myocardial Interstitium. *Anat Rec (Hoboken).* 2019;302(1):58-68. doi: 10.1002/ar.23915.
22. Zhang M, Lui KO, Zhou B. Application of New Lineage Tracing Techniques in Cardiovascular Development and Physiology. *Circ Res.* 2024;134(4):445-58. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323179.
23. Snabel RR, Cofiño-Fabrés C, Baltissen M, Schwach V, Passier R, Veenstra GJC. Cardiac differentiation roadmap for analysis of plasticity and balanced lineage commitment. *Stem Cell Reports.* 2025;20(3):102422. doi: 10.1016/j.stemcr.2025.102422.
24. Ieda M. Heart Development, Diseases, and Regeneration – New Approaches From Innervation, Fibroblasts, and Reprogramming. *Circ J.* 2016;80(10):2081-8. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0815.
25. Christoffels V, Jensen B. Cardiac Morphogenesis: Specification of the Four-Chambered Heart. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2020;12(10):a037143. doi: 10.1101/cshperspect.a037143.
26. Meilhac SM, Buckingham ME. The deployment of cell lineages that form the mammalian heart. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(11):705-24. doi: 10.1038/s41569-018-0086-9.
27. Leone M, Magadam A, Engel FB. Cardiomyocyte proliferation in cardiac development and regeneration: a guide to methodologies and interpretations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(8):H1237-50. doi: 10.1152/ajpheart.00559.2015.
28. Gays D, Hess C, Camporeale A, Ala U, Provero P, Mosimann C, Santoro MM. An exclusive cellular and molecular network governs intestinal smooth muscle cell differentiation in vertebrates. *Development.* 2017;144(3):464-78. doi: 10.1242/dev.133926.
29. Donadon M, Santoro MM. The origin and mechanisms of smooth muscle cell development in vertebrates. *Development.* 2021;148(7):dev197384. doi: 10.1242/dev.197384.
30. Liu M, Gomez D. Smooth Muscle Cell Phenotypic Diversity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(9):1715-23. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312131.
31. Sur A, Wang Y, Capar P, Margolin G, Prochaska MK, Farrell JA. Single-cell analysis of shared signatures and transcriptional diversity during zebrafish development. *Dev Cell.* 2023;58(24):3028-47.e12. doi: 10.1016/j.devcel.2023.11.001.
32. Worssam MD, Jørgensen HF. Mechanisms of vascular smooth muscle cell investment and phenotypic diversification in vascular diseases. *Biochem*

Soc Trans. 2021;49(5):2101-2111. doi: 10.1042/BST20210138.

32. Jaslove JM, Nelson CM. Smooth muscle: a stiff sculptor of epithelial shapes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1759):20170318. doi: 10.1098/rstb.2017.0318.

33. Hu Y, Cai Z, He B. Smooth Muscle Heterogeneity and Plasticity in Health and Aortic Aneurysmal Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11701. doi: 10.3390/ijms241411701.

34. Steinbach SK, Husain M. Vascular smooth

muscle cell differentiation from human stem/progenitor cells. *Methods.* 2016;101:85-92. doi: 10.1016/j.ymeth.2015.12.004.

35. Pierantozzi E, Vezzani B, Badin M, Curina C, Severi FM, Petraglia F, Randazzo D, Rossi D, Sorrentino V. Tissue-Specific Cultured Human Pericytes: Perivascular Cells from Smooth Muscle Tissue Have Restricted Mesodermal Differentiation Ability. *Stem Cells Dev.* 2016;25(9):674-86. doi: 10.1089/scd.2015.0336.

**Кобеза П.А., Твердохліб І.В. Гістогенетичні та морфофункціональні аспекти класифікації м'язової тканини (огляд і перспективи досліджень).**

**РЕФЕРАТ. Вступ.** Широкого загалу набувають новітні методи визначення шляхів розвитку та формування м'язової тканини, основною особливістю для якої є механізм скорочення. **Актуальність.** М'язова тканина — це високоспеціалізована структура, що відповідає за рухову активність організму. Розуміння її будови та гістогенезу є критично важливим для вивчення як норми, так і патологічних станів. Дослідження у галузі ембріології та гістології, підсилені сучасними методами мікроскопії та молекулярної біології, дозволяють по-новому поглянути на фундаментальні механізми розвитку м'язових тканин, що відкриває нові перспективи в галузі біології індивідуального розвитку, цитології та гістології. **Мета** статті є систематизація та інтеграція сучасних наукових даних щодо гістогенетичних та морфофункціональних аспектів класифікації м'язової тканини. Завданням є розширення уявлень про джерела розвитку та ключові відмінності у процесах формування кожного типу м'язової тканини. **Методи.** Було проведено систематичний науковий пошук у базах даних Scopus, Web of Science Core Collection та PubMed. Аналіз охоплював період з 2015 по 2025 роки. Пошук здійснювався за ключовими словами, такими як "myogenesis," "cardiogenesis," "smooth muscle development," "muscle tissue histology" та "embryonic myogenesis." Загалом було проаналізовано понад 100 наукових публікацій, що включали оглядові статті та результати первинних експериментальних досліджень. **Результати.** Аналіз літератури підтверджує, що три типи м'язової тканини мають різні джерела походження та унікальні гістогенетичні механізми. Скелетна мускулатура розвивається з міотомів сомітів шляхом злиття міобластів у багатоядерні м'язові волокна. Серцева мускулатура формується з вісцерального листка спланхнотома, причому кардіоміоцити не зливаються, а утворюють єдину мережу, функціонально з'єднану вставними дисками. Гладка мускулатура має найбільш варіабельне походження (з мезенхіми спланхнотома або ектодерми нервового гребеня) та формується з окремих веретеноподібних клітин, які зберігають здатність до проліферації. **Підсумок.** Принципові морфофункціональні відмінності між трьома типами м'язової тканини безпосередньо зумовлені їхнім гістогенезом. Сучасні методи дослідження дозволяють деталізувати ці процеси, підтверджуючи, що утворення багатоядерних структур, специфічних міжклітинних контактів та варіативність ембріонального походження є ключовими подіями, що визначають остаточної будову м'язової тканини. Систематизація цих знань є основою для подальших досліджень у біології розвитку та тканинній інженерії.

**Ключові слова:** гістогенез, м'язова тканина, міогенез, кардіогенез, міобласт, кардіоміоцит, гладка мускулатура.

Г.С. Короленко <sup>1</sup>  
Л.А. Пісоцька <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Дніпровський державний медичний університет,  
<sup>2</sup> Національний технічний університет «Дніпровська політехніка»  
Дніпро, Україна

Надійшла: 02.10.2025  
Прийнята: 26.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.104-112>

УДК: 616.9:578]-002.1-036-076-079.4

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ДЕЯКИХ ГОСТРИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Korolenko H.S.  , Pisotska L.A.   Clinical and laboratory features of the course of some acute viral infections.

Dnipro State Medical University, National Technical University "Dnipro Polytechnic", Dnipro, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** It is practically important to investigate pathogenetically determined clinical and laboratory characteristics of important acute respiratory viral infections. **Objective.** We carried out a comprehensive analysis of the data base on the peculiarities of clinical and laboratory indicators in various important acute respiratory viral infections with the understanding of their underlying pathogenetic mechanisms in order to provide clinicians with certain recommendations for how to carry out their differential diagnosis. **Methods.** A look at literary works from PubMed databases for the last 10 years. **Results.** Their differences have been established, which has practical significance. **Conclusion.** In 2019n -CoV infections, seasonal influenza, influenza A, SFTSV viral infections in severe cases, primarily T-cell immunity disorders occur, more so in 2019n -CoV. In SARS-CoV-2, compared with SFTSV and influenza A infection, there is hyperactivity of macrophages, which leads to a cascade of inflammatory and destructive processes in tissues, with neutrophilosis in peripheral blood, the appearance of immature forms of neutrophils and dysplastic changes in them. In SFTS infection and avian influenza (H7N9), laboratory indicators of hematopoiesis suppression with leuko-, lympho- and thrombopenia are more common than in 2019-CoV, seasonal and pandemic influenza A (H1N1).

**Key words:** peripheral blood, clinic, Covid-19, influenza A, SFTSV, viral infections.

Korolenko HS, Pisotska LA. [Clinical and laboratory features of the course of some acute viral infections]. *Morphologia*. 2025;19(4):104-12. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.104-112>

 Korolenko H.S. 0000-0003-3234-2868

 Pisotska L.A. 0000-0003-3425-6509

 [korolenkoanna436@gmail.com](mailto:korolenkoanna436@gmail.com); [Lpesotskaya23@gmail.com](mailto:Lpesotskaya23@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

В останні роки пандемія COVID-19 стала найглибшою глобальною кризою у сфері охорони здоров'я. Значна увага науковців зосереджена на клінічних та лабораторних особливостях цієї інфекції. Водночас актуальним залишається питання диференційної діагностики COVID-19 з іншими гострими респіраторними вірусними інфекціями, особливо у випадках важкого перебігу. До них належать сезонний грип, грип А, а також нові вірусні інфекції, такі як вірус New Bunia та вірусна інфекція (SFTSV).

Грип може бути причиною розвитку тяжкої пневмонії та виникнення пандемій [1]. Наприклад, пандемію грипу А(H1N1) 2009 року порівнюють з пандемією COVID-19. Відзначається, що

частота внутрішньолікарняних інфекцій і летальність при грипі та COVID-19 у ряді спостережень були подібними [2]. Проте, за даними інших авторів, рівень летальності при важкому перебігу грипу А виявився навіть вищим, ніж при інфекції SARS-CoV-2 [3-5].

Зареєстровано випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому з летальними наслідками в пацієнтів, інфікованих високпатогенними вірусами пташиного грипу типу А (H7N9). Сукупний показник летальності серед зареєстрованих випадків зараження вірусом HPAI H5N1 з 2003 року становить приблизно 60% [5].

SFTSV-інфекція, подібно до аденовірусної інфекції, має піковий сезон з квітня до серпня що-

річно, з більш високим рівнем смертності при меншій інфекційності, порівняно з SARS-CoV-2 [6-8].

Практичне значення має дослідження їх патогенетично зумовлених клініко-лабораторних особливостей.

#### **Мета**

Проведення порівняльного аналізу бази даних про особливості клінічного перебігу та лабораторних показників при деяких тяжких гострих респіраторних вірусних інфекціях з урахуванням їх провідних патогенетичних механізмів для надання клініцистам деяких рекомендацій щодо проведення диференційної діагностики.

#### **Матеріали та методи**

Огляд літературних джерел з баз PubMed за останні 10 років з ключовими словами: периферична кров, COVID-19, сезонний грип, грип А, SFTSV вірусна інфекція.

У роботі розглядаються особливості перебігу та клінічних аналізів у хворих на останню світову пандемічну інфекцію COVID-19, наведено порівняльну характеристику із сезонним грипом, грипом А, SFTSV вірусною інфекцією.

#### **Результати та їх обговорення**

Згідно з даними численних досліджень, у патогенезі захворювання SARS-CoV-2 однозначно відіграють роль порушення клітинного імунітету, збільшення прозапальних цитокінів та ефект запального каскаду (цитокінетичний шторм) [3, 9, 10]. Система кровотворення переважно диференційовано реагує при вираженому гіперзапаленні [11]. Кількість лейкоцитів у периферичній крові (ПК) у пацієнтів із COVID-19, за даними різних авторів, неоднакова. Зокрема, більшість авторів повідомляє про лейкопенію [12-14], але можливе підвищення кількості лейкоцитів [15, 16]. Вираженням цитокінетичного шторму та гіперзапального стану є нейтрофіліоз [17], наявність у лейкоцитарній формулі значного мієлоїдного зсуву вліво [18]. Високий рівень цитокінів у сироватці крові при SARS-CoV-2 безпосередньо пов'язаний зі значною лімфопенією [19,20]. Еозинопенія була зареєстрована більше ніж у половини госпіталізованих пацієнтів [18, 21-23].

За даними більшості авторів, тромбоцитопенія при інфекції COVID-19 зустрічається рідше, ніж лімфопенія. У разі тяжкого перебігу хвороби вона реєструється в 30-50% випадків [12-14]. Описано поодинокі випадки виникнення анемії [24], нейтропенії або панцитопенії [22] у період пандемії COVID-19. У тяжких пацієнтів з інфекцією Covid-19 у клітинах периферичної крові спостерігалися морфологічні особливості. А саме: збільшувалася кількість гранулярних лімфоцитів, яка у випадках з летальним наслідком постійно знижувалася [25]. Тимчасове збільшення гранулярних лімфоцитів відображає активність імунної клітинної відповіді [14].

У літературі наявні повідомлення про виявлення в периферичній крові реактивних великих атипичних моноцитів з аномальною формою ядра та цитоплазматичною вакуолізацією [23, 26]. Патологічні морфологічні ознаки в моноцитах і лімфоцитах зменшувалися в процесі прогресування захворювання [27]. У третині випадків у нейтрофілах спостерігалися гіперсегментація ядер, токсогенна зернистість у цитоплазмі, що пов'язано з активацією фагоцитозу у відповідь на прогресуючу інтоксикацію [14, 28]. Є повідомлення про виражені неспецифічні диспластичні зміни і в тромбоцитах [29].

Клінічна картина COVID-19 та грипу має подібні риси, зокрема лихоманку, кашель, риніт, біль у горлі, головний біль, задишку та міалгію [14,30].

Han Y. et al. порівняли клінічні характеристики 226913 пацієнтів з COVID-19 та 201617 пацієнтів із сезонним грипом. Між групами пацієнтів встановлено деякі відмінності в симптомах, лабораторних показниках та супутніх захворюваннях, а саме: кількість курців серед пацієнтів з COVID-19 була меншою, проте перебіг захворювання був тяжчим (довготривало перебували у стаціонарі, зокрема в умовах інтенсивної терапії, частіше потребували штучної вентиляції легень, мали більшу частоту діареї та вищу смертність). Ураження верхніх дихальних шляхів були більш виражені в пацієнтів із сезонним грипом, а відносний відсоток супутніх захворювань у цієї групи був меншим порівняно з групою хворих на COVID-19 [31].

У дорослих наявність SARS-CoV-2, на відміну від сезонного грипу, корелювала з молодшим віком, чоловічою статтю, надмірною вагою/ожирінням, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, тахіпноєю; а також з більш високими показниками гемодинаміки. SARS-CoV-2 асоціювався з більш високим рівнем смертності, порівняно із сезонним грипом, респіраторно-синцитіальною вірусною інфекцією, крім того, з госпіталізацією у відділення інтенсивної терапії, розвитком тромбоемболії легеневої артерії [32-35].

За даними Dabaja-Younis H. et al., у пацієнтів із сезонним грипом, порівняно з пацієнтами з COVID-19, частіше спостерігалися задишка, гіпоксемія [33, 35]. Пацієнти, хворі на грип, перебували в більш тяжкому стані під час госпіталізації. Проте автори відмічали, що тривалість перебування в стаціонарі, потреба в штучній вентиляції легень та 30-денна летальність були схожими. Незважаючи на відмінності в клінічній картині та тяжкості захворювання в пацієнтів з грипом та COVID-19, клінічні результати в обох групах були схожими [33, 35]. Відмінності в показниках смертності при порівнянні грипу та COVID-19 можуть бути пов'язані з розбіжностями в когортах обстежених пацієнтів. Інфікування легеневим аспергільозом переважно асоціювалося з грипом

(31,5% проти 3,6%,  $p = 0,0029$ ) [33].

Перелічені особливості пояснюються різною патогенетичною дією вірусів.

Ангіотензинперетворювальний фермент 2 (АПФ2) – функціональний рецептор SARS-CoV-2, який має вирішальне значення для злиття вірусу та клітинних мембран. Вірус має білки вірусної спайки, який зв'язує АПФ2. Останній високо експресується на поверхні альвеолярних епітеліальних та залозистих клітин, у клубовій та товстій кишці й менше на поверхні епітелію носоглотки [36, 37]. Вірус грипу зв'язується переважно з клітинними рецепторами через глікопротеїни, пов'язані з сіаловою кислотою, а ці рецептори експресуються особливо в дихальних шляхах від носоглотки і трахеї до бронхів, але не в альвеолах [38].

Багато цитокінів, рівень яких підвищується при COVID-19, також зростає при тяжкому перебігу грипу. Має практичне значення, який саме тип підвищення рівня цитокінів більш небезпечний і притаманний тому чи іншому вірусу. Було встановлено, що інтерлейкін-18, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) були значно підвищені в пацієнтів з COVID-19. Колонієстимулювальний фактор гранулоцитів-макрофагів, інтерферон- $\gamma$ , ІЛ-15 та хемоатрактантний білок моноцитів були значно підвищені в групі сезонного грипу. Високі рівні ІЛ-6 та низькі рівні ІФН- $\lambda$ 1 є найбільш відмінними між тяжкою формою COVID-19 та грипу [32].

Тобто, при COVID-19 патогенетично більш значущими в імунній відповіді були механізми порушення клітинної лімфоцитарної відповіді з надлишком прозапальних цитокінів, а при сезонному грипі – дія цитокінів проявилась із синтезом інтерферонів та активністю в кістковому мозку регуляторів проліферації клітин неспецифічного імунітету.

В аналізі периферичної крові та біохімічних показників між групами пацієнтів, хворих на COVID-19 та сезонний грип, виявлені відмінності в рівнях тромбоцитів та гемоглобіну.

Кількість їх, а також рівень АЛТ були вище в пацієнтів з COVID-19, але рівні креатиніну, прокальцитоніну, нейтрофілів та кількість лейкоцитів були значно вищими при інфікуванні грипом [31,38-40]. Hedberg P. et al. вказують також на вищу кількість тромбоцитів у пацієнтів з COVID-19, але кількість лейкоцитів та креатиніну була вища при грипі [34].

Суттєвих відмінностей у кількості лімфоцитів, С-реактивного протеїну (СРП), ЛДГ, АСТ, креатинкінази між двома групами [31, 38] не виявили. За результатами інших авторів, у пацієнтів з грипом був вищим рівень обох печінкових ферментів, а в пацієнтів з COVID-19 – вищі рівень СРП і лімфопенія [35].

Дослідження [33, 39] показали зниження кі-

лькості лімфоцитів при грипі майже у 2 рази більше, ніж при COVID-19 (395,5 проти 770,0 клітин/мм<sup>3</sup>,  $p = 0,005$ ) Однак у деяких пацієнтів з грипом спостерігалось і підвищення рівня лімфоцитів, що було статистично значуще [39, 40], але при інфекції COVID-19 це не відмічалось.

За результатами досліджень Kazancioglu S. et al., у групах з COVID-19 і сезонним грипом, крім зменшення кількості лімфоцитів, виявлено нижчі рівні еозинофілів, базофілів, тромбоцитів і більш високі рівні співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), тромбоцитів до лімфоцитів (PLR), порівняно зі здоровими [41], що притаманно запаленню.

Вірус грипу має одноланцюговий геном РНК, розділений на вісім окремих сегментів, які утримуються разом нуклеопротеїном, який визначає тип вірусу – А, В, С. Поверхня вірусу складається з ліпідного подвійного шару, що містить вірусний гемаглютинін (Н) і білки нейрамінідази (N), які визначають підтип (наприклад, H1N1, H3N2).

Віруси грипу А інфікують людей, свиней, коней та птахів і є основною причиною спалахів пандемій та епідемій грипу. Була наведена порівняльна характеристика між пневмонією, викликаною вірусом грипу А H1N1 та COVID-19. Це два різні типи респіраторної вірусної пневмонії, але з дуже схожими клінічними проявами. При них в основному уражались дорослі, особливо люди старше 50 років, без гендерних відмінностей. Але гарячка, кашель, мокротиння та біль у м'язах були найчастішими симптомами при COVID-19. У деяких пацієнтів з COVID-19 виявлялися симптоми з боку травного тракту [4, 42], що пов'язано з особливостями патогенетичної дії вірусу. При грипі А (H1N1), як і при інфекції COVID-19, спостерігається підвищення смертності серед людей похилого віку та людей із супутніми захворюваннями [4]. Але спостерігались і деякі особливості. А саме, при грипі А тільки у 76,0% хворих була задишка, тоді як у пацієнтів із COVID-19 вона була у всіх [4]. Ці ж автори відмічають, що при грипі А менше випадків плеврального випоту, але інші дослідники [43] відмічають значно частіше це ускладнення при пневмонії H1N1, ніж при пневмонії COVID-19.

Клінічні прояви пневмонії COVID-19, порівняно з грипом А, були більш прихованими, з меншою кількістю супутніх захворювань та менш вираженими респіраторними симптомами [43-45], але внутрішньолікарняна летальність у таких пацієнтів була вчетверо вищою [45]. Pawelka E. et al. вказують, що при інфікуванні COVID-19 такі ускладнення, як дихальна та гостра серцева недостатність, гостра ниркова недостатність та смерть, виникали частіше, ніж при грипі А. Але за даними Qian F. et al. гірші показники тяжкості захворювання спостерігались при грипі А. Відмічалось бі-

льше вторинних бактеріальних інфекцій при коротшій тривалості виділення вірусу з моменту госпіталізації. Гостре ураження нирок та печінки, яке виникло в пацієнтів з тяжким грипом А, дорівнювало кількості пацієнтів з тяжким COVID-19 (11,63% та 62,79%, відповідно). 37,21% пацієнтів з тяжким грипом А перенесли гостре ураження серця, що було в 10 разів вище, ніж у пацієнтів з тяжким COVID-19. Автори роблять висновок, що стан пацієнтів з тяжким грипом А виявився більш критичним, ніж у пацієнтів з тяжким COVID-19 [4].

Як відомо, у клінічній картині COVID-19 у тяжких пацієнтів запальні реакції можуть розвинути до септичного шоку, метаболічного ацидозу, коагулопатії та синдрому поліорганної дисфункції. Ураховуючи схожість симптомів грипу А і COVID-19, практичне значення для диференціальної діагностики мають патогенетичні відмінності між станом запальних маркерів у хворих на ці вірусні інфекції. За даними ретроспективного аналізу 285 випадків інфекції SARS-CoV-2 і гематологічних показників у 446 амбулаторних пацієнтів з грипом А було встановлено зв'язок запальних маркерів із клінічним типуванням. Протромбін мав кореляцію з більшістю досліджуваних запальних маркерів у двох групах [45]. Однак у пацієнтів з грипом А пікові рівні D-димеру та протромбіну були підвищені більш значно [43].

Відсоток нейтрофільних гранулоцитів у крові, С-реактивний білок, прокальцитонін, D-димер та лактатдегідрогенази в пацієнтів з пневмонією H1N1 були вищими, ніж у пацієнтів з пневмонією COVID-19 [44, 45], що вказувалося і при сезонному грипі. Але підвищення рівня С-реактивного білка було більш поширеним явищем у пацієнтів з COVID-19 [42]. У пацієнтів з COVID-19, порівняно з грипозною пневмонією, була знижена кількість еозинофілів та збільшено процентний вміст моноцитів [42]. Останнє притаманне гіперзапаленню. Кількість лейкоцитів у крові, за даними [43], при пневмонії COVID-19 була вище, ніж при пневмонії грипу А, а за даними [45] – нижча.

Дослідження різних авторів свідчать про ймовірну роль субпопуляцій лімфоцитів у прогресуванні захворювання в пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 та грипом А. За даними Gu B. et al., лімфопенія спостерігалася до 90% у пацієнтів з найтяжчим перебігом COVID-19 та тяжким грипом А [43]. Загальний рівень лімфоцитів та субпопуляції лімфоцитів (Т-клітини, субпопуляції CD4+ та CD8+ Т-клітин) в обох групах пацієнтів був значно нижчим уже на ранніх стадіях інфекції, ніж у здорових донорів.

Спостерігалися значні динамічні коливання протягом 1-4 тижнів захворювання. При грипозній інфекції порушення субпопуляцій Т-лімфоцитів були менш стійкими. Загальна кількість лім-

фоцитів та їх субпопуляцій відновилася в пацієнтів з тяжким грипом А на другому тижні лікування, а при COVID-19 – на 4-му тижні [4]. Зменшення популяцій Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій після зараження вірусом грипу А позитивно корелює з прогнозом [47]. Були виявлені достовірні відмінності показників відношення тромбоцитів до лімфоцитів та лімфоцитів до моноцитів. У пацієнтів з грипом А вони були нижчими, ніж при COVID-19, що вказувало на більшу депресію противірусної відповіді при останньому [46].

Тромбоцитопенія спостерігалася в пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 утричі рідше (11%), ніж при тяжкому грипі А. Мінімальні рівні тромбоцитів у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 і грипу А статистично не відрізнялись (161,89 та 150,30 × 10<sup>9</sup>/л відповідно) [43]. Геморагічні прояви не відмічались.

Віруси пташиного грипу А (H7N9), виділені від людей, демонструють ознаки, що вказують на часткову адаптацію до ссавців [48]. Спорадичні зараження людей зазвичай відбуваються після недавнього контакту зі свійськими птахами і викликають різні клінічні прояви за тяжкістю – від кон'юнктивіту і захворювань верхніх дихальних шляхів до пневмонії та поліорганної недостатності. Gao R et al. описують трьох пацієнтів, у яких виділено вірус із респіраторних шляхів. У всіх них клінічно спостерігалися лихоманка, кашель та задишка. Ускладнення включали гострий респіраторний дистрес-синдром та поліорганну недостатність з летальним кінцем [5].

При порівнянні клінічних та лабораторних даних у пацієнтів з грипом А H7N9 та H5N1 і пандемічним вірусом H1N1 (pH1N1) виявлено, що медіанний вік пацієнтів з вірусною інфекцією H7N9 вище, переважали чоловіки. Показники крові у них і в пацієнтів з H5N1 були схожі: лейкопенія, тромбоцитопенія та підвищення рівня печінкових проб, креатинінази, С-реактивного протеїну. Вони достовірно відрізнялися від таких у пацієнтів з H1N1. У пацієнтів з H7N9 тривалість госпіталізації була більшою, у тому числі до летальності [48]. Тобто, тяжкість пригнічення кровотворення, дисфункція печінки та нирок при пташиному грипі, як і при інфекції COVID-19, були тяжчими, ніж при грипі А (H1N1).

Основним з вищенаведених літературних даних про клініко-лабораторні відмінності гострих респіраторних інфекцій з тяжким перебігом, викликаних переліченими вірусами, є таке. Як COVID-19, так і сезонний грип, і пандемічний грип А, є вкрай небезпечними інфекціями, з високим ризиком ускладнення пневмонією, гострою дисфункцією внутрішніх органів, високою смертністю. Перші клінічні прояви захворювання на COVID-19 більш приховані, в анамнезі більш рідкі супутні хвороби. Але перебіг пневмонії в них гірший на тлі цитокінінового шторму, порушення клітинного імунітету зі значною лімфопенією,

морфологічними змінами в клітинах, можливим пригніченням кровотворення взагалі. Перебіг грипу на початок хвороби має більше клінічних респіраторних явищ, порівняно з інфекцією SARS-CoV-2, проявів загальної інтоксикації, з більш реактивним лейкоцитозом, меншою лімфопенією, активацією синтезу інтерферону, гранулоцистимулюючих факторів.

Пригнічення гемопоєзу також спостерігається при пташиному грипі. При COVID-19, на відміну від грипу різних штамів, є повідомлення про мієлодиспластичні зміни в кровотворенні. Причиною цього може бути інгібуюча дія цитокінів, інфікованих вірусом клітин [49]. Вірус може проникати в гемопоетичні стовбурові клітини/клітини-попередники, лімфоцити та мікроочотчення, включаючи ендотеліальні клітини, послаблюючи гемопоєз, індукуючи клітинний апоптоз, інгібуючи клітинну проліферацію [50-52]. Можливе пряме ушкодження вірусом лімфатичних органів [53, 54], включаючи селезінку, з їх атрофією через активацію цитокінів [27].

Вірус New Bunia (SFTSV) є одноланцюжковим negative-sense РНК-вірусом, який викликає гостре захворювання без типових клінічних проявів і може бути діагностовано невірно [55]. Його основні клінічні прояви включають явища загальної інтоксикації: тяжку лихоманку, швидку стомлюваність, шлунково-кишкові симптоми. У більшості інфікованих мають місце болочість м'язів, можлива лімфаденопатія [7], чого не відмічали при інфекції SARS-CoV-2 та грипу, де частіше були скарги, пов'язані з органами дихання.

Дослідження показали, що важливу роль в опосередкуванні вірусної інвазії SFTSV в клітину відіграє глікопротеїн оболонки Gn/Gc [56]. Значну роль у розвитку патологічного процесу, як і при SARS-CoV-2, відіграють порушення адаптивної імунної функції та аномальна індукція запальних цитокінів [57]. Рівні прозапальних цитокінів IL-6, TNF- $\alpha$  та індикатори запалення СРП і фібриноген, D-димер у групі SFTS були значно вищими, ніж у групі 2019n-CoV [55, 58]. Це узгоджується з тим фактом, що інфекція SFTS, порівняно з 2019-CoV, характеризується високою частотою тяжких випадків та більш високою леталь-

ністю [55]. За даними Wentao He et al., на початковій стадії інфікування вірусами SFTS та 2019n-CoV показники СРП, фібриногену, кількості тромбоцитів мають вирішальне клінічне значення для їх ранньої та диференціальної діагностики [58].

Порівняно з групою 2019n-CoV, у групі SFTS, крім тромбоцитів, спостерігали значно нижчу абсолютну кількість лейкоцитів, лімфоцитів, CD4+Т-лімфоцитів (хелперів) [6-8,58], що свідчить про більш руйнівний вплив вірусу SFTSV на імунокомпетентні клітини. Встановили, що вірус SFTSV сприяє фагоцитозу тромбоцитів макрофагами [59].

Наведені спостереження дослідників про особливості клінічного перебігу та лабораторних показників крові в пацієнтів з такими гострими інфекціями, як 2019n-CoV, різними штамми грипу та SFTS, демонструють наявність відмінностей в імунній відповіді при їх інфікуванні, що впливає на перебіг хвороби, її ускладнення і смертність. Виявлені їхні клініко-лабораторні особливості в дебюті захворювання доцільно використовувати для їх диференційної діагностики з метою призначення специфічного обстеження і своєчасної адекватної терапії.

#### Висновки

1. При інфекціях 2019n-CoV, сезонному грипі, грипі А, SFTSV вірусної інфекції у тяжких випадках наявні насамперед порушення Т-клітинного імунітету, більше при 2019n-CoV.

2. При SARS-CoV-2, порівняно з інфекцією SFTSV та грипом А, має місце гіперактивність макрофагів, що призводять до каскаду запальних та деструктивних процесів у тканинах, з нейтрофіліозом у периферичній крові, появою незрілих форм нейтрофілів та диспластичною зміною в них.

3. При SFTS-інфекції та пташиному грипі (H7N9) в лабораторних показниках пригнічення кровотворення з лейко-, лімфо- та тромбопенією виявляється частіше, ніж при 2019-CoV, сезонному і пандемічному грипі А (H1N1).

#### 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. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, Palese P, Shaw ML, Treanor J, Webster RG, García-Sastre A. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0002-y.

2. Nasir N, Khanum I, Habib K, Ahmed R, Hussain M, Hasan Z, Irfan M. Comparison of clinical characteristics and outcomes between COVID-19

pneumonia and H1N1 influenza. *Adv Respir Med*. 2021;89(3):254-61. doi: 10.5603/ARM.a2021.0049.

3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.

- Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Qian F, Gao G, Song Y, Xu Y, Wang A, Wang S, Hao Y, Chen M, Ma X, Zhao T, Guo X, Chen Z, Zhang F. Specific dynamic variations in the peripheral blood lymphocyte subsets in COVID-19 and severe influenza A patients: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):910. doi: 10.1186/s12879-020-05637-9.
  5. Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, Chen J, Jie Z, Qiu H, Xu K, Xu X, Lu H, Zhu W, Gao Z, Xiang N, Shen Y, He Z, Gu Y, Zhang Z, Yang Y, Zhao X, Zhou L, Li X, Zou S, Zhang Y, Li X, Yang L, Guo J, Dong J, Li Q, Dong L, Zhu Y, Bai T, Wang S, Hao P, Yang W, Zhang Y, Han J, Yu H, Li D, Gao GF, Wu G, Wang Y, Yuan Z, Shu Y. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1888-97. doi: 10.1056/NEJMoa1304459.
  6. Cui F, Cao HX, Wang L, Zhang SF, Ding SJ, Yu XJ, Yu H. Clinical and epidemiological study on severe fever with thrombocytopenia syndrome in Yiyuan County, Shandong Province, China. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88(3):510-2. doi: 10.4269/ajtmh.11-0760.
  7. Zhan J, Wang Q, Cheng J, Hu B, Li J, Zhan F, Song Y, Guo D. Current status of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China. *Virologica Sinica.* 2017;32(1):51-62. doi: 10.1007/s12250-016-3931-1.
  8. Jo YS, Kang JG, Chae JB, Cho YK, Shin JH, Jheong WH, Chae JS. Prevalence of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus in Ticks Collected from National Parks in Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2019;19(4):284-289. doi: 10.1089/vbz.2018.2338.
  9. Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhadmeh HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine.* 2018;104:8-13. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.025.
  10. Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):515-516. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30235-8.
  11. Lüke F, Orsó E, Kirsten J, Poeck H, Grube M, Wolff D, Burkhardt R, Lunz D, Lubnow M, Schmidt B, Hitzentrichler F, Hanses F, Salzberger B, Evert M, Herr W, Brochhausen C, Pukrop T, Reichle A, Heudobler D. Coronavirus disease 2019 induces multi-lineage, morphologic changes in peripheral blood cells. *EJHaem.* 2020;1(1):376-383. doi: 10.1002/jha2.44.
  12. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
  13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
  14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
  15. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020 Jun;42 Suppl 1(Suppl 1):11-18. doi: 10.1111/ijlh.13229.
  16. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1063-1069. doi: 10.1515/cclm-2020-0240.
  17. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
  18. Jain S, Meena R, Kumar V, Kaur R, Tiwari U. Comparison of hematologic abnormalities between hospitalized coronavirus disease 2019 positive and negative patients with correlation to disease severity and outcome. *J Med Virol.* 2022;94(8):3757-3767. doi: 10.1002/jmv.27793.
  19. Riva G, Nasillo V, Tagliafico E, Trenti T, Comoli P, Luppi M. COVID-19: more than a cytokine storm. *Crit Care.* 2020;4;24(1):549. doi: 10.1186/s13054-020-03267-w.
  20. Agustin AF, Asdie RH, Mulya DP. Persistence of High Systemic Immune-Inflammation Index as a Predictor of In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Cureus.* 2025;17(8):e90333. doi: 10.7759/cureus.90333.
  21. Li YX, Wu W, Yang T, Zhou W, Fu YM, Feng QM, Ye JM. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020;59(0):E003. Chinese. Epub ahead of print. PMID: 32114745.
  22. Spencer HC, Wurzbarger R. COVID-19 presenting as neutropenic fever. *Ann Hematol.* 2020;99(8):1939-1940. doi: 10.1007/s00277-020-04128-w.
  23. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, Qian H, Dai T, Zhang T, Lai Y, Wang J, Liu

- Z, Chen T, He A, O'Dwyer M, Hu J. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J Leukoc Biol.* 2021;109(1):13-22. doi: 10.1002/JLB.4HI0720-470R.
24. Murphy P, Glavey S, Quinn J. Anemia and red blood cell abnormalities in COVID-19. *Leuk Lymphoma.* 2021;62(6):1539. doi: 10.1080/10428194.2020.1869967.
25. Horiuchi Y, Hayashi F, Iwasaki Y, Matsuzaki A, Nishibe K, Kaniyu K, Marutani S, Saito K, Matsuoka S, Uchihashi K, Miida T, Ai T, Tabe Y. Peripheral granular lymphocytopenia and dysmorphic leukocytosis as simple prognostic markers in COVID-19. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(6):1309-1318. doi: 10.1111/ijlh.13696.
26. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, Liu XY, Liu HM, Guo Z, Ren H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020;92(9):1533-1541. doi: 10.1002/jmv.25767.
27. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK, Chan CC, Lee AC, Chan WM, Fan Z, Tsoi HW, Wen L, Liang R, Cao J, Chen Y, Tang K, Luo C, Cai JP, Kok KH, Chu H, Chan KH, Sridhar S, Chen Z, Chen H, To KK, Yuen KY. Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Golden Syrian Hamster Model: Implications for Disease Pathogenesis and Transmissibility. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2428-2446. doi: 10.1093/cid/ciaa325.
28. Qian GQ, Yang NB, Ding F, Ma AHY, Wang ZY, Shen YF, Shi CW, Lian X, Chu JG, Chen L, Wang ZY, Ren DW, Li GX, Chen XQ, Shen HJ, Chen XM. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM.* 2020;113(7):474-481. doi: 10.1093/qjmed/hcaa089.
29. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
30. Ozaras R, Cirpin R, Duran A, Duman H, Arslan O, Bakcan Y, Kaya M, Mutlu H, Isayeva L, Kebanlı F, Deger BA, Bekeshev E, Kaya F, Bilir S. Influenza and COVID-19 coinfection: Report of six cases and review of the literature. *J Med Virol.* 2020;92(11):2657-2665. doi: 10.1002/jmv.26125.
31. Han Y, Guo J, Li X, Zhong Z. Differences in clinical characteristics between coronavirus disease 2019 (COVID-19) and influenza: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2025;35(1):8. doi: 10.1038/s41533-025-00414-0.
32. Karaba AH, Zhou W, Hsieh LL, Figueroa A, Massaccesi G, Rothman RE, Fenstermacher KZJ, Sauer L, Shaw-Saliba K, Blair PW, Robinson ML, Leung S, Wesson R, Alachkar N, El-Diwanly R, Ji H, Cox AL. Differential Cytokine Signatures of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Influenza Infection Highlight Key Differences in Pathobiology. *Clin Infect Dis.* 2022;74(2):254-62. doi: 10.1093/cid/ciab376.
33. Oliva A, Ceccarelli G, Borrazzo C, Ridolfi M, D'Ettore G, Alessandri F, Ruberto F, Pugliese F, Raponi GM, Russo A, Falletta A, Mastroianni CM, Venditti M. Comparison of clinical features and outcomes in COVID-19 and influenza pneumonia patients requiring intensive care unit admission. *Infection.* 2021;49(5):965-975. doi: 10.1007/s15010-021-01624-7.
34. Hedberg P, Karlsson Valik J, van der Werff S, Tanushi H, Requena Mendez A, Granath F, Bell M, Mårtensson J, Dyrdak R, Hertting O, Färnert A, Ternhag A, Naucleer P. Clinical phenotypes and outcomes of SARS-CoV-2, influenza, RSV and seven other respiratory viruses: a retrospective study using complete hospital data. *Thorax.* 2022;77(2):154-163. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-216949.
35. Dabaja-Younis H, Fuchs E, Shorbaji N, Appel T, Carmon N, Shachor-Meyouhas Y, Green MS. SARS-CoV-2 and seasonal influenza: similarities and disparities. *Arch Virol.* 2022; 167(12):2761-2765. doi: 10.1007/s00705-022-05615-3.
36. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.
37. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.
38. Osman M, Klopfenstein T, Belfeki N, Gendrin V, Zayet S. A Comparative Systematic Review of COVID-19 and Influenza. *Viruses.* 2021;13(3):452. doi: 10.3390/v13030452.
39. Qu J, Chang LK, Tang X, Du Y, Yang X, Liu X, Han P, Xue Y. Clinical characteristics of COVID-19 and its comparison with influenza pneumonia. *Acta Clin Belg.* 2020;75(5):348-356. doi: 10.1080/17843286.2020.1798668.
40. Fukui S, Inui A, Saita M, Kobayashi D, Naito T. Comparison of the clinical parameters of patients with COVID-19 and influenza using blood test data: a retrospective cross-sectional survey. *J Int Med Res.* 2022;50(2):3000605221083751. doi: 10.1177/03000605221083751.
41. Kazancioglu S, Bastug A, Ozbay BO, Kemirtlek N, Bodur H. The role of haematological parameters in patients with COVID-19 and influenza virus infection. *Epidemiol Infect.* 2020 5;148:e272. doi: 10.1017/S095026882000271X.

42. Faust JS, Del Rio C. Assessment of Deaths From COVID-19 and From Seasonal Influenza. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1045-1046. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2306.
43. Gu B, Yao L, Zhu X, Tang P, Chen C. Comparison of hospitalized patients with severe pneumonia caused by COVID-19 and influenza A (H7N9 and H1N1): A retrospective study from a designated hospital. *Open Med (Wars).* 2022;17(1):1965-1972. doi: 10.1515/med-2022-0610.
44. Kuang PD, Wang C, Zheng HP, Ji WB, Gao YT, Cheng JM, Ma JB, Liu YQ, Su MG, Ruan GX, Zhang MM. Comparison of the clinical and CT features between COVID-19 and H1N1 influenza pneumonia patients in Zhejiang, China. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(2):1135-1145. doi: 10.26355/eurrev\_202101\_24684.
45. Pawelka E, Karolyi M, Mader T, Omid S, Kelani H, Baumgartner S, Ely S, Hoepfer W, Jilma B, Koenig F, Laferl H, Traugott M, Turner M, Seitz T, Wenisch C, Zoufaly A. COVID-19 is not "just another flu": a real-life comparison of severe COVID-19 and influenza in hospitalized patients in Vienna, Austria. *Infection.* 2021;49(5):907-916. doi: 10.1007/s15010-021-01610-z.
46. Zhao Y, Yu C, Ni W, Shen H, Qiu M, Zhao Y. Peripheral blood inflammatory markers in predicting prognosis in patients with COVID-19. Some differences with influenza A. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(1):e23657. doi: 10.1002/jcla.23657.
47. Cheng Y, Zhao H, Song P, Zhang Z, Chen J, Zhou YH. Dynamic changes of lymphocyte counts in adult patients with severe pandemic H1N1 influenza A. *J Infect Public Health.* 2019;12(6):878-83. doi: 10.1016/j.jiph.2019.05.017.
48. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, Song S, Ma Z, Mo P, Zhang Y. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020;11;221(11):1762-1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
49. Strawn WB, Richmond RS, Ann Tallant E, Gallagher PE, Ferrario CM. Renin-angiotensin system expression in rat bone marrow haematopoietic and stromal cells. *Br J Haematol.* 2004;126(1):120-6. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04998.x.
50. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, Geng Q, Auerbach A, Li F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;581(7807):221-224. doi: 10.1038/s41586-020-2179-y.
51. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziakas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;l;95(7):834-847. doi: 10.1002/ajh.25829.
52. Gajendra S. Spectrum of hematological changes in COVID-19. *Am J Blood Res.* 2022;12(1):43-53. PMID: 35291254; PMCID: PMC8918700.
53. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
54. Wang C, Yu H, Horby PW, Cao B, Wu P, Yang S, Gao H, Li H, Tsang TK, Liao Q, Gao Z, Ip DK, Jia H, Jiang H, Liu B, Ni MY, Dai X, Liu F, Van Kinh N, Liem NT, Hien TT, Li Y, Yang J, Wu JT, Zheng Y, Leung GM, Farrar JJ, Cowling BJ, Uyeki TM, Li L. Comparison of patients hospitalized with influenza A subtypes H7N9, H5N1, and 2009 pandemic H1N1. *Clin Infect Dis.* 2014;58(8):1095-103. doi: 10.1093/cid/ciu053.
55. Yan M, Niu W. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in China. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1180-1181. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30569-3.
56. Kang JG, Cho YK, Han SW, Jeon K, Choi H, Kim JH, Cho NH, Choi KS, Chae JS. Molecular and Serological Investigation of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus in Cats. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2020;20(12):916-920. doi: 10.1089/vbz.2020.2649.
57. Liu MM, Lei XY, Yu H, Zhang JZ, Yu XJ. Correlation of cytokine level with the severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Virol J.* 2017;14(1):6. doi: 10.1186/s12985-016-0677-1.
58. He W, Liu X. Significance of peripheral blood indexes in differential diagnoses of SARS-CoV-2 and New Bunya virus. *Sci Rep.* 2021; 11(1):14094. doi: 10.1038/s41598-021-93519-8.
59. Jin C, Liang M, Ning J, Gu W, Jiang H, Wu W, Zhang F, Li C, Zhang Q, Zhu H, Chen T, Han Y, Zhang W, Zhang S, Wang Q, Sun L, Liu Q, Li J, Wang T, Wei Q, Wang S, Deng Y, Qin C, Li D. Pathogenesis of emerging severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in C57/BL6 mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(25):10053-8. doi: 10.1073/pnas.1120246109.

**Короленко Г.С., Пісоцька Л.А. Клініко-лабораторні особливості перебігу деяких гострих вірусних інфекцій.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Практичне значення має дослідження патогенетично зумовлених клініко-лабораторних особливостей перебігу тяжких гостреспіраторних вірусних інфекцій. **Мета.** Проведено порівняльний аналіз бази даних про особливості клінічного перебігу та лабораторних показників при деяких тяжких гострих респіраторних вірусних інфекціях з урахуванням їх провідних патогенетичних механізмів

для надання клініцистам певних рекомендацій щодо проведення їх диференційної діагностики. **Методи.** Огляд літературних джерел з баз PubMed за останні 10 років. **Результати.** Встановлено їх розбіжності, що має практичне значення. **Підсумок.** При інфекціях 2019n-CoV, сезонному грипі, грипі А, SFTSV-вірусній інфекції в тяжких випадках наявні насамперед порушення Т-клітинного імунітету, більше при 2019n-CoV. При SARS-CoV-2, порівняно з інфекцією SFTSV та грипом А, наявна гіперактивність макрофагів, що призводить до каскаду запальних та деструктивних процесів у тканинах, з нейтрофіліозом у периферичній крові, появою незрілих форм нейтрофілів та диспластичною зміною в них. При SFTS-інфекції та пташиному грипі (H7N9) в лабораторних показниках пригнічення кровотворення з лейко-, лімфо- та тромбоцитопенією виявляється частіше, ніж при 2019-CoV, сезонному і пандемічному грипі А (H1N1).

**Ключові слова:** периферична кров, клініка, Covid-19, грип А, SFTSV, вірусні інфекції.

Д.Г. Марченко  
А.В. Похил

Дніпровський державний  
медичний університет,  
Дніпро, Україна

Надійшла: 12.09.2025  
Прийнята: 26.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.113-120>

УДК 617.735-002-007.61

## МІКРОСТРУКТУРА СІТКІВКИ ТА ПА- ТОГЕНЕЗ ЇЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ

Marchenko D.G. , Pokhyl A.V.  Retinal microstructure and pathogenesis of its degeneration. Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

**ABSTRACT.** The article is devoted to the study of the microstructure of the retina and the mechanisms of its degeneration. The multilayered organization of the retina, which includes photoreceptors, glial cells and vascular structures that provide visual perception, is considered in detail. Particular attention is paid to the role of the pigment epithelium, metabolic and barrier functions. The pathogenetic mechanisms of age-related macular degeneration, hereditary dystrophies and diabetic retinopathy are described. The key role of oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammatory processes is emphasized. Modern diagnostic methods, including optical coherence tomography, are considered, as well as the prospects for therapy: anti-VEGF, gene therapy, cell technologies and prevention through the control of systemic risk factors.

**Key words:** retina, microstructure, pigment epithelia, photoreceptors, macular degeneration, diabetic retinopathy, mitochondrial dysfunction, inflammation, anti-VEGF, gene therapy.

Marchenko DG, Pokhyl AV. [Retinal microstructure and pathogenesis of its degeneration]. Morphologia. 2025;19(4):113-20. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.113-120>

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

 Pokhyl A.V. 0009-0002-2510-0676

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Сітківка ока є унікальною біологічною структурою, що грає ключову роль у сприйнятті зорової інформації. Вона є не лише світлочутливим екраном, на який проектується зображення зовнішнього світу, але й складною нейросенсорною тканиною, що перетворює електромагнітні коливання світла на нервові імпульси. Ці імпульси далі передаються в зорові центри головного мозку, де формується усвідомлена картина навколишньої дійсності. Таким чином, сітківка виступає як центральний елемент зорового аналізатора, визначаючи якість і повноту зорового сприйняття.

Актуальність вивчення сітківки зумовлена її багаторівневою організацією та високою вразливістю до різних патологічних процесів. На відміну від багатьох інших тканин організму, сітківка не має значного регенеративного потенціалу: пошкодження її клітин часто незворотні, що призводить до стійкого зниження або повної втрати зору. З урахуванням того, що зір є провідним сенсорним каналом людини, збереження функціональної активності сітківки набуває найважливішого соціального та медичного значення.

Однією з найсерйозніших проблем офтальмології залишаються захворювання, пов'язані з

дегенерацією сітківки. Серед них виділяються кілька найбільш поширених та клінічно значущих. Насамперед це вікова макулярна дегенерація (ВМД) - патологія, що вражає центральну зону сітківки (макулу) і призводить до втрати центрального зору, такого необхідного для читання, письма, водіння автомобіля та інших повсякденних завдань. ВМД вважається однією з основних причин незворотної сліпоти в осіб похилого віку у розвинених країнах.

Другу групу складають спадкові дистрофії сітківки, що включають пігментний ретиніт, конусні та паличкові дистрофії та ряд рідкісних синдромів. Ці захворювання мають генетичну природу, часто проявляються у молодому віці та характеризуються прогресуючим зниженням зору. Їх вивчення як важливо для клінічної практики, а й відкриває перспективи у розвитку генної і клітинної терапії.

Не менш значущою проблемою є діабетична ретинопатія, що розвивається на тлі цукрового діабету. Хронічна гіперглікемія викликає пошкодження судин сітківки, що призводить до ішемії, крововиливів, набряку макули та патологічного новоутворення судин. Цей стан являє собою одну

з провідних причин втрати зору у людей працездатного віку в усьому світі. Всі вони наголошують на важливості комплексного вивчення механізмів дегенерації сітківки для розробки ефективних методів профілактики та лікування.

Мета цієї статті полягає у розгляді мікроструктури сітківки та аналізу основних патогенетичних механізмів її дегенерації. Вивчення ультраструктурної організації сітківки дозволяє глибше зрозуміти процеси трансдукції зорових сигналів, взаємодії між нейронами та гліальними клітинами, а також роль судинного та метаболічного забезпечення. У той же час аналіз механізмів дегенерації дає можливість виявити ключові ланки, які можуть стати мішенями для фармакологічного та генетичного втручання. У зв'язку з цим розгляд мікроструктури сітківки та механізмів її дегенерації є актуальним та перспективним завданням сучасної науки.

Сітківка ока – це надзвичайно складна за своєю мікроструктурою тканина, яка виконує не тільки функцію світлосприйняття, але й забезпечує первинну обробку зорових сигналів, формуючи потік інформації для подальшої передачі в головний мозок. Її анатомо-гістологічна організація унікальна: у межах дуже тонкої пластинки товщиною близько 0,2–0,5 мм співіснують та тісно взаємодіють високоспеціалізовані нейрональні та гліальні клітини, судинні елементи та структури, що утворюють бар'єрні системи. Головною особливістю сітківки є її багатошарова будова, що включає десять різних шарів, кожен із яких виконує певну функцію, але разом вони забезпечують цілісність зорового процесу.

Багатошарова організація сітківки, описана ще в XIX столітті при використанні світлової мікроскопії, підтверджена та уточнена сучасними методами електронної мікроскопії та молекулярної біології. Зовні всередину виділяють такі шари: пігментний епітелій, шар фоторецепторів (зовнішні і внутрішні сегменти), зовнішню прикордонну мембрану, зовнішній ядерний шар, зовнішній сплетений шар, внутрішній ядерний шар, внутрішній сплетений шар, шар гангліозних клітин, шар гангліозних клітин. Кожна з цих структур тісно пов'язана з сусідніми та забезпечує передачу та трансформацію сигналів від уловлювання фотонів до формування електричних імпульсів, що надходять у зоровий нерв.

Фоторецептори сітківки займають особливе місце у її структурі. Вони представлені двома основними типами клітин - паличками та колбочками. Палички призначені для сприйняття слабого світла, забезпечуючи скотопічний зір, тобто можливість бачити при низькій освітленості. Їхньою ключовою особливістю є висока чутливість до світлових квантів за відносно низької роздільної здатності та відсутності сприйняття кольору.

Колбочки, навпаки, функціонують в умовах

достатньої освітленості та забезпечують фотопічний зір – чітке та кольорове сприйняття. У людини існує три типи колб, що розрізняються за спектральною чутливістю та відповідальним за три основні канали кольорового сприйняття: синьо-, зелено- та червоночутливі. Будова цих клітин суворо спеціалізована: зовнішній сегмент містить диски з фотопігментами (родопсин у паличках і різні опсини в колбочках), а внутрішній сегмент багатий на мітохондрії, що забезпечують енергетичну підтримку процесу фототрансдукції. Фоторецептори тісно взаємодіють з пігментним епітелієм сітківки. Клітини цього епітелію відіграють критичну роль у життєдіяльності сенсорних елементів: вони здійснюють фагоцитоз дисків зовнішніх сегментів, які постійно оновлюються, беруть участь у регенерації зорових пігментів та забезпечують транспорт метаболітів між хоріокапілярами та фоторецепторами. Крім того, пігментний епітелій виконує бар'єрну функцію та захищає сітківку від окислювального стресу, поглинаючи надмірне світло і перешкоджаючи розсіюванню фотонів усередині ока. Таким чином, взаємодія фоторецепторів та пігментного епітелію – це динамічна та безперервна система, порушення якої призводить до важких дегенеративних процесів, включаючи вікову макулярну дегенерацію. Передача сигналу від фоторецепторів до гангліозних клітин здійснюється через систему проміжних нейронів. Біполярні клітини утворюють пряму лінію зв'язку, приймаючи сигнали від паличок і колб і передаючи їх до гангліозних клітин. При цьому існує поділ за функціональною спеціалізацією: одні біполярні клітини активуються зі збільшенням освітленості (ON-біполярні), інші - за її зниження (OFF-біполярні). Це дозволяє сітківці здійснювати первинний аналіз контрастів та спрямованості зміни світлового потоку.

Горизонтальні клітини розташовуються у зовнішньому сплетеному шарі та здійснюють латеральні зв'язки між фоторецепторами та біполярними клітинами. Вони забезпечують механізм латерального гальмування, завдяки якому сітківка здатна підвищувати просторову контрастність зображення та виділяти межі об'єктів. Амакринові клітини, що знаходяться у внутрішньому сплетеному шарі, відрізняються величезною різноманітністю морфологічних типів та функціональних властивостей. Вони беруть участь у регуляції тимчасових характеристик зорових сигналів, модуляції активності гангліозних клітин та формуванні складних патернів відповіді на рух та мерехтіння. Багато з них використовують специфічні нейромедіатори, що свідчить про хімічну та функціональну спеціалізацію.

Гангліозні клітини є фінальним нейронним рівнем сітківки. Їхні тіла розташовані у внутрішньому ядерному шарі, а аксони формують шар нервових волокон, який збирається в диск зорового нерва і далі прямує в латеральне колінчасте тіло

та інші підкоркові структури. У людини налічується понад двадцять різних типів гангліозних клітин, які різняться за морфологією, полями рецепції та функціональною спеціалізацією. Серед них виділяють клітини типу Р, що забезпечують високу просторову та колірну чутливість, і клітини типу М, які відповідають за сприйняття руху та низькоконтрастних стимулів. Таким чином, вже на рівні сітківки здійснюється поділ зорових сигналів на паралельні канали, які надалі будуть інтегровані в зоровій корі.

Гліальні клітини сітківки — це допоміжні елементи, а повноцінні учасники її функціонування. Найчисленніші серед них — клітини Мюллера, які пронизують усю товщу сітківки від внутрішньої до зовнішньої прикордонної мембрани. Вони виконують трофічну функцію, регулюють іонний та водний гомеостаз, беруть участь у утилізації нейромедіаторів та забезпечують метаболічну підтримку нейронів. Крім того, вони відіграють роль оптичних волокон, спрямовуючи світло до фоторецепторів, мінімізуючи розсіювання. При патологічних процесах клітини Мюллера беруть участь у реактивному гліозі, що може захищати нейрони, так і посилювати дегенерацію.

Іншим важливим компонентом гліального апарату сітківки є мікроглія. Вона відноситься до імунної системи центральної нервової системи та відіграє ключову роль у підтримці тканинного гомеостазу та імунного нагляду. У фізіологічних умовах мікроглія перебуває у стані спокою, маючи витягнуті відростки, з допомогою яких вона сканує мікросередовище. При пошкодженнях або запаленні мікроглія активується, набуває амебоїдної форми і починає фагоцитувати пошкоджені клітини та чужорідні елементи. Однак надмірна активація мікроглії може сприяти розвитку хронічного запалення та нейродегенерації, що є важливим патогенетичним механізмом при багатьох захворюваннях сітківки.

Судинне забезпечення сітківки організовано особливим чином. Вона живиться з двох джерел: внутрішні шари одержують кров із центральної артерії сітківки, гілки якої формують капілярну мережу в межах нервової тканини, а зовнішні шари, включаючи фоторецептори, забезпечуються кровотоком хоріокапілярів судинної оболонки. Таке подвійне харчування необхідне для задоволення високих енергетичних потреб сітківки, особливо фоторецепторів, які є одними з найбільш метаболічно активних клітин організму.

Ключовим елементом судинної системи сітківки є гемато-ретинальний бар'єр, який забезпечує вибірково транспорт речовин та захищає нейрони від токсичних впливів. Він поділяється на внутрішній, утворений ендотеліальними клітинами ретинальних судин із щільними контактами, і зовнішній, що формується клітинами пігментного епітелію. Порушення цілісності гемато-ретинального бар'єру спостерігається при діабетичній

ретинопатії, запальних процесах та дегенеративних захворюваннях, що призводить до набряку, інфільтрації та прогресуючої втрати функції сітківки.

Патогенез дегенерації сітківки - це багатоконпонентна, тісно переплетена сукупність вік-залежних, молекулярних, генетичних, судинних і системно-метаболічних процесів, в яких первинні порушення на рівні пігментного епітелію сітківки (ПЕМ), фоторецепторів і хоріокапілярів підтримують один одного міжклітинного матриксу. Одним із концептуальних зрушень останніх десятиліть стало усунення «точки докладання» від локальної дистрофії до мереж взаємодій — ліпідно-білкових відкладень у мембрані Бруха, комплемент-залежного запалення, гіпоксично індукованої неоваскуляризації та збоїв у мітохондріальному метаболізмі ПЕМ. Великі оглядові роботи Олафа Штрауса про фізіологію ПЕМ переконливо показали, наскільки вразливий цей моношар до порушень трансепітеліального транспорту, фагоцитозу зовнішніх сегментів та іонного гомеостазу; саме «поломка» цих функцій часто запускає каскади дегенерації фоторецепторів та кровотворних мікромереж хоріокапілярів [1].

Вікові зміни вносить насамперед накопичення світлочутливих та хемореактивних молекул у клітинах ПЕМ та у субепітеліальному просторі. Ліпофусцин, ключовий маркер клітинного «зносу», збагачується біс-ретиноїдами, серед яких А2Е — фотосенсибілізатор, що посилює перекисне окиснення ліпідів та пошкодження мембран під дією синього світла. Сучасні моделі "старіння ПЕМ" прямо навантажують клітини А2Е, а потім опромінюють синьою смугою, отримуючи типові сигнатури мітохондріального стресу, роз'єднання дихального ланцюга і загибель клітин - ця експериментальна логіка детально розібрана у Marie і співавт., а також в оглядах Джанет Сперроу; клінічно вона узгоджується із підвищеною аутофлюоресценцією зон, схильних до географічної атрофії. Nature На рівні позаклітинних відкладень вік накопичує в мембрані Бруха складні ліпопротеїдні агрегати - від базальних лінійних депозитів до м'яких друзів. Роботи Крістін Курчо і Майкла Джонсона показали, що це не «випадкове сміття», а результат «відповіді-на-утримання» апоВ-часток, що містять, багатих ефірами холестерину; цим пояснюють і «масляну плівку» (oil-spill) на Бруху, і гідралічну «жорсткість» бар'єру, що погіршує обмін води та розчинених речовин між ПЕМ та хоріокапілярами. Пізні морфологічні та хімічні дослідження Курчо, Рудольфа та співавт. картиували високу концентрацію естерифікованого холестерину в Бруху та друзях макули, прямо пов'язуючи ліпідизацію з порушенням транспорту через бар'єр [2].

Друзи — не лише ліпіди: у них стабільно знаходяться компоненти системи комплементу, білки

стресу та модифіковані (в т.ч. гліковані та окислені) білки, що співзвучно з гіпотезою запальної природи ранніх стадій вікової макулодистрофії (ВМД). Класичні роботи Хагемана і колег, а потім серія генетичних досліджень 2005 року в групах Хейнса і Кляйна показали центральну роль варіанта Y402H в гені фактора Н комплементу (CFH) як великого детермінанта ризику ВМД і тригера неадекватної регуляції альтернативного шляху комплементу на інтерфейсі. Наступні функціональні експерименти у Ландовського та співавт. підтвердили, що Y402H дійсно веде до патології типу AMD in vivo, поглибивши механістичну зв'язку генетики і морфології.

Порушення обміну в ПЕМ при старінні має власну динаміку: зменшення ефективності фагоцитозу дисків зовнішніх сегментів, навантаження лізосом, зсув редокс-балансу, зміна ліпідного складу мембран та зниження пластичності мітохондріальної мережі. Штраус підкреслював, що ПЕМ одночасно формує зовнішній гематоретинальний бар'єр і обслуговує метаболічні потреби фоторецепторів; Будь-яка затримка транспорту (вода, іони, ретиноїди, холестерин) по обидва боки епітелію перетворюється на хронічну «хвилю затримки», де ПЕМ вже не справляється з фоторецепторним «снігопадом» дисків. Саме тому «жиріння» Бруха та дрюзогенез логічно є сусідами з гранулометричними та біохімічними ознаками перевантаження лізосом ПЕМ, а потім і з локальною загибеллю ПЕМ, яка клінічно маніфестує географічною атрофією.

На молекулярному рівні стрижнем патологічних подій залишається оксидативний стрес. Високе споживання кисню, інтенсивні потоки фотонів і постійне окислення поліненасичених ліпідів створюють у макулі ідеальне середовище для реактивних форм кисню. Класичні огляди Бітті, Боултона і колег ще на початку 2000-х формалізували цю «окислювальну тезу» ВМД, а пізні роботи Джарретт і Боултона систематизували наслідки для ПЕМ і сітківки: пошкодження мтДНК, дисфункція дихального ланцюга, накопичення липофу відповідей, але за виснаження резерву — вхід у шлях апоптоза/ферроптоза. Порівняно нещодавні огляди Datta-Handa та Bellezza розширили карту до крос-струмів із запаленням, показуючи, як антиоксидантні мережі та аутофагія (p62/Keap1/Nrf2) у ПЕМ тримають «кришку» на прозапальних каскадах, поки ресурси не вичерпані. Експериментальні моделі з А2Е демонструють фотосенсибілізацію синім світлом та посилення мітохондріальних ушкоджень — прямий місток від «ліпофусцинового старіння» до загибелі ПЕМ [3].

Мітохондріальна дисфункція в ПЕМ - не другорядна деталь, а рання точка біфуркації для виходу в атрофію. Порушення динаміки мітохондрій, окислення кардіоліпіну, роз'єднання та втрата мембранного потенціалу ведуть до зниження β-

окислення та енергетичного забезпечення фагоцитозу, що замикає порочне коло «неперетравлених» зовнішніх сегментів, зростання ліпофусцину та хронічного запалення. Нещодавні зведені роботи про старіння ПЕМ та роль мітохондрій підкреслюють, що саме тут зустрічаються редокс-стрес, накопичення біс-ретиноїдів та ліпідні пероксиди, а також метаболічне перевантаження.

Запальні каскади та цитокіни «вшити» у тканинну тканину ВМД: комплемент активований локально у дрюзах; мікро- і макрофаги мігрують у субретинальний простір; ПЕМ починає експресувати прозапальні медіатори. Робота Sennlaub та колег показала накопичення CCR2+ моноцитів у субретинальному просторі у пацієнтів з атрофічною ВМД та підвищення CCL2 в оці, що рамково пояснює хронізацію малосимптомного запалення з нейротоксичним потенціалом. Огляд Tan та співавт. пов'язав TGF-β-, TNF-α- та VEGF-залежні шляхи у розвитку хоріоїдальної неоваскуляризації; клінічні спостереження вказують на підвищений TNF-α у склоподібному тілі при «вологій» ВМД та потенційну роль цього цитокіну у резистентності до анти-VEGF. У ретинальному ендотелії багаторівневі відповіді на цитокіни змінюють проникність та підтримують запальний фенотип, що робить судинну стінку активним учасником патогенезу.

Генетичні чинники спадкових дистрофій сітківки дають ще одну опору розуміння вразливих вузлів клітинної фізіології. Класична «тріада» Хартонг-Берсон-Драйя в огляді по ретинітам пігментним звела різні клініки до загальної вторинної втрати колб, показавши, що дефекти фоторецепторних білків трансдукції, диска-біогенезу і самопідтримують структур. Стівен Дайгер та колеги ґрунтовно простежили «ландшафт» RP-генів, підкреслюючи генетичну гетерогенність та алейний континуум фенотипів. Для фундаментальних макулопатій стала робота Рандо Алікметса, що відкрила ABCA4 як ключ до хвороби Старгардта; дисфункція водяного білка ABCA4 порушує очищення фоторецепторних дисків від ретиноїдів, веде до накопичення біс-ретиноїдів (включаючи А2Е) та раннього «згоряння» макули [4].

ВМД у плані схильності — це переважно полігенна історія з великими вкладниками у локусах комплементу (CFH, C2/CFB, C3, CFI) та області 10q26 (ARMS2/HTRA1). Після початкових робіт 2005 року (Кляйн, Хейнс) мета-аналізи Міжнародного консорціуму з генетики ВМД підтвердили широту впливу комплемент-пов'язаних варіантів, а дослідження з рідкісними рекомбінантними гаплотипами звузили причинну роль до ARMS2, а не HTRA1, принаймні.

Функціонально варіанти CFH (включаючи Y402H) змінюють зв'язування з гепараносульфатами та CRP на поверхні Бруха/ПЕМ, що підвищує локальну активність комплементу; мишачі

моделі з «олюдненим» CFH демонструють AMD-подібні риси, зміцнюючи причинність. Ці результати ставлять комплемент та мікрозапалення до центру патогенезу ВМД, пояснюючи і клінічні асоціації із системними запальними маркерами. Судинні механізми поєднують дві осі — перфузійну та ангиогенну. Перша - це поступова втрата капілярів хоріокапілярису, особливо в областях під і навколо друзів і зон географічної атрофії.

Друга вісь – гіпоксія-індукована неоваскуляризація. У гіпоксичних умовах HIF-1/2 активують експресію VEGF-A та ряду проангіогенних факторів; фундаментальні роботи Семенці описали цей універсальний кисневий датчик, а Пітер Кампockьяро та Наполеоне Феррара довели «VEGF-догму» до клініки, показавши, що саме VEGF — головний драйвер патологічної проникності та неоваскуляризації у сітківці та судинній оболонці. Блокада VEGF радикально змінила прогноз «вологої» ВМД та діабетичної ретинопатії; при цьому гіпоксія залишається першопричиною, а стійкість до анти-VEGF та фіброз пояснюються супутніми шляхами (PDGF, ANG/Tie, TGF- $\beta$ ) та клітинними агентами (мікроглія/макрофаги) [5].

Сучасні огляди наголошують, що HIF-1/2 діють частково надмірно; інгібування обох факторів у моделях краще запобігає неоваскуляризації, ніж таргет одного. Ці дані підтримують комплексні стратегії "вище за течією" від VEGF, особливо в ішемічних фенотипах.

Гематоретинальний бар'єр ще одна необхідна перспектива. У класичних роботах Куньї-Ваза диференційовані внутрішній (ендотелій ретинальних капілярів із щільними контактами) та зовнішній (моношар ПЕМ) бар'єри; їхня цілісність визначає, чи проникнуть плазмові білки і вода в сітківку. В умовах хронічного запалення та гіпоксії цитокіни, включаючи TNF- $\alpha$ , порушують трансепітеліальний опір ПЕМ та підвищують судинну проникність; це особливо помітно при діабетичній ретинопатії, де «розгерметизація» бар'єру є первинним механізмом макулярного набряку.

Метаболічні та системні фактори посилюють та прискорюють локальні каскади депонування, запалення та гіпоксії. Діабет відкриває цілий фронт молекулярних ушкоджень - від гіперглікемічних шляхів (поліоловий цикл, активація РКС, гексозаміновий шлях) до посиленого утворення кінцевих продуктів глікування (AGEs) та окислювального стресу. Огляд Антонетті, Клайна та Гарднера у NEJM акцентував, що діабетична ретинопатія — не лише мікросудинна хвороба, а й нейродегенерація з ранніми порушеннями нейроглії та ПЕМ; саме AGE-індукована токсичність через рецептор RAGE, активація запальних шляхів та розбирання щільних контактів ендотелію пояснюють підвищену проникність та схильність до набряку. Паралельно, AGEs відкладаються в мембрані Бруха та друзів при ВМД: Ішибасі та колеги першими показали імунореактивність CML у

Бруху та м'яких дрюзах, а епідеміологічні дані пов'язують циркулюючі AGEs з ризиком ВМД у літніх. Цей «солодкий» слід доповнює ліпідну та комплемент-залежну осі, показуючи, як системний метаболічний дисбаланс перепрошує локальні матриксні та клітинні мережі макули [6].

Діабетичний VEGF-шквал - закономірний результат гіпоксії через неперфузію капілярів та перичитарної втрати; саме VEGF-залежна проникність та проангіогенез лежать в основі проліферативної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку. Дослідження показали підвищення VEGF у рідинах ока та переконали клініку в ефективності анти-VEGF проти проліферативних форм DR; разом з тим «петля» гіпоксія → VEGF → неперфузія → гіпоксія робить хворобу самопідтримується, і тому тривала супресія VEGF прогнозно необхідна, але не завжди достатня.

Артеріальна гіпертензія та атеросклероз — ще два великі системні модифікатори. Огляди Вонга і Мітчелла в NEJM і The Lancet описали цілий спектр мікроциркуляторних ретинальних ознак гіпертонії – від генералізованого звуження артерій до артеріовенозних перехрестів – та їх цінність як предикторів інсульту та серцево-судинної смертності. Для макули це означає, що хронічне підвищення тиску та ремоделювання судин погіршують перфузію хоріокапілярів, посилюють окислювальний стрес ендотелію та прискорюють «дрейф» до ішемії ПЕМ [7, 8].

Атеросклероз та дисліпідемія корелюють із добовим та довгостроковим дефіцитом кровотоку; в системі «ПЕМ-Брух-хоріокапіляри» це матеріалізується як прискорення накопичення ліпідів у Бруху та ризик «масляної плівки», описаної Курчо. Тому хронічні судинні фактори — це не тло, а «підсилювачі» всіх трьох осей патогенезу: депонування (ліпіди/AGEs), запалення (комплемент/цитокіни) та гіпоксії (HIF-VEGF). Якщо пов'язати всі нитки, то вікова макулярна дегенерація та інші форми дегенерації сітківки проявляються як «вузол» механізмів, що перетинаються. Старіння ПЕМ та Бруха через ліпофусцин та ліпопротеїдні депозити підвищує редокс-уразливість та знижує трансепітеліальний транспорт; комплемент та субретинальне залучення моноцитів підтримують низькорівневе запалення; DICER1-дефіцит та Alu-РНК можуть локально «підпалювати» атрофічні вогнища; втрата капілярів хоріокапілярів та зниження перфузії посилюють гіпоксію, активуючи HIF та VEGF; неоваскуляризація, навіть будучи стриманою анти-VEGF, залишає після себе фіброз та стійкі фенотипи проникності.

Метаболічний синдром, діабет, гіпертензія та атеросклероз прискорюють кожен з цих кроків через AGEs/RAGE, оксидативне та ендотеліальне запалення, ремоделювання судин та ліпідний дисметаболізм ПЕМ. У цій системі координат не дивно, що дослідження, розпочаті з «однієї молекули» (A2E, CFH, VEGF), в результаті сходяться

в полімережевій моделі, де ефективні втручання адресують вузли - анти-VEGF для HIF-гілки, антикомплементні підходи для запальної осі, модулятори мітохондрій бар'єр- та матрикс-орієнтовані стратегії, що враховують гідраліку мембрани Бруха та обмін ПЕМ. Саме така зв'язка перспектива — від молекул і генів до тканин і системних факторів — сьогодні визначає неспішну, але послідовну еволюцію уявлень про патогенез дегенерації сітківки і пояснює, чому клінічні фенотипи настільки різноманітні, а терапевтичні відповіді залежать від того, який з каскадів домінує у конкретного пацієнта.

Сучасна методологія вивчення та діагностики дегенеративних захворювань сітківки будується на «мультимодальному» синтезі морфології, судинних карт, електрофізіології та молекулярної валідації. Оптична когерентна томографія стала фундаментом: ще в класичній роботі групи Джеймса Фуджимото і Девіда Хуанга була показана можливість безконтактної мікрометрової візуалізації внутрішніх ретинальних шарів за принципом низькокогерентної інтерферометрії, що одразу зробило ГКТ «ультразвуком офтальмології» з поздовжнім дозріванням.  $10^{-10}$  від падаючої потужності світла; Наступні огляди (Габріеле, Дрекслер, Фуджимото) деталізували апаратні та алгоритмічні основи методу та його еволюцію до спектральної та swep-source архітектур, які сьогодні дозволяють сегментувати зовнішні ретинальні смуги, мембрану Бруха та ПЕМ, кількісно вимірювати об'єм друзів та товщину зовнішнього ядерного. Проривом другого порядку стала ОКТ-ангіографія: розроблений в Орегоні алгоритм SSADA (Ялі Цзя та співавт.) підвищив відношення сигнал/шум у детекції потоку та дозволив без контрасту картувати капілярні сплетення сітківки та хоріокапілярис; огляди Річарда Спайде та подальші мета-аналітичні зведення показали цінність пошарового аналізу і разом з тим підкреслили вразливість методу до артефактів сегментації, проєкційних тіней та впливу помутнінь середовища, що важливо при моніторингу діабетичної ретинопатії, ВМД та оклюзії. флюоресцентна ангіографія: з моменту перших знімків Новотни та Елвіса (1959–1960) ФФА стала клінічним стандартом оцінки витоків, заповнення та «вікна» дефектів; доповнення індоціаніно-зеленою ангіографією, просунутою в клініку групами Слактора і Яннудзі, розширило візуалізацію хоріоїдального русла і уможливило верифікацію поліпоїдної хоріоїдальної васкулопатії та прихованих неоваскулярних комплексів під ПЕМ [9, 10].

Критично важливий і функціональний 2022 (Робсон та співавтори) дає сумарну оцінку стрижнево-колбочкової функції та дозволяє відрізнити генералізовану дисфункцію при спадкових дистрофіях від локальної макулярної патології; mfERG по оновленню ISCEV 2021 (Хоффманн, Бах та ін.) картує 61/103 локальних відповідей і

корисний при токсичних ретинопатіях і ранніх змінах макули; PERG за стандартом 2024 (Томпсон і співавт.) вибірково тестує гангліозні клітини і макулярну функцію, допомагаючи диференціювати макулопатію та нейропатію. велика серія Едвіна Стоуна (n?1000 пацієнтів) показала діагностичну чутливість таргетних NGS-панелей >75% з приростом при поетапній стратегії; практичні рекомендації ААО фіксують показання до тестування і підкреслюють необхідність генетичного консультування, а сучасні роботи вказують на внесок CNV і необхідність розширених методів (WES/WGS) у негативних випадках. На терапевтичному полі антиоксидантна профілактика спирається на двоетапну базу AREDS/AREDS2 статистично краще гальмує перехід до пізньої ВМД та знижує ризик раку легень у курців; роль дієтичних патернів посилюється даними про медитеранський раціон та його асоціацію з більш повільною динамікою географічної атрофії в поданаліз AREDS2 [11-14].

Для неоваскулярних форм стандарт задали інгібітори VEGF: MARINA/ANCHOR з ранібізумабом продемонстрували не лише запобігання втратам, а й середній приріст гостроти зору; афліберцепт показав неінферіорність з можливістю переходу на режим q8w після трьох завантажувальних ін'єкцій, знизивши ін'єкційне навантаження; нові молекули розширюють арсенал - біспецифічний фарицимаб (антитіло до VEGF-A і Ang-2) по TENAYA/LUCERNE підтримує інтервал до 16 тижнів при порівнянній ефективності, тоді як бролуцизумаб продемонстрував високу «сушити» здатність ціною дискусій про безпеку. моніторингу ризику. У діабетичній ретинопатії анти-VEGF-підхід став альтернативою панфокальної коагуляції: у протоколі DRRCR.net Protocol S ранібізумаб виявився не гіршим за ППК за зір на 2 і 5 роках при меншій втраті поля зору та меншому ризику ДМО, проте вимагав високої; клініцист повинен балансувати між довготривалою комплаєнтністю та профілем ускладнень проліферації. Генотерапія перейшла з концепції в практику: в ортодоксально-моноваріантній моделі biallelic RPE65 замісна AAV-терапія в дослідженнях Расселла, Магауйра та колеґ покращувала функціональний зір по ML; регуляторні огляди FDA підтвердили користь та окреслили план нагляду. Паралельно розвивається оптогенетика: в Nature Medicine (Сахель та співавт.) вперше у сліпого пацієнта з РП вдалося домогтися часткового відновлення зорової функції після експресії ChrimsonR у гангліозних клітинах та тренінгу з підсилювальними окулярами, що відкриває шлях для «ген-незалежних» стратегій.

Клітинні технології – трансплантація ПЕМ – пройшли рубіж безпеки: серія Шварца та співавт. показала середньострокову переносимість hESC-RPE у пацієнтів з атрофічною ВМД/Старгардом,

а інженерний моношар ПЕМ на париленовій мембрані додав принцип тканинної опори, що нагадує мембрану Бруха, і був імплантований субретинально з анатомічною інтеграцією; сучасні огляди систематизують уроки виживання ПЕМ на «старій» мембрані і вказують на важливість кондиціонування матриксу. Лазерні та хірургічні методи не втратили значущості [15].

Для діабетичного макулярного набряку та ПДР історично валідовані ETDRS-підходи: фокальна/сітчаста коагуляція різко зменшує ризик помірної втрати зору при «клінічно значущому» ДМО, а панретинальна коагуляція залишається наріжним каменем при високоризиковій ПДР і непередбачуваної компла; в епоху анти-VEGF роль лазера змістилася до ад'ювантної та «страхової». Для ВМД фотодинамічна терапія вертепорфіном історично сповільнювала втрату зору при переважно класичній ХНВ, але була витіснена анти-VEGF. Субпороговий мікропульс довів безпеку та корисність як «біомодулятор» ПЕМ при ДМО та ЦСГР, особливо в стратегіях, що знижують ін'єкційне навантаження [16].

Вітреоретинальна хірургія критична при ускладнених проліферативних станах (гемофтальм, ТРА), а також при субмакулярних крововиливах та відшарування, але її місце – в ар'єргарді після вичерпання медикаментозних та лазерних опцій. Зрештою, профілактика – це дисципліна контролю факторів ризику на системному рівні.

Куріння залишається одним з найбільш відтворюваних факторів, що підвищують ризик ВМД в 2-3 рази за даними мета-аналізів і когорт, з ефектом «дози» і частковим зниженням ризику після відмови; дієтологічна частина «піраміди» включає докази AREDS2 і зростаючий корпус даних про медитеранський раціон, асоційований з повільним розширенням географічної атрофії [18-20].

Для діабету докази рівня А демонструють, що інтенсивний контроль глікемії (DCCT/EDIC) та тиску (UKPDS 38) зменшує ризик прогресії ретинопатії та погіршення зору; додатково системні ліпідомодифікатори типу фенофібрату у FIELD та

ACCORD-Eye знижували потребу в лазерному лікуванні та гальмували прогресування при легкій/помірній ретинопатії, ймовірно, за рахунок плейотропних протизапальних ефектів. У сукупності ця «матриця діагностики та втручання» — ГКТ/ОКТА для морфо-судинних біомаркерів, ФФА/ІКГА для динаміки витоку та хоріоїдальних фенотипів, ЕРГ для глобальної та локальної функції, та NGS для генетичної верифікації — забезпечує стратифікацію ризику та персоналізацію клітинні підходи, лазер та хірургія комбінуються під конкретний біологічний профіль пацієнта та його системний контекст.

Дегенерація сітківки – це зрив нейроваскулярного гомеостазу, де вік-залежні накопичення ліпофусцину та біс-ретиноїдів, ліпідизація мембрани Бруха та дисфункція пігментного епітелію запускають оксидативний стрес, мітохондріальну недостатність, активацію комплементів та інф; гіпоперфузія хоріокапілярів та гіпоксія через HIF-VEGF посилюють проникність бар'єрів, неоваскуляризацію та фіброз, а реактивні клітини Мюллера та мікроглія підтримують хронічне запалення та загибель фоторецепторів. Перспективи спираються на мультиомні та просторові технології, одноклітинну транскриптоміку та інтеграцію ОКТ/ОКТА, ЕРГ та рідинних біомаркерів у платформи системної біології; націлені втручання включають комплемент-інгібітори, мітохондріальні стабілізатори, модулятори аутофагії, інгібітори ферроптозу та нейрозапалення, а також тривалі анти-VEGF/Ang-2 схеми. Генотерапія (AAV, редагування основ/prime-editing), РНК-терапія та трансплантація моношарів ПЕМ та фоторецепторних пластів на біоінженерних заміниках Бруха поєднуються з пристроями пролонгованої доставки та II-стратифікацією ризиків. Профілактика через відмову від куріння, контроль глікемії та тиску, корекцію харчування залишається такою ж критичною, як і інновації.

#### **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. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev.* 2005;85(3):845–81. doi:10.1152/physrev.00021.2004.
2. Alaimo A, Di Santo MC, Domínguez Rubio AP, Chaufan G, García Liñares G, Pérez OE. Toxicity of blue LED light and A2E is associated to mitochondrial dynamics deregulation in RPE cells. *Arch Toxicol.* 2019;94(2):553–72. doi:10.1007/s00204-019-02409-6.
3. Reichhart N, Strauss O. Ion channels and transporters of the retinal pigment epithelium. *Exp*

*Eye Res.* 2014;126:27–37. doi:10.1016/j.exer.2014.05.005.

4. Wimmers S, Coeppicus L, Rosenthal R. Expression profile of voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channel subunits in the human retinal pigment epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246(5):685-92. doi:10.1007/s00417-008-0778-7.

5. Wimmers S, Strauss O. Basal calcium entry in retinal pigment epithelial cells is mediated by TRPC channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(4):1874–84. doi:10.1167/iovs.07-0412.

6. Lopes VS, Ramalho JS, Owen DM, et al. The ternary Rab27a–Myrip–Myosin VIIa complex regulates melanosome motility in the retinal pigment epithelium. *Traffic*. 2007;8(5):486–99. doi: 10.1111/j.1600-0854.2007.00548.x.
7. Sparrow JR, Hicks D, Hamel CP. The retinal pigment epithelium in health and disease. *Curr Mol Med*. 2010;10(9):802–23. doi: 10.2174/156652410793937813.
8. Haines JL, Klein RJ, et al. A common coding variant (Y402H) in the complement factor H gene strongly increases risk for age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385–9. doi:10.1126/science.1109557.
9. Gangnon RE, Lee KE, Klein BEK, Iyengar SK, Sivakumaran TA, Klein R. Effect of the Y402H Variant in the Complement Factor H Gene on the Incidence and Progression of Age-Related Macular Degeneration: Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1169–76. doi:10.1001/archophthalmol.2012.693.
10. Beatty S, Boulton M, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2000;45(2):115–34. PMID: 11033038
11. Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A randomized, placebo-controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta-carotene, and zinc for AMD and vision loss. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417–36. doi:10.1001/archophth.119.10.1417.
12. (AREDS2 version): AREDS2 Research Group; Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report no. 1). *Ophthalmology*. 2012;119(11):2282–9. doi:10.1016/j.ophtha.2012.05.027.
13. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–31. doi:10.1056/NEJMoa054481.
14. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, et al.; AREDS2 Research Group. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report no. 1). *Ophthalmology*. 2012;119(11):2282–9. doi:10.1016/j.ophtha.2012.05.027.
15. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.; ANCHOR and MARINA Study Groups. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–31. doi: 10.1056/NEJMoa054481.
16. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration (ANCHOR). *N Engl J Med*. 2006;355:1432–44.
17. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, Agarwal A, Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD011346. doi: 10.1002/14651858.CD011346.pub2.
18. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al.; TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration: The TENAYA and LUCERNE trials. *Lancet*. 2022;399(10326):729–40. doi:10.1016/S0140-6736(22)00010-1.
19. Khanani AM, Heier JS, et al. Two-Year results of TENAYA and LUCERNE: Treat-and-Extend Faricimab in nAMD. *Ophthalmology*. 2024;131(8): 914–26.
20. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al.; HAWK and HARRIER Study Investigators. Brolicizumab versus aflibercept for neovascular age-related macular degeneration (HAWK and HARRIER). *Ophthalmology*. 2020;127(1):72–84. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017.

**Марченко Д.Г., Похил А.В. Мікроструктура сітківки та патогенез її дегенерації.**

**РЕФЕРАТ.** Стаття присвячена вивченню мікроструктури сітківки ока та механізмів її дегенерації. Детально розглядається багаточарова організація сітківки, що включає фоторецептори, гліальні клітини та судинні структури, що забезпечують зорове сприйняття. Особливу увагу приділено ролі пігментного епітелію, метаболічним та бар'єрним функцій. Описано патогенетичні механізми вікової макулярної дегенерації, спадкових дистрофій та діабетичної ретинопатії. Підкреслено ключову роль окислювального стресу, мітохондріальної дисфункції та запальних процесів. Розглядаються сучасні методи діагностики, включаючи оптичну когерентну томографію, а також перспективи терапії: анти-VEGF, генотерапія, клітинні технології та профілактика через контроль системних факторів ризику.

**Ключові слова:** сітківка, мікроструктура, пігментний епітелій, фоторецептори, макулярна дегенерація, діабетична ретинопатія, мітохондріальна дисфункція, запалення, анти-VEGF, генотерапія.

К.Л. Шамелашвілі

Дніпровський державний  
медичний університет  
Дніпро, Україна

Надійшла: 15.09.2025

Прийнята: 25.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.121-129>

УДК 599.323.4:591.436:591.3:546.48:616-092.9

## ВПЛИВ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА СЕРЦЕ- ВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

Shamelashvili K.L.   The effect of heavy metals on the cardiovascular system.  
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** Heavy metals are defined as metallic elements that have a relatively high density compared to water. In recent years, there has been an increase in environmental and global public health concerns related to environmental contamination by these metals. In addition, human exposure has increased dramatically as a result of their increased use in several industrial, agricultural, domestic and technological applications. Their toxicity depends on a number of factors, including dose, route of exposure and chemical form, as well as the age, sex, genetic predisposition and nutritional status of the exposed individuals. Due to their high toxicity, arsenic, cadmium, lead and mercury are among the priority metals of public health importance. Recent studies have convincingly demonstrated the relationship between cardiovascular diseases and exposure to heavy metals. **Objective.** To analyze the literature on the effects of heavy metals on the cardiovascular system. **Methods.** A wide collection and analysis of literary scientific data on the impact of heavy metals on the cardiovascular system was carried out in the scientific and metric databases PubMed, Web of Science, Google Scholar. **Results.** Heavy metals are able to affect cellular organelles and components, such as the cell membrane, mitochondria, lysosomes, endoplasmic reticulum, nuclei and some enzymes involved in metabolism, detoxification and damage repair. Metal ions interact with cellular components, such as DNA and nuclear proteins, causing DNA damage, which can lead to apoptosis. Heavy metals also contribute to the production of reactive oxygen species, which leads to the development of oxidative stress in the body. As a result, inflammation develops, leading to endothelial dysfunction, impaired lipid metabolism, impaired ion homeostasis, etc. Over time, exposure to heavy metals leads to an increased risk of hypertension, arrhythmia and atherosclerosis. **Conclusion.** Environmental exposure to heavy metals is one of the most important risk factors for cardiovascular disease. It is important to make efforts to prevent and control environmental pollution by heavy metals in the future. In addition, the development of analytical methods for detecting heavy metals in the environment and assessing the risk of multiple exposure remains a major area of research in this field.

**Key words:** heavy metals, cardiovascular system, toxicity.

Shamelashvili KL. [The effect of heavy metals on the cardiovascular system]. *Morphologia*. 2025;19(4):121-9. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.121-129>

 0000-0001-5509-3011

 [Shamelashvili2018@gmail.com](mailto:Shamelashvili2018@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

Термін «важкий метал» відноситься до металу, що володіє відносно високою щільністю (> 4 г/см<sup>3</sup>, що в 5 разів більше щільності води) і представляє небезпеку або отруйність навіть при низьких концентраціях. Важкі метали (найбільш токсичні з яких – свинець (Pb), ртуть (Hg), миш'як (As) та кадмій (Cd)) є невід'ємною частиною навколишнього середовища, в якому ми живемо, оскільки їх неможливо розкласти або видалити. Важкі метали – це природні компоненти земної кори, стійкі забруднювачі навколишнього середовища, що несприятливо впливають на екосистему[1]. Вони присутні в біосфері, включаючи гірські породи, ґрунти і воду, і потрапляють туди

з різних джерел, таких як гірничодобувна промисловість, промислові стоки, міські стоки, скиди стічних вод, ерозія ґрунту, природне вивітрювання земної кори, пестициди, засоби боротьби з хворобами, що використовуються для обробки сільськогосподарських культур. згоряння на вугільних електростанціях та багато іншого[2].

Дедалі більшу стурбованість викликає токсичність цих забрудників. Важкі метали становлять загрозу як здоров'ю людини, так і навколишньому середовищу. Вони можуть потрапляти в організм кількома шляхами, такими як споживання забрудненої їжі або рідини (води), вдихання забрудненого повітря та всмоктування через шкіру, та мо-

жуть негативно впливати на широкий спектр біологічних процесів. Після абсорбції, важкі метали можуть бути частково виведені, залежно від потенційних індивідуальних здібностей до виведення, але вони не можуть бути розкладені, і таким чином можуть локалізуватися в органах (наприклад, печінці, серці, нирках, мозку, м'яких тканинах). Нагромаджуючись в організмі, важкі метали мають шкідливий вплив на нього[3].

Важкі метали в біологічних системах можуть отримати додаткову перевагу завдяки своїй здатності координуватися з різними хімічними мішенями і вступати в окислювально-відновлювальні реакції, що дозволяє їм обходити механізми контролю, такі як транспорт, гомеостаз, компартменталізація, клітинна сигналізація та антиоксидантні системи. Витісняючи необхідні метали з їх природних місць зв'язування, важкі метали можуть зв'язуватися з цими областями, що призводить до дисфункції клітин і зрештою до отруєння. Крім того, наслідки зв'язування важких металів з білками включають опосередковану реакцією Фентона, генерацію активних форм кисню (АФК) та оксидативний стрес, що, у свою чергу, може викликати окисну деградацію біологічних макромолекул, пошкодження ДНК та інші негативні ефекти[4].

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) стали основною причиною смерті [5,6] в усьому світі, перевершивши інфекційні захворювання у багатьох регіонах і становлячи кілька мільйонів смертей щороку, за даними ВОЗ. Роль забруднювачів довкілля привертає дедалі більшу увагу. Серед цих забруднювачів важкі метали [7], такі як свинець, ртуть, миш'як та кадмій. Вони є токсичними речовинами, які здатні порушити серцево-судинний гомеостаз. Неприятливий вплив важких металів на серцево-судинну систему було продемонстровано у низці досліджень, що охоплюють молекулярні та епідеміологічні дослідження. Вплив цих металів може викликати окислювальний стрес [8], зміну ліпідного обміну [9], провокувати системне запалення [10] та сприяти ендотеліальній дисфункції - ключовим факторам розвитку гіпертонії, атеросклерозу та інших серцево-судинних захворювань. Розуміння молекулярних і клітинних механізмів, за рахунок яких важкі метали викликають ушкодження серцево-судинної системи, має вирішальне значення в розробці терапевтичних заходів [11].

#### **Мета**

Проаналізувати літературні джерела щодо впливу важких металів на серцево-судинну систему.

#### **Матеріали та методи**

Було проведено широкий збір та аналіз літературних наукових даних щодо впливу важких металів на серцево-судинну систему у науково-метричних базах PubMed, Web of Science, Google Scholar.

#### **Результати**

##### *Миш'як*

Миш'як (As) - 33-й елемент періодичної таблиці Менделєєва. Формально миш'як вважається металоїдом; він має властивості як металів, так і неметалів і може існувати в трьох алотропних формах [1]. З токсикологічної точки зору миш'як класифікується як важкий метал і в природі зустрічається в ґрунті та воді, представляючи токсичний ризик як для людини, так і для природи. Як в навколишньому середовищі, так і в організмі людини цей токсичний елемент може бути виявлений як в органічних, так і в неорганічних формах. Неорганічні та найбільш токсичні форми миш'яку (арсенат та арсеніт) зустрічаються у ґрунті, сільськогосподарських культурах та в воді [12].

Основні шляхи отруєння миш'яком – ковтання, вдихання та часткове проникнення через шкіру. Після всмоктування миш'як потрапляє в кровоток і розноситься еритроцитами і лейкоцитами по всьому організму, переважно в печінку і значно меншою мірою в нирки, м'язи, серце, легені, підшлункову залозу і мозок. Через кілька тижнів після впливу миш'яку його залишкові кількості виявляються переважно у волоссі та нігтях [13].

Хронічний вплив миш'яку пов'язан із частотою серцево-судинних захворювань. Епідеміологічні дослідження підтвердили причинно-наслідковий зв'язок між рівнем впливу миш'яку та факторами ризику серцево-судинних захворювань [14]. Було виявлено, що гіпертонія, один із основних факторів ризику серцево-судинних захворювань, має кореляційну залежність від дози миш'яку [15].

Основна причина серцево-судинних захворювань, спричинених миш'яком, в основному обумовлена окислювальним пошкодженням, спричиненим активними формами кисню (АФК), такими як супероксидні аніон-радикали, синглетний кисень, пероксильні радикали або перекис водню. У процесі метаболізму миш'як відновлюється до тривалентного стану. Потім тривалентний миш'як може обмежити синтез глутатіону, зв'язуючись із сульфгідрильними групами та руйнуючи сульфгідрильні ферменти, тим самим викликаючи оксидативний стрес [16]. Такий стрес може впливати на експресію генів, запальні реакції та гомеостаз оксиду азоту (NO) [17]. Порушення продукції ендотеліального гомеостазу NO також спричиняє дисфункцію ендотелію судин, що відображається в дисбалансі між розслабленням та скороченням судин.

Миш'як також має пряму цитотоксичну дію на кардіоміоцити, які є серцевими клітинами, відповідальними за скорочення та розслаблення серця [18]. Миш'як може викликати апоптоз чи навіть некроз кардіоміоцитів. Найбільш чутливою мішенню для токсичності миш'яку є міокард, м'язовий шар серця [19].

За даними літератури, є зв'язок між впливом миш'яку та потовщенням комплексу інтима-медіа сонної артерії, який вважається раннім маркером атеросклерозу [20]. Також вплив миш'яку призводить до збільшення товщини стінки та маси лівого шлуночка серця [21]. По даними досліджень цей метал призводить до апоптозу міоцитів, фіброзу та подальшої гіпертрофії лівого шлуночка [22].

Існують і інші потенційні механізми розвитку серцево-судинних захворювань які викликані миш'яком. Наприклад, порушення скорочення та розслаблення шлуночків, порушення структури та розвитку серця, а також тромботична активація. Все це викликано дисрегуляцією білків, яка спричинена миш'яком, за допомогою перекисного окислення ліпідів [23].

По літературним даним, у тварин, які отримували миш'як, були відзначені окремі осередки запального інфільтрату, гіалінова дегенерація кардіоміоцитів та підвищена щільність колагенових волокон. Великі дози миш'яку викликають дезорганізоване розташування серцевої тканини, кардіоміоцити з пікнозом ядра та масивне накопичення периваскулярного колагену, що вказує на загибель клітин та фіброз міокарда. Також було відзначено втрату паренхіми та пропорційне збільшення стромальних компонентів, таких як інтерстицій та колагенові волокна. Більш того, об'ємна щільність кровоносних судин була знижена. Згідно з ультроструктурним аналізом у тварин, що зазнали впливу миш'яку, спостерігалася фрагментація міофібрил, дезорганізація саркомірів і дегенерація мітохондрій [24-26].

#### *Кадмій*

Кадмій (Cd) - 48-й елемент періодичної таблиці Менделєєва, що має фізико-хімічні властивості, аналогічні властивостям ртуті і цинку. Це м'який, сріблясто-білий горючий метал із дуже низькою розчинністю у воді. Основний шлях впливу кадмію – через легені та частково через шлунково-кишковий тракт. Численні дослідження підтверджують, що період напіввиведення кадмію з організму людини становить приблизно 15–20 років [27]. Кількість кадмію, що надходить в організм, залежить від віку, статі, фізичного стану та інших факторів. Жінки репродуктивного віку зі зниженим вмістом заліза можуть наражатися на ризик підвищеного всмоктування кадмію при пероральному надходженні [28]. Залежно від розміру частинок і розчинності, всмоктується приблизно 10-50% кадмію, що вдихається. Що стосується кадмію, що надходить перорально, то всмоктується лише 6%, а менше 1% кадмію всмоктується через шкіру. Людина виводить кадмій, що всмоктався, переважно з сечею. Основна частина кадмію, що потрапляє в організм, транспортується в кровотоці через еритроцити, альбумін та інші транспортні білки та накопичується у печінці, нирках та кишечнику.

Інтоксикація кадмієм пов'язана із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Концентрація кадмію в сечі корелює з гіпертонією, що вказує на тісний зв'язок розвитку серцево-судинних захворювань із виникненням захворювань нирок, спричинених кадмієм. В експериментах на гризунах було показано, що кадмій може викликати гіпертонію [29, 30] та посилювати утворення атеросклеротичних бляшок [31]. Повідомляється, що хронічна дія кадмію підвищує систолічний артеріальний тиск. Крім того, токсична дія кадмію на серцево-судинну систему супроводжується підвищенням рівня стероїдного гормону альдостерону в крові та затримкою натрію та води [32]. Був виявлен також позитивний зв'язок між впливом кадмію та загальною частотою серцево-судинних захворювань, ризиком серцевої недостатності, інсульту та ішемічної хвороби серця [33].

Токсичність кадмію впливає на механізми відновлення серця, активацію апоптозу, метаболічні процеси та підвищене утворення активних форм кисню. Кадмій стимулює вироблення макрофагів та моноцитів, що, у свою чергу, впливає на розвиток та прогресування атеросклерозу. Розвиток атеросклеротичних уражень пов'язаний із загибеллю або апоптозом пінистих клітин, що призводить до утворення некротичної піни [34].

Кадмій також впливає на потік кальцію та електролітний баланс, надаючи токсичну дію на гладком'язові клітини, що призводить до накопичення ліпідів у стінках кровоносних судин, посилюючи атеросклероз. Ще кадмій інактивує катехол-О-метилтрансферазу, тим самим збільшуючи рівень катехоламінів, що призводить до підвищення артеріального тиску [35].

Було показано, що кадмій може порушувати цілісність ендотеліальних клітин і викликати кадмій-опосередковану загибель ендотеліальних клітин. Утворення проміжків між ендотеліальними клітинами дозволяє кадмію дифундувати з кровотоку в середній шар. Цей метал в основному утримується в клітинах гладких м'язів після транспортування через ендотеліальні клітини і може впливати на них. Його вплив на гладком'язові клітини включає цитотоксичні ефекти, взаємодію з іонним гомеостазом і потоком іонів кальцію, а також стимуляцію проліферації гладком'язових клітин при низьких концентраціях кадмію, що призводить до подальшого накопичення ліпідів у стінках судин та зміни ліпідного стану в судинах. Ще цей важкий метал знижує вивільнення оксиду азоту з ендотеліальних клітин, що призводить до атеросклерозу, інсульту та гіпертонії [36]. Накопичення кадмію також збільшує рівень багатьох важливих прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін (ІЛ)-6, ІЛ-8, ІЛ-1 $\beta$  та фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) [37], які можуть відігравати вирішальну роль у розвитку атеросклерозу [38,39].

Кадмій може викликати мікроструктурні

ушкодження, включаючи застгій та фібролізис міокарда. При ультраструктурному аналізі було показано порушення організації та розрив м'язових волокон міокарда, а також набухання мітохондрій, вакуолізацію та лізис мембран [40].

Кадмій призводить до ремоделювання шлуночків, яке характеризується збільшенням розміру кардіоміоцитів, потовщенням стінок шлуночків. Він викликає структурні зміни, такі як збільшення площі поперечного перерізу та товщини стінки лівого шлуночка серця [41].

Згідно з літературними даними, введення кадмію також призводить до гіалінової дегенерації та периваскулярного фіброзу зі звуженням просвіту серцевих кровоносних судин у лівому шлуночку. Більш тривалий вплив призводив до гіалінової дегенерації з вогнищевими ділянками коагуляційного некрозу та інтерстиціального фіброзу [42].

#### *Ртуть*

Ртуть (Hg) - 80-й елемент періодичної системи. Ртуть зустрічається в гірських породах земної кори в кількох хімічних та фізичних формах, таких як елементарна ртуть (Hg<sup>0</sup>), неорганічна ртуть (солі ртуті) та органічна ртуть (метилртуть [MeHg]) [43].

Більшість ртуті, яка є у навколишньому середовищі, перебуває у вигляді металевої ртуті і неорганічних сполук ртуті. Однак мікроорганізми (бактерії, фітопланктон в океані та гриби) перетворюють неорганічну ртуть на метилртуть. Вплив ртуті на людину може відбуватися різними шляхами, включаючи вживання продуктів харчування (наприклад, прісноводної риби або морепродуктів, рису), професійне використання, зубні амальгами, косметичні засоби, проносні, дитячі товари та вакцини, що містять ртуть.

Органічні сполуки ртуті є найбільш токсичними формами ртуті, і типовими прикладами є метилртуть та етилртуть. Органічна ртуть розчинна у ліпідах і може проникати через біологічні мембрани, що є воротами для внутрішньоклітинного токсичного впливу ртуті [44]. Внутрішньоклітинна ртуть може викликати ряд клітинних змін, які можуть мати негативний вплив на тканини та органи тіла. Вплив ртуті на людину навіть у невеликих кількостях може викликати серйозні проблеми зі здоров'ям, особливо у дітей в утробі матері, у дитинстві, а також у ранньому та середньому підлітковому віці [45]. Токсичність ртуті впливає на легені, шкіру, очі, а також на нервову, серцево-судинну та видільну системи.

Ртуть має кардіотоксичну дію [46]. Інтоксикація метилртутью пов'язана з пригніченням низькочастотної складової спектру варіабельності серцевого ритму та підвищеним ризиком інфаркту міокарда, гіпертонії, атеросклерозу та інших серцевих патологій.

Вплив ртуті збільшує продукцію вільних ра-

дикалів та активних форм кисню та підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Більш того, ртуть може впливати на фосфоліпази та посилювати окислення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Надмірно високий рівень ЛПНЩ у крові може призвести до відкладення холестерину на стінках артерій та утворення бляшок у процесі, що називається атеросклерозом. Атеросклероз проявляється затвердінням артерій, що може призвести до інфаркту, інсульту, утворення тромбів або аневризми. Підвищене окислення ЛПНЩ під дією ртуті порушує цілісність фосфоліпідної мембрани мітохондрій, що призводить до втрати мітохондріального потенціалу та екстерналізації фосфатидилсерину, що вважається ранньою подією, що веде до апоптозу. Порушення функцій мітохондрій призводить до порушення вироблення енергії, серцевої дисфункції та серцевої недостатності [47, 48]. Крім того, ртуть викликає запалення, яке сприяє прогресу серцево-судинних захворювань, сприяючи ендотеліальній дисфункції. Іонні канали, які відповідають за збереження електропровідності серця, можуть бути порушені ртуттю. Дисфункція іонних каналів може викликати аномальне серцебиття [49]. Ртуть знижує біодоступність оксиду азоту (NO), що пригнічує функцію ендотелію судин. Згодом, внаслідок ендотеліальної недостатності, посилюється судинне ушкодження. Крім того, скоротність серцевих м'язових клітин порушується через вплив ртуті на внутрішньоклітинний гомеостаз кальцію. Також, ртуть посилює запалення в серці, активуючи прозапальні сигнальні шляхи, включаючи NF-κB (підсилювач легкого ланцюга ядерного фактора каппа активованих В-клітин) [1].

Ртуті викликає підвищену руйнацію міофібрил, утворення вакуолей та екстравазацію еритроцитів через деформацію або пошкодження капілярів та дрібних кровоносних судин. При вивченні ультроструктурних змін спостерігається переривання Z-ліній, а також виражене руйнування міофібрил, що призводить до зменшення кількості міофібрил. Ртуть сприяє судинному ушкодженню отже, інтерстиціальному набряку. Крім цього під впливом цього металу відбувається велике відкладення інтерстиціального колагену. Зміни морфології аорти включають зміну структури сполучної тканини та клітинного розташування. Спостерігаються клітинні скупчення, пов'язані із сполучною тканиною, яка випинається назовні у просвіт. Ядра клітин виглядають більш дрібними та округлими, і часто спостерігаються смуги сполучної тканини, що оточують клітини. Також відмічається відкладення еластину навколо клітин внутрішньої оболонки [50, 51].

#### *Свинець*

Свинець (Pb) – 82-й елемент періодичної таблиці елементів та дуже м'який метал сіро-блакит-

ного кольору. Свинець - високотоксичний елемент для людини, тварин та навколишнього середовища. Він накопичується в кістках, печінці та нирках і становить особливу небезпеку для дітей, підлітків та вагітних жінок. Багато побутових виробів, включаючи фарби, сантехніку, труби, окуляри, батарейки, косметику та боеприпаси, містять свинець або його з'єднання. Значна частина свинцю, що впливає на людину, пов'язана з промисловими джерелами, такими як паливо, гірничодобувні та металургійні підприємства, тощо. Свинець не має позитивного фізіологічного впливу на організм людини. Люди піддаються впливу свинцю кількома шляхами: через травну систему, легені та у невеликих кількостях через шкіру. Приблизно 90% свинцю зберігається в мінералізованих тканинах, включаючи зуби та кістки. Більшість свинцю в м'яких тканинах зберігається у печінці [52, 53].

Вплив свинцю збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, включаючи гіпертонію, атеросклероз, а також серцеві та судинні ускладнення [54]. Викликане свинцем утворення активних форм кисню (наприклад, перекису водню) може брати участь у реакції Фентона, призводячи до утворення гідроксильних радикалів (ОН), які можуть викликати серйозне пошкодження кардіоміоцитів. Надмірне утворення вільних радикалів призводить до оксидативного стресу, посилення перекисного окислення ліпідів та порушення рівня NO. Ці ефекти зрештою викликають ендотеліальну дисфункцію, що спричиняє атеросклероз [55]. Крім того, свинець конкурує з кальцієм за зв'язування з кальцій-залежним білком кальмодуліном, який бере участь у скороченні клітин та критично важливий для серцево-судинних процесів, тим самим запускаючи запалення та загибель клітин. Заміщаючи кальцій, свинець пригнічує дію кальмодуліну на синтез NO, що може призводити до гіпертонії.

Основними мішенями свинцю є ферменти, що беруть участь у біосинтезі гемату та антиоксидантних системах. Цей важкий метал може інгібувати активність цих ферментів, що призводить до збільшення продукції вільних радикалів та посилення оксидативного стресу, який вважається ключовим елементом його токсичності. Надлишок вільних радикалів ушкоджує клітини, у тому числі серцево-судинної системи, порушуючи їхню цілісність. Це може призводити до пошкодження ендотеліальних клітин судин, що веде до хронічного запалення, фіброзу та апоптозу гладком'язових клітин у стінках артерій, тим самим сприяючи розвитку гіпертонії [56]. У контексті хронічного впливу свинцю спостерігається додаткове пошкодження ендотелію, яке може ініціювати або прискорити розвиток атеросклерозу. Крім того, свинець порушує ангиогенез та сприяє електричній дисфункції серця, порушуючи проведення імпульсу та збільшуючи тривалість потенціалу дії, тим

самим збільшуючи ризик аритмії та гіпертонії [57]. Свинець може викликати метаболічне пошкодження тканин, ремоделювання судин та підвищення судинного опору, а також може сприяти дисфункції міокарда, яка в довгостроковій перспективі може призвести до кардіоміопатії [58,59].

Свинець може призводити до зменшення діаметра, довжини та площі кардіоміоцитів. При цьому контури серцевих скорочувальних кардіоміоцитів стають нечіткими, а цитоплазма зерниста. Також між м'язовими волокнами виявляються ділянки клітинної інфільтрації. Ядра міоцитів відрізняються поліморфізмом форми (округлі, витягнуті), збагачені деконденсованим хроматином. При дії свинцю, діаметр ядер кардіоміоцитів збільшується так само як і їх площа. Таким чином ядерно-цитоплазматичний індекс також зростає. Крім того, спостерігається розширення судин мікроциркуляторного русла, значне розростання в стінці і між м'язовими волокнами сполучної тканини. Що стосується аорти, то свинець викликає вакуолізацію ендотеліальних клітин та розчинення ядерної мембрани [60, 61].

#### **Підсумок**

Аналіз літературних даних показав, що людська діяльність робить значний внесок у забруднення навколишнього середовища важкими металами і, як наслідок, збільшення їх впливу. Люди можуть піддаватися впливу важких металів не лише у природному середовищі, а й у різних галузях промисловості. Важкі метали потрапляють в організм трьома основними шляхами: через шкіру, через органи дихання та травлення. Шлях впливу металу, час впливу та доза визначають потенційний ризик для здоров'я та ступінь ушкодження. Величина дози зазвичай визначає, чи це буде хронічна або гостра інтоксикація металом. Дедалі більше епідеміологічних та експериментальних даних свідчить про зв'язок між впливом важких металів та серцево-судинними захворюваннями. Важкі метали можуть викликати різні серцеві фенотипи за допомогою різних механізмів, включаючи підвищену окисну активність, запальні реакції, пошкодження ДНК та порушення іонного гомеостазу. Зрештою це призводить до ендотеліальної дисфункції, судинних порушень, порушення іонного гомеостазу, впливу на метилювання ДНК та відповідних серцево-судинних захворювань, таких як гіпертонія, аритмії та атеросклероз.

#### **Перспективи подальших розробок**

Професійній токсикології часто доводиться вирішувати проблеми інтоксикації кількома металами одночасно, тому токсикологічні дослідження різних важких металів, здатних взаємодіяти в організмі, є вкрай важливими. Також важливо в майбутньому докласти зусиль для запобігання та контролю забруднення навколишнього середовища важкими металами шляхом удоско-

налення відповідної політики громадської охорони здоров'я та інших ефективних заходів. Крім того, розробка аналітичних методів виявлення важких металів у навколишньому середовищі та оцінки ризику багаторазового впливу залишається найважливішим напрямом досліджень у цій галузі.

#### **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 виконані в рамках науково-дослідної теми «Біологічні основи морфогенезу органів та тварин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті» (номер державної реєстрації 0118U006635).

### **Літературні джерела References**

1. Rice KM, Walker EM Jr, Wu M, Wu M, Gillette C, Blough ER. Environmental mercury and its toxic effects. *J Prev Med Public Health* 2014;47(2):74–83. doi: 10.3961/jpmph.2014.47.2.74.
2. Macklin MG, Thomas CJ, Mudbharkal A, et al. Impacts of metal mining on river systems: a global assessment. *Science* 2023;381:1345–50. doi: 10.1126/science.adg6704.
3. Perrelli M, Wu R, Liu DJ, Lucchini RG, Del Bosque-Plata L, Vergare MJ, Akhter MP, Ott J, Gragnoli C. Heavy metals as risk factors for human diseases - a Bayesian network approach. *Review Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(24): 9275-310. doi: 10.26355/eurrev\_202212\_30681.
4. Javaid A, Akbar I, Javed H, Khan U, Iftikhar H, Zahra D, Rashid F, Ashfaq UA. Role of Heavy Metals in Diabetes: Mechanisms and Treatment Strategies. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2021;31(3):65-80. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2021037971.
5. Guo X, Li N, Wang H, Su W, Song Q, Liang Q, Liang M, Sun C, Li Y, Lowe S, Bentley R, Song EJ, Zhou Q, Ding X, Sun Y. Combined exposure to multiple metals on cardiovascular disease in NHANES under five statistical models. *Environ Res*. 2022;215(3):114435. doi: 10.1016/j.envres.2022.114435.
6. Duan W, Xu C, Liu Q, Xu J, Weng Z, Zhang X, Basnet TB, Dahal M, Gu A. Levels of a mixture of heavy metals in blood and urine and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: A population-based cohort study. *Environ Pollut*. 2020;263(Pt A):114630. doi: 10.1016/j.envpol.2020.114630.
7. He YS, Cao F, Musonye HA, Xu YQ, Gao ZX, Ge M, He T, Zhang P, Zhao CN, Wang P, Pan HF. Serum albumin mediates the associations between heavy metals and two novel systemic inflammation indexes among U.S. adults. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024;270:115863. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.
8. Reddy YNV, Borlaug BA. Pulmonary Hypertension in Left Heart Disease. *Clin Chest Med*. 2021;42(1):39-58. doi: 10.1016/j.ccm.2020.11.002.
9. Duggan JP, Peters AS, Trachiotis GD, Antevil JL. Epidemiology of Coronary Artery Disease. *Surg Clin North Am*. 2022;102(3):499-516. doi: 10.1016/j.suc.2022.01.007.
10. Sulava EF, Johnson JC. Management of Coronary Artery Disease. *Surg Clin North Am*. 2022;102(3):449-64. doi: 10.1016/j.suc.2022.01.005.
11. Ozarde Y, Purandare D, Deshmukh S, Gadhav R. Heavy metals and cardiovascular health: Uncovering links and health challenges. *J Trace Elem Med Biol*. 2025;89:127648. doi: 10.1016/j.jtemb.2025.127648.
12. Fowler BA, Selene CH, Chou RJ, Jones DL, Sullivan WJr, Chen, CJ. Chapter 28 - arsenic. In: Nordberg, Handbook on the toxicology of metals. (fourth edition). San Diego: Academic Press. 2015: 581–624.
13. Ganie SY, Javaid D, Hajam YA, Reshi MS. Arsenic toxicity: sources, pathophysiology and mechanism. *Toxicol Res (Camb)*. 2023 8;13(1):tfad111. doi: 10.1093/toxres/tfad111.
14. Moon K, Guallar E, Navas-Acien A. Arsenic exposure and cardiovascular disease: an updated systematic review. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(6): 542-55. doi: 10.1007/s11883-012-0280-x.
15. Abhyankar LN, Jones MR, Guallar E, Navas-Acien A. Arsenic exposure and hypertension: a systematic review. *Environ Health Perspect*. 2012;120(4):494–500. doi:10.1289/ehp.1103988.
16. Miller WH, Schipper HM, Lee JS, Singer J, Waxman S. Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res*. 2002;62:3893–903.
17. Ellinsworth DC. Arsenic, reactive oxygen, and endothelial dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;353:458–464. doi: 10.1124/jpet.115.223289.
18. Luong MW, Rabkin SW. Verapamil but not calpain or creatine alters arsenate-induced cardiac cell death. *Toxicol Ind Health*. 2009;25(3):169–76. doi:10.1177/0748233709105593
19. Román DA, Pizarro I, Rivera L, Cámara C, Palacios MA, Gómez MM, Solar C. () An approach to the arsenic status in cardiovascular tissues of patients with coronary heart disease. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30(9):1150–64. doi:10.1177/0960327110389835
20. Wróblewski M, Miłek J, Godlewski A, Wróblewska J. The Impact of Arsenic, Cadmium, Lead, Mercury, and Thallium Exposure on the Cardi-

- ovascular System and Oxidative Mechanisms in Children. *Curr Issues Mol Biol.* 2025;47(7):483. doi: 10.3390/cimb47070483.
21. Gump BB, Heffernan K, Brann LS, Hill DT, Labrie-Cleary C, Jandev V, MacKenzie JA, Atallah-Yunes NH, Parsons PJ, Palmer CD, Roberts AA, Bendinskas K. Exposure to Arsenic and Subclinical Cardiovascular Disease in 9- to 11-Year-Old Children, Syracuse, New York. *JAMA Netw Open.* 2023;6(6):e2321379. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.21379.
22. Kaur G, Desai KP, Chang IY, Newman JD, Mathew RO, Bangalore S, Venditti FJ, Sidhu MS. A Clinical Perspective on Arsenic Exposure and Development of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023;37(6):1167-74. doi: 10.1007/s10557-021-07313-9.
23. Ramos O, Carrizales L, Yáñez L, Mejía J, Batres L, Ortíz D, Díaz-Barriga F. Arsenic increased lipid peroxidation in rat tissues by a mechanism independent of glutathione levels. *Environ Health Perspect.* 1995;103:85–8. doi: 10.1289/ehp.95103s185.
24. Han Y, Gao T, Li X, Wāng Y. Didactical approaches and insights into environmental processes and cardiovascular hazards of arsenic contaminants. *Chemosphere.* 2024;352:141381. doi: 10.1016/j.chemosphere.2024.141381.
25. Cowling RT, Kupsky D, Kahn AM, Daniels LB, Greenberg BH. Mechanisms of cardiac collagen deposition in experimental models and human disease. *Transl Res.* 2019;209:138-55. doi: 10.1016/j.trsl.2019.03.004.
26. Souza ACF, de Paiva Coimbra JL, Ervilha LOG, Bastos DSS, Cossolin JFS, Santos EC, de Oliveira LL, Machado-Neves M. Arsenic induces dose-dependent structural and ultrastructural pathological remodeling in the heart of Wistar rats. *Life Sci.* 2020;257:118132. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118132.
27. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005;12(10):1161–208. doi: 10.2174/0929867053764635).
28. Olsson IM, Bensryd I, Lundh T, Ottosson H, Skerfving S, Oskarsson A. Cadmium in blood and urine—impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking—association of renal effects. *Environ Health Perspect* 2002;110(12):1185–90. doi: 10.1289/ehp.021101185.
29. Donpunha W, Kukongviriyapan U, Sompamit K, Pakdeechote P, Kukongviriyapan V, Pannangpetch P. Protective effect of ascorbic acid on cadmium-induced hypertension and vascular dysfunction in mice. *Biometals.* 2011;24:105–15. doi: 10.1007/s10534-010-9379-0.
30. Gökalp O, Ozdem S, Dönmez S, Dogan M, Demirin H, Kara HY, Sütçü R, Cicek E, Ozer MK, Delibas N. Impairment of endothelium-dependent vasorelaxation in cadmium-hypertensive rats. *Toxicol Ind Health.* 2009;25:447–53. doi: 10.1177/0748233709106822.
31. Oliveira TF, Batista PR, Leal MA, Campagnaro BP, Nogueira BV, Vassallo DV, Meyrelles SS, Padilha AS. Chronic cadmium exposure accelerates the development of atherosclerosis and induces vascular dysfunction in the aorta of apoe<sup>-/-</sup> mice. *Biol Trace Elem Res.* 2019;187:163–71. doi: 10.1007/s12011-018-1359-1.
32. Nishiyama S, Nakamura K. Effect of cadmium on plasma aldosterone and serum corticosterone concentrations in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 76: 420-5.
33. Verzelloni P, Urbano T, Wise LA. Cadmium exposure and cardiovascular disease risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Pollut* 2024;345:123462. doi: 10.1016/j.envpol.2024.123462.
34. Rasin P, Sreekanth A. Cadmium exposure and cardiovascular diseases. *Chem Res Toxicol* 2023; 36(9):1441–3. doi: 10.1021/acs.chemrestox.3c00184.
35. Houston MC. The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction. *Altern Ther Health Med* 2007;13: 128-33.
36. Refaie MM, El-Hussieny M, Bayoumi AM, Shehata S. Mechanisms mediating the cardioprotective effect of carvedilol in cadmium induced cardiotoxicity. Role of eNOS and HO1/Nrf2 pathway. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2019;70:103198. doi: 10.1016/j.etap.2019.103198.
37. Hossein-Khannazer N, Azizi G, Eslami S, Alhassan Mohammed H, Fayyaz F, Hosseinzadeh R, Usman AB, Kamali AN, Mohammadi H, Jadidi-Niaragh F, Dehghanifard E, Noorisephr M. The effects of cadmium exposure in the induction of inflammation. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2020;42:1–8. doi: 10.1080/08923973.2019.1697284.
38. Bonaventura P, Lamboux A, Albarede F, Miossec P. Differential effects of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  on the control of metal metabolism and cadmium-induced cell death in chronic inflammation. *PLoS One.* 2018;13:e0196285. doi: 10.1371/journal.pone.0196285.
39. Saedi S, Tan Y, Watson SE, Wintergerst KA, Cai L. Potential pathogenic roles of ferroptosis and cuproptosis in cadmium-induced or exacerbated cardiovascular complications in individuals with diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15:1461171. doi: 10.3389/fendo.2024.1461171. eCollection 2024.
40. Li X, Zheng Y, Zhang G, Wang R, Jiang J, Zhao H. Cadmium induced cardiac toxicology in developing Japanese quail (*Coturnix japonica*): Histopathological damages, oxidative stress and myocardial muscle fiber formation disorder. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2021;250:109168. doi: 10.1016/j.cbpc.2021.109168.
41. Sundaresan S, John S, Paneerselvam G, Andiappan R, Christopher G, Selvam GS. Gallic acid attenuates cadmium mediated cardiac hypertrophic

- remodelling through upregulation of Nrf2 and PECAM-1 signalling in rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2021;87:103701. doi: 10.1016/j.etap.2021.103701.
42. Saleh RM, Awadin WF. Biochemical and histopathological changes of subacute cadmium intoxication in male rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(32):25475-81. doi: 10.1007/s11356-017-0348-9.
43. Genchi G, Sinicropi MS, Carocci A Mercury exposure and heart diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:74. doi: 10.3390/ijerph14010074).
44. Branco V, Aschner M, Carvalho C. Neurotoxicity of mercury: an old issue with contemporary significance. *Adv Neurotoxicol* 2021;5:239–62. doi: 10.1016/bs.ant.2021.01.001
45. Posin SL, Kong EL, Sharma S/ Mercury toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023.
46. Hu XF, Lowe M, Chan HM. Mercury exposure, cardiovascular disease, and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Res* 2021;193:110538. doi: 10.1016/j.envres.2020.110538.
47. Perrelli M, Wu R, Liu DJ, Lucchini RG, Del Bosque-Plata L, Vergare MJ, Akhter MP, Ott J, Gragnoli C. Heavy metals as risk factors for human diseases - a Bayesian network approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(24):9275-310. doi: 10.26355/eurrev\_202212\_30681.
48. Wu YS, Osman AI, Hosny M, Elgarahy AM, Eltoweil AS, Rooney DW, Chen Z, Rahim NS, Sekar M, Gopinath SCB, Mat Rani NNI, Batumalaie K, Yap PS. The toxicity of mercury and its chemical compounds: molecular mechanisms and environmental and human health implications: a comprehensive review. *ACS Omega.* 2024;9(5):5100–26. doi: 10.1021/acsomega.3c07047.
49. Jomova K, Alomar SY, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Heavy metals: toxicity and human health effects. *Arch Toxicol.* 2025;99(1):153-209. doi: 10.1007/s00204-024-03903-2.
50. Arbi S, Bester MJ, Pretorius L, Oberholzer HM. Adverse cardiovascular effects of exposure to cadmium and mercury alone and in combination on the cardiac tissue and aorta of Sprague-Dawley rats. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2021;56(6):609-24. doi: 10.1080/10934529.2021.1899534.
51. Janse van Rensburg M, Bester MJ, van Rooy MJ, Oberholzer HM. Adverse effects of copper, manganese and mercury, alone and in mixtures on the aorta and heart of Sprague-Dawley rats. *Toxicol Ind Health.* 2023;39(8):421-40. doi: 10.1177/07482337231180957.
52. Chandwani S, Kayasth R, Naik H, Amaresan N. Current status and future prospect of managing lead (Pb) stress through microbes for sustainable agriculture. *Environ Monit Assess.* 2023;195(4):479. doi: 10.1007/s10661-023-11061-8.
53. Yu H, Yu Q, Mi Y, Wang P, Jin S, Xiao L, Guo Q, Wu Y. Hydrogen Sulfide Inhibited Sympathetic Activation in D-Galactose-Induced Aging Rats by Upregulating Klotho and Inhibiting Inflammation in the Paraventricular Nucleus. *Biomedicines.* 2023; 11(2):566. doi: 10.3390/biomedicines11020566.
54. Lamas GA, Bhatnagar A, Jones MR, Mann KK, Nasir K, Tellez-Plaza M, Ujueta F, Navas-Acien A. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Contaminant metals as cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American heart association. *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e029852. doi: 10.1161/JAHA.123.029852.
55. Farah C, Michel LYM, Balligand JL. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:292–316. doi: 10.1038/nrcardio.2017.224.
56. Zachariah JP, Wang Y, Penny DJ, Baranowski T. Relation Between Lead Exposure and Trends in Blood Pressure in Children. *Am. J. Cardiol.* 2018;122:1890–5. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.08.033.
57. Zachariah JP, Jone P-N, Agbaje AO, Ryan HH, Trasande L, Perng W, Farzan S.F. Environmental Exposures and Pediatric Cardiology: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024;149:E1165–75. doi: 10.1161/CIR.0000000000001234.
58. Shrivastav A, Swetanshu, Singh P. The Impact of Environmental Toxins on Cardiovascular Diseases. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(1 Pt C):102120. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102120.
59. Govarts E, Gilles L, Rodriguez Martin L, Santonen T, Apel P, Alvito P, Anastasi E, Andersen HR, Andersson A-M, Andryskova L, et al. Harmonized human biomonitoring in European children, teenagers and adults: EU-wide exposure data of 11 chemical substance groups from the HBM4EU Aligned Studies (2014–2021) *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2023;249:114119. doi: 10.1016/j.ijheh.2023.114119.
60. Feng L, Yang X, Shi Y, Liang S, Zhao T, Duan J, Sun Z. Co-exposure subacute toxicity of silica nanoparticles and lead acetate on cardiovascular system. *Int J Nanomedicine.* 2018;13:7819-34. doi: 10.2147/IJN.S185259.
61. Davuljigari CB, Gottipolu RR. Late-life Cardiac Injury in Rats following Early Life Exposure to Lead: Reversal Effect of Nutrient Metal Mixture. *Cardiovasc Toxicol.* 2020;20(3):249-60. doi: 10.1007/s12012-019-09549-2.

### **Шамелашвілі К.Л. Вплив важких металів на серцево-судинну систему.**

**РЕФЕРАТ.** Актуальність Важкі метали визначаються як металеві елементи, які мають відносно високу щільність у порівнянні з водою. В останні роки спостерігається зростання екологічного та глобального занепокоєння громадським здоров'ям, пов'язаним із забрудненням навколишнього середовища цими металами. Крім того, вплив на людину різко зріс у результаті збільшення їх використання у кількох промислових, сільськогосподарських, побутових та технологічних застосуваннях. Їх токсичність залежить від ряду факторів, включаючи дозу, шлях впливу та хімічний вигляд, а також вік, стать, генетичну схильність та харчовий статус людей, які зазнають впливу. У зв'язку з високим ступенем токсичності миш'як, кадмій, свинець і ртуть відносяться до пріоритетних металів, що мають значення для охорони здоров'я. Нещодавні дослідження переконливо свідчать про зв'язок між серцево-судинними захворюваннями та впливом важких металів. **Мета.** Проаналізувати літературні джерела щодо впливу важких металів на серцево-судинну систему. **Методи.** Було проведено широкий збір та аналіз літературних наукових даних щодо впливу важких металів на серцево-судинну систему у науково-метричних базах PubMed, Web of Science, Google Scholar. **Результати.** Важкі метали здатні впливати на клітинні органели та компоненти, такі як клітинна мембрана, мітохондрії, лізосоми, ендоплазматичний ретикулум, ядра та деякі ферменти, які беруть участь у метаболізмі, детоксикації та відновленні пошкоджень. Іони металів взаємодіють з клітинними компонентами, такими як ДНК та ядерні білки, викликаючи пошкодження ДНК, які можуть призвести до апоптозу. Так само важкі метали сприяють продукції активних форм кисню, що призводить до розвитку оксидативного стресу в організмі. Як результат розвивається запалення, що призводить до ендотеліальної дисфункції, порушення обміну ліпідів, порушення іонного гомеостазу, тощо. Згодом вплив важких металів призводить до підвищеного ризику гіпертонії, аритмії та атеросклерозу. **Підсумок.** Вплив факторів навколишнього середовища, таких як важкі метали, є одним із найважливіших елементів ризику серцево-судинних захворювань. Важливо в майбутньому докладати зусиль для запобігання та контролю забруднення навколишнього середовища важкими металами. Крім того, розробка аналітичних методів виявлення важких металів у навколишньому середовищі та оцінки ризику багаторазового впливу залишається найважливішим напрямом досліджень у цій галузі.

**Ключові слова:** важкі метали, серцево-судина система, токсичність.

Л.І. Хламанова  
Л.М. Яременко  
О.М. Грабовий

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

Надійшла: 13.09.2025

Прийнята: 23.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.130-133>

УДК 378.147.145

## МЕТОДОЛОГІЧНІ ТА ФІЛОСОФСЬКІ АСПЕКТИ ВДОСКОНАЛЕННЯ ВИКЛА- ДАННЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ ДИСЦИ- ПЛІН СТУДЕНТАМ-МЕДИКАМ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА НАШ ПЕДАГОГІЧНИЙ ДОСВІД

Khlananova L.I.  , Yaremenko L.M.  , Grabovyi O.M.   Methodological and philosophical aspects of improving the teaching of fundamental disciplines to medical students: a review of the literature and our pedagogical experience.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

**ABSTRACT. Relevance.** Among the numerous problems of biology and medicine, which constantly attract the attention of scientists, an important place is occupied by the question of the relationship between the structure and function of biological objects both in normal and pathological conditions. **Purpose.** Based on a methodological and philosophical approach, to activate the independent work of elementary school students towards the creative assimilation of fundamental knowledge and the development of scientific knowledge in determining the norm and possible manifestations of pathological changes. **Methods.** We have substantiated innovative technologies that contribute to increasing the efficiency and quality of learning, and also ensure the creation of pedagogical conditions for the adaptation of students to the education system. An active discussion method is introduced, the method of posing a problem and solving it by students is used. The opportunity is provided to compare and distinguish normal tissues. The philosophical method does not replace other methods of scientific knowledge, but constitutes their methodological basis. It regulates the process of cognition and is the basis of each scientific method. **Results and conclusion.** We have determined that the dialectical method is the most effective and efficient scientific method of cognition. In practical classes of the Department of Histology and Embryology of the O.O. Bogomolets National Medical University, diagnostics of preparations is carried out on a specific object according to the method in the following sequence: 1) initial independent study by the student of the histological preparation; 2) then each student shows the teacher the structure in the preparation, and the teacher provides the necessary explanations and controls the student's skills; 3) then there is a collective discussion of this preparation with the participation of all students; 4) if an organ is being studied, then first it is necessary to determine its place in the functional system of the organism and give a general characteristic (origin, determine the general plan of the structure, show parts or shells, establish diagnostic signs); 5) detailed histological analysis of structures and their functional properties. Each histological preparation is studied in two stages. At the first stage, the student learns to "read" the micropreparation and form its "visual image" in the norm, and also acquires the ability to diagnose possible changes in the normal structure. At the second stage, tables, diagrams, electron diagrams and multimedia presentations are used to acquire practical skills. The discussion of the studied object (cell, tissue or organ) is carried out from general to partial with an emphasis on the integrity and interrelation of structure and function. During the conversation, the teacher directs the students' activities to consolidate the theory and practical skills. **Summary.** Methodology is a philosophical doctrine about methods of cognition and transformation of reality, the application of the principles of worldview to the process of cognition, to spiritual creativity and to practice. It is important to emphasize that methodology is not just a set of general philosophical laws, principles and categories, but rather a study of ways to apply knowledge concentrated in philosophical concepts.

**Key words:** medical education, basic disciplines, methodology of teaching histology.

Khlananova LI, Yaremenko LM, Grabovyi OM. [Methodological and philosophical aspects of improving the teaching of fundamental disciplines to medical students: a review of the literature and our pedagogical experience]. *Morphologia*. 2025;19(4):130-3. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.130-133>

 Khlananova L.I. 0000-0001-50004-9310

 Yaremenko L.M. 0000-0001-7076-467X

 Grabovyi O.M. 0000-0001-5705-9909

 [khlananova@gmail.com](mailto:khlananova@gmail.com), [lyaremenko03@gmail.com](mailto:lyaremenko03@gmail.com), [angrabovoy@gmail.com](mailto:angrabovoy@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

## Вступ

Медицина – одна з найдавніших галузей знань і практичної діяльності людей. У процесі свого розвитку вона пройшла складний, нерідко суперечливий шлях пізнання – від примітивного уявлення про природу людини у її взаємодії з навколишнім середовищем до глибокого розуміння процесів, що відбуваються в людському організмі, зокрема матеріальних змін на різних структурних рівнях [1]. Серед численних проблем біології та медицини, які постійно привертають до себе увагу вчених, важливе місце займає питання про взаємовідносини структури та функції біологічних об'єктів як в умовах норми, так і патології. Яке ж місце займає проблема структурно-функціональних відносин у медицині? Сьогодні медицина досліджує патологічний процес на різних рівнях починаючи з субмолекулярного, молекулярного, клітинного, тканинного до органного та цілісного організму [2, 3].

Здоров'я людини як поняття є одним зі структурних елементів теорії медицини. Це – складна біологічна, соціальна, психологічна, філософська категорія, споріднена з таким фундаментальним поняттям, як життя людини у всій його багатогранності. Інтеграція різних філософських і теоретичних перспектив в освіту в галузі охорони здоров'я забезпечує цілісну структуру для розуміння здоров'я і хвороби.

## Мета

На основі методологічного та філософського підходу активізувати самостійну роботу студентів початкових курсів до творчого засвоєння фундаментальних знань та розвиток наукового пізнання у визначенні норми та можливих проявах патологічних змін.

## Результати та їх обговорення

Нами обґрунтовані інноваційні технології, що сприяють підвищенню ефективності та якості навчання, а також забезпечують створення педагогічних умов для адаптації студентів до системи освіти та покращення формування інструментів для розвитку їхнього клінічного мислення. Зокрема, впроваджується активний метод дискусії, застосовується метод постановки проблеми та її вирішення студентами. Надається можливість порівнювати та розрізняти нормальні тканини. Кожен студент має можливість бути скоординованим та самостійно орієнтованим, мати змогу повною мірою проявляти ініціативу, самостійність, творчі дослідницькі здібності та бути більш інтерактивним під час диференціації гістологічних препаратів, в процесі обговорення та вирішення проблемних наукових питань медичного значення. Нами виявлено, що філософський метод не підміняє інші методи наукового пізнання, а становить їх методологічну основу. Він регулює процес пізнання і є підґрунтям кожного наукового методу. Ми визначили, що діалектичний метод є

найбільш ефективним і дієвим науковим способом пізнання.

Основні положення і принципи діалектичного матеріалізму слугують методологічною основою для спеціальної науки, що досліджує окремі закони. Методологія – це філософське вчення про методи пізнання і перетворення дійсності, застосування принципів світогляду до процесу пізнання, до духовної творчості та до практики. Важливо підкреслити, що методологія – це не просто сукупність загальних філософських законів, принципів і категорій, а саме дослідження шляхів застосування знання, зосередженого у філософських поняттях.

Нами було виявлено, що методологія надає правильний напрям у роботі дослідника, допомагає йому обрати найкоротший шлях досягнення істинних фундаментальних знань. Також варто підкреслити, діалектико-матеріалістична методологія та окремі методи наукового пізнання відіграють важливу роль у розвитку теорії і практики. Методологічної функції набувають будь-які здобуті знання, коли їх використовують для отримання нової наукової інформації. На практичних заняттях кафедри гістології та ембріології НМУ імені О.О. Богомольця діагностика препаратів здійснюється на конкретному об'єкті за методом у такій послідовності: 1) первинне самостійне вивчення студентом гістологічного препарату; 2) потім кожен студент показує викладачу структуру в препараті, а викладач надає необхідні пояснення й контролює навички студента; 3) далі відбувається колективне обговорення цього препарату за участю всіх студентів; 4) якщо вивчається орган, то спочатку потрібно визначити його місце у функціональній системі організму й дати загальну характеристику (походження, визначити загальний план будови, показати частини або оболонки, встановити діагностичні ознаки); 5) детальний гістологічний аналіз структур і їхніх функціональних властивостей.

Кожен гістологічний препарат вивчається у два етапи. На першому етапі студент навчається «читати» мікропрепарат і формувати його «зоровий образ» у нормі, а також набуває здатності діагностувати можливі зміни нормальної структури. На другому етапі для набуття практичних навичок використовуються таблиці, схеми, електрограми та мультимедійні презентації.

Обговорення досліджуваного об'єкта (клітини, тканини чи органа) проводиться від загального до часткового з акцентом на цілісність і взаємозв'язок структури та функції. У ході бесіди викладач спрямовує діяльність студентів на закріплення теорії та практичних навичок.

Необхідно підкреслити, що обов'язковим елементом обговорення є ультраструктурна, гістохімічна та функціональна характеристика гістологічних структур. У цьому процесі також перед-

бачаються дискусії щодо інтерпретації діагностичних критеріїв структур на мікро- та ультрамікроскопічному рівнях, а також молекулярна характеристика морфофункціональних зв'язків, визначення ступеня регенеративних властивостей структур або проявів можливих порушень їхньої будови і функції та встановлення їхніх медичних кореляцій. Зокрема, при впровадженні активного методу обговорення застосовується метод постановки проблеми та її розв'язання студентами. На таких заняттях студент-доповідач (із актуальних питань структурно-функціональних взаємозв'язків і медичного значення закономірностей, механізму взаємодії) презентує свою навчально-дослідницьку роботу з мультимедійною презентацією протягом 5–7 хвилин. Інші 2–3 студенти – «опоненти» – долучаються до обговорення даних та вносять корективи. Решта студентів ставлять запитання, доповнюють і пропонують власні шляхи розв'язання проблеми. Уся група оцінює виступ за традиційною шкалою. Викладач оцінює внесок кожного студента у вирішення проблеми

Вивчення гістологічних та ембріологічних препаратів повинно супроводжуватися їх обов'язковим замальовуванням. Замалювання, що дає можливість краще зрозуміти препарат, навчитися виділяти основні структури і водночас звертати

увагу на такі деталі, які інакше можуть вислизнути від спостереження; нарешті, рисунок допомагає запам'ятати препарат, закріплює зорове уявлення і, таким чином, забезпечує краще та глибше засвоєння фактичного матеріалу у набутті практичних навичок діагностики норми та можливих проявів патологічних змін.

#### **Висновки**

1. Діалектичний метод є найбільш ефективним і дієвим науковим способом пізнання. Основні положення і принципи діалектичного матеріалізму слугують методологічною основою для спеціальної науки, що досліджує окремі закони.

2. Методологія – це філософське вчення про методи пізнання і перетворення дійсності, застосування принципів світогляду до процесу пізнання, до духовної творчості та до практики. Важливо підкреслити, що методологія – це не просто сукупність загальних філософських законів, принципів і категорій, а саме дослідження шляхів застосування знання, зосередженого у філософських поняттях.

#### **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. Bronnikova LV. [Philosophy of Science. Methodological recommendations for candidates for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) for studying the course]. Mykolaiv: Publishing House of Petro Mohyla National University of Ukraine; 2021. - 24 p. Ukrainian.

2. Yaremenko LM, Khlamanova LI, Grabovyi OM. [Psychological and pedagogical motivation of medical students of the basic courses to continuous learning]. In: Materials of the International Scientific and Practical Conference "Education and Science in

the Period of Global Crises and Conflicts in the XXI Century". Kyiv: DP "Express-advertisement"; 2023. - 196 p. Ukrainian. doi: 10.51587/9786-1773-89285-2023-0173.

3. Chaykovsky YuB, Khlamanova LI. [Modern aspects of pedagogical influence on creative and specialized education of junior students in a higher medical institution]. In: Materials of the XIV All-Ukrainian Conference "Modern Approaches to Higher Medical Education in Ukraine". Ternopil: "Ukrmedknyga; 2017:186-92. Ukrainian.

**Хламанова Л.І., Яременко Л.М., Грабовий О.М. Методологічні та філософські аспекти вдосконалення викладання фундаментальних дисциплін студентам -медикам: огляд літератури та наш педагогічний досвід.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Серед численних проблем біології та медицини, які постійно привертають до себе увагу вчених, важливе місце займає питання про взаємовідносини структури та функції біологічних об'єктів як в умовах норми, так і патології. **Мета.** На основі методологічного та філософського підходу активізувати самостійну роботу студентів початкових курсів до творчого засвоєння фундаментальних знань та розвиток наукового пізнання у визначенні норми та можливих проявах патологічних змін. **Методи.** Нами обґрунтовані інноваційні технології, що сприяють підвищенню ефективності та якості навчання, а також забезпечують створення педагогічних умов для адаптації студентів до системи освіти. Впроваджується активний метод дискусії, застосовується метод постановки проблеми та її вирішення студентами. Надається можливість порівнювати та розрізняти нормальні тканини. Філософський метод не підміняє інші методи наукового пізнання, а становить їх методологічну основу. Він регулює процес пізнання і є підґрунтям кожного наукового методу. **Результати та підсумок.** Ми визначили, що діалектичний метод є найбільш ефективним і дієвим науковим способом пізнання. На практичних заняттях кафедри

гістології та ембріології НМУ імені О.О. Богомольця діагностика препаратів здійснюється на конкретному об'єкті за методом у такій послідовності: 1) первинне самостійне вивчення студентом гістологічного препарату; 2) потім кожен студент показує викладачу структуру в препараті, а викладач надає необхідні пояснення й контролює навички студента; 3) далі відбувається колективне обговорення цього препарату за участю всіх студентів; 4) якщо вивчається орган, то спочатку потрібно визначити його місце у функціональній системі організму й дати загальну характеристику (походження, визначити загальний план будови, показати частини або оболонки, встановити діагностичні ознаки); 5) детальний гістологічний аналіз структур і їхніх функціональних властивостей. Кожен гістологічний препарат вивчається у два етапи. На першому етапі студент навчається «читати» мікропрепарат і формувати його «зоровий образ» у нормі, а також набуває здатності діагностувати можливі зміни нормальної структури. На другому етапі для набуття практичних навичок використовуються таблиці, схеми, електронограми та мультимедійні презентації. Обговорення досліджуваного об'єкта (клітини, тканини чи органу) проводиться від загального до часткового з акцентом на цілісність і взаємозв'язок структури та функції. У ході бесіди викладач спрямовує діяльність студентів на закріплення теорії та практичних навичок. **Підсумок.** Методологія – це філософське вчення про методи пізнання і перетворення дійсності, застосування принципів світогляду до процесу пізнання, до духовної творчості та до практики. Важливо підкреслити, що методологія – це не просто сукупність загальних філософських законів, принципів і категорій, а саме дослідження шляхів застосування знання, зосередженого у філософських поняттях.

**Ключові слова:** медична освіта, базові дисципліни, методологія викладання гістології.

## ДО ВІДОМА АВТОРІВ

### Загальні вимоги

Дана інформація складена на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали», з якими автори можуть ознайомитися детальніше на сайті <http://www.ICMJE.org>.

Журнал «Morphologia» публікує оглядові і проблемні статті, лекції, оригінальні статті, короткі повідомлення, рецензії та відгуки на публікації, посібники і монографії, матеріали з методології наукових досліджень, анонси, новини, повідомлення, презентації, а також матеріали з хроніки та історії в галузі морфології.

Редакція розглядає матеріали публікацій з дотриманням [авторських прав](#) і [етичних норм наукової публікації](#).

Редакція приймає матеріали, які надаються українською або англійською мовами.

При поданні рукопису автори повинні урахувати та розкрити потенційні конфлікти інтересів або чітко заявити про їх відсутність (більш детальну інформацію можна знайти в розділі «D. Конфлікт інтересів» [«Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали»](#)).

За наявності в рукописі інформації, що ідентифікує особу учасників дослідження, слід надати їх письмовий дозвіл на публікацію.

У рукописах має бути чітко позначена відповідність принципам біоетики, що викладені в [Декларації Хельсінкі](#) та Законі України [«Про захист тварин від жорстокого поводження»](#) (№ 1759-VI від 15.12.2009) або в аналогічних документах національного рівня інших держав.

### Технічні вимоги до рукопису

Обсяг оглядової, проблемної статті або лекції повинен становити від 12 до 36 сторінок машинопису, оригінальної статті від 8 до 24 сторінок, включаючи ілюстративний матеріал, інших матеріалів за узгодженням з редакцією.

Текст друкується через 1,5 інтервали, розмір шрифту 14, гарнітура Times New Roman. Відступ абзацу 10 мм. Береги з усіх боків по 20 мм.

Стаття повинна бути виконана у форматі RTF або «документ Microsoft Word».

#### **Структура рукопису:**

- УДК
- Назва статті (без аббревіатур)
- Автор(и): ініціали, прізвище
- ORCID ідентифікатори авторів
- E-mail відповідального автора
- Офіційна назва установи, місто (для кожного автора)
- Дані про зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами, фондами, інституціями, грантами (за їх наявності)
- Реферат українською та англійською мовами.
- Текст статті

#### **Реферат до статті (правила оформлення)**

Реферати українською та англійською мовами потрібно надавати обсягом від 1800 до 2200 знаків та структурувати за такими рубриками: назва статті, прізвища та ініціали авторів, їх місце роботи, актуальність (Background), мета (Objective), методи (Methods), результати

(Results), підсумок або висновки (Conclusion), ключові слова (Key words).

У зв'язку з обробкою метаданих кожної статті журналу наукометричними базами звертаємо увагу авторів на особливу важливість ретельного оформлення назв установ і прізвищ авторів, так як від цього залежить успішність їх ідентифікації та розрахунку наукометричних показників.

У тексті оригінальної статті варто додержуватись послідовності обов'язкових складових:

- Вступ
- Мета
- Матеріали та методи
- Результати та їх обговорення
- Підсумок (або висновки)
- Перспективи подальших розробок
- Літературні джерела (див. Додаток)

У тексті статті всі фізичні величини та одиниці слід наводити за SI, терміни згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб за діючою Міжнародною класифікацією хвороб, лікарські препарати за Міжнародними непатентованими назвами (INN).

Всі скорочення при їх першому згадуванні повинні бути розшифровані. Використання скорочень у назві статті та рефераті не дозволяється.

Посилання на першоджерела в тексті статті треба здійснювати наведенням у квадратних дужках порядкового номера у списку літературних джерел. Можливе також посилання у вигляді: «...на думку І.І. Іванова та співавторів [8], R.T. Smith з колегами [12]...». Посилання на кілька першоджерел у тексті статті розділяються таким чином: «...[2, 4, 6-8]».

Стаття може містити діаграми, графіки та таблиці, що побудовані внутрішніми засобами редактора MS Word. Для позначення приміток рекомендовано використовувати наступні елементи у відповідній послідовності: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡. Фотоілюстрації подаються в електронному варіанті окремими файлами у форматі JPEG або TIFF; роздільна здатність має складати не менше ніж 150 точок на дюйм. У тексті статті рисунки потрібно розташовувати після першого посилання на них, підписи до рисунків наводити мовою оригіналу статті й обов'язково англійською.

Рукопис повинен бути ретельно відредагований авторами. Всі статті підлягають процедурі рецензування.

Для первинної експертизи рукопис і відомості про авторів (установи, посади, наукові ступені та вчені звання авторів) потрібно надсилати за адресою: [morphology@dmu.edu.ua](mailto: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)

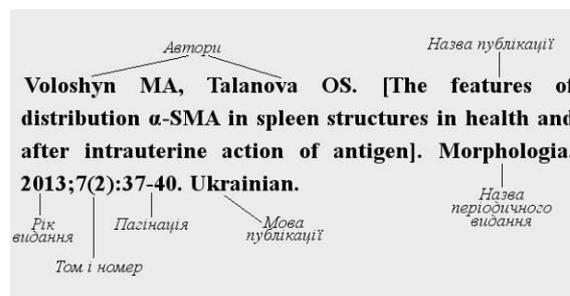
Всі літературні посилання, які наведені в роботі, обов'язково повинні бути представлені в списку першоджерел у порядку використання (посилань) у тексті. Скорочення назв журналів наводяться згідно зі стандартами Index Medicus ([http://www.wsulibs.wsu.edu/general/journal\\_abbreviations.html](http://www.wsulibs.wsu.edu/general/journal_abbreviations.html)). 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.

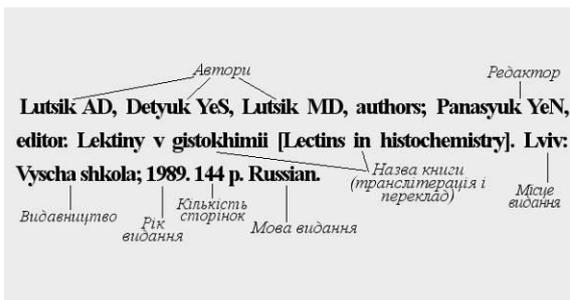
Коротка інструкція по оформленню типових літературних посилань відповідно до міжнародних вимог [Vancouver reference style \(NLM/PubMed\)](#).

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.

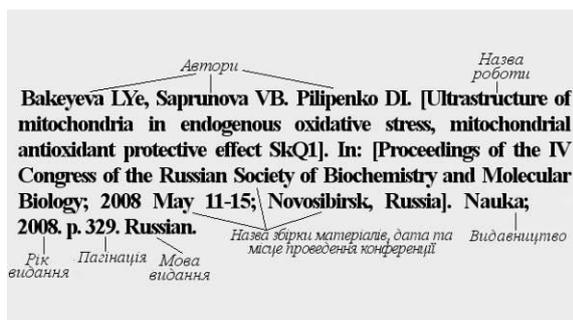
Оформлення посилання на книгу:



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.

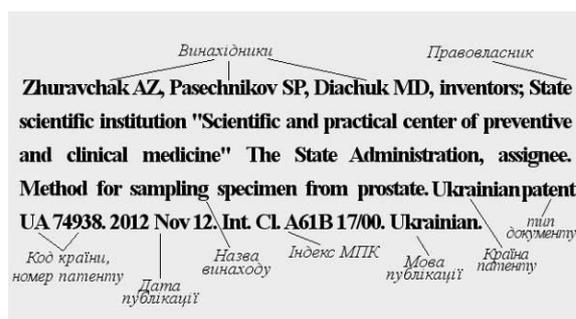
Оформлення посилання на матеріали конференції:



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](mailto: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](http://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](mailto: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)

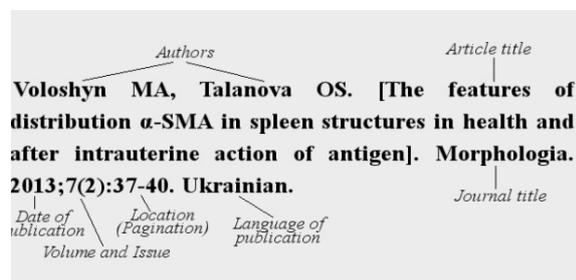
All references cited in the paper must be arranged in a list in order of their first mentioning in the text. Abbreviations of journal titles are provided in accordance with the standards of [Index Medicus](#). The author is responsible for the accuracy of the data provided in the bibliography.

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](#).*

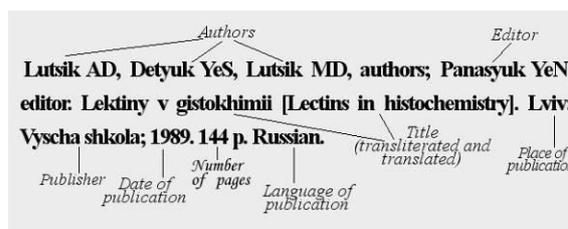
Reference to an article published in a periodical:



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

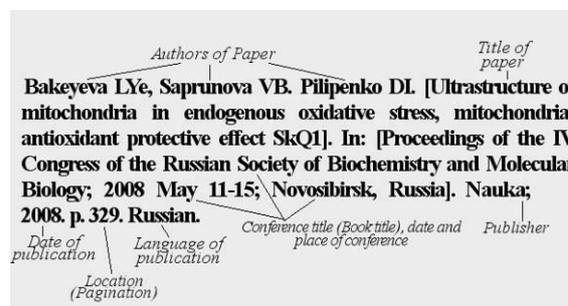
originally written in English title is not placed in square parentheses. Indicate journal title in English or by transliteration with symbols of the latin alphabet. It is possible to use the registered abbreviation of the periodical title. The title of the journal is preceded by a point and a space. 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 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup>), additional information about issue reviewed (rev.), enlarged (enl.), representational (repr.) etc. The first edition is mentioned only in case of assured existence of more than one editions of this book. Place of publication specify the city and if it is important country in parentheses. After specifying the place of publication there is a colon and a space. Publisher indicated in Latin transliteration or in its English name. After publisher there is a semicolon and a space. Year of publication, after pointing it put a dot and a space.

Reference to a conference materials:

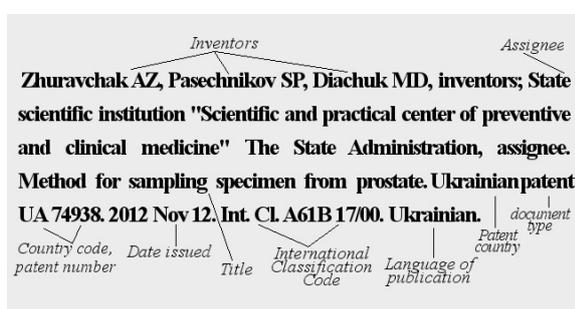


All authors should be indicated, separate them with a comma and a space. Initials are placed after the surnames, they are not separated by punctuation. Full names of the authors are not given. After the list of authors put a dot and a space. Publication title written

in English is given in square parentheses. For publications originally written in English title is not placed in square parentheses. After the title of the publication put a dot and a space. Connecting phrase «In:». Name of the conference written in English in square parentheses. For the conferences originally named in English the name is not placed in square parentheses. After the title, put a dot and a space. The most comprehensive data about the conference should be indicated dates, place and so on. Publisher the city of the publication and publisher name transliterated with Latin alphabet or English name. After specifying a publisher put a semicolon and a space. Year of publication with a dot and a space. For materials published not in English, at the end of the reference indicate the original language.

All authors should be indicated, separate them with a comma and a space. Initials are placed after the surnames, they are not separated by punctuation. Full names of the authors are not given. After list of authors (inventors) put the coma and word '*inventor*' or '*inventors*', then the semicolon and space. Assignee put the name of person (the same rules as for the inventor) or the name of organization, then put coma and the word '*assignee*', than dot and space. The title of the invention; put a dot and a space after it. Index(es) of the International Patent Classification given after Int. Cl., If more than one separated by a semicolon. After specifying all the indices put a dot and a space. For materials not published in English at the end of the reference indicates the original language.

Reference to a patent:




---

Address of the editorial office: 49005, Ukraine, Dnipro, Sevastopolska str., 19.  
 Editorial office of the journal «Morphologia».  
 Tel.: +380974584284.  
 E-mail: [morphology.ivt@gmail.com](mailto:morphology.ivt@gmail.com)



Handwritten text in a cursive script, likely Latin, located below the anatomical drawing. The text is arranged in several lines and appears to be a descriptive or explanatory note related to the brain's anatomy. The script is dense and difficult to read due to its cursive nature and the age of the document.