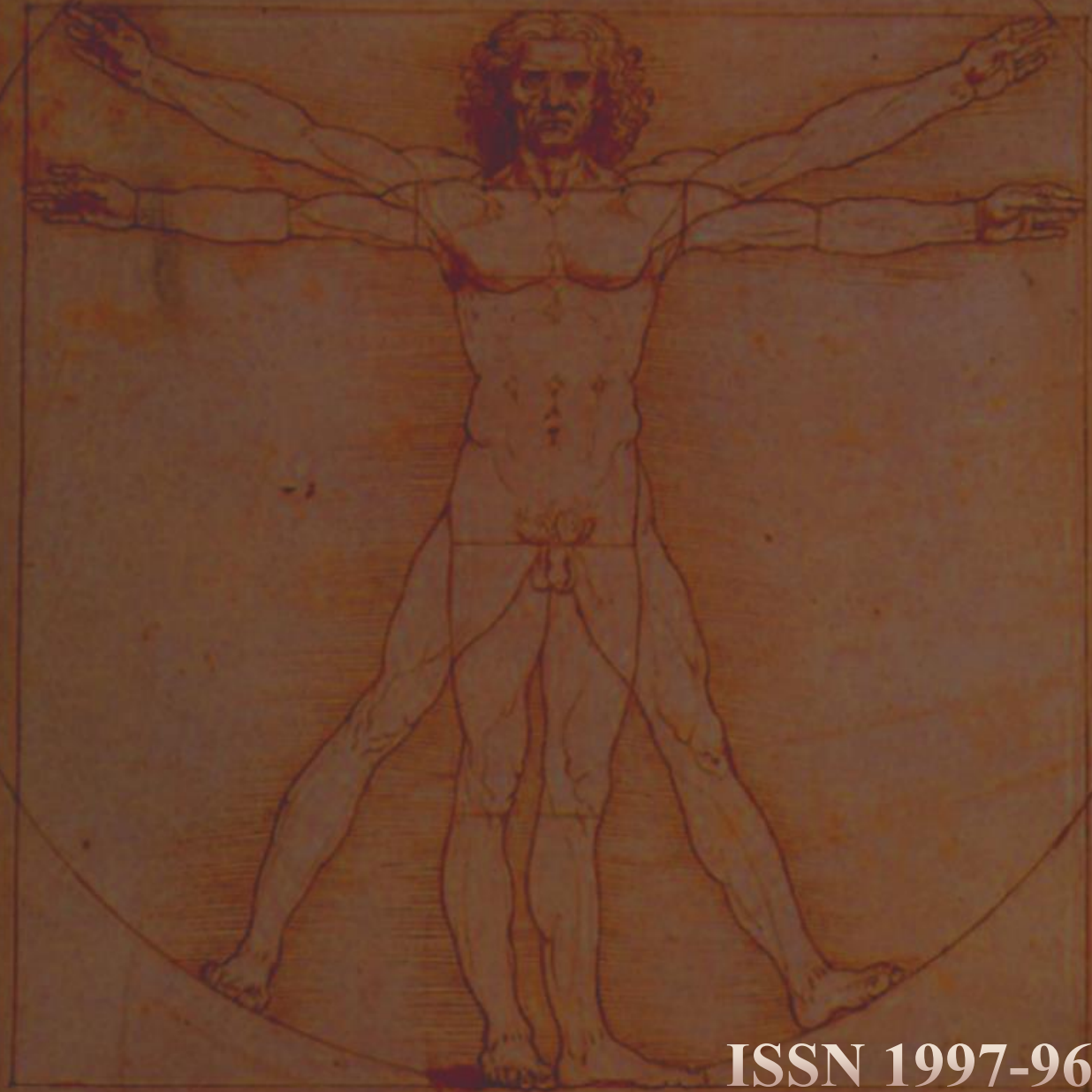


MORPHOLOGIA



ISSN 1997-9665

2025 • Tom 19 • Homep 3

2025 • Volume 19 • Number 3

MORPHOLOGIA

2025 • Том 19 • Номер 3

Науковий фаховий електронний журнал Всеукраїнської громадської організації
«Наукове товариство анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України»
Періодичність видання 4 рази на рік

Засновники:

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

Індексація журналу:

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

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

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

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

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

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

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

Свідоцтво про державну реєстрацію № 26 від 25.04.2014 р.

Головний редактор

Твердохліб І.В.

Редакційна колегія

Агир Х. (Ізміт, Туреччина), Аппельханс 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), Каніщев О.С. (Гейнсвілл, США), Ковальчук О.І. (Київ, Україна), Луговський С.П. (Київ, Україна), Луцик О.Д. (Львів, Україна), Маєвський О.Є. (Київ, Україна), Медведев М.В. (Дніпро, Україна), Мельник Н.О. (Брно, Чеська Республіка), Мішалов В.Д. (Київ, Україна), Подхорська-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).

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

Видається і рекомендується для вільного поширення мережею Internet згідно з рішенням вченої ради Дніпровського державного медичного університету (протокол № 4 від 23 жовтня 2025 року).

Підписано до друку 24.10.2025 р. Умовн. друк. арк. 22.

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

MORPHOLOGIA

2025 • Volume 19 • Number 3

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

Periodicity quarterly

Founders:

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

Indexed by:

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

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

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

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

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

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

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

Certificate of state registration № 26 Apr 25, 2014.

Editor-in-chief

Tverdokhlib I.V.

Editorial board

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), Dzięgiel P.Z. (Wrocław, 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. (Wrocław, 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), Umemoto 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 № 4 Oct 23, 2025).

Signed for publishing on Oct 24, 2025. Conventional printed pages 22.

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

Оглядів та проблемні статті

Джупа П., Стой О., Челпанова І.В.
Сучасна методологія покращення регенерації кісткової тканини в стоматології

Козлова Ю.В., Козлова К.С., Корзаченко М.А., Сулоєв К.М., Чекан С.М.
Морфологічні ознаки легкої вибухо-індукованої травми головного мозку (огляд літератури)

Оригінальні дослідження

Бірюк І.Г., Хмара Т.В., Куковська І.Л., Заморський І.І., Марценяк І.В., Савка В.Г.
Топографо-анатомічне обґрунтування доступів до глибокої гілки ліктьового нерва з урахуванням його взаємовідношень із глибокою долонною артеріальною дугою

Бірюк О.Д., Дмитренко Р.Р.
Морфометрична характеристика дна ротової порожнини у плодів людини

Вашенюк М.І., Матешук-Вацеба Л.Р., Степанюк Я.В., Коржик О.В., Покотило О.О., Святоцька Л.О., Подоліук М.В.
Морфологічні особливості ядер гіпоталамуса під впливом глутамату натрію та його відміни (експериментальне дослідження)

Габрен-Силлер А.-Н., Жураківська О.Я.
Особливості морфологічних змін жувального м'яза при цукровому діабеті в умовах коморбідності

Гайдай О.С.
Особливості структурної організації печінки експериментальних щурів через 1 годину після впливу отрути скорпіонів *Leiurus macroctenus*

Гнатюк М.С., Чернецький А.А., Татарчук Л.В., Стець Н.Я.
Морфометричні аспекти аналізу особливостей ремоделювання ендотеліоцитів артерій та вен щитоподібної залози в умовах післяопераційної портальної гіпертензії

Довган Р.Р., Масна З.З.
Порівняння динаміки якості кісткової тканини шийки стегнової кістки щура та її мінерального складу упродовж різних термінів експериментальної гіподинамії

Ємельяненко Н.Р., Проняєв Д.В.
Ембріогенез носової порожнини

Reviews and topical articles

Dzupa P., Stoj O., Chelpanova I.V.
Modern methodology for improving bone tissue regeneration in dentistry

Kozlova Yu.V., Kozlova K.S., Korzachenko M.A., Suloev K.M., Chekan S.M.
Morphological features of mild blast-induced traumatic brain injury (literature review)

Research, original papers

Biryuk I.G., Khmara T.V., Kukovska I.L., Zamorskii I.I., Marceniak I.V., Savka V.G.
Topographical-anatomical justification of approaches to the deep branch of the ulnar nerve, taking into account its relationship with the deep palmar arterial arch

Buryuk O.D., Dmytrenko R.R.
Morphometric characteristics of the floor of the oral cavity in human fetuses

Vashcheniuk M.I., Mateshuk-Vatseba L.R., Stepanyuk Y.V., Korzhyk O.V., Pokotylo O.O., Sviatotska L.O., Podoliuk M.V.
Morphology of hypothalamic nuclei under the influence of monosodium glutamate and following its withdrawal: an experimental study

Habren-Syller A.-N., Zhurakivska O.Y.
Features of morphological changes in the masseter muscle in diabetes mellitus under conditions of comorbidity

Haidai O.S.
Features of the structural organisation of the liver of experimental rats 1 hour after exposure to the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*

Hnatjuk M.S., Chernetsky A.A., Tatarchuk L.V., Stets N.Ya.
Morphometric aspects of analysis of the features of endotheliocytes remodeling of thyroid arteries and veins at the conditions of postoperative portal hypertension

Dovgan R.R., Masna Z.Z.
Comparison of the dynamics of bone tissue quality and mineral composition of the femoral neck in rats during different periods of experimental hypokinesia

Yemelyanenko N.R., Proniaiev D.V.
Embryogenesis of the nasal cavity

Загоруйко Г.Є., Марциновський В.П., Філатова В.Л., Матвієнко Т.М., Філатова О.В., Саргош О.Д.

Зміни ультраструктури серцевих телочитів в процесі раннього постнатального розвитку міокарда щурів Вістар

Кіндратів Е.О., Сніжко Т.Б.

Морфологічні особливості цервікальної ектопії при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії у жінок з непліддям

Кобеза П.А., Хачкевич-Лешняк К., Твердохліб І.В.

Динаміка постнатальних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів щурів після внутрішньоутробної дії гострої гіпоксії

Куш О.Г., Головацький А.С.

Морфофункціональні закономірності реактивності тимусу та середостінного лімфатичного вузла після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину в ранньому постнатальному періоді в експерименті

Матківська Р.М.

Морфометричне дослідження структури нирок щурів упродовж першої години впливу отрути скорпіонів *Leiurus macroctenus*

Мішалов В.Д., Масевський О.Є., Козлов С.В., Москаленко В.С.

Гістопатологічні зміни внутрішніх органів білих щурів після впливу курареподібних лікарських засобів

Полковнікова К.В., Коноплицький В.С., Фомина Л.В., Коробко Ю.Є.

Порівняльний аналіз морфометричних характеристик дерми під впливом лазерного опромінення

Ризюк Н.М., Ризюк М.Д.

Перспективи використання оксиду графену у лікуванні хронічних ран (експериментальне дослідження)

Святоцька Л.О., Матешук-Вацеба Л.Р.

Ультраструктурні зміни щитоподібної залози при тривалому впливі глутамату натрію та його відміні

Цитовський М.Н., Дудок О.В.

Особливості ультраструктурної організації стінки аорти (експериментальне дослідження)

Шевчук М.М.

Гістотопографічна та імуногістохімічна характеристика лімфо-макрофагального інфільтрату в стромально-судинному компартменті печінки щурів за умови довгострокового експериментального впливу олії канабідіолу

80 Zagoruiko G.E., Martsinovsky V.P., Filatova V.L., Matvienko T.M., Filatova O.V., Sargosh O.D.

Changes in the ultrastructure of cardiac telocytes during early postnatal development of the myocardium of Wistar rats

91 Kindrativ E.O., Snizhko T.B.

Morphological features of cervical ectopy in cervical intraepithelial neoplasia in women with infertility

98 Koberza P.A., Haczkievich-Leśniak K., Tverdokhlib I.V.

Dynamics of postnatal changes in the contractile apparatus of rat cardiomyocytes after intrauterine exposure to acute hypoxia

106 Kushch O.G., Holovatskyi A.S.

Morphofunctional patterns of thymus and mediastinal lymph node reactivity after intrauterine administration of staphylococcal toxoid in the early postnatal period in the experiment

112 Matkivska R.M.

Morphometric study of the structure of rat kidneys during the first hour of exposure to *Leiurus macroctenus* scorpion venom

117 Mishalov V.D., Maievsky O.Ye., Kozlov S.V., Moskalenko V.S.

Histopathological changes in internal organs of white rats after exposure to curare-like drugs

122 Polkovnikova K.V., Konoplitskyi V.S., Fomina L.V., Korobko Yu.Ye.

Experimental study of the energy impact of a single irradiation with standard laser power and duration parameters on the microcirculatory bed of the dermis

129 Ryziuk N.M., Ryziuk M.D.

The potential of graphene oxide in the treatment of experimental chronic wounds

137 Svyatotska L.O., Mateshuk-Vatseba L.R.

Ultrastructural changes in the thyroid gland under prolonged monosodium glutamate exposure and after its withdrawal

143 Tsytoivskyi M.N., Dudok O.V.

Features of the ultrastructural organization of the aortic wall (experimental study)

149 Shevchuk M.M.

Histotopographic and immunohistochemical characteristics of the lympho-macrophage infiltrate in the stromal-vascular compartment of the rats liver under the conditions of long-term experimental exposure to cannabidiol oil

Короткі повідомлення

Богданов П.В.

Особливості розподілу рецепторів до лектину арахісу на клітинах регенерату у щурів з моделюваним переломом за умов використання імплантів з різного матеріалу

Жеребкін В.В., Шиян Д.М., Чеверда В.М., Борзенкова І.В., Лодяна І.М.

Морфологічні зміни суглобових тканин внаслідок ін'єкцій глюкокортикоїдів в дрібні суглоби (експериментальне дослідження)

Пастухова В.А., Лук'янцева Г.В., Краснова С.П.

Ультраструктура сім'яних пухирців після впливу хронічної гіпертермії в експерименті

Сакал Г.О., Горголь Н.І., Потапов С.М., Наумова О.В., Волощук В.О.

Генералізований аспергіллез (клініко-морфологічні спостереження)

Танчин І.А., Подолюк М.В., Савка І.І.

Термотопографія рогівки очного яблука кроля при порушенні венозної гемодинаміки та лазеротерапії

Школьніков В.С., Приходько С.О., Залевський Л.Л., Данилевич В.П., Радьога Р.В.

Макрометричні особливості спинного мозку ембріонів людини

Яковець Р.В., Проняєв Д.В.

Ембріогенез утворів груднинно-ключично-соскоподібної ділянки

Методологія науки і освіти

Алієва О.Г., Звягіна Г.О., Потоцька О.І., Макєєва Л.В., Громоковська Т.С.

Використання штучного інтелекту в медичній морфології та медичній освіті

Козловська Г.О., Демченко К.О., Гриценко А.О.

Конектом людини: нові підходи до картування нейронних мереж

Пальтов Є.В., Челпанова І.В., Панкевич Л.В., Голейко М.В.

Історичні аспекти розповсюдження опіоїдів у світі. Компіляція наукових даних вітчизняної та світової літератури

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

Епоніми в анатомії сечової та репродуктивної систем людини

Short reports

158 Bohdanov P.V.

Features of the distribution of peanut lectin receptors on regenerated cells in rats with simulated fractures using implants made of different materials

162 Zherebkin V.V., Shiyan D.N., Cheverda V.M., Borzenkova I.V., Lodyana I.M.

Morphological changes in articular tissues due to injections of glucocorticoids into small joints (experimental study)

167 Pastukhova V.A., Lukyantseva H.V., Krasnova S.P.

Ultrastructure of the seminal vesicles after chronic hyperthermia exposure in experiment

172 Sakal H.O., Horhol N.I., Potapov S.M., Naumova O.V., Voloschuk V.O.

Generalized aspergillosis (clinico-morphological observations)

178 Tanchyn I.A., Podolyk M.V., Savka I.I.

Thermotopography of the rabbit eyeball cornea in case of impaired venous hemodynamics and laser therapy

183 Shkolnikov V.S., Prykhodko S.O., Zalevsky L.L., Danylevych V.P., Radoha R.V.

Macrometric features of the human embryonic spinal cord

186 Yakovets R.V., Proniaiev D.V.

Embryogenesis of formations of the sternoclavicular-mastoid region

Scientific and educational methodology

191 Aliyeva O., Zviahina H., Pototska O., Makyeveva L., Hromokovska T.

The use of artificial intelligence in medical morphology and medical education

196 Kozlovska G.O., Demchenko K.O., Hrytsenko A.O.

The human connectome: new approaches to mapping neural networks

202 Paltov Ye.V., Chelpanova I.V., Pankevych L.V., Goleiko M.V.

Historical aspects of opioid spread worldwide. A compilation of scientific data from ukrainian and international literature

211 Svitlitsky A.O., Chernyavskiy A.V., Matvieishyna T.M., Shcherbakov M.S., Zynich O.L., Chugin S.V.

Eponyms in anatomy of human urinary and genital systems

Синицька А.М., Дзевульська І.В., Матківська Р.М., Титаренко В.М., Коноваленко С.О., Ібрагімова І.В., Тимошенко І.О.
Штучний інтелект у медичній освіті: оптимізація процесу вивчення базових дисциплін на прикладі курсу «Анатомія людини»

Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.
Досвід впровадження інноваційних методів у викладання гістології, цитології та ембріології в умовах пандемії та війни в Україні

Ювілеї, новини, хроніка, історія

Сельський П.Р., Юрик І.І., Головата Т.К., Фурдела М.Я., Трач Росоловська С.В., Юрик Я.І.
Професор Боднар Ярослав Ярославович (до 80-річчя видатного вітчизняного вченого-патоморфолога)

Твердохліб І.В., Короленко Г.С.
Жива нитка пам'яті про Володимира Архипенка – вченого, вчителя, вихователя (до 100-річчя від дня народження професора В.І. Архипенка)

До відома авторів

Synytska A.M., Dzevulska I.V., Matkivska R.M., Tytarenko V.M., Konovalenko S.O., Ibrahimova I.V., Tymoshenko I.O.
Artificial intelligence in medical education: enhancing the acquisition of foundational disciplines through the case of the “Human anatomy” course

Stepanenko O.Yu., Maryenko N.I.
Experience in implementing innovative methods in teaching histology, cytology, and embryology under pandemic and war conditions in Ukraine

Anniversaries, news, chronicle, history

Selskyi P.R., Yuryk I.I., Golovata T.K., Furdela M.Ya., Trach Rosolovska S.V., Yuryk Ya.I.
Professor Bodnar Yaroslav Yaroslavovych (to the 80th anniversary of the outstanding ukrainian scientist-pathomorphologist)

Tverdokhlib I.V., Korolenko H.S.
A living thread of memory of Volodymyr Arkhipenko – scientist, teacher, educator (to the 100th anniversary of the birth of Professor V.I. Arkhy-penko)

Author guidelines

P. Dzupa¹
O. Stoj²
I.V. Chelpanova³

¹ Slovak Medical University
Bratislava, Slovakia

² University of Arizona
College of Medicine
Phoenix, USA

³ Danylo Halytsky Lviv National
Medical University
Lviv, Ukraine

Надійшла: 22.08.2025

Прийнята: 12.09.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.8-14>

UDC 616.716.4-007.2-085.242(092.4)

MODERN METHODOLOGY FOR IMPROVING BONE TISSUE REGENERATION IN DENTISTRY

Dzupa P. , Stoj O. , Chelpanova I.V.  ✉ Modern methodology for improving bone tissue regeneration in dentistry.

Slovak Medical University, Bratislava, Slovakia; University of Arizona, College of Medicine, Phoenix, USA; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. The aim of this study is to investigate modern techniques for improving bone tissue regeneration. To achieve this goal, we reviewed sources from domestic and international scientific medical literature. **Results.** Maxillary bone loss can result from chronic dental diseases, trauma, or tumor resection. Bone resorption, most often caused by infection or inflammation, can lead to discomfort, deformity, and complications during dental implant placement. While implants can restore oral function, many patients lack sufficient bone volume for their placement. Therefore, several techniques are used to address this problem. Guided bone regeneration promotes the growth of new bone in damaged areas of the jaw. Despite its effectiveness, this method can be time-consuming to achieve sufficient bone volume. The PASS principle (Primary closure, Angiogenesis, Space maintenance, and Stability) is considered fundamental for successful guided bone regeneration. Guided tissue regeneration utilizes two main types of barrier membranes: resorbable and non-resorbable membranes. Recent advancements in titanium mesh technology include individually pre-bent meshes tailored to specific defect geometries. Distraction osteogenesis offers significant advantages over traditional bone grafting techniques, eliminating the need for donor bone and avoiding complications associated with donor site morbidity. Despite its advantages, distraction osteogenesis is associated with certain challenges. Platelet-rich plasma (PRP) is gaining popularity in dentistry due to its ability to accelerate healing and promote tissue regeneration. PRP's capacity to release high concentrations of growth factors makes it an effective tool in stimulating stem cell activity, promoting tissue healing, and enhancing bone and soft tissue regeneration. Stem cell therapy holds significant promise for the regeneration of teeth, bone tissue, and periodontal structures, making it a key area in modern dental tissue engineering. **Conclusion.** A review of the scientific literature reveals some inconsistencies regarding the effectiveness of the aforementioned guided bone regeneration techniques and an understanding of the situational variations in bone tissue reconstruction across different clinical scenarios. Modern techniques for improving bone tissue regeneration aim to create optimal conditions for natural bone regeneration through the use of biocompatible materials, guided surgical techniques, biologically active factors, and individualized approaches based on a deep understanding of bone tissue histoarchitecture. A significant number of scientific works, both experimental and clinical, are dedicated to the study of osteoregeneration; however, under current conditions, a correct understanding of the sequence and timeframes of osteogenic regenerative processes is of particular importance. Therefore, the pursuit of further research into modern techniques and their associated dynamics of histoarchitectural remodeling during bone defect healing is justified. This will allow for the development of personalized osteoregeneration strategies tailored to the needs of the individual patient.

Key words: bone tissue, osteoregeneration, remodeling.

Dzupa P, Stoj O, Chelpanova IV. Modern methodology for improving bone tissue regeneration in dentistry. Morphologia. 2025;19(3):8-14.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.8-14>

 Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X;  Dzupa P. 0009-0006-4051-5158

✉ ilona.med75@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Jawbone loss can be a result of chronic dental diseases, as well as a result of trauma or tumor resection. Bone resorption, which in most cases is caused by infection or inflammation, can lead to discomfort, deformity and complications when placing dental implants. Although the latter can restore oral function, many patients lack sufficient CT volume for their placement. Therefore, a number of methods are used to solve this problem [1].

Guided bone regeneration promotes the growth of new bone in damaged areas of the jaw. This technique is primarily aimed at the regeneration of bone defects around dental implants and is used together with bone grafts. It consists in creating a space devoid of cells of epithelial and connective tissue. At the same time, the cells of the periodontal ligament gradually populate the surface of the root, and the CT cells begin to sprout into the damaged area [2]. Despite its effectiveness, this method can take a long time to achieve a sufficient volume of bone tissue.

The need for controlled bone regeneration is largely determined by the size of the bone defect. If all the bone walls are intact after the implant is placed, this technique may not be necessary, as the natural healing of the bone is efficient. However, as the degree of CT loss increases, so does the need for regeneration. In particular, large defects or significant bone wall loss are clear indications for the procedure [3].

The PASS principle (P:primary closure, A: angiogenesis, S: space maintenance, S:stability) is considered fundamental for successful guided bone regeneration (GBR) [4]. Ensuring initial wound closure helps prevent complications, such as infection, that could compromise the procedure. Angiogenesis, or the development of a powerful blood supply in the transplant area, promotes bone healing. Maintaining the necessary space for bone regeneration, as well as stabilization of the graft and membrane, are crucial for proper bone growth and integration with the implant.

There is some controversy regarding the necessity and benefit of barrier membranes. While some studies suggest that the use of a membrane has no significant effect on clinical outcomes, others emphasize its advantages in providing minimal soft tissue intervention and preserving space for CT regeneration [5, 6]. The periosteum itself has been proven to act as a functional barrier with osteogenic properties, and some studies support its use as an alternative to synthetic membranes [5].

In controlled cell regeneration, two main types of barrier membranes are used: resorbable membranes and non-resorbable membranes. Resorbable membranes include collagen membranes and synthetic alternatives [7–9]. The advantage of resorbable membranes is a reduced risk of infection after wound healing, but the lower rigidity of such membranes makes them less suitable for vertical bone augmentation. However, they are often used in combination with graft materials to preserve space during bone re-

generation. Nonabsorbable membranes such as titanium mesh and polytetrafluoroethylene provide excellent space preservation and predictable bone formation, making them suitable for cases requiring vertical or horizontal bone augmentation [10–12].

Nonabsorbable membranes such as titanium mesh and polytetrafluoroethylene provide excellent space preservation and predictable bone formation, making them suitable for cases requiring vertical or horizontal bone augmentation [10–12]. However, they are more prone to infection if the wound dehiscence occurs. Titanium mesh, in particular, is very effective in stabilizing bone grafts and resisting infection, making it a popular choice for large bone defects [13]. Recent advances in titanium mesh technology include individual pre-bent meshes that correspond to specific defect shapes [10, 14, 15].

Research in the field of controlled cell regeneration is moving towards more complex tissue engineering solutions. Functional barrier membranes including bone substitutes, growth factors, and stem cells are being developed to improve CT regeneration [3]. These innovations promise to create more predictable and effective outcomes in complex implant cases. Guided cellular regeneration is a valuable technique in implantology, especially for the treatment of large bone defects. Its success depends on the adherence to key principles such as the concept of PASS and the selection of an appropriate membrane based on the clinical scenario.

Distraction osteogenesis is a regenerative bone engineering technology used to reconstruct or lengthen bones. It uses the body's innate ability to regenerate bone tissue, which makes it unique, as it provides a shorter operation time, less blood loss, no need for bone grafts, and simultaneous distraction of bone, soft tissues, and nerves [16]. The process of distraction osteogenesis begins with an osteotomy of the area that needs lengthening. After a short latent period, a distractor is applied, which gradually stretches the ends of the bone, stimulating the growth of new bone in the gap. This phase is known as the distraction period, when the bone regenerates through natural processes. After that, during the consolidation period, the newly formed bone is allowed to mature, that is, to mineralize and remodel to achieve stability and strength [17, 18].

Distraction osteogenesis has significant advantages over traditional bone grafting techniques as it eliminates the need for donor bone, preventing complications such as donor site morbidity. This technique is widely used for the treatment of various diseases, ranging from limb lengthening and craniofacial reconstruction to alveolar ridge augmentation in dentistry [18].

Distraction osteogenesis is used in many medical disciplines, including orthopedics, maxillofacial surgery, and plastic surgery. It is often used to treat congenital or acquired diseases of the limbs, bone defects due to tumors, injuries or infections, as well as

craniofacial deformities [19–21]. In severe cases of congenital malformations, where a bilateral LV defect contributes to obstructive sleep apnea, distraction osteogenesis can improve airway function, potentially avoiding the need for tracheostomy in infants [22, 23]. This technique showed promise in improving the quality of life of patients with micrognathia (small jaw) by expanding the LV and improving breathing and jaw function [24].

Distraction devices can be both internal and external, and each of them has its own advantages and disadvantages [25]. Internal distraction devices are more predictable, accurate and comfortable for patients. They are invisible from the outside and allow full use of the jaw during treatment, minimizing the risk of damage to the device. External distraction devices are more bulky and can cause discomfort, especially in young patients. They are easily damaged, which can interrupt the treatment. In addition, these devices often leave visible scars on the patient's cheek. Other advances include intraoral curvilinear distraction devices that allow more precise control of the direction of bone regeneration, making them potentially better for treatment [26].

Distraction osteogenesis is also used in dentistry to reconstruct the alveolar ridge. After all, injuries, periodontal disease or removal of large jaw cysts or tumors can cause CT deficiency. Alveolar ridge defects prevent proper placement of dental implants, requiring CT augmentation for successful implantation. Alveolar distraction osteogenesis not only increases the height of the bone, but also contributes to the simultaneous expansion of the surrounding soft tissues, ensuring better integration of the newly formed bone. This technique has a lower risk of resorption and recurrence, contributing to a more stable long-term result compared to autogenous bone plastic [27, 28]

Despite its advantages, the technique of distraction osteogenesis is associated with certain problems. The long period of consolidation required for bone maturation increases the risk of complications such as infection, nonunion, and patient discomfort [17]. These complications, along with psychological and economic ones, are a burden for long-term treatment and limit the wide application of distraction osteogenesis [29]. To partially minimize these problems, it is possible to combine distraction osteogenesis with bone tissue engineering technologies such as exogenous scaffolds, stem cells, and growth factors. The role of immune regulation in CT regeneration is also being studied in order to develop auxiliary treatment methods that could optimize the process of distraction osteogenesis and shorten the treatment time [18].

Platelet-enriched plasma is often used to accelerate healing and regeneration of tissues, especially in procedures such as regeneration of the lower and upper jaws, treatment of periodontal defects, installation of implants and other surgical interventions in the oral cavity [30]. It is obtained from the patient's own blood, which is processed to concentrate platelets and

other biologically active substances that contribute to tissue regeneration. Plasma can be used both alone and in combination with autogenous bone, inorganic bone minerals and bone substitutes [31]. It is believed that growth factors, in particular, transforming growth factor beta, platelet-derived growth factor, platelet-derived epidermal growth factor, platelet-derived angiogenesis factor, insulin-like growth factor, and others, which are present in platelet-rich plasma, promote bone healing [32, 33]. In addition, blood proteins such as fibrin, fibronectin, and vitronectin improve osteoconduction and facilitate bone formation in various ways [34, 35].

Platelet-rich plasma is becoming increasingly popular in dentistry due to its ability to accelerate healing and promote tissue regeneration. This method was used in regenerative endodontics, periodontology and maxillofacial surgery [36, 37]. The ability of platelet-rich plasma to release a high concentration of growth factors makes it an effective tool in stimulating stem cell activity, promoting tissue healing, and enhancing bone and soft tissue regeneration [38, 39].

In endodontics, platelet-rich plasma has shown itself as a promising tool for the regeneration of damaged or necrotic tissues of the pulp-dentin complex, such as dentin, pulp, and root structures [39]. After proper disinfection, platelet-rich plasma creates a favorable environment that stimulates the development and differentiation of dental stem cells, which leads to tissue regeneration. It serves as an environment to support the growth of stem cells in the root canal [40]. This is a key factor in the treatment of immature teeth with compromised structural integrity, such as necrotic immature teeth, because it promotes further root development [41, 42]. Platelet-enriched plasma has been shown to be a viable framework for endodontic regeneration, although the results of treatment do not differ significantly from traditional methods of creating a framework from blood clots [43, 44]. Despite the promising results, the lack of a standardized treatment protocol using platelet-rich plasma and the need for long-term clinical studies remain relevant in regenerative endodontics [45].

Platelet-enriched plasma is also used in the treatment of periodontal defects. This allows to reduce bleeding, accelerates healing and improves the results of surgical interventions [46, 47]. In addition, platelet-rich plasma is widely used in maxillofacial surgery for procedures such as tooth extraction, CT surgery, and implant placement. A high concentration of growth factors accelerates the healing of surgical sites, reduces the risk of postoperative complications, and improves CT regeneration around implants [35, 48]. This is particularly useful for reducing healing time and promoting tissue regeneration in areas where bone grafting or other surgical interventions are required [49].

The use of platelet-rich plasma has many advantages in dental procedures. It effectively accelerates the healing of both soft and hard tissues. As an

autologous product, it reduces the need for expensive biomaterials, lowering the overall cost of regenerative therapy. Platelet-rich plasma has good anti-inflammatory properties, which helps minimize postoperative complications and pain. In addition, the autologous nature of the material excludes the risk of immune reactions or disease transmission [45]. However, despite its promising field of application, the use of platelet-rich plasma in dentistry faces certain problems, in particular, the lack of standardization of protocols for the preparation and application of the material, which leads to inconsistent clinical results [50].

Stem cell therapy has become a promising direction in dentistry, especially for the regeneration of dental tissues and restoration of structural defects. The regenerative capacity of the dental pulp, due to the presence of stem cells in it, has increased the interest of researchers in studying its therapeutic potential. Stem cells have significant prospects for the regeneration of teeth, CT and periodontal structures, which makes them a key area in modern dental tissue engineering [51].

Mesenchymal stem cells derived from bone marrow are used in clinical trials to effectively treat bone defects. However, bone marrow harvesting is a rather painful and complex procedure for the donor, which can make it difficult for general practitioners to use it. In addition, mesenchymal stem cells are a heterogeneous group of cells, and their ability to proliferate and differentiate depends on factors such as age, gender of the patient, or systemic diseases such as diabetes or hypertension [52]. Therefore, stem cell populations that have been found in various parts of the tooth, including the pulp, periodontal ligament and dental papilla, are quite promising for therapy.

About 20 years ago, stem cells from extracted human milk teeth were described [53]. They are highly efficient and can differentiate into various cell types, including osteoblasts, odontoblasts, adipocytes, and nerve cells. These cells have shown great potential for maxillofacial bone regeneration and can be used in the treatment of neurological and cardiovascular diseases [53, 54].

Stem cells of the apical papilla originate from

the surface cells of the dental papilla during the histogenesis of the tooth tissues. These cells have demonstrated the ability to differentiate into odontoblast-like cells, contributing to root formation and dentin regeneration [55, 56].

Stem cells of the periodontal ligament participate in the regeneration of periodontal tissues, which makes them important for the treatment of periodontal defects and improvement of the general health of the oral cavity [57].

Stem cell therapy in dentistry has enormous potential. Current research is aimed at harnessing the regenerative capabilities of dental and non-dental stem cells for a wide range of applications [58]. Dental stem cells can accelerate the healing of soft tissue injuries, shortening the recovery time of patients. Dental pulp stem cells [59] and stem cells from extracted primary teeth [53] have the properties of mesenchymal stem cells, including self-renewal and the ability to differentiate into different cell types. Both populations can generate dental and bone tissue, with stem cells from extracted primary teeth showing a higher proliferation rate and easier accessibility compared to bone marrow-derived mesenchymal stem cells. This makes them a promising option for CT regeneration based on autologous stem cells.

High-frequency accelerations are proposed to be used as a non-invasive and affordable method for preserving and improving the quality of the cellular area of the jaws under both physiological and pathological conditions [60]. This technique contributes to the formation of CT not only in the removal area, but also in the adjacent areas, including areas of bone located at different distances around the neighboring teeth.

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 study was conducted within the framework of the research topic "Morphofunctional and immunohistochemical features of tissues and organs in normal and pathological conditions" (state registration number 0122U000168).

References

1. Jimi E, Hirata S, Osawa K, Terashita M, Kitamura C, Fukushima H. The current and future therapies of bone regeneration to repair bone defects. *Int J Dent.* 2012;2012:1-7. doi: 10.1155/2012/148261.
2. Sahrman P, Attin T, Schmidlin PR. Regenerative treatment of peri-implantitis using bone substitutes and membrane: A systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2011;13(1):46-57. doi: 10.1111/j.1708-8208.2009.00183.x.
3. Kim YK, Ku JK. Guided bone regeneration. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2020;46(5):361-6. doi: 10.5125/jkaoms.2020.46.5.361.
4. Wang H-L, Boyapati L. "PASS" principles for predictable bone regeneration. *Implant Dent.* 2006;15(1):8-17. doi: 10.1097/01.id.0000204762.39826.0f.
5. Urban IA, Nagursky H, Lozada JL, Nagy K. horizontal ridge augmentation with a collagen membrane and a combination of particulated autogenous bone and anorganic bovine bone-derived mineral: A prospective case series in 25 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013;33(3):299-307. doi: 10.11607/prd.1407.

6. Gielkens PFM, Bos RRM, Raghoobar GM, Stegenga B. Is there evidence that barrier membranes prevent bone resorption in autologous bone grafts during the healing period? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22(3):390-8.
7. Bunyaratavej P, Wang H. Collagen membranes: A review. *J Periodontol*. 2001;72(2):215-29. doi: 10.1902/jop.2001.72.2.215.
8. Oh T, Meraw SJ, Lee E, Giannobile W V., Wang H. Comparative analysis of collagen membranes for the treatment of implant dehiscence defects. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14(1):80-90. doi: 10.1034/j.1600-0501.2003.140111.x.
9. Jung RE, Kokovic V, Jurisic M, Yaman D, Subramani K, Weber FE. Guided bone regeneration with a synthetic biodegradable membrane: a comparative study in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(8):802-7. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.02068.x.
10. Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *J Prosthodont Res*. 2013;57(1):3-14. doi: 10.1016/j.jpor.2012.12.001.
11. Lindfors LT, Tervonen EAT, Sándor GKB, Ylikontiola LP. Guided bone regeneration using a titanium-reinforced ePTFE membrane and particulate autogenous bone: the effect of smoking and membrane exposure. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2010;109(6):825-30. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.12.035.
12. Herzberg R. Vertical guided bone regeneration for a single missing tooth span with titanium-reinforced d-PTFE membranes: clinical considerations and observations of 10 consecutive cases with up to 36 months follow-up. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2017;37(6):893-9. doi: 10.11607/prd.3380.
13. Hartmann A, Hildebrandt H, Schmohl JU, Kämmerer PW. Evaluation of risk parameters in bone regeneration using a customized titanium mesh. *Implant Dent*. 2019; Publish Ah. doi: 10.1097/ID.0000000000000933.
14. Miron R, Fujioka-Kobayashi M, Buser D, Zhang Y, Bosshardt D, Sculean A. Combination of collagen barrier membrane with enamel matrix derivative-liquid improves osteoblast adhesion and differentiation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017;32(1):196-203. doi: 10.11607/jomi.5011.
15. Cucchi A, Vignudelli E, Napolitano A, Marchetti C, Corinaldesi G. Evaluation of complication rates and vertical bone gain after guided bone regeneration with non-resorbable membranes versus titanium meshes and resorbable membranes. A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017;19(5):821-32. doi: 10.1111/cid.12520.
16. Veziroglu F, Soydan SS, Çetinşahin A, Uckan S. Maxillomandibular fixation screws for early removal of hardware and correction of lingual tilting in alveolar distraction osteogenesis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(7):1651-5. doi: 10.1016/j.joms.2009.07.082.
17. Hamdy, C. R, Rendon, S. J, Tabrizi M. Distraction osteogenesis and its challenges in bone regeneration. *Bone Regeneration, InTech*; 2012, p. 177-204. doi: 10.5772/32229.
18. Yang S, Wang N, Ma Y, Guo S, Guo S, Sun H. Immunomodulatory effects and mechanisms of distraction osteogenesis. *Int J Oral Sci*. 2022;14(1):4. doi: 10.1038/s41368-021-00156-y.
19. Shakir S, Bartlett SP. Modern mandibular distraction applications in hemifacial microsomia. *Clin Plast Surg*. 2021;48(3):375-89. doi: 10.1016/j.cps.2021.02.001.
20. Gu L, Wang P, Du Q, Zhang Z, An Y, Li G, et al. Thirty years later: what has craniofacial distraction osteogenesis surgery replaced? *Plast Reconstr Surg*. 2021;147(7):892e-3e. doi: 10.1097/PRS.00000000000007832.
21. Hatefi S, Hatefi K, Le Roux F, Alizargar J, Behdadipour Z, et al. Review of automatic continuous distraction osteogenesis devices for mandibular reconstruction applications. *Biomed Eng Online*. 2020;19(1):17. doi: 10.1186/s12938-020-00761-8.
22. Rachmiel A, Emodi O, Aizenbud D. Management of obstructive sleep apnea in pediatric craniofacial anomalies. *Ann Maxillofac Surg*. 2012;2(2):111. doi: 10.4103/2231-0746.101329.
23. Rachmiel A, Aizenbud D, Pillar G, Srouji S, Peled M. Bilateral mandibular distraction for patients with compromised airway analyzed by three-dimensional CT. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34(1):9-18. doi: 10.1016/j.ijom.2004.05.010.
24. Rachmiel A, Shilo D. The use of distraction osteogenesis in oral and maxillofacial surgery. *Ann Maxillofac Surg*. 2015;5(2):146. doi: 10.4103/2231-0746.175777.
25. Jensen JN, McCarthy JG, Grayson BH, Nusbaum AO, Eski M. Bone deposition/generation with LeFort III (Midface) distraction. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(1):298-307. doi: 10.1097/01.prs.0000244865.80498.95.
26. Kaban LB, Seldin EB, Kikinis R, Yeshwant K, Padwa BL, Troulis MJ. Clinical application of curvilinear distraction osteogenesis for correction of mandibular deformities. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5):996-1008. doi: 10.1016/j.joms.2009.01.010.
27. Marcantonio C, Nicoli L, Pigossi S, Araújo R de SB, Boeck E, Junior E. Use of alveolar distraction osteogenesis for anterior maxillary defect reconstruction. *J Indian Soc Periodontol*. 2019;23(4):381. doi: 10.4103/jisp.jisp_549_18.
28. Vega LG, Bilbao A. Alveolar distraction osteogenesis for dental implant preparation: an update. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2010;22(3):369-85. doi: 10.1016/j.coms.2010.04.004.
29. Farr S, Mindler G, Ganger R, Girsch W. Bone lengthening in the pediatric upper extremity. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2016;98(17):

1490-503. doi: 10.2106/JBJS.16.00007.

30. Cervantes J, Perper M, Wong LL, Eber AE, Villasante Fricke AC, Wikramanayake TC, et al. Effectiveness of platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a review of the literature. *Skin Appendage Disord.* 2018;4(1):1-11. doi: 10.1159/000477671.

31. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is prp and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001; 10(4):225-8. doi: 10.1097/00008505-200110000-00002.

32. Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regenerative Med.* 2013;8(5):645-58. doi: 10.2217/rme.13.59.

33. Rodriguez IA, Growney Kalaf EA, Bowlin GL, Sell SA. Platelet-rich plasma in bone regeneration: engineering the delivery for improved clinical efficacy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1-15. doi: 10.1155/2014/392398.

34. Tözüm TF, Demiralp B. Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc.* 2003;69(10):664.

35. Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003;18:93-103.

36. Suchetha A, Lakshmi P, Bhat D, Mundinamane D, Bharwani GA. Platelet concentration in platelet concentrates and periodontal regeneration—unscrambling the ambiguity. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(4):510. doi: 10.4103/0976-237X.169850.

37. Huang Y, Bornstein MM, Lambrichts I, Yu H-Y, Politis C, Jacobs R. Platelet-rich plasma for regeneration of neural feedback pathways around dental implants: a concise review and outlook on future possibilities. *Int J Oral Sci.* 2017;9(1):1-9. doi: 10.1038/ijos.2017.1.

38. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immunity & Ageing.* 2013;10(1):23. doi: 10.1186/1742-4933-10-23.

39. Meschi N, Castro AB, Vandamme K, Quirynen M, Lambrechts P. The impact of autologous platelet concentrates on endodontic healing: a systematic review. *Platelets.* 2016;27(7):613-33. doi: 10.1080/09537104.2016.1226497.

40. Gong T, Heng BC, Lo ECM, Zhang C. Current Advance and Future Prospects of Tissue Engineering Approach to Dentin/Pulp Regenerative Therapy. *Stem Cells Int.* 2016;2016:9204574. doi: 10.1155/2016/9204574.

41. Topçuoğlu G, Topçuoğlu HS. Regenerative endodontic therapy in a single visit using platelet-rich plasma and biodentine in necrotic and asymptomatic immature molar teeth: a report of 3 cases. *J Endod.* 2016;42(9):1344-6. doi: 10.1016/j.joen.2016.06.005.

42. Sachdeva GS, Sachdeva LT, Goel M, Bala S. Regenerative endodontic treatment of an immature tooth with a necrotic pulp and apical periodontitis using platelet-rich plasma (PRP) and mineral trioxide

aggregate (MTA): a case report. *Int Endod J.* 2015;48(9):902-10. doi: 10.1111/iej.12407.

43. Alagl A, Bedi S, Hassan K, AlHumaid J. Use of platelet-rich plasma for regeneration in non-vital immature permanent teeth: Clinical and cone-beam computed tomography evaluation. *Journal of International Medical Research.* 2017;45(2):583-93. doi: 10.1177/0300060517692935.

44. Bezgin T, Yilmaz AD, Celik BN, Kolsuz ME, Sonmez H. Efficacy of platelet-rich plasma as a scaffold in regenerative endodontic treatment. *J Endod.* 2015;41(1):36-44. doi: 10.1016/j.joen.2014.10.004.

45. Xu J, Gou L, Zhang P, Li H, Qiu S. Platelet-rich plasma and regenerative dentistry. *Aust Dent J.* 2020;65(2):131-42. doi: 10.1111/adj.12754.

46. Vahabi S, Vaziri S, Torshabi M, Rezaei Esfahrood Z. Effects of Plasma Rich in Growth Factors and Platelet-Rich Fibrin on Proliferation and Viability of Human Gingival Fibroblasts. *J Dent (Tehran).* 2015;12(7):504-12.

47. Saleem M, Pisani F, Zahid FM, Georgakopoulos I, Pustina-Krasniqi T, Xhajanka E, et al. Adjunctive platelet-rich plasma (PRP) in infrabony regenerative treatment: a systematic review and rct's meta-analysis. *Stem Cells Int.* 2018;2018:1-10. doi: 10.1155/2018/9594235.

48. Yang L, Hu S, Yan M, Yang J, Tsou S, Lin Y. Antimicrobial activity of platelet-rich plasma and other plasma preparations against periodontal pathogens. *J Periodontol.* 2015;86(2):310-8. doi: 10.1902/jop.2014.140373.

49. Mehta S, Watson JT. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. *J Orthop Trauma.* 2008;22(6):432-8. doi: 10.1097/BOT.0b013e31817e793f.

50. Rahman E, Rao P, Abu-Farsakh HN, Thonse C, Ali I, Upton AE, et al. Systematic review of platelet-rich plasma in medical and surgical specialties: quality, evaluation, evidence, and enforcement. *J Clin Med.* 2024;13(15):4571. doi: 10.3390/jcm13154571.

51. Wang J, Zhao Z, Yang K, Bai Y. Research progress in cell therapy for oral diseases: focus on cell sources and strategies to optimize cell function. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024;12. doi: 10.3389/fbioe.2024.1340728.

52. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells.* 2006;24(5):1294-301. doi: 10.1634/stemcells.2005-0342.

53. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2003;100(10):5807-12. doi: 10.1073/pnas.0937635100.

54. Yumkham R, Nagarathna C, Sanjenbam N, Singh AG, Singh HP, Ashem A. Isolation and characterization of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Bioinformation.* 2024;20(5):557-61.

doi: 10.6026/973206300200557.

55. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo B-M, Zhang C, et al. Mesenchymal Stem Cell-Mediated Functional Tooth Regeneration in Swine. *PLoS One*. 2006;1(1):e79. doi: 10.1371/journal.pone.0000079.

56. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J Endod*. 2008;34(2):166-71. doi: 10.1016/j.joen.2007.11.021.

57. Seo B-M, Miura M, Gronthos S, Mark Bartold P, Batouli S, Brahimi J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *The Lancet*. 2004;364(9429):149-55. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16627-0.

58. Jain A, Bansal R. Current overview on dental stem cells applications in regenerative dentistry. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6(1):29. doi: 10.4103/0976-9668.149074.

59. Yamada Y, Fujimoto A, Ito A, Yoshimi R, Ueda M. Cluster analysis and gene expression profiles: A cDNA microarray system-based comparison between human dental pulp stem cells (hDPSCs) and human mesenchymal stem cells (hMSCs) for tissue engineering cell therapy. *Biomaterials*. 2006;27(20):3766-81. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.02.009.

60. Alikhani M, Sangsuwon C, Alansari S, Nervina JM, Teixeira CC. High Frequency Acceleration: A New Tool for Alveolar Bone Regeneration. *JSM Dent Surg*. 2017;2(4):1026.

Джула П., Стой О., Челпанова І.В. Сучасна методологія покращення регенерації кісткової тканини в стоматології.

РЕФЕРАТ. Мета – дослідити сучасні методики покращення регенерації кісткової тканини. Для досягнення поставленої мети нами було опрацьовано джерела наукової медичної вітчизняної та світової літератури. **Результати.** Втрата щелепної кістки може бути як наслідком хронічних стоматологічних захворювань, так і наслідком травм чи резекції пухлин. Резорбція кістки, яка у більшості випадків зумовлена інфекціями або запаленням, може призвести до дискомфорту, деформації та ускладнень при встановленні зубних імплантатів. Хоча останні можуть відновити функцію ротової порожнини, багатьом пацієнтам бракує достатнього об'єму КТ для їхнього встановлення. Тому для вирішення цієї проблеми використовують ряд методик. Керована кісткова регенерація сприяє росту нової кістки в пошкоджених ділянках щелепи. Незважаючи на ефективність, даний метод може зайняти багато часу для досягнення достатнього об'єму кісткової тканини. Принцип ПАЗС (Первинне закриття, Ангіогенез, Збереження простору і Стабільність) вважається основним для успішного проведення керованої кісткової регенерації. У керованій клітинній регенерації використовуються два основних типи бар'єрних мембран: мембрани, що розсмоктуються і мембрани, що не розсмоктуються. Останні досягнення в технології титанових сіток включають в себе індивідуальні попередньо зігнуті сітки, які відповідають конкретним формам дефектів. Дистракційний остеогенез має значні переваги над традиційними методами кісткової трансплантації, оскільки усуває потребу в донорській кістці, запобігаючи такому ускладненню, як захворюваність донорської ділянки. Незважаючи на свої переваги, методика дистракційного остеогенезу пов'язана з певними проблемами. Тривалий період консолідації, необхідний для дозрівання кістки, збільшує ризик таких ускладнень, як інфекція, незрощення та дискомфорт для пацієнта. Ці ускладнення, разом із психологічними та економічними є обтяженням для тривалого лікування та обмежують широке застосування дистракційного остеогенезу. Збагачена тромбоцитами плазма стає все більш популярною в стоматології завдяки своїй здатності прискорювати загоєння і сприяти відновленню тканин. Здатність збагаченої тромбоцитами плазми вивільняти високу концентрацію факторів росту робить її ефективним інструментом у стимуляції активності стовбурових клітин, сприянні загоєнню тканин та посиленні регенерації кісток і м'яких тканин. Терапія стовбуровими клітинами має значні перспективи для регенерації зубів, кісткової тканини та структур пародонту, що робить їх ключовим напрямком у сучасній інженерії зубних тканин. **Підсумок.** Підсумовуючи наукову літературу виявлено певні суперечності щодо ефективності вищезгаданих методик керованої кісткової регенерації та розуміння ситуативних варіацій реконструкції кісткової тканини при різних клінічних сценаріях. Сучасні методики покращення регенерації кісткової тканини спрямовані на створення оптимальних умов для природного відновлення кістки шляхом використання біосумісних матеріалів, направлених хірургічних технік, біологічно активних факторів та індивідуалізованих підходів, заснованих на глибокому розумінні гістоархітектури кісткової тканини. Значна кількість наукових праць як експериментальних, так і клінічних присвячена дослідженню остеорегенерації, проте в сучасних умовах особливого значення набувають вірні уявлення про послідовність і часові рамки остеогенетичних регенераторних процесів. Тому виправданим є прагнення до вивчення сучасних методик та пов'язаних з ними динамік гістоархітектурних перебудов, що відбуваються під час загоєння кісткових дефектів, що дозволить розробляти персоналізовані стратегії остеорегенерації, адаптовані до потреб конкретного пацієнта.

Ключові слова: кісткова тканина, остеорегенерація, ремоделювання.

Ю.В. Козлова¹
К.С. Козлова¹
М.А. Корзаченко²
К.М. Сулоєв¹
С.М. Чекан¹

¹ Дніпровський державний
медичний університет

² Європейський медичний
університет
Дніпро, Україна

Надійшла: 28.08.2025

Прийнята: 12.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.15-21>

УДК 616.831-001.31:623.4.082.6]-091.8-076(048.8)

МОРФОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ ЛЕГКОЇ ВИ- БУХО-ІНДУКОВАНОЇ ТРАВМИ ГОЛО- ВНОГО МОЗКУ (огляд літератури)

Kozlova Yu.V. , Kozlova K.S. , Korzachenko M.A. , Suloev K.M. , Chekan S.M.  Morphological features of mild blast-induced traumatic brain injury (literature review).

Dnipro State Medical University, European Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. The article is based on a thorough analysis of contemporary world literature devoted to the morphological study of macroscopic and microscopic markers of mild blast-induced traumatic brain injury (bTBI). The relevance of this analysis stems from the fact that blast-induced traumatic brain injury is one of the most common injuries suffered by military personnel and civilians during military operations, including while Russia's full-scale invasion of Ukraine. Mild bTBI differs from moderate and severe trauma in that there are no external signs of injury from debris or thermal factors, so it often goes undiagnosed and leads to irreversible changes that negatively affect work capacity and life quality. To create this article, an analysis of international scientific publications for the period 2006-2025 was conducted. The search for sources was performed using the keywords "blast, trauma, brain, morphology, blood-brain barrier, astrogliosis, inflammation, neurodegeneration" in the PubMed bibliographic database, the ResearchGate scientific portal, and the ScienceDirect electronic portal. In general, mild blast-induced traumatic brain injury is diffuse damage caused by the effects of a blast wave. The main structure undergoing changes is the blood-brain barrier, damage to which consists in increased vascular permeability, causing pro- and inflammatory biologically active substances to enter the brain, contributing to the development of inflammation and astrogliosis, impaired cerebral circulation and oedema. Morphological signs of neuronal damage also indicate inflammation and metabolic disorders, leading to the development of neurodegeneration in the distant post-traumatic period. Axonal damage is also a characteristic feature of blast-induced traumatic brain injury.

Key words: blast, trauma, brain, morphology, blood-brain barrier, astrogliosis, inflammation, neurodegeneration.

Kozlova YuV, Kozlova KS, Korzachenko MA, Suloev KM, Chekan SM. [Morphological features of mild blast-induced traumatic brain injury (literature review)]. Morphologia. 2025;19(3):15-21. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.15-21>

 Kozlova Yu.V. 0000-0002-1364-1910;  Kozlova K.S. 0000-0002-8566-3318;

 Korzachenko M.A. 0000-0001-6797-8845;  Suloev K.M. 0000-0002-6841-3632;

 Chekan S.M. 0000-0002-7702-8912

✉ kozlova_yuv@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Вибухо-індукована травма головного мозку (ВІТГМ) є однією з найпоширеніших травм, яку зазнають військові та цивільні при розгортанні воєнних подій, в тому числі під час повномасштабного вторгнення Росії на територію України [1, 2]. Хоча історія винаходу та застосування вибухових речовин і, відповідно й травматизму, датується 9 століттям нашої ери, на сьогодні ВІТГМ

залишається мало дослідженою [3, 4]. Це, своєю чергою, погіршує діагностику і своєчасне лікування хворих з ВІТГМ та створює необхідність дослідження із застосуванням сучасних методів, зокрема, морфологічних.

Легка ВІТГМ відрізняється від середньої та тяжкої травми відсутністю зовнішніх ознак травм уламками чи термічними факторами, тому часто залишається не діагностованою і призводить до

незворотних змін, що негативно впливають на працездатність та якість життя [5, 6]. А також ВІТГМ часто є випадковою знахідкою під час аутопсії та, через нестачу знань, може бути також непоміченою або незрозумілою [7].

Етіологією ВІТГМ є вибухова хвиля (ВХ), вплив якої на голову призводить до дифузної травми головного мозку через зміну внутрішньочерепного, внутрішньоклітинного та рідинного тисків [8, 9]. Через це відбувається специфічне пошкодження, що має важливі морфологічні характеристики, відмінні від «класичної» черепно-мозкової травми (ЧМТ), що збільшує зацікавленість лікарів та науковців усього світу [6]. З урахуванням клінічних ознак ВІТГМ у вигляді порушення поведінково-когнітивних функцій на сьогодні встановлено взаємозв'язки цих змін з морфологічними характеристиками ушкодження вибуховою хвилею головного мозку як у гострий, так і у віддалений посттравматичний період [10, 11].

Тож, через поширеність проблеми і великої кількості досліджень, присвячених встановленню специфічних морфологічних ознак ВІТГМ, та задля узагальнення інформації, створено представлений огляд літератури. Узагальнені дані сприятимуть покращенню лікуванню, діагностики та прогнозування такого виду травм.

Мета статті – на основі аналізу сучасної світової літератури висвітлити морфологічні зміни, характерні для вибухо-індукованої травми головного мозку легкого ступеня.

Матеріали та методи

Було проведено аналіз міжнародних наукових публікацій за період 2006-2025 роки. Пошук джерел виконували із застосуванням ключових слів «вибух, травма, головний мозок, морфологія, гематоенцефалічний бар'єр, астрогліоз, запалення, нейродегенерація» в бібліографічній базі PubMed, науковому порталі ResearchGate, та електронному порталі ScienceDirect.

Результати та їх обговорення

Для діагностики ВІТГМ широко використовують різноманітні морфологічні методи. При макроскопічному обстеженні головного мозку військових, що померли в результаті вибуху не тільки від поранень уламками, але й через високий тиск ВХ, визначали крововиливи різного ступеня та локалізації (під оболонки та в речовину) та збільшення розміру мозку за рахунок набряку [7]. Застосування візуалізаційних методик, зокрема магнітно-резонансного сканування, у пацієнтів у віддалений період травми, показало зменшення об'єму головного мозку, що корелює з кількістю впливів вибухової хвилі [12].

Під час мікроскопічного аналізу привертала увагу порушення судин різного діаметра з відокремленням стінки судин від нейроглії, її фрагментацією та формуванням навколосудинного простору [13]. При дослідженні спостерігали вихід еритроцитів у порожнини, що утворилися, та їх

гемоліз. До того ж мікроскопічно дифузно визначалися зруйновані нейрони, набряк головного мозку, ушкодження нейронів та гліальних клітин [14, 15]. Отримані зміни вважаються маркерами ВІТГМ [16].

Аналіз літератури показав, що найбільш поширеними ознаками ВІТГМ, в тому числі легкої тяжкості, є дифузні, різного ступеня порушення судин гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), що включають не тільки фізичний їх розрив (для легкої ВІТГМ характерне ушкодження мікросудин), а й порушення їх скоротливості й проникності [17]. Відомо, що в результаті впливу ВХ на судини головного мозку відбувається зміна їх архітекτονіки та безпосередньої функції щільних з'єднань ендотелію судин ГЕБ. Це реалізується через порушення структури специфічних білків, з яких вони складаються, зокрема окклюдінів та клаудину-5, а також кадгерину - білку спайки ендотеліальних судин [18, 19]. На судини ГЕБ впливають й фактори запалення, що також змінюють його проникність [20]. Підвищення проникності ГЕБ призводить до виходу з судин різних компонентів крові, від низькомолекулярних білків до еритроцитів [21].

Найбільш характерними для середньої та важкої ВІТГМ є точкові крововиливи у підкіркову зону, дифузні осередки лептоменінгеальних крововиливів, мультифокальні крововиливи у білу речовину. Також встановлені спазм судин та набряк [22, 23]. В той самий час [24] у своїй експериментальній роботі перевірили гіпотезу щодо механізмів порушення реактивності судин головного мозку при ВІТГМ та дослідили наявність та ступінь виразності реакції міогенної дилатації, яка призводить до зниження внутрішньосудинного тиску. Результати даного дослідження показали, що у щурів з ВІТГМ міогенні вазодилаторні реакції середньої церебральної артерії на знижений тиск були набагато гірші у порівнянні з контрольними щурами. Це сприяє розвитку мозкової гіпоперфузії та ішемії [24].

Попереднє дослідження [25] показало значне зниження відносної церебральної перфузії та підвищення опору судин ГЕБ вже через 5 хвилин після опромінення ВХ, що відповідало легкій ВІТГМ, і тривало до двох годин. Проте, значення артеріальної та венозної перфузії не були меншими за критичні, що не призводило до некрозу нейронів. Але такі зміни сприяли вибірково не-летальному їх ушкодженню через метаболічні та нейромедіаторні системи, які або інгібуються, або активізуються [25]. Порушення будь-якої ланки ГЕБ також призводить до гіпоксії [23].

Актуальні результати експериментів підтверджують, що саме порушення ГЕБ лежить в основі розповсюдження астроцитозу і запуску апоптозу нейронів, що мають класичні патоморфологічні та імуногістохімічні ознаки [26, 27, 28].

Для розуміння важливості астроцитозу, який

неодноразово згадується у представленому огляді, необхідно розуміти, що власне астроцитоз - це патологічний процес, який характеризується активізацією розмноження астроцитів через запалення у відповідь на ушкодження головного мозку [29]. Власне астроцити є найбільш поширеним видом клітин головного мозку і становлять 20-40% від загальної маси, які мають вкрай важливі функції, що полягають у відокремленні та захисті нейронів від зовнішніх чинників [30, 31]. Виділяють два основних типи астроцитів, що відрізняються морфологічно: волокнисті та протоплазматичні, а також специфічні, які визначаються в інших структурах, наприклад, астроцити мозочка називаються клітини Бергмана та у сітківці ока — клітини Мюлера [32, 33]. Більшість видів астроцитів розрізняються довжиною і розміром відростків, проте є окремий вид клітин, що, як відомо на сьогодні, існують тільки у людини та характеризуються відносно невеликою кількістю (до п'яти) нерозгалужених і довгих відростків. Такі клітини мають назву «астроцити варикозної проєкції», а те, що вони є тільки у людей пов'язують з розвитком інтелекту [34]. Астрогліоз, як патологічне явище, притаманний для великої кількості захворювань головного мозку, в тому числі й травматичного генезу, що вимагає встановлення специфічних морфологічних маркерів-прекурсорів астроцитозу, а при наявності такого — особливих для кожної патології маркерів [35].

На сьогодні загальними морфологічними маркерами астроцитозу є розширення і зміна форми тіла клітини та відростків, активація мітозу та їх проліферація, збільшення ядра та підвищення щільності хроматину. Астроцити можуть перегруповуватись і утворювати скупчення [36]. Окремо, астроцитоз вважається маркером нейродегенерації, а для прижиттєвої діагностики запалення астроцитів визначають рівень гліального фібрилярного кислого білка плазми крові (GFAP) [37]. Нещодавно для діагностики ВІТГМ почали використовувати GFAP та убіквітин С-кінцеву гідролазу L1 (UCH-L1) як біомаркери. GFAP є біомаркером проліферації астроцитів та залучається до активації гліозу [38]. Відомо, що GFAP є білком проміжних філаментів, які, в свою чергу, є основними складниками цитоскелета і зберігає цілісність клітин та органел, забезпечує механочутливість до позаклітинного простору [39].

Вагому роль у функціонуванні нейронів відіграє та UCH-L1. З'ясовано, що UCH-L1 — це висококонсервативний цитозольний білок, що входить до складу системи убіквітину, який є вкрай важливим для регуляції більшості клітин. UCH-L1 знаходиться в кортикальних та кортикоспинальних нейронах, а також його знаходили у великих сенсорних і мотонейронах. Він складає близько 5% від усіх нейропротеїнів, що дозволяє використовувати його як маркер ЧМТ [40].

Використання біомаркера цитоскелета астроглії обґрунтовується результатами експериментів, які показали, що достеменно підвищення GFAP було відмічено вже на шосту годину після травми й такий рівень тримався принаймні 3 дні, а у людей — підвищення спостерігали через 1 добу [41]. В дослідженні [38] показали високу активність GFAP у плазмі щурів з першої доби, що корелювала із силою тиску ВХ, та зменшення вже на 6-7 добу посттравматичного періоду [38]. Більш пізнім маркером ВІТГМ вважають UCH-L1, який з'являється у плазмі крові не раніше ніж через місяць [42].

Значущим гістологічним маркером легкої ВІТГМ є зміни в нейронах, ознаками яких є ушкодження (дегенерація) аксонів, втрата мієліну, нейрональна смерть через некроз або апоптоз, зміни у синапсах та накопичення токсичних білків [43]. Дослідження Nonaka M. [15] показали наявність вакуолей та пошкодження аксонів мозолистого тіла через 7 діб після впливу ВХ у вигляді потовщення паранодальної щілини та подовження мієліну, що не щільно обгортав аксони та нашаровувався сам на себе. Тобто в цей період травми визначаються ознаки надмірної репарації. А в гіпокампі травмованих тварин спостерігали збільшення кількості вакуолей навколо аксонів через 7 та 56 добу посттравматичного періоду.

В роботі Zhou Y. [29] за допомогою електронної мікроскопії показали прогресування аутофагії у головному мозку мишей вже на 3 добу після впливу ВХ, морфологічними ознаками чого були аутофагічні везикули з лізосомами чи травними залишковими структурами. А надалі спостерігали поступове зменшення активності цього процесу.

Дослідження легкої ВІТГМ показали, що вже через 24 години після травми спостерігається значна кількість Fluoro-Jade C (FJC)-позитивних нейронів у корі та лобовій, тім'яній і скроневій ділянках мозку. Також характерним для ВІТГМ встановлено зміни щільності нейронів та морфології дендритів. Подібні результати підтверджують наявність нейрозапалення і є прогностичними ознаками розвитку нейродегенерації [15, 24].

Комплекс - запалення та ушкодження аксонів - сприяє розвитку хронічної посттравматичної нейродегенерації з тау-патією - накопиченням тау-нейрофібрилярних клубків у обмежувальній глії та тканинах, прилеглих до судин [44-47]. Завдяки експериментальним дослідженням було встановлено, що зменшення кількості тау-білків не здійснює суттєвого впливу на функцію мікротрубочок. В той час, як саме зміна будови мікротрубочок призводить до порушення структури нейронів, аксонального і синаптичного транспорту і, що очевидно, до зміни у функціонуванні головного мозку [48].

Також не кількісні, а якісні зміни тау-білків, зокрема фосфорилування, що сприяє зменшенню

спорідненості з мікротрубочками, в результаті чого відбувається порушення цитоскелета нейронів. Це трапляється через те, що фосфорилювання тау-білків сприяє порушенню, деградації й само накопиченню, неправильному його відбору через аксони. Все перераховане, в результаті, призводить до синаптичної дисфункції. Також фосфорилювані тау не можуть взаємодіяти з мембраною нейронів та ДНК, що призводить до переривання сигнальних шляхів.

Науковці [49] показали, що фосфорилюваний тау-білок накопичується саме навколо венули, утворює олігомери та нейрофібрилярні клубки. Ці дослідники зазначили, що стрес ендоплазматичного ретикулуму призводить до накопичення тау-білків, збільшення проникності мембрани клітини та активації надходження заліза усередину і накопичення його, що надалі спричинює ушкодження плазматичної мембрани й фосфорилювання тау [49].

Поза тим, тау-білки є тригерами вторинних біохімічних реакцій, в тому числі активації каспази з наступним апоптозом нейронів, активації кінази за кальцієвим шляхом і порушення синаптичної передачі [50]. Поступовий процес накопичення тау-білка призводить до активації мікроглії, системи фагоцитозу та імунної відповіді [51]. Серед відомих на сьогодні варіантів змін тау-білка, є його ацетилювання, нітрування, метилювання та ін., що також погіршують синаптичну передачу, порушують цитоскелет і підвищують активність самого процесу фосфорилювання [51].

Підсумок

Загалом, вибухо-індукована травма головного мозку легкого ступеня є дифузним ушкодженням в наслідок дії вибухової хвилі. Основною структурою, що зазнає змін - гематоенцефалічний бар'єр, ушкодження якого полягає у збільшенні проникності судин, через що в головний мозок надходять про- та запальні біологічно-активні речовини, які сприяють розвитку запалення та астрогліозу, порушення кровообігу головного мозку та набряку. Морфологічні ознаки ушкодження нейронів також свідчать про запалення та порушення метаболізму, що призводить до розвитку нейродегенерації у віддаленому посттравматичному періоді. Також характерною ознакою вибухо-індукованої травми головного мозку є ушкодження аксонів.

Перспективи подальших досліджень

Через тривалість воєнних подій в Україні, перспективним є розкриття механізмів та встановлення специфічних морфологічних ознак нейродегенерації з тау-патією у постраждалих від вибуху людей, а також в експерименті.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми «Патогенез пошкодження центральної нервової системи та внутрішніх органів після впливу екстремальних станів» (номер державної реєстрації 0120U102944).

Літературні джерела References

1. Varghese N, Morrison B. Partial depletion of microglia attenuates long-term potentiation deficits following repeated blast traumatic brain injury in organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurotrauma*. 2023;40(5-6):547-560. doi: 10.1089/neu.2022.0284.
2. Kozlova Y, Kozlov S. Changes of trace elements in the cerebellum and their influence on the rats behavior in elevated plus maze in the acute period of mild blast-induced brain injury. *J Trace Elem Med Biol*. 2023;78:127189. doi: 10.1016/j.jtemb.2023.127189.
3. Buchanan BJ, author. Gunpowder, explosives and the state. Aldershot: Ashgate; 2006. 449 p. doi: 10.4324/9781315253725.
4. Cirincione J, author. Bomb scare: the history and future of nuclear weapons. New York: Columbia University Press; 2008. 232 p. doi: 10.1080/14702436.2012.661986.
5. Zhang L, Yang Q, Yuan R, et al. Single-nucleus transcriptomic mapping of blast-induced traumatic brain injury in mice hippocampus. *Scientific Data*. 2023;10(1):638. doi: 10.1038/s41597-023-

02552-x.

6. Mac Donald CL, Johnson AM, Wierzechowski L, et al. Prospectively assessed clinical outcomes in concussive blast vs nonblast traumatic brain injury among evacuated US military personnel. *JAMA Neurology*. 2014;71(8):994-1002. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1114.
7. Kozlov SV, Mishalov VD, Suloev KM, Kozlova YuV. [Pathomorphological markers of blast-induced brain injury]. *Morphologia*. 2021;15(3):96-100. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2021.3.96-100.
8. Song H, Konan LM, Cui J, et al. Nanometer ultrastructural brain damage following low intensity primary blast wave exposure. *Neural Regeneration Research*. 2018;13(9):1516-9. doi: 10.4103/1673-5374.237110.
9. Przekwas A, Somayaji MR, Gupta RK. Synaptic mechanisms of blast-induced brain injury. *Frontiers in Neurology*. 2016;7:2. doi: 10.3389/fneur.2016.00002.
10. Dickerson MR, Murphy SF, Urban MJ, et al.

- Chronic anxiety- and depression-like behaviors are associated with glial-driven pathology following repeated blast induced neurotrauma. *Front Behav Neurosci.* 2021;15:787475. doi: 10.3389/fnbeh.2021.787475.
11. Govindarajulu M, Patel MY, Wilder DM, et al. Upregulation of multiple toll-like receptors in ferret brain after blast exposure: Potential targets for treatment. *Neurosci Lett.* 2023;810:137364. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137364.
 12. Dennis EL, Rowland JA, Esopenko C, et al. Differences in brain volume in military service members and veterans after blast-related mild TBI: A LIMBIC-CENC Study. *JAMA Netw Open.* 2024;7(11):e2443416. doi: jamanetworkopen.2024.43416.
 13. Hasanpour-Segherlou Z, Masheghati F, Shakeri-Darzehkanani M, et al. Neurodegenerative disorders in the context of vascular changes after traumatic brain injury. *Journal of Vascular disease.* 2024;3:319-332. doi: 10.3390/jvd3030025.
 14. Ma J, Wang J, Deng K, et al. The effect of MaxiK channel on regulating the activation of NLRP3 inflammasome in rats of blast-induced traumatic brain injury. *Neuroscience.* 2022;482:132-142. doi: 10.1016/j.neuroscience.2021.12.019.
 15. Nonaka M, Taylor WW, Bukalo O, et al. Behavioral and myelin-related abnormalities after blast-induced mild traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma.* 2021;38(11):1551-1571. doi: 10.1089/neu.2020.7254.
 16. Gama Sosa MA, De Gasperi R, Perez Garcia GS, et al. Low-level blast exposure disrupts gliovascular and neurovascular connections and induces a chronic vascular pathology in rat brain. *Acta Neuropathologica Communications.* 2019;7(1):6. doi: 10.1186/s40478-018-0647-5.
 17. Uzunalli G, Herr S, Dieterly AM, et al. Structural disruption of the blood-brain barrier in repetitive primary blast injury. *Fluids Barriers CNS.* 2021;18(1):2. doi: 10.1186/s12987-020-00231-2.
 18. Heyburn L, Abutarboush R, Goodrich S, et al. Repeated low-level blast overpressure leads to endovascular disruption and alterations in TDP-43 and Piezo2 in a rat model of blast TBI. *Frontiers in Neurology.* 2019;10:766. doi: 10.3389/fneur.2019.00766.
 19. Kuriakose M, Rama Rao KV, Younger D, et al. Temporal and spatial effects of blast overpressure on blood-brain barrier permeability in traumatic brain injury. *Scientific Reports.* 2018;8(1):8681. doi: 10.1038/s41598-018-26813-7.
 20. Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2017;60:1-12. doi: 10.1016/j.bbi.2016.03.010.
 21. Logsdon AF, Meabon JS, Cline MM, et al. Blast exposure elicits blood-brain barrier disruption and repair mediated by tight junction integrity and nitric oxide dependent processes. *Scientific Reports.* 2018;8(1):11344. doi: 10.1038/s41598-018-29341-6.
 22. Levy M, Arfi Levy E, Marianayagam NJ, et al. Distinctive patterns of sequential platelet counts following blunt traumatic brain injury predict outcomes. *Brain Inj.* 2024;38(10):818-826. doi: 10.1080/02699052.2024.2347571.
 23. Cao R, Zhang C, Mitkin VV, et al. Comprehensive characterization of cerebrovascular dysfunction in blast traumatic brain injury using photoacoustic microscopy. *Journal of Neurotrauma.* 2019;36(10):1526-1534. doi: 10.1089/neu.2018.6062.
 24. Rodriguez UA, Zeng Y, Parsley MA, et al. Effects of blast-induced neurotrauma on pressurized rodent middle cerebral arteries. *Journal of Visualized Experiments.* 2019;146. doi: 10.3791/58792.
 25. Rodriguez UA, Zeng Y, Deyo D, et al. Effects of mild blast traumatic brain injury on cerebral vascular, histopathological, and behavioral outcomes in rats. *Journal of Neurotrauma.* 2018;35(2):375-392. doi: 10.1089/neu.2017.5256.
 26. Rama Rao KV, McLean VL, Wilder DM, et al. Comparison of blood-brain barrier permeability changes in gyrencephalic (ferret & non-human primate) and lissencephalic (rat) models following blast overpressure exposures. *Exp Neurol.* 2025;392:115375. doi: 10.1016/j.expneurol.2025.115375.
 27. Zhu X, Chu X, Wang H, et al. Investigating neuropathological changes and underlying neurobiological mechanisms in the early stages of primary blast-induced traumatic brain injury: Insights from a rat model. *Exp Neurol.* 2024;375:114731. doi: 10.1016/j.expneurol.2024.114731.
 28. Kabu S, Jaffer H, Petro M, et al. Blast-associated shock waves result in increased brain vascular leakage and elevated ROS levels in a rat model of traumatic brain injury. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127971. doi: 10.1371/journal.pone.0127971.
 29. Zhou Y, Song Y, Zhu L. Activation of autophagy after blast-induced traumatic brain injury in mice. *Neuroreport.* 2023;34(15):759-766. doi: 10.1097/wnr.0000000000001951.
 30. Mohammadi A, Hosseinzadeh Colagar A, Khorshidian A, et al. The functional roles of curcumin on astrocytes in neurodegenerative diseases. *Neuroimmunomodulation.* 2022;29(1):4-14. doi: 10.1159/000517901.
 31. Zhou B, Zuo YX, Jiang RT. Astrocyte morphology: Diversity, plasticity, and role in neurological diseases. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 2019;25(6):665-673. doi: 10.1111/cns.13123.
 32. Inutsuka A, Hattori A, Yoshida M, et al. Cerebellar damage with inflammation upregulates oxytocin receptor expression in Bergmann Glia. *Mol Brain.* 2024;17(1):41. doi: 10.1186/s13041-024-01114-5.
 33. Si TE, Li Z, Zhang J, et al. Epigenetic mechanisms of Müller glial reprogramming mediating retinal regeneration. *Front Cell Dev Biol.*

2023;11:1157893. doi: 10.3389/fcell.2023.1157893.

34. Ciani C, Falcone C. Interlaminar and varicose-projection astrocytes: toward a new understanding of the primate brain. *Front Cell Neurosci.* 2024;18:1477753. doi: 10.3389/fncel.2024.1477753.

35. Zhao Y, Huang Y, Cao Y, et al. Astrocyte-mediated neuroinflammation in neurological conditions. *Biomolecules.* 2024;14(10):1204. doi: 10.3390/biom14101204.

36. Smith AM, Davey K, Tsartsalis S, et al. Diverse human astrocyte and microglial transcriptional responses to Alzheimer's pathology. *Acta Neuropathologica.* 2022;143(1):75-91. doi: 10.1007/s00401-021-02372-6.

37. Rodriguez-Vieitez E, Kumar A, Malarte ML, et al. Imaging neuroinflammation: quantification of astrogliosis in a multitracers PET approach. *Methods in Molecular Biology.* 2024;2785:195-218. doi: 10.1007/978-1-0716-3774-6_13.

38. Tschiffely AE, Statz JK, Edwards KA, et al. Assessing a blast-related biomarker in an operational community: glial fibrillary acidic protein in experienced breachers. *Journal of Neurotrauma.* 2020;37(8):1091-1096. doi: 10.1089/neu.2019.6512.

39. Brenner M, Messing A. Regulation of GFAP expression. *ASN Neuro.* 2021;13:1759091420981206. doi: 10.1177/1759091420981206.

40. Bishop P, Rocca D, Henley JM. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. *Biochemical Journal.* 2016;473(16):2453-2462. doi: 10.1042/bcj20160082.

41. Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, et al. Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: a systematic review. *Frontiers in Neurology.* 2017;8:300. doi: 10.3389/fneur.2017.00300.

42. Boutté AM, Thangavelu B, LaValle CR, et al. Brain-related proteins as serum biomarkers of acute, subconcussive blast overpressure exposure: A cohort study of military personnel. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221036. doi: 10.1371/journal.pone.0221036.

43. Jitsu M, Niwa K, Suzuki G, et al. Behavioral and histopathological impairments caused by topical exposure of the rat brain to mild-impulse laser-induced shock waves: impulse dependency. *Frontiers in Neurology.* 2021;12:621546. doi: 10.3389/fneur.2021.621546.

44. Przekwas A, Garimella HT, Tan XG, et al. Biomechanics of blast TBI with time-resolved consecutive primary, secondary, and tertiary loads. *Military Medicine.* 2019;184(1):195-205. doi: 10.1093/milmed/usy344.

45. Xia F, Ha Y, Shi S, et al. Early alterations of neurovascular unit in the retina in mouse models of tauopathy. *Acta Neuropathologica Communication.* 2021;9(1):51. doi: 10.1186/s40478-021-01149-y.

46. Shirafuji N, Hamano T, Yen SH, et al. Homocysteine increases Tau phosphorylation, truncation and oligomerization. *International Journal of Molecular Sciences.* 2018;19(3):891. doi: 10.3390/ijms19030891.

47. Pan J, Connolly ID, Dangelmajer S, et al. Sports-related brain injuries: connecting pathology to diagnosis. *Neurosurgical Focus.* 2016;40(4):E14. doi: 10.3171/2016.1.focus15607.

48. Chang CW, Shao E, Mucke L. Tau: Enabler of diverse brain disorders and target of rapidly evolving therapeutic strategies. *Science.* 2021;371(6532):eabb8255. doi: 10.1126/science.abb8255.

49. Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Turner RC, et al. Endoplasmic reticulum stress modulation as a target for ameliorating effects of blast induced traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma.* 2017;34(S1):S62-S70. doi: 10.1089/neu.2016.4680.

50. Moreno H, Morfini G, Buitrago L, et al. Tau pathology-mediated presynaptic dysfunction. *Neuroscience.* 2016;325:30-8. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.044.

51. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Sport and Health Science.* 2020;9(5):394-404. doi: 10.1016/j.jshs.2020.01.004.

Козлова Ю.В., Козлова К.С., Корзаченко М.А., Сулюєв К.М., Чекан С.М. Морфологічні ознаки легкої вибухо-індукованої травми головного мозку (огляд літератури).

РЕФЕРАТ. Стаття ґрунтується на ретельному аналізі сучасної світової літератури, що присвячена морфологічному дослідженню макроскопічних та мікроскопічних маркерів вибухо-індукованої травми головного мозку (ВІТГМ) легкого ступеня. Актуальність проведеного аналізу пов'язана із тим, що вибухо-індукована травма головного мозку є однією з найпоширеніших травм, яку зазнають військові та цивільні при розгортанні воєнних подій, в тому числі під час повномасштабного вторгнення Росії на територію України. Легка ВІТГМ відрізняється від середньої та тяжкої травми відсутністю зовнішніх ознак травм уламками чи термічними факторами, тому часто залишається не діагностованою і призводить до незворотних змін, що негативно впливають на працездатність та якість життя. Для створення представленої статті було проведено аналіз міжнародних наукових публікацій за період 2006-2025 роки. Пошук джерел виконували із застосуванням ключових слів «вибух, травма, головний мозок, морфологія, гематоенцефалічний бар'єр, астрогліоз, запалення, нейродегенерація» в бібліографічній базі PubMed, науковому порталі ResearchGate, та електронному порталі ScienceDirect. Загалом, вибухо-індукована травма головного мозку

легкого ступеня є дифузним ушкодження в наслідок дії вибухової хвилі. Основною структурою, що зазнає змін - гематоенцефалічний бар'єр, ушкодження якого полягає у збільшенні проникності судин, через що в головний мозок надходять про- та запальні біологічно-активні речовини, які сприяють розвитку запалення та астрогліозу, порушення кровообігу головного мозку та набряку. Морфологічні ознаки ушкодження нейронів також свідчать про запалення та порушення метаболізму, що призводить до розвитку нейродегенерації у віддаленому посттравматичному періоді. Також характерною ознакою вибухо-індукованої травми головного мозку є ушкодження аксонів.

Ключові слова: вибух, травма, головний мозок, морфологія, гематоенцефалічний бар'єр, астрогліоз, запалення, нейродегенерація.

І.Г. Бірюк¹
Т.В. Хмара¹
І.Л. Куковська¹
І.І. Заморський¹
І.В. Марценяк²
В.Г. Савка¹

¹ Буковинський державний
медичний університет

² Чернівецький національний
університет імені Юрія Федь-
ковича
Чернівці, Україна

Надійшла: 02.09.2025

Прийнята: 30.09.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.22-28>

УДК: 611.833.6:611.134.4]:611.976

ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНЕ ОБГРУН- ТУВАННЯ ДОСТУПІВ ДО ГЛИБОКОЇ ГІЛКИ ЛІКТЬОВОГО НЕРВА З УРА- ХУВАННЯМ ЙОГО ВЗАЄМОВІДНО- ШЕНЬ ІЗ ГЛИБОКОЮ ДОЛОННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ДУГОЮ

Biryuk I.G. , Khmara T.V.  ✉, Kukovska I.L. , Zamorskii I.I. , Marceniak I.V. , Savka V.G.  **Topographical-anatomical justification of approaches to the deep branch of the ulnar nerve, taking into account its relationship with the deep palmar arterial arch.**

Bukovinian State Medical University, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. The study and justification of the features of access to the deep branch of the ulnar nerve is of significant clinical importance, as the examined area is anatomically complex, leading to a high risk of damage to both nerve and vascular structures during surgical interventions. The study aimed to supplement and clarify the existing literature on the topography and age-related characteristics of the deep branch of the ulnar nerve and the deep palmar arterial arch.

Methods. The features of the age-related topography of the deep branch of the ulnar nerve were studied on 40 specimens of the right and left hands of individuals of different ages (12 fetuses aged 4–10 months and 8 individuals in the early adulthood period), and of both sexes, using macromicroscopic dissection, vascular injections, sequential sketching of dissection stages, and morphometry. **Results.** This study supplements and clarifies the data on the topographical-anatomical relationships between the deep branch of the ulnar nerve, the deep palmar branch of the ulnar artery, and the deep palmar arterial arch. It was determined that the topography of the deep branch of the ulnar nerve is closely related to age. The level at which the deep branch of the ulnar nerve departs shifts proximally with age: in fetuses, it is located at the area of the hook of the hamate bone or at the level of the hook of this bone, reaching the pisiform bone in individuals of adolescent age. **Conclusion.** The results of the research provide the opportunity to more accurately navigate the syntopy of anatomical structures, particularly on the ulnar and radial sides of the hand. The characteristics of the relationships between the studied structures create important landmarks for surgical interventions and determine the feasibility of using the Henry approach, which minimises trauma to the vascular-nervous complex in this area.

Key words: hand, deep branch of the ulnar nerve, surgical access, variant anatomy, human.

Biryuk IG, Khmara TV, Kukovska IL, Zamorskii II, Marceniak IV, Savka VG. [Topographical-anatomical justification of approaches to the deep branch of the ulnar nerve, taking into account its relationship with the deep palmar arterial arch]. Morphologia. 2025;19(3):22-8. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.22-28>

 Biryuk I.G. 0000-0001-8171-2808;  Khmara T.V. 0000-0003-4699-6600;
 Kukovska I.L. 0000-0002-2838-0135;  Zamorskii I.I. 0000-0003-0947-6729;
 Marceniak I.V. 0009-0002-2753-6772;  Savka V.G. 0000-0001-8171-2808

✉ khmara.tv.6@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

У сучасній хірургії кисті широке прикладне значення мають знання вікової та індивідуальної анатомічної мінливості судинно-нервових утворень кисті, деякі аспекти якої дотепер залишаються недостатньо розробленими [1]. Одним із головних завдань вчення про індивідуальну анатомічну мінливість В.М. Шевкуненка - є анатомо-фізіологічне обґрунтування оптимальних, найменш небезпечних та ощадних хірургічних доступів. З розвитком фетальної хірургії, як науки, оперативний доступ і спосіб потребують все більш детальних анатомічних обґрунтувань.

Слід зауважити, що обґрунтування різноманітних та складних методів, спрямованих на відновлення функції кисті в наслідок ушкоджень різного генезу, вимагають всебічних та детальних анатомічних знань щодо будови і топографії нервів та артерій кисті [2-4]. Також необхідно враховувати фасціальні футляри та клітковинні простори кисті і шляхи можливого розповсюдження гнійно-запальних процесів і виконувати раціональні хірургічні доступи до них [5,6]. Треба досконало знати варіанти топографії судин і нервів кисті [7,8].

При цьому на особливу увагу заслуговує глибока долонна гілка ліктьового нерва і глибока артеріальна дуга, за допомогою гілок яких, в основному, здійснюється іннервація та кровопостачання більшості коротких м'язів кисті [9,10].

У джерелах доступної літератури не достатньо висвітлені питання вікової морфології глибокої гілки ліктьового нерва [11,12] та її взаємодію з глибокою артеріальною дугою [13], їхньої проекції на шкіру кисті людини [14]. Також суперечливими є літературні відомості стосовно хірургічних доступів до глибокої гілки ліктьового нерва залежно від локалізації ушкодження, типу патології (травма, компресія, пухлина) та необхідності ревізії суміжних анатомічних структур [15-17].

Метою нашого дослідження було доповнення та уточнення даних літератури про топографію глибокої гілки ліктьового нерва та глибокої долонної артеріальної дуги з урахуванням вікових особливостей, звернувши особливу увагу на обґрунтуванні вибору хірургічного доступу до глибокої гілки ліктьового нерва.

Матеріал і методи

Особливості вікової топографії глибокої гілки ліктьового нерва з'ясовані на 40 препаратах правої і лівої кистей людей різного віку (12 плодів 4-10 місяців і 8 людей першого періоду зрілого віку) і статі 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 [18].

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

Під час макромікроскопічного препарування утворень долонної ділянки кисті осіб юнацького віку виявлено, що в ділянці горохоподібної кістки (12 препаратів), або дещо дистальніше цієї кістки (4 спостереження) долонна гілка ліктьового нерва розгалужується на поверхневу і глибоку гілки. Глибока гілка ліктьового нерва від місця свого початку, дугоподібно продовжуючись у дистально-латеральному напрямку, проникає між двома поверхневими м'язами гіпотенара: відвідним м'язом мізинця і коротким м'язом-згиначем мізинця і потім розміщується поблизу гачка гачкуватої кістки, де її прикривають пучки протиставного м'яза мізинця (рис. 1). Тут глибока гілка ліктьового нерва охоплює ліктьову і дистальну поверхні гачка гачкуватої кістки, і далі вона розташовується між сухожилками м'язів-згиначів пальців і міжкістковими м'язами. Дистальніше гачкуватої кістки глибока гілка ліктьового нерва разом із судинами глибокої долонної дуги вигнуті опуклістю у бік пальців.

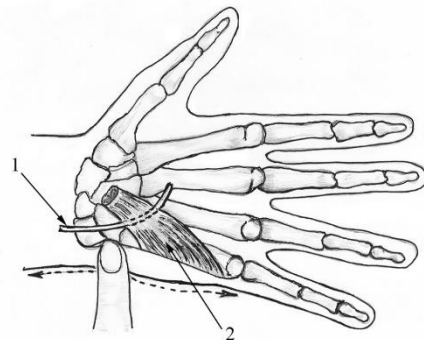


Рис. 1. Умовні орієнтири до глибокої гілки ліктьового нерва (за Henry). Палець розміщений на тригранній кістці, від якої розріз проведений уздовж краю V'ясткової кістки (показано пунктиром), схематичне зображення: 1 – глибока гілка ліктьового нерва; 2 – протиставний м'яз мізинця.

На нашу думку, розріз через шкіру долонної поверхні може забезпечити лише вкрай обмежений доступ до глибокої гілки ліктьового нерва при відносно вузькій і глибокій рані, пов'язаний із травмою сухожилків, інших нервів і судин і залишають невдало розташований рубець на робочій поверхні.

Глибока гілка ліктьового нерва закінчується в ділянці першого-другого між'ясткових проміжків, де вона розпадається на тонкі гілки до м'язів цих проміжків. Деталізуючи топографію кінцевої частини глибокої гілки ліктьового нерва, необхідно відмітити, що у променевій половині долоні спочатку вона розміщується вентрально щодо привідного м'яза великого пальця, а на рівні III п'ясткової кістки, гілка пронизує цей м'яз і на подальшій своїй протяжності зі своїми кінцевими розгалуженнями розташовується на дорсальній поверхні цього м'яза.

Слід підкреслити, що у всіх досліджених плодів людини рівень початку глибокої гілки ліктьового нерва визначався в ділянці гачкуватої кістки (рис. 2), при чому у 6 випадках – на рівні гачка цієї кістки.

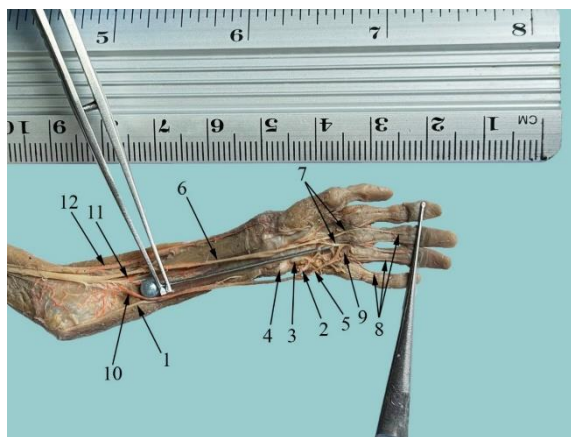


Рис. 2. Судинно-нервові утворення ділянок лівого передпліччя і долоні плода людини 240,0 мм ТҚД. Фото макропрепарату. $\times 2,1$: 1 – ліктьовий нерв; 2 – глибока гілка ліктьового нерва; 3 – гачок гачкуватої кістки; 4 – горхоподібна кістка; 5 – поверхнева гілка ліктьового нерва; 6 – серединний нерв; 7 – загальні долонні пальцеві нерви від серединного нерва; 8 – власні долонні пальцеві нерви; 9 – сполучна гілка; 10 – ліктьова артерія; 11 – передні міжкісткові артерія і нерв; 12 – променева артерія.

Глибока гілка ліктьового нерва супроводжується глибокою долонною гілкою ліктьової артерії, яка, переважно, закінчується у першому між'ястковому проміжку анастомозом із променевою артерією, формуючи глибоку долонну артеріальну дугу (рис. 3).

У 15 спостереженнях із 24 відпрепарованих нами препаратів долонь плодів людини та у 14 випадків із 16 препаратів кистей осіб юнацького віку ліктьова частина глибокої долонної артеріальної дуги сформована в результаті злиття двох

артеріальних гілок: 1) проксимальної, яка супроводжувала глибоку гілку ліктьового нерва та 2) дистальної, що проникала в глибину кисті самостійно.

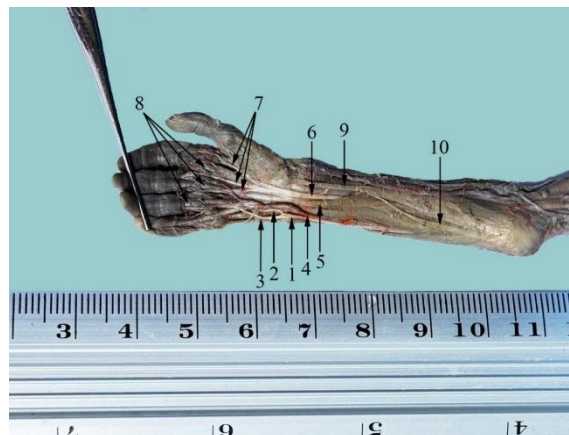


Рис. 3. Судинно-нервові утворення ділянок правого передпліччя і долоні плода людини 185,0 мм ТҚД. Фото макропрепарату. $\times 1,8$: 1 – ліктьовий нерв; 2 – глибока гілка ліктьового нерва; 3 – поверхнева гілка ліктьового нерва; 4 – ліктьова артерія; 5 – сухожилок поверхневого м'яза-згинача пальців; 6 – серединний нерв; 7 – загальні долонні пальцеві нерви від серединного нерва; 8 – синовіальні піхви сухожилків м'язів-згиначів пальців кисті (розкриті); 9 – променевий м'яз-згинач зап'ястка; 10 – довгий долонний м'яз.

Слід зауважити, що проксимальна гілка починалася від долонної гілки ліктьової артерії вище гачка гачкуватої кістки. При цьому проксимальна артеріальна гілка та глибока гілка ліктьового нерва прямували ізолювано по відношенню одна до одної, зближення їх відбувається між коротким м'язом-згиначем мізинця і відвідним м'язом мізинця. Джерелом утворення дистальної артеріальної гілки ліктьової частини глибокої долонної артеріальної дуги є переважно (9 випадків у плодів та 11 спостережень у осіб юнацького віку) поверхнева гілка ліктьової артерії. Рідше дистальна гілка брала свій початок від власної пальцевої артерії, що прямувала до ліктьового краю V пальця (3 препарати кистей плодів людини та 2 випадки у осіб юнацького віку), загальної пальцевої артерії до суміжних країв IV і V пальців (2 спостереження у плодів та 1 випадок у осіб юнацького віку) і від поверхневої артеріальної дуги (1 випадок). Тут дистальна гілка анастомозує з проксимальною гілкою, беручи участь, таким чином, у формуванні глибокої долонної артеріальної дуги. На 12 препаратах проксимальна артеріальна гілка за своїм діаметром перевищувала дистальну гілку, лише у 3 випадках виявлено переважання діаметра дистальної гілки над діаметром проксимальної гілки. У ліктьовій половині кисті глибока артеріальна гілка супроводжує глибоку гілку ліктьового нерва та знаходиться, як правило, на її передній (11 спостережень у плодів та 12 – у осіб юнацького віку) або

дорсальній поверхні (4 випадки у плодів і 2 спостереження у осіб юнацького віку).

У всіх досліджених нами плодів глибока гілка ліктьового нерва та глибока долонна артеріальна дуга пронизують початок привідного м'яза великого пальця і далі продовжуються у променевому напрямку по дорсальній поверхні цього м'яза. Привертає увагу те, що під привідним м'язом великого пальця виявляється зміна топографо-анатомічних взаємовідношень між глибокою гілкою ліктьового нерва та глибокою долонною артеріальною дугою порівняно з ліктьовою половиною кисті. Тут глибока долонна артеріальна дуга віддаляється від глибокої гілки ліктьового нерва, прямує проксимально до вершини першого міжп'ясткового проміжку, де поступово переходить у гілку променевої артерії. Глибока гілка ліктьового нерва зберігає первісний напрямок, йде до шкірної складки першого міжпальцевого проміжку, де розгалужується на декілька (1-3) м'язових гілок. Описані нами особливості топографії глибокої гілки ліктьового нерва та глибокої долонної артеріальної дуги в променевій половині кисті дозволять хірургам з більшою точністю орієнтуватися при операціях у цій ділянці.

Ще в 1959 році А.К. Henry [19-21] для доступу до глибокої гілки ліктьового нерва запропонував використовувати присередній доступ McConnell до серединного долонного простору з продовженням розрізу на 4 поперечні пальці на ділянці передпліччя, з тимчасовою екзартикуляцією горохоподібної кістки та розсіченням протиставного м'яза мізинця (рис. 4).

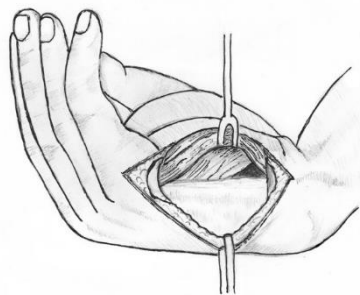
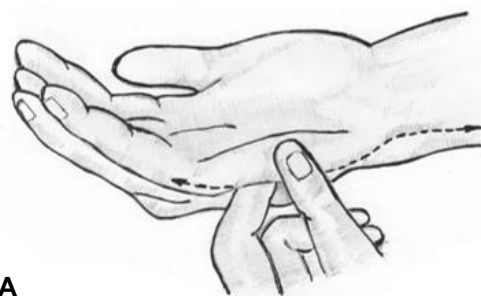


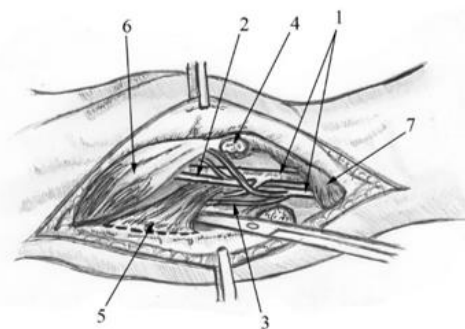
Рис. 4. Схема присереднього доступу до глибокого долонного простору.

Техніка операції за Генрі полягає в наступному. Розріз шкіри виконують уздовж ліктьового краю V п'ясткової кістки по всій її довжині та по передньоприсередній поверхні передпліччя над ліктьовим м'язом-згиначем зап'ястка (рис. 5). Після чого виявляють стовбур ліктьового нерва до рівня його галуження біля променевого краю горохоподібної кістки на поверхневу та глибоку гілки. Для цього фасцію передпліччя можна розкрити по ліктьовій борозні – в ділянці променевого краю сухожилка ліктьового м'яза-згинача зап'ястка або, що часто буває зручніше, – вздовж

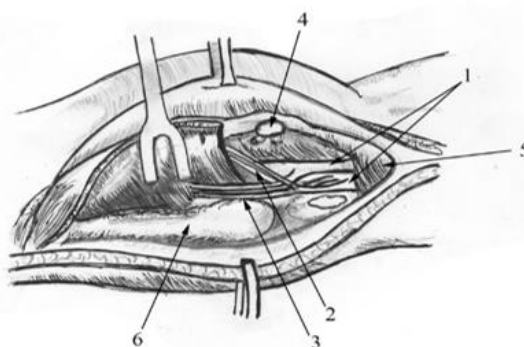
ліктьового краю цього м'яза, відсуваючи дистальну частину його вперед і в променевий бік.



А



Б



В

Рис. 5. Етапи оголення глибокої гілки ліктьового нерва (за Henry):

А – положення розрізу. Б – тимчасова екзартикуляція горохоподібної кістки: 1 – ліктьові нерв і артерія; 2 – поверхнева гілка ліктьового нерва; 3 – глибока гілка ліктьового нерва; 4 – горохоподібна кістка; 5 – протиставний м'яз мізинця; 6 – відвідний м'яз мізинця; 7 – ліктьовий м'яз-згинач зап'ястка; 8 – V п'ясткова кістка. В – відсікання протиставного м'яза мізинця: 1 – ліктьові нерв і артерія; 2 – поверхнева гілка ліктьового нерва; 3 – глибока гілка ліктьового нерва; 4 – горохоподібна кістка; 5 – ліктьовий м'яз-згинач зап'ястка; 8 – V п'ясткова кістка.

При маніпуляціях на цьому рівні оберігають від ушкодження тильну гілку ліктьового нерва, яка тут виходить з-під заднього краю ліктьового м'яза-згинача зап'ястка. Фасцію на долоні розтинають над ліктьовим краєм V п'ясткової кістки, не пошкоджуючи відвідного м'яза мізинця, черевце якого відтягують дотриву і в променевий бік. У рані, дистальніше горохоподібної кістки, візуалізується верхній край протиставного м'яза мізинця, де на дуже короткій ділянці, довжиною близько 2,0 см, відкривається доступ до глибо-

кого долонного простору, в якому відразу допереду від п'ясткових кісток розміщена глибока гілка ліктьового нерва з відповідними судинами.

Для розширення доступу протиставний м'яз мізинця відсікають поблизу його прикріплення до V п'ясткової кістки. Однак це краще зробити вже після тимчасової ексартикуляції горохоподібної кістки, до якої прикріплюється сухожилок ліктьового м'яза-згинача зап'ястка і від якої починається відвідний м'яз мізинця. Суглоб горохоподібної кістки треба розкрити так, щоб ця кістка могла бути відтягнута допереду разом із м'язами, що прикріплюються до неї (рис. 6). Для цього треба розсікти дві зв'язки, що відходять від горохоподібної кістки і підкріплені пучками сухожилка ліктьового м'яза-згинача зап'ястка. Одна з цих зв'язок, слабша, йде до основи V п'ясткової кістки, інша, натягнута над глибокою гілкою ліктьового нерва, прикріплюється до гачка гачкуватої кістки. Зазначимо, що при розсіченні цієї зв'язки слід оберегти нерв від ушкодження, підводячи під зв'язку зімкнутий москитний затискач або зонд. Тільки після розтину обох зв'язок і суглобової капсули вдається підняти горохоподібну кістку і відтягнути її допереду разом з м'язами, що прикріплюються до неї. Після чого візуалізується початковий відрізок глибокої гілки ліктьового нерва, який оточений зв'язками. Останні можна розсікти при добре відтягнутій допереду горохоподібній кістці. З цього доступу після розтину протиставного м'яза мізинця, можна простежити глибоку гілку ліктьового нерва в ділянці долоні до рівня III п'ясткової кістки. Одночасно також можна оголити й поверхневу гілку ліктьового нерва.

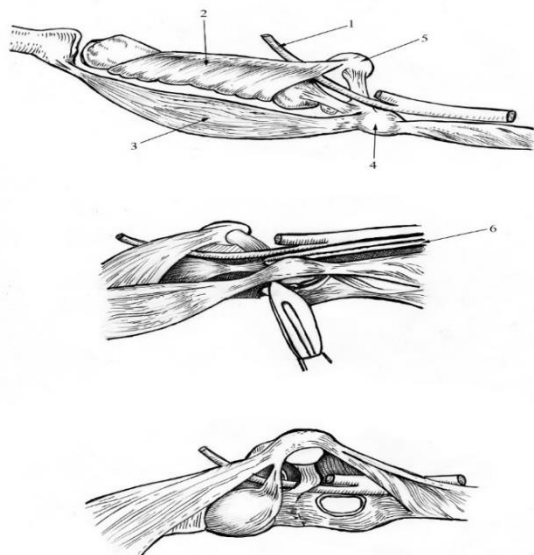


Рис. 6. Анатомічні співвідношення при оголенні глибокої гілки ліктьового нерва (за Непгу):

1 – глибока гілка ліктьового нерва; 2 – протиставний м'яз мізинця; 3 – відвідний м'яз мізинця; 4 – горохоподібна кістка; 5 – гачок гачкуватої кістки; 6 – зімкнений пінцет, що захищає глибоку гілку ліктьового від пошкодження.

Також, для доступу до глибокої гілки ліктьового нерва використовують й інші волярно-ліктьові доступи, які обґрунтовані поверхневим розташуванням цього нерва. З метою розкриття каналу Гійона та візуалізації ліктьових нерва і артерії виконують S-подібний або дугоподібний розріз, що починається над горохоподібною кісткою і продовжується дистально до основи IV міжпальцевого проміжку. Цей доступ використовують для декомпресії ліктьового нерва при компресійних синдромах або для видалення гангліїв та інших утворень, що знаходяться у зап'ястковому каналі.

Розширений долонний доступ є продовженням описаного вище доступу в дистальному напрямку, вздовж IV міжп'ясткового проміжку. Даний доступ застосовують у випадках, коли патологія (наприклад, пухлина) розташована дистальніше від гачка гачкуватої кістки, або коли потрібно ревізувати увесь шлях глибокої гілки по долоні, де вона іннервує міжкісткові м'язи та м'язи гіпотенара.

Висновки

Топографія глибокої гілки ліктьового нерва тісно пов'язана з віком. Рівень відходження глибокої гілки ліктьового нерва з віком зміщується проксимально: у плодів – у ділянці гачкуватої кістки або на рівні гачка цієї кістки, досягаючи у осіб юнацького віку горохоподібної кістки.

У результаті макромікроскопічного препарування встановлено, що глибока гілка ліктьового нерва прямує дистально-латерально між м'язами гіпотенара (відвідним м'язом мізинця і коротким м'язом-згиначем мізинця), де її прикривають пучки протиставного м'яза мізинця і щільно прилягає до поверхні гачка гачкуватої кістки. Дистальніше вона розташовується між сухожилками м'язів-згиначів пальців і міжкістковими м'язами, а закінчується в ділянці I–II міжп'ясткових проміжків, де розпадається на кінцеві гілки, що прямують до м'язів цих проміжків.

Даним дослідженням доповнені та уточнені дані щодо топографо-анатомічних взаємовідношень між глибокою гілкою ліктьового нерва, глибокою долонною гілкою ліктьової артерії та глибокою долонною артеріальною дугою, що дає можливість лікарям-хірургам з більшою точністю орієнтуватися в синтопії анатомічних структур, зокрема на ліктьовій та променевій половині кисті, створює важливі орієнтири при операціях у цій ділянці.

Вибір хірургічного доступу до глибокої гілки ліктьового нерва завжди базується на принципі максимальної візуалізації при мінімальній травматизації здорових тканин. Зокрема, прямий доступ через долонну поверхню обмежений і травматичний. Залежно від клінічної ситуації, наприклад, для декомпресії ліктьового нерва при

компресійних синдромах або для видалення гангліїв та інших утворень, що знаходяться у зап'ястковому каналі виконують S-подібний або дугоподібний розріз, що починається над горохоподібною кісткою і продовжується дистально до основи IV міжпальцевого проміжку. Розширений долонний доступ є продовженням описаного вище доступу в дистальному напрямку вздовж IV міжп'ясткового проміжку, коли потрібно ревізувати увесь шлях глибокої гілки ліктьового нерва по долоні. Заслуговує на увагу, на нашу думку, техніка операції за Генрі, а саме присередній доступ McConnell до серединного долонного простору з продовженням розрізу на 4 поперечні пальці на ділянку передпліччя, з тимчасовою екзартикуляцією горохоподібної кістки та розсіченням протиставного м'яза мізинця. Такий доступ враховує топографо-анатомічні взаємовідношення анатомічних структур на цій ділянці, забезпечує раціональний шлях до глибокої гілки ліктьового нерва, дозволяє зберегти судинно-нервові структури, а на перспективу – уникнути рубців на функціонально активній поверхні долоні. Таким чином, деталізація особливостей синтопії глибокої гілки ліктьового нерва і глибокої долонної артеріальної дуги у пренатальному періоді

онтогенезу людини закладають основу для їх відносно стабільних взаємовідношень у юнацькому віці, що має ключове значення для розробки безпечних і ефективних хірургічних доступів у ділянці кисті.

Перспективи подальших розробок

Виявлені особливості доступу до глибокої гілки ліктьового нерва дозволять покращити топографічну карту досліджуваної структури, зменшити ризики пошкоджень під час операцій, покращать планування нервових трансплантацій та проведення реабілітаційних маніпуляцій.

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. Mcgrouter DA. Black holes in hand anatomy: exploring research areas in hand surgery. *Journal of Hand Surgery*. 2025;50(6):710-20. doi: 10.1177/17531934251321748.
2. Biriuk IH, Khmara TV, Pankiv TV, Kuvkova IL, Sykrytska TB, Stefanchuk VI. [Topographical-anatomical relationships of nerves and arteries in the muscles of the thumb extension]. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2024;14(54):133-138. Ukrainian. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.18.
3. Kastamoni Y, Anil A, Peker T, Anil F. Evaluation of vascular and neural anatomy of the hand in adult cadavers. *Journal of the Anatomical Society of India*. 2020;69(3):171-177. doi: 10.4103/JASIJASI_216_19.
4. Flores JB, Martí RM, García PL, Collado PM, Espinel AF, Pérez ML. Vascularización arterial de los dedos de la mano: Anatomía y aplicaciones clínicas en cirugía reconstructiva. *Revista Iberoamericana de Cirugía de la Mano*. 2022;50(2):e077-e083. doi: 10.1055/s-0042-1756205.
5. Roberts PG, Riley N. Infections of the hand and wrist: anatomical problems with surgical solutions. *Orthopaedics and Trauma*. 2023;37(6):359-365. doi: 10.1016/j.mporth.2023.09.006.
6. Rojas-neira JA, author. Infections About the Hand. In: *Orthopaedics and Trauma: Current Concepts and Best Practices*. Cham: Springer International Publishing; 2024:1251-67 p. doi: 10.1007/978-3-031-30518-4_102.
7. Zbar A, author. The Carpus and Hand. In: *Anatomy of the Upper and Lower Limbs: A Pocket Guide*. Cham: Springer Nature Switzerland; 2025: 151-84 p. doi: 10.1007/978-3-031-97513-4.
8. Slobodian O, Guzak V. Typical and variant anatomy of the palmar arteries during perinatal period of ontogenesis. *The Moldovan Medical Journal*. 2020;63(2):44-48. doi: 10.5281/zenodo.3866021.
9. Orland MD, Lin Y, Castillo Tafur JC, Deshpande A, Paladino L, Poulos CJ, Gonzalez MH. Hand size affects branching of the deep ulnar nerve and deep palmar arch. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2022;44(12):1501-1505. doi: 10.1007/s00276-022-03043-1.
10. Khanal L, Yadav SK. Anatomical variations detected in the arterial arches of the palm: A case report. *Janaki Medical College Journal of Medical Science*. 2024;12(03):141-146. doi: 10.3126/jmcjms.v12i03.73996.
11. Costa AL, Natsis K, Romeo M, Piagkou M, Bassetto F, Tiengo C, Colonna MR. Topography of the deep branch of the ulnar nerve between genders: a cadaveric study with potential clinical implications. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*. 2023;57(1-6):178-180. doi: 10.1080/2000656X.

2022.2032103.

12. Punja R, Kini G, Hosapatna M. Unexplored parameters of ulnar nerve in the palm and its clinical implications; A cadaveric study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022;74:103259. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103259.

13. Dawani P, Mahajan A, Vasudeva N, Mishra S. Variations in the pattern of the deep palmar arch of the hand and its surgical importance. *Cureus*. 2022;14(1):e20873. doi: 10.7759/cureus.20873.

14. Kwiatkowska M, Jakutowicz T, Ciszek B, Czubak J. Can palmar creases serve as landmarks for the deeper neuro-vascular structures? *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2014;36(5):495-501. doi: 10.1007/s00276-013-1211-4

15. Chung KC, author. Operative techniques: hand and wrist surgery, E-Book: Elsevier Health Sciences; 2021. 944 p. ISBN 0323794165, 9780323794169.

16. Wolfe SW, Pederson WC, Kozin SH, Cohen MS, authors. Green's operative hand surgery. E-book: Elsevier Health Sciences; 2021. 2400 p. ISBN 0323697941, 9780323697941.

17. Pilla NI, Diaz-Garcia RJ. Operative Tech-

niques in Orthopedics: Ulnar Nerve Transfers. *Operative Techniques in Orthopaedics*. 2025;35(1):101172. doi: 10.1016/j.oto.2025.101172.

18. Biriuk IH, Khmara TV, Pankiv TV, Martseniak IV, Sykrytska TB, Kukovska IL. [Osoblyvosti preparuvannia sudyn i nerviv dolonnoi dilianky kysti]. *Klinichna anatomii ta operativna khirurgiia*. 2024;23(4):98-105. Ukrainian. doi: 10.24061/1727-0847.23.4.2024.74.

19. Henry A, author. *Extensile Exposure*. 2nd ed. Edinburgh & London. 1957. Global Help Publications. Originally published by E & S Livingstone (1970). Copyright © 2011 Global Help Organization. p.116-124. ISBN-10:#0443002266; ISBN 978-1-60189-124-2.

20. Bartoníček J, Naňka O. History of surgical approaches in orthopaedics. *International Orthopaedics*. 2025;49:1537–1541. doi: 10.1007/s00264-025-06541-0.

21. Moses MJ, Cheng Ch, Styron JF. Eponyms of Upper Extremity Surgical Approaches: A Historical Perspective. *The Journal of Hand Surgery*. 2023;48(11):1150-1156. doi: 10.1016/j.jhsa.2023.07.018.

Бірюк І.Г., Хмара Т.В., Куковська І.Л., Заморський І.І., Марценяк І.В., Савка В.Г. Топографо-анатомічне обґрунтування доступів до глибокої гілки ліктьового нерва з урахуванням його взаємовідношень із глибокою долонною артеріальною дугою.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Вивчення та обґрунтування особливостей доступу до глибокої гілки ліктьового нерва має важливе клінічне значення, оскільки досліджувана ділянка є складною з анатомічної точки зору, що зумовлює високий ризик пошкодження як нервових так і судинних структур під час оперативних втручань. **Метою** дослідження стало доповнення та уточнення даних літератури щодо топографії та вікових особливостей глибокої гілки ліктьового нерва та глибокої долонної артеріальної дуги. **Методи.** Особливості вікової топографії глибокої гілки ліктьового нерва з'ясовані на 40 препаратах правої і лівої кистей людей різного віку (12 плодів 4-10 місяців і 8 людей першого періоду зрілого віку) і статі за допомогою макромікроскопічного препарування, ін'єкції судин, послідовного замальовування етапів препарування, морфометрії. **Результати.** Даним дослідженням доповнені та уточнені дані щодо топографо-анатомічних взаємовідношень між глибокою гілкою ліктьового нерва, глибокою долонною гілкою ліктьової артерії та глибокою долонною артеріальною дугою. Визначено, що топографія глибокої гілки ліктьового нерва тісно пов'язана з віком. Рівень відходження глибокої гілки ліктьового нерва з віком зміщується проксимально: у плодів – у ділянці гачкуватої кістки або на рівні гачка цієї кістки, досягаючи у осіб юнацького віку горохоподібної кістки. **Висновки.** Результати досліджень надають можливість з більшою точністю орієнтуватися в синтопії анатомічних структур, зокрема на ліктьовій та променевої половині кисті. Особливості взаємовідношень досліджуваних структур створюють важливі орієнтири при оперативних втручаннях та визначають доцільність застосування доступу за Генрі, що мінімізує травматизацію судинно-нервового комплексу цієї ділянки.

Ключові слова: кисть, глибока гілка ліктьового нерва, хірургічний доступ, варіантна анатомія, людина.

О.Д. Бурюк
Р.Р. Дмитренко

Буковинський державний
медичний університет
Чернівці, Україна

Надійшла: 10.09.2025

Прийнята: 12.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.29-36>

УДК: 611.311.4.013.018.-053.12/.31

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДНА РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ

Buryuk O.D.  , Dmytrenko R.R.  Morphometric characteristics of the floor of the oral cavity in human fetuses.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Morphometric analysis of the structures of the floor of the oral cavity in the age dynamics of the fetal period of human ontogenesis will allow to draw clear boundaries between the individual norm and pathology during diagnostic studies, which will contribute to the development of new and improvement of existing methods of prenatal diagnosis, prevention and correction of congenital and acquired diseases of the human dento-maxillofacial region. **The objective** is to determine the morphometric peculiarities of age-related and individual anatomical variability of the floor of the oral cavity. **Methods.** 123 computer tomograms of human fetuses were studied using the methods of three-dimensional reconstruction, morphometry and statistical analysis. **Results.** Measurement of absolute cephalometric parameters of the mandible, which characterize the age dynamics of the dimensions of the floor of the oral cavity, showed that, in particular, the interangular distance of the mandible, which characterizes the transverse size of the floor of the oral cavity and determines the shape of the lower part of the facial part of the head, increases logarithmically in human fetuses. In the dimensions of the body and ramus of the mandible of human fetuses, linear dynamics of morphometric changes are observed. The magnitude of the angles between the craniometric points in human fetuses changes linearly. The angle of the ramus and the angle of the mandible are characterized by a significant range of morphometric variability, which is explained by the individual constitutional features of the fetuses. **Conclusions.** 1. The interangular distance of the mandible, which characterizes the transverse size of the floor of the oral cavity, grows unevenly in the fetal period of human ontogenesis – at the 17th and 26-27th weeks, the growth rate slows down somewhat, and then continues to grow again from the 18th and 28th weeks of prenatal ontogenesis. 2. The length of the body and ramus of the mandible, which characterize the longitudinal size of the floor of the oral cavity, are marked by a straight trend line. 3. Multivariate analysis of the relationship between fetal age, cranial index and the size of the angle of the mandible explains the patterns of morphometric variability of the latter, which determines the shape of the floor of the oral cavity. The highest values of the angle of the mandible ($84.5 \pm 5.5^\circ$) are characteristic of brachiocephalic fetuses, and for meso- and dolichocephalic fetuses up to the 30th week of prenatal ontogenesis, lower values of the angle of the mandible are characteristic – $78.5 \pm 3.5^\circ$, but they also decrease intensively by the end of the fetal period. 4. The facial angle in human fetuses is an important diagnostic craniometric parameter, as it has high-strength correlations ($r=0.7-0.8$) with the width, length and height of the body of the mandible, the height and length of its ramus and angle. The facial angle increases in dolichocephalic fetuses, but decreases in brachiocephalic fetuses and from the 22nd week – in euryenous fetuses, while in mesocephalic and mezenous fetuses it practically does not change.

Key words: floor of the oral cavity, prenatal development, mandible, morphometry, individual anatomical variability, fetus, human.

Buryuk OD, Dmytrenko RR. [Morphometric characteristics of the floor of the oral cavity in human fetuses]. *Morphologia*. 2025;19(3):29-36. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.29-36>

 Buriuk O.D. 0009-0008-1788-155X

 Dmytrenko R.R. 0000-0002-1657-0927

 elenaaburiuc@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Уроджені вади структур ротової порожнини відзначаються ранніми термінами їх виникнення у пренатальному періоді онтогенезу людини [1, 2]. Вже на початку 5-му тижня внутрішньоутроб-

ного розвитку (ВУР) починається процес зрощення похідних зябрових дуг зародка – парних нижньощелепних відростків, присередніх та бічних відростків верхньощелепних відростків першої зябрової дуги, непарного лобового відростка, які є джерелами структур лицевого відділу голови

[3]. На початку 6-го тижня ВУР утворюється зачаток нижньої щелепи (НЩ) та формується первинна ротова порожнина – стомодеум. Саме у цей період онтогенезу виникають уроджені вади та започатковуються варіанти будови лицевих структур. Одне із завдань першого діагностичного ультразвукового дослідження внутрішньоутробного стану плода є виявлення уродженої патології голови [4]. Уроджені та набуті захворювання структур ротової порожнини – губ, щок, ясен, язика, піднебіння та зубів – вимагають невідкладної високопрофесійної допомоги терапевтично та хірургічного профілів, так як їх патологія призводять до морфо-функціональних розладів всього переднього відділу кишкової трубки [5]. Для глибокого розуміння етіопатогенезу стоматологічної патології необхідно володіти сучасною інформацією про морфогенез організму у нормі, зокрема, про індивідуальні межі анатомічної мінливості структур ротової порожнини в ранньому періоді онтогенезу людини [6]. Сучасні наукові джерела містять великий інформаційний масив даних щодо нормальної будови структур ротової порожнини у плодів людини, але існують прогалини та суперечливі дані особливостей варіантної, статевої, вікової анатомії органів та структур ротової порожнини. Морфометричний аналіз структур дна ротової порожнини у віковій динаміці плодового періоду онтогенезу людини дозволить провести чіткі межі між індивідуальною нормою і патологією під час діагностичних досліджень, що сприятиме розробці нових та удосконаленню існуючих методів пренатальної діагностики, профілактики та корекції природжених та набутих захворювань зубо-щелепної ділянки людини [7].

Мета – з'ясувати морфометричні особливості вікової та індивідуальної анатомічної мінливості дна ротової порожнини.

Матеріал і методи

Дослідження проведені на 123 комп'ютерних томограмах (КТ) плодів людини без патології структур голови з колекції кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету. Побудова тривимірних реконструкцій структур голови та їх морфометрія здійснювалась за допомогою програмного забезпечення для роботи з DICOM-файлами (RadiAnt DICOM Viewer).

Морфологічні дослідження проводились відповідно основним положенням Конвенції Європейського Союзу про права людини та біомедицину (1997), а також Гельсінської декларації про етичні принципи медичних досліджень із залученням людей (1964-2008), Директив ЄС №609 (1986), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 [8-11].

Періоди пренатального та постнатального розвитку систематизовані згідно Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, жи-

вонародженості та мертвонародженості, затвердженої Наказом МОЗ України № 179 від 29 березня 2006 р. Вік об'єктів визначали в тижнях, акушерських місяцях та триместрах на підставі вимірювання тім'яно-куприкової довжини (ТКД).

Застосовано комплекс методів морфологічного дослідження, який включав антропометрію, морфометрію тривимірних реконструкцій КТ, статистичний аналіз [12-13]. Під час морфометрії використовували класичні краніометричні точки [14]. Вимірювали як абсолютні, так і відносні цефалометричні параметри (співвідношення діаметрів, кутів НЩ з черепним та лицевим індексами, які визначають конституційні параметри індивідууму. Обчислювали також довжинно-широтний індекс НЩ як співвідношення проекційної довжини НЩ до її міжкутової ширини, а також широтно-висотний індекс НЩ як співвідношення найменшої висоти гілки НЩ до довжини її гілки.

Статистичний аналіз отриманих результатів морфометрії здійснювали з використанням обчислювальної техніки з програмним забезпеченням «StatPlus 2005 Professional 3.5.3» (Analyst Soft). Використовували загальноприйняті методи дескриптивної статистики та кореляційного аналізу.

Результати та їх обговорення

Вимірювання абсолютних цефалометричних параметрів НЩ, які характеризують вікову динаміку розмірів дна ротової порожнини показало, що, зокрема, міжкутова відстань НЩ, яка характеризує поперечний розмір дна ротової порожнини та визначає форму нижньої частини лицевого відділу голови, зростає логарифмічно у плодів людини (рис. 1). Між тим, спостерігаються періоди уповільненого зростання на 17-му та 26-27-му тижнях ВУР, що можна пояснити якісними змінами у структурі її кісткової тканини.

У розмірах тіла та гілки НЩ плодів людини спостерігається лінійна динаміка морфометричних змін.

Величина кутів між краніометричними точками у плодів людини змінюється лінійно. Зокрема, кут НЩ з 4-го по 10-й місяці ВУР зменшується (рис. 2), але спостерігається великий діапазон його морфометричної мінливості з викидами.

Кут гілки НЩ у плодовому періоді онтогенезу майже незмінний (рис. 3), лише незначне зростає у межах статистичної похибки. Як і для кута НЩ, для нього характерний значний діапазон морфометричної мінливості.

Для антропометричної характеристики НЩ та форми дна ротової порожнини важливими є довжинно-широтний та широтно-висотний індекс НЩ (рис. 4). Перший з них у плодовому періоді онтогенезу майже незмінний, що можна пояснити синхронним збільшення НЩ у передньо-задньому напрямі та швидкими темпами її осифікації. Але широтно-висотний індекс НЩ зростає у плодовому періоді ВУР, що можна пояснити ін-

тенсивним розвитком гілки НЩ та її скостенінням.

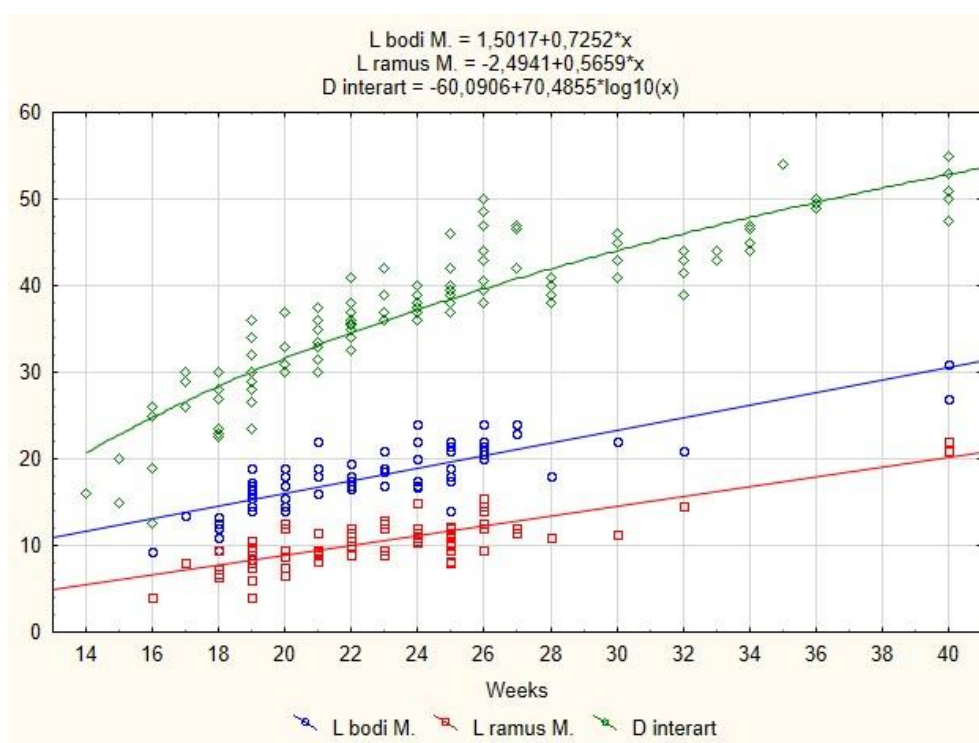


Рис. 1. Динаміка змін морфометричних параметрів НЩ у плодів людини.

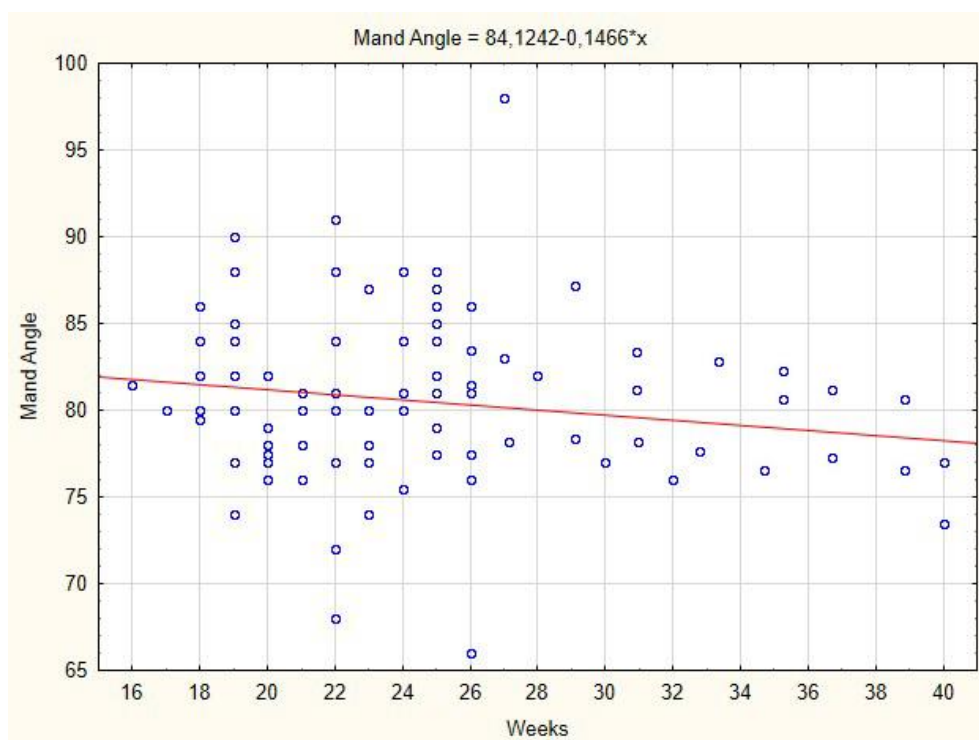


Рис. 2. Вікові морфометричні зміни кута НЩ у плодів людини.

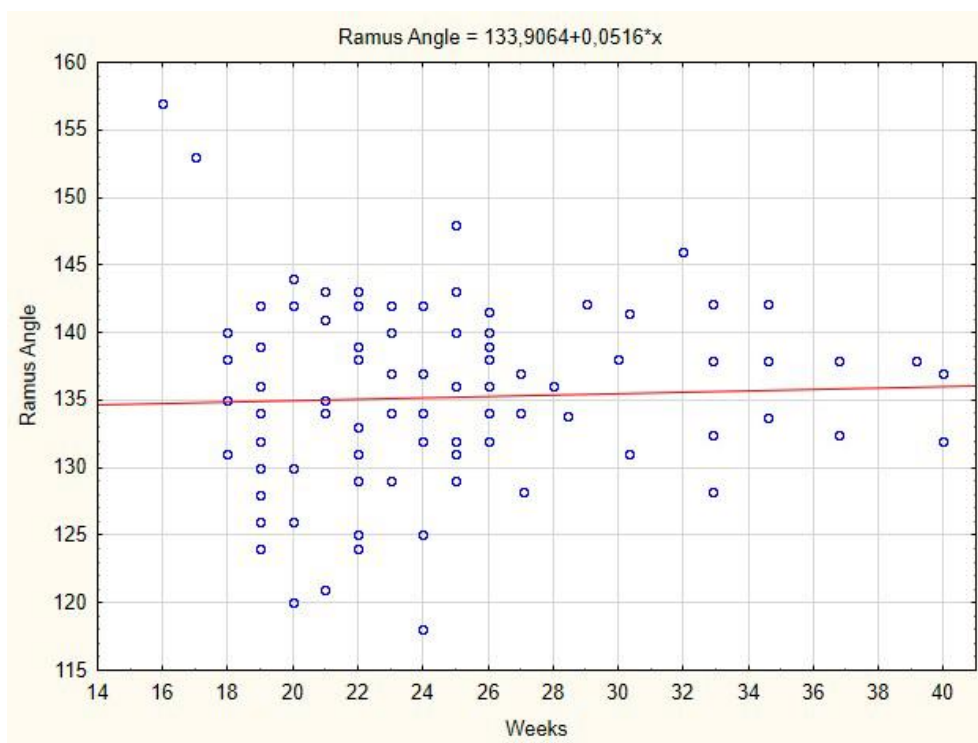


Рис. 3. Динаміка змін кута гілки НЩ у плодовому періоді розвитку людини.

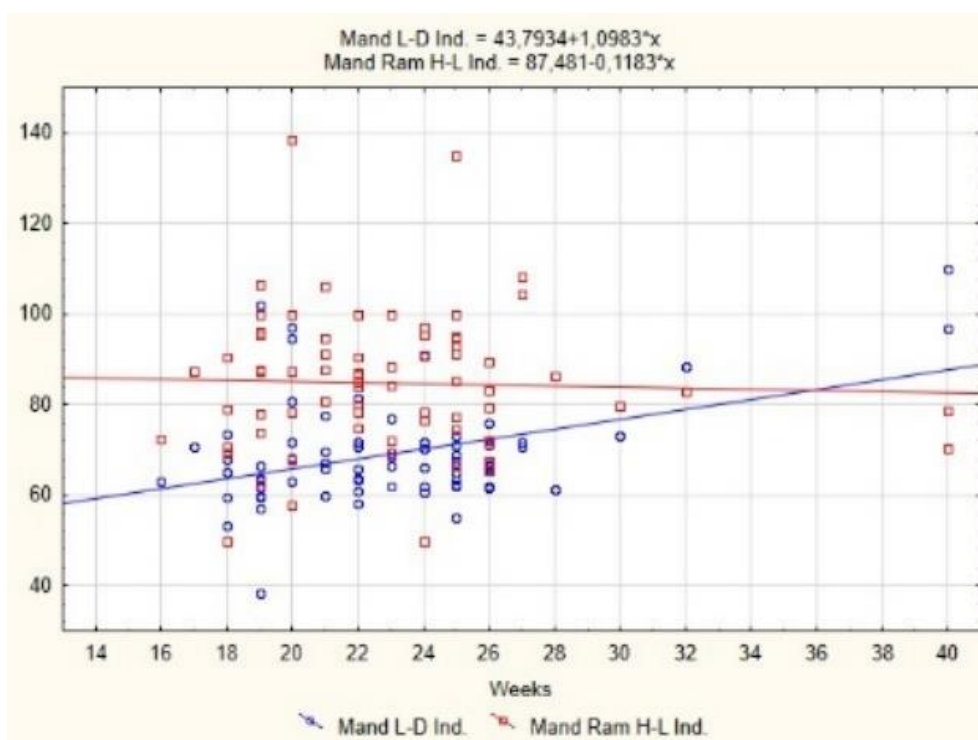


Рис. 4. Вікова динаміка індексів НЩ у плодів людини.

Слід зазначити, що лицевий кут має помірної сили кореляції (у межах $r=0,3-0,4$, $p<0,05$) з кутом НЩ, розмірами її тіла та її гілки, що робить його важливим діагностичним краніометричним параметром.

Ми припустили, що значна вікова варіабельність кутових параметрів НЩ (див. рис. 2, 3) може

бути пов'язана з індивідуальними конституційними особливостями плодів. Так, величина кута НЩ при багатофакторному кореляційному аналізі залежала від черепного індексу. Найвищі значення кута НЩ ($84,5 \pm 5,5^\circ$) притаманні плодам-брахіокефалам (рис. 5), а для мезо- і доліхокефал

лів до 30-го тижня пренатального онтогенезу при-
таманні менші значення кута НЩ – $78,5 \pm 3,5^\circ$, але
й вони до кінця ВУР інтенсивно зменшуються.

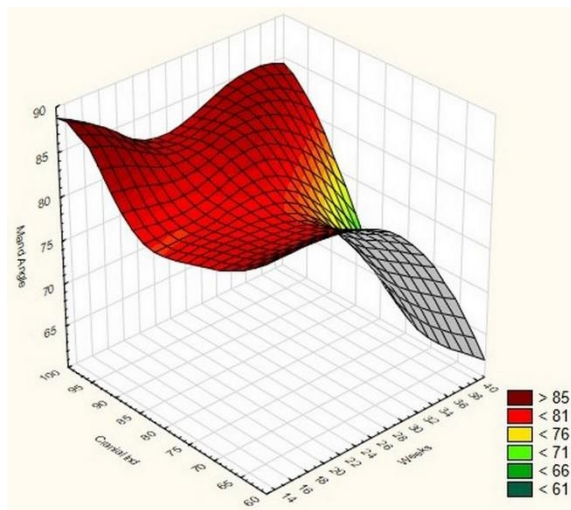


Рис. 5. Багатофакторний регресійний кореляційний
аналіз віку, величини кута НЩ та черепного індексу пло-
дів людини.

Щодо варіабельності вікової динаміки кута
гілки НЩ, то його співвідношення з віком плодів
та індивідуальними параметрами черепного інде-
ксу показує його зростання у доліхокефалів, але
зменшення у брахіокефалів, тоді як для плодів-
мезокефалів величина кута гілки НЩ залиша-
ється майже незмінною (рис. 6).

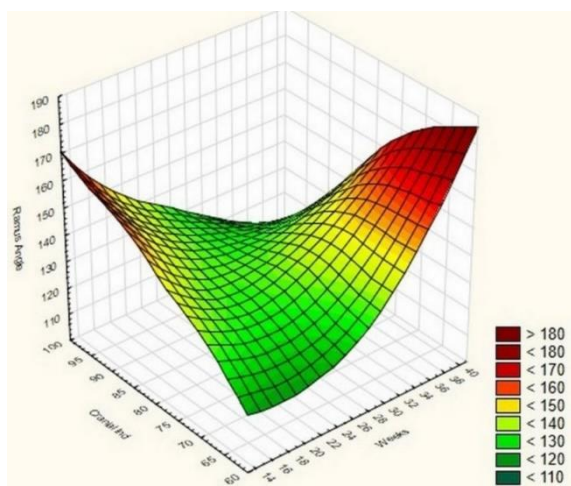


Рис. 6. Багатофакторний регресійний кореляційний
аналіз співвідношення віку, кута гілки НЩ та черепного
індексу плодів людини.

Встановлена також взаємозалежність віку,
черепного індексу з такими морфометричними
параметрами НЩ, як довжина її тіла та гілки. Так,
у брахіокефалів ці параметри НЩ зростають пря-
молінійно в динаміці плодового періоду ВУР, а у
мезо- і доліхокефалів – уповільнюється на 20-му
тижні пренатального розвитку (рис. 7, 8).

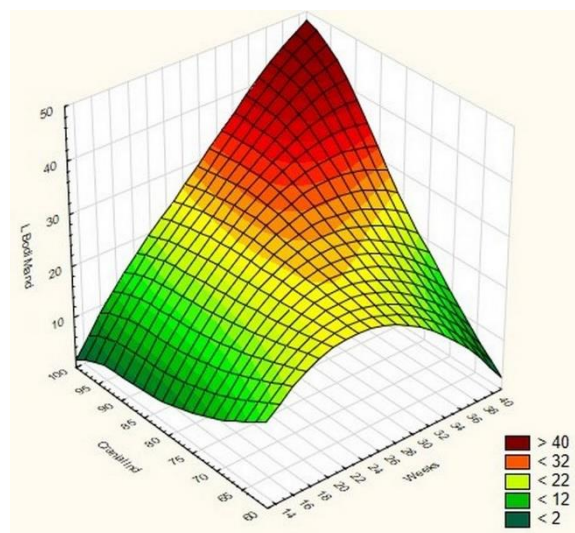


Рис. 7. Багатофакторний регресійний кореляційний
аналіз співвідношення віку, довжини тіла НЩ та череп-
ного індексу плодів людини.

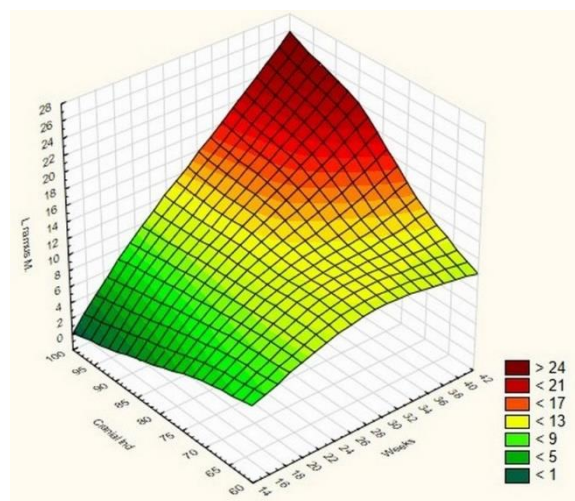


Рис. 8. Багатофакторний регресійний кореляційний
аналіз співвідношення віку, довжини гілки НЩ та череп-
ного індексу плодів людини.

Наприкінці плодового періоду онтогенезу
довжини тіла та гілки НЩ зростають майже
прямо пропорційно із збільшенням коефіцієнту
краніотипу. Можна дійти висновку, що раннім ді-
агностичним критерієм мікрогнатії може бути ви-
хід величини коефіцієнта черепного індексу за
межі доліхокефалії.

Подібною залежністю від черепного індексу
характеризується величина кута гілки НЩ: від-
значається його зростання у плодів-еурієнів, але
зменшення у лептенів (рис. 9), тоді як у мезенів
залишається практично незмінною.

Аналіз кореляції віку, лицевого індексу та
довжин тіла і гілки НЩ плодів продемонстрував
їх зростання, але довжина тіла НЩ інтенсивніше
зростає у лептенів (рис. 10), а довжина гілки НЩ
– в еурієнів (рис. 11). Отже, у плодів-лептенів
швидкість росту довжини тіла НЩ переважає над
її гілкою, а в еурієнів – навпаки.

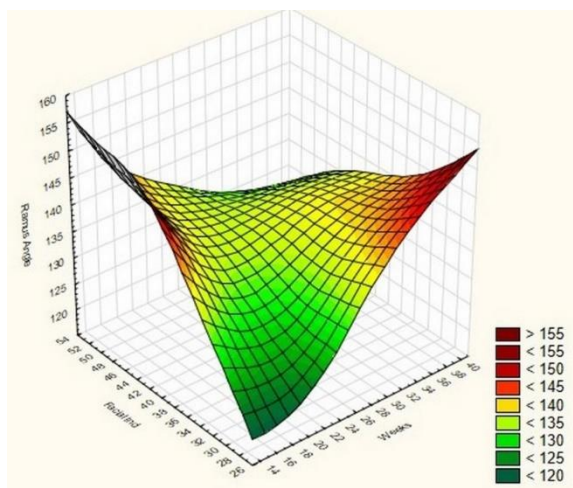


Рис. 9. Багатофакторний регресійний кореляційний аналіз співвідношення віку, величини кута гілки НЩ та лицевого індексу плодів людини.

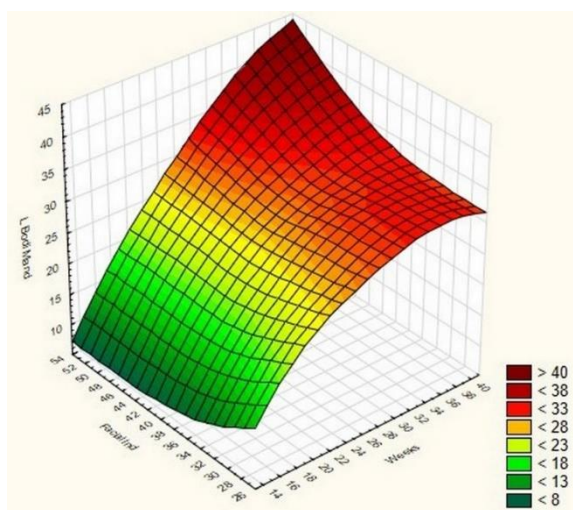


Рис. 10. Багатофакторний регресійний кореляційний аналіз співвідношення віку плодів, довжини тіла НЩ та лицевого індексу.

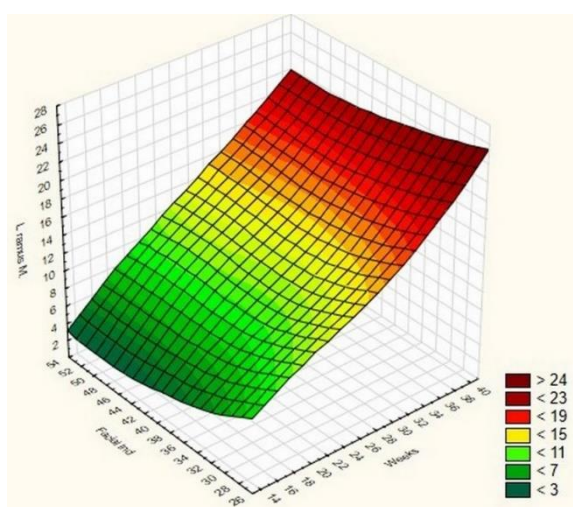


Рис. 11. Багатофакторний регресійний кореляційний аналіз співвідношення віку плодів, довжини гілки НЩ та лицевого індексу.

Висновки

1. Міжкутова відстань нижньої щелепи, яка характеризує поперечний розмір дна ротової порожнини, зростає в плодового періоду онтогенезу людини нерівномірно – на 17-му і 26-27-му тижнях темпи росту дещо сповільнюються, і потім знову продовжують зростати з 18-го та 28-го тижнів пренатального онтогенезу.

2. Довжина тіла та гілки нижньої щелепи, які характеризують поздовжній розмір дна ротової порожнини, відзначаються прямою лінією тренду.

3. Багатофакторний аналіз співвідношення віку плодів, черепного індексу та величини кута нижньої щелепи пояснює закономірності морфометричної варіабельності останнього, яка визначає форму дна ротової порожнини. Найвищі значення кута нижньої щелепи ($84,5 \pm 5,5^\circ$) притаманні плодам-брахіокефалам, а для мезо- і доліхокефалів до 30-го тижня пренатального онтогенезу притаманні менші значення кута нижньої щелепи – $78,5 \pm 3,5^\circ$, але й вони до кінця плодового періоду інтенсивно зменшуються.

4. Лицевий кут у плодів людини є вагомим діагностичним краніометричним параметром, так як має кореляції високої сили ($r=0,7-0,8$) з шириною, довжиною і висотою тіла нижньої щелепи, висотою та довжиною її гілки і кута. Лицевий кут зростає у плодів-доліхокефалів, але зменшується у брахіокефалів і з 22-го тижня – у еурієнів, при цьому у мезокефалів і мезенів він практично не змінюється.

Перспективи подальших розробок

Вважаємо за доцільне дослідити закономірності статеві-вікової та конституційної анатомічної мінливості морфометричних параметрів дна ротової порожнини у ранньому дитячому віці.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статеві-вікової та порівняльної морфології людини» (номер державної реєстрації 0121U110121).

Літературні джерела

References

1. Begnoni G, Serrao G, Musto F, Pellegrini G, Triulzi FM, Dellavia C. Craniofacial structures' development in prenatal period: An MRI study. Orthodontics & craniofacial research. 2018;21(2):96-103. doi: 10.1111/ocr.12222.
2. Katsube M, Yamada S, Utsunomiya N, Yamaguchi Y, Takakuwa T, Yamamoto A, Morimoto N.

A 3D analysis of growth trajectory and integration during early human prenatal facial growth. *Scientific Reports*. 2021;11(1):6867. doi: 10.1038/s41598-021-85543-5.

3. Tsyhykalo OV, Kuzniak NB, Palis SYu, Dmytrenko RR, Makarchuk IS. Peculiarities of the sources of origin and morphogenesis of the human mandible. *Wiadomosci Lekarskie*. 2022;75(4):824-830. doi: 10.36740/WLek202204114.

4. Slobodian OM, Kostyuk VO, Dundiuk-Berezyna SI. Morphometric characteristics of skull and face parameters in fetuses and newborns. *Reports of Morphology*. 2021;27(2):63-69. doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-09.

5. Dmytrenko RR. [Cranimetric characteristics of human fetuses]. *Clinical and experimental pathology*. 2024;23(1):19-26. Ukrainian. doi: 10.24061/1727-4338.XXIII.1.87.2024.03.

6. Tsyhykalo OV, Kuzniak NB, Palis SYu, Dmytrenko RR, Makarchuk IS. Peculiarities of the sources of origin and morphogenesis of the human mandible. *Wiadomosci Lekarskie*. 2022;75(4):824-830. doi: 10.36740/WLek202204114.

7. Al Kaissi A, Ryabykh S, Nassib N, Bouchoucha S, Benjemaa L, Rejeb I. Craniofacial Malformations as Fundamental Diagnostic Tools in Syndromic Entities. *Diagnostics*. 2022;12(10):2375. doi: 10.3390/diagnostics12102375.

8. Dent NJ. Good Clinical Practice and ICH – A Global Investment – The European Union Contribution. *The Quality Assurance Journal*. 1996;1(1):23-28. doi: 10.1002/(SICI)1099-1786(199609)1:1<23::AID-QAJ3>3.0.CO;2-D.

9. Lenoir N. Universal declaration on the human genome and human rights: the first legal and ethical framework at the global level. *Colum. Hum. Rts. L. Rev*. 1998;30:537.

10. Louhimies S. Directive 86/609/EEC on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2002;30(2):217-219.

11. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23, 2009 No. 690 “On approval of the Procedure for conducting clinical trials of medicinal products and examination of clinical trial materials and the Model Regulation on ethics committees.” [Electronic resource]. Ukrainian. – http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090923_690.html.

12. Rengasamy Venugopalan S, Allareddy V, authors; Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite P, editors. *Craniofacial Growth and Development. Peterson’s Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. Cham: Springer; 2022. doi: 10.1007/978-3-030-91920-7_58.

13. Dmytrenko RR, Koval OA, Andrushchak LA, Makarchuk IS, Tsyhykalo OV. Peculiarities of the identification of different types of tissues during 3D-reconstruction of human microscopic structures. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2023;13(4):125-134. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.18.

14. Vovk YuM. [Clinical and morphological significance of somatotyping of the human body according to V.M. Shevkunenko]. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2017;28:190-192. Ukrainian.

Бурюк О.Д., Дмитренко Р.Р. Морфометрична характеристика дна ротової порожнини у плодів людини.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Морфометричний аналіз структур дна ротової порожнини у віковій динаміці плодового періоду онтогенезу людини дозволить провести чіткі межі між індивідуальною нормою і патологією під час діагностичних досліджень, що сприятиме розробці нових та удосконаленню існуючих методів пренатальної діагностики, профілактики та корекції природжених та набутих захворювань зубо-щелепної ділянки людини. **Мета** – з’ясувати морфометричні особливості вікової та індивідуальної анатомічної мінливості дна ротової порожнини. **Методи.** Досліджено 123 комп’ютерних томограмах плодів людини методами тривимірного реконструювання, морфометрії та статистичного аналізу. **Результати.** Вимірювання абсолютних цефалометричних параметрів нижньої щелепи, які характеризують вікову динаміку розмірів дна ротової порожнини показало, що, зокрема, міжкутова відстань нижньої щелепи, яка характеризує поперечний розмір дна ротової порожнини та визначає форму нижньої частини лицевого відділу голови, зростає логарифмічно у плодів людини. У розмірах тіла та гілки нижньої щелепи плодів людини спостерігається лінійна динаміка морфометричних змін. Величина кутів між краніометричними точками у плодів людини змінюється лінійно. Для кута гілки та кута нижньої щелепи характерний значний діапазон морфометричної мінливості, який пояснюється індивідуальними конституційними особливостями плодів. **Висновки.** 1. Міжкутова відстань нижньої щелепи, яка характеризує поперечний розмір дна ротової порожнини, зростає в плодового періоду онтогенезу людини нерівномірно – на 17-му і 26-27-му тижнях темпи росту дещо сповільнюються, і потім знову продовжують зростати з 18-го та 28-го тижнів пренатального онтогенезу. 2. Довжина тіла та гілки нижньої щелепи, які характеризують поздовжній розмір дна ротової порожнини, відзначаються прямою лінією тренду. 3. Багатофакторний аналіз співвідношення віку плодів, черепного індексу та величини кута нижньої щелепи пояснює закономірності морфометричної варіабельності останнього, яка визначає форму дна ротової порожнини. Найвищі значення кута нижньої щелепи ($84,5 \pm 5,5^\circ$) притаманні плодам-брахіокефалам, а для мезо- і доліхокефалів до 30-го тижня пренатального онтогенезу притаманні менші значення кута нижньої щелепи – $78,5 \pm 3,5^\circ$, але й вони до

кінця плодового періоду інтенсивно зменшується. 4. Лицевий кут у плодів людини є вагомим діагностичним краніометричним параметром, так як має кореляції високої сили ($r=0,7-0,8$) з шириною, довжиною і висотою тіла нижньої щелепи, висотою та довжиною її гілки і кута. Лицевий кут зростає у плодів-доліхокефалів, але зменшується у брахіокефалів і з 22-го тижня – у еурієнів, при цьому у мезокефалів і мезенів він практично не змінюється.

Ключові слова: дно ротової порожнини, пренатальний розвиток, нижня щелепа, морфометрія, індивідуальна анатомічна мінливість, плід.

М.І. Ващенко¹
Л.Р. Матешук-Вацеба²
Я.В. Степанюк¹
О.В. Коржик¹
О.О. Покотило¹
Л.О. Святоцька²
М.В. Подоліук²

¹ Волинський національний університет імені Лесі Українки

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

Надійшла: 20.09.2025

Прийнята: 15.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.37-45>

УДК: 611.814.1

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЯДЕР ГІПОТАЛАМУСА ПІД ВПЛИ- ВОМ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ ТА ЙОГО ВІДМІНИ (експериментальне дослідження)

Vashcheniuk M.I. , , Mateshuk-Vatseba L.R. , Stepanyuk Y.V. , Korzhyk O.V. , Pokotylo O.O. , Sviatotska L.O. , Podoliuk M.V.  Morphology of hypothalamic nuclei under the influence of monosodium glutamate and following its withdrawal: an experimental study.

Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. The relevance of studying the effects of monosodium glutamate on hypothalamic neurons is due to its widespread use in the modern food industry and its potential impact on the regulation center of appetite and energy balance. Since glutamate is the main excitatory neurotransmitter in the brain, its excessive consumption may contribute to disturbances in neuroendocrine regulation, particularly in the hypothalamus, which is crucial for the development of obesity and related metabolic and hormonal disorders. **Objective.** To study the features of the structural organization of the hypothalamic nuclei under the influence of monosodium glutamate and its withdrawal in the experiment. **Methods.** Histological, morphometric, electron-microscopic, and statistical methods were used. **Results.** Changes in morphometric parameters of pyramidal and oval neurons were observed: increased cross-sectional and longitudinal diameters of perikarya and nuclei, as well as their volume. At the ultrastructural level, increased eosinophilia of the neuroplasma, vacuolization of the endoplasmic reticulum, reduction of mitochondrial cristae, increased number of lysosomes, and appearance of eosinophilic lipofuscin granules were noted. **Conclusion.** The results indicate that long-term administration of monosodium glutamate causes pronounced morphological changes in the hypothalamic nuclei, which persist even after its withdrawal.

Key words: nervous system, neuron, rat, monosodium glutamate.

Vashcheniuk MI, Mateshuk-Vatseba LR, Stepanyuk YV, Korzhyk OV, Pokotylo OO, Sviatotska LO, Podoliuk MV. [Morphology of hypothalamic nuclei under the influence of monosodium glutamate and following its withdrawal: an experimental study]. Morphologia. 2025;19(3):37-45. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.37-45>

 Vashcheniuk M.I. 0000-0002-6220-2586;  Mateshuk-Vatseba L.R. 0000-0002-3466-5276;

 Stepanyuk Y.V. 0000-0002-8792-3670;  Korzhyk O.V. 0000-0002-2526-8877;

 Pokotylo O.O. 0000-0003-0439-1048;  Sviatotska L.O. 0009-0006-7499-7001;

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

 vashcheniuk.mariia@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Проблема ожиріння та пов'язаних із ним нейроендокринних порушень є однією з найактуальніших у сучасній медицині. За даними ВООЗ за

2022 рік, понад 2,5 млрд людей у світі мають надлишкову вагу, з яких 890 млн страждають на ожиріння. Серед дорослого населення віком від 18 років 43% мають надлишкову масу тіла, тоді як у

1990 році цей показник становив лише 25% [1]. Зростаюча поширеність ожиріння спостерігається як у розвинених країнах, так і в тих, що розвиваються. Важливу роль відіграють низька фізична активність, стресові фактори та особливості харчування [2].

Одним із найпоширеніших компонентів сучасної їжі є глутамат натрію — підсилювач смаку, що широко застосовується у харчовій промисловості. У Японії він визнаний п'ятим смаком — «умамі» — поряд із солодким, солоним, кислим та гірким [3]. Хоча Управління з продовольства та медикаментів США (FDA) вважає його безпечним у допустимих дозах, наукова дискусія щодо його потенційного впливу на здоров'я залишається відкритою. Деякі дослідження свідчать про можливі позитивні ефекти, зокрема профілактику серцево-судинних захворювань шляхом зменшення споживання натрію хлориду у комбінації з глутаматом натрію [4, 5] або поліпшення секреції слини при його вживанні [6].

Разом із тим, численні дослідження підтверджують негативний вплив надмірного вживання глутамату натрію. Було доведено його роль у розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень слизової оболонки шлунка [7], погіршенні когнітивних функцій [8], негативному впливі на сечовидільну [9], лімфатичну [10], імунну [11] та репродуктивну системи [12]. Також встановлено, що тривале надмірне споживання глутамату може спричинити патофізіологічні зміни, характерні для гіпертонічної хвороби [13] та хвороби Альцгеймера [14].

Важливу роль у реалізації ефектів глутамату відіграє гіпоталамус — центральна структура, що регулює апетит, спрагу, енергетичний баланс, терморегуляцію та циркадні ритми [15, 16]. Наприклад, преоптична зона відповідає за терморегуляцію [17], паравентрикулярне ядро — за харчову поведінку [18], аркуатне ядро [19] та сірий горб — за енергетичний обмін [20]. Порушення структурної цілісності гіпоталамічних ядер може призвести до ожиріння, діабету, аменореї та інших тяжких патологій [21].

Сучасні дані підтверджують, що нейрозапалення гіпоталамуса є ключовим механізмом у розвитку ожиріння. Воно розвивається ще до підвищення маси тіла та супроводжується активацією мікроглії, збільшенням концентрації насичених жирних кислот і порушенням бар'єрних функцій гематоенцефалічного бар'єру [22–27]. Важливу роль відіграють також макрофаги, астроцити та мікроглія, які вивільняють прозапальні цитокіни та сприяють формуванню хронічного запалення [28–35]. Це призводить до дисфункції нейронів, стресу ендоплазматичної сітки та мітохондріальних ушкоджень [36–38], що, своєю чергою, змінює передачу сигналів лептину та інсуліну, сприяючи розвитку метаболічних розладів.

Мета

Попри наявність значної кількості досліджень, присвячених впливу глутамату натрію на окремі органи та системи, питання його дії на морфологію ядер гіпоталамуса залишається малодослідженим. Дані про ступінь ушкоджень, їхню зворотність, а також роль цих змін у розвитку нейроендокринних порушень є фрагментарними.

Таким чином, метою даного дослідження було комплексне морфологічне вивчення ядер гіпоталамуса білих щурів за умов тривалого перорального введення глутамату натрію та після його відміни з використанням гістологічних, морфометричних, електронно-мікроскопічних та статистичних методів. Отримані результати дозволяють краще зрозуміти механізми впливу глутамату натрію на нейроендокринну регуляцію та закладають основу для розробки методів профілактики й лікування метаболічних порушень.

Матеріали та методи

У роботі проведено комплексне морфологічне дослідження ядер гіпоталамуса білих щурів-самців репродуктивного віку за умов тривалого перорального введення глутамату натрію та після його відміни. Дослідження виконано на 42 щурах із початковою масою 218–260 г, розподілених на контрольну та експериментальні групи. При виконанні роботи використані такі методи дослідження:

1) гістологічне дослідження ядер гіпоталамуса білих щурів-самців репродуктивного віку (забарвлення гематоксиліном та еозином, крезил-фіолетом, комбінацією крезил-фіолету та люксолу, солями срібла) [39–45];

2) морфометрія структурних компонентів ядер гіпоталамуса білих щурів-самців репродуктивного віку проводили за допомогою спеціалізованої морфометричної програми Zen ZEISS. Об'єм клітин та ядер визначали за формулою: $V = (\pi ab^2)/2$, де V – об'єм клітини або ядра; a – поздовжній діаметр (найбільша вісь) клітини або ядра проведена через ядерце; b – поперечний діаметр (найменша вісь) клітини або ядра проведена через ядерце;

3) електронно-мікроскопічне дослідження ядер гіпоталамуса білих щурів-самців репродуктивного віку [46];

4) статистичне опрацювання результатів дослідження за допомогою програмного забезпечення «Microsoft Excel» (Microsoft 365), використовуючи параметричні методи оцінки для кількісних ознак з нормальним розподілом [47–48].

Протягом усього експерименту було чітко дотримано відповідності принципам біоетики, що викладені міжнародних етичних документах [49–50] та у Законі України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№1759-VI від 15.12.2009) [51]. Робота є частиною планової науково-дослідної роботи ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» кафедри нормальної анатомії та кафедри

оперативної хірургії з топографічною анатомією «Морфо-функціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні», № державної реєстрації 0120U002129.

Результати

1. Морфологічні зміни ядер гіпоталамуса після 8 тижнів введення глютамату натрію

Після восьми тижневого перорального введення глютамату натрію відзначалося зниження інтенсивності забарвлення мікроглії, перикаріонів та ядер як пірамідних, так і овальних нейронів (рис.1).

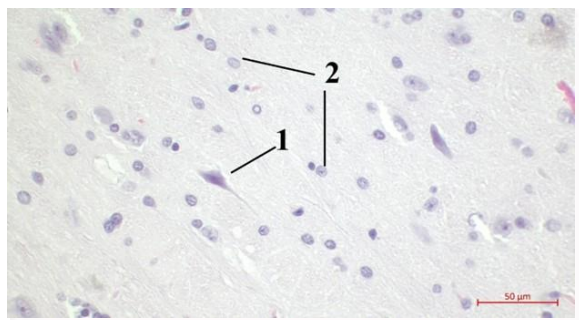


Рис. 1. Цитоархітектоніка ядра гіпоталамуса білого щура-самця через 8 тижнів введення глютамату натрію. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксином та еозином. $\times 400$. Позначення: 1 – пірамідний нейрон; 2 – овальний нейрон.

Контури клітин набували заокругленої форми, у частини клітин спостерігалось зміщення ядерець до периферії або їхня відсутність (рис.2).

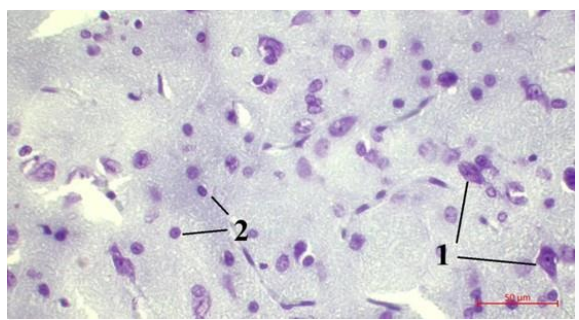


Рис. 2. Цитоархітектоніка ядра гіпоталамуса білого щура-самця через 8 тижнів введення глютамату натрію. Мікрофотографія. Забарвлення крезил віолетом за методом Ніссля. $\times 400$. Позначення: 1 – пірамідний нейрон; 2 – овальний нейрон.

У низці випадків відмічали зміну форми ядра за типом каріолізу (рис.3).

Посилювалося ущільнення мікроглії та розшарування колагенових волокон (рис. 4).

Морфометричні дослідження показали достовірне збільшення параметрів пірамідних нейронів порівняно з контролем:

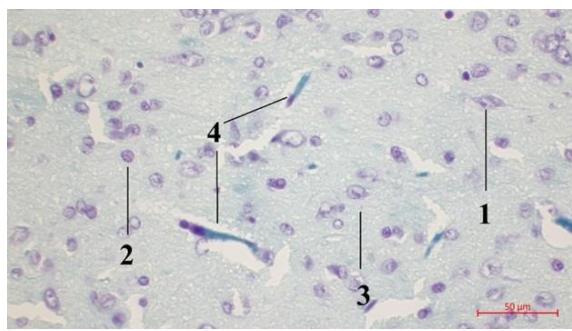


Рис. 3. Цитоархітектоніка ядер гіпоталамуса білого щура через 8 тижнів введення глютамату натрію. Мікрофотографія. Забарвлення крезил віолетом та люксолом за методом Клювер-Барерра. $\times 400$. Позначення: 1 – пірамідний нейрон; 2 – овальний нейрон; 3 – мікроглія; 4 – судини.

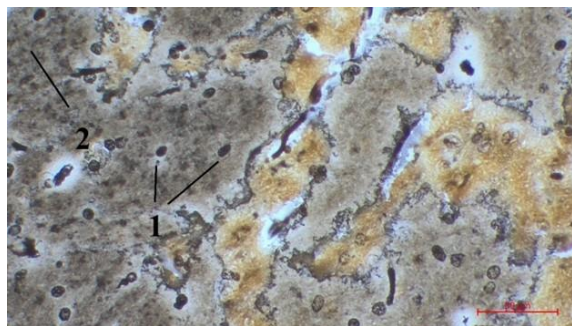


Рис. 4. Цитоархітектоніка ядер гіпоталамуса білого щура-самця через 8 тижнів введення глютамату натрію. Мікрофотографія. Імпрегнація сріблом. $\times 400$. Позначення: 1 – овальний нейрон; 2 – ущільнена мікроглія.

- поздовжній діаметр перикаріону — $\uparrow$ на 10,5% ($p < 0,05$);
- поперечний діаметр перикаріону — $\uparrow$ на 22,1% ($p < 0,001$);
- об'єм перикаріону — $\uparrow$ на 66% ($p < 0,001$);
- поздовжній діаметр ядра — $\uparrow$ на 10,7% ($p < 0,01$);
- поперечний діаметр ядра — $\uparrow$ на 20,8% ($p < 0,01$);
- об'єм ядра — $\uparrow$ на 56% ($p = 0,001$).

Морфометричні дослідження також показали достовірне збільшення параметрів овальних нейронів порівняно з контролем:

- поздовжній діаметр перикаріону — $\uparrow$ на 23,3% ($p < 0,05$);
- поперечний діаметр перикаріону — $\uparrow$ на 23% ($p < 0,001$);
- об'єм перикаріону — $\uparrow$ на 88,5% ($p < 0,001$);
- поздовжній діаметр ядра — $\uparrow$ на 21,7% ($p = 0,001$);
- поперечний діаметр ядра — $\uparrow$ на 27,4% ($p < 0,001$);
- об'єм ядра — $\uparrow$ на 105,9% ($p < 0,001$).

На ультрамікроскопічному рівні більшість пірамідних клітин мали підвищену осміофілію нейроплазми. Канальці ендоплазматичної сітки

виглядали непротяжними, вакуолізованими. Диктіосоми комплексу Гольджі були представлені поодинокими цистернами, деформованими вакуолями та мікропухирцями. Мітохондрії поодинокі, з редукованими кристами та ділянками пошкодженої зовнішньої мембрани. Спостерігалось збільшення кількості первинних і вторинних лізосом, визначалися осміюфільні грудки ліпофусцину. Каріолема була розмита, її цілісність порушена, ядерні пори поодинокі. У каріоплазмі спостерігалось накопичення гетерохроматину, ядерця здебільшого не визначалися. Міжклітинні контакти контурувалися погано, периваскулярний набряк був відсутній (рис. 5).

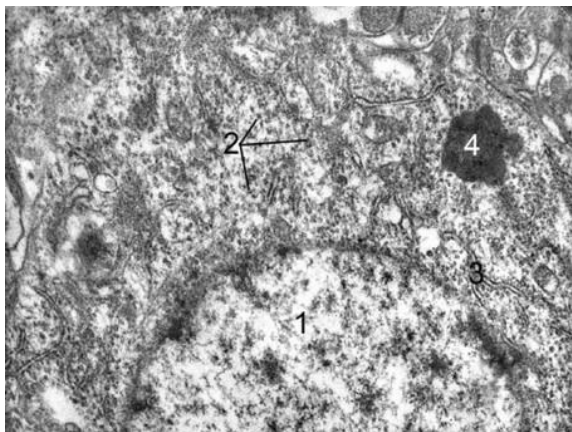


Рис. 5. Ультраструктурні зміни пірамідного нейрона ядер гіпоталамуса білого щура-самця за умов 8-митижневого введення глутамату натрію. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 12000$. Позначення: 1 – ядро; 2 – каналці ендоплазматичної сітки; 3 – осміюфільні гранули; 4 – ліпофусцин.

Для овальних нейронів в цей термін спостереження також були характерними ознаки деструкції – нейроплазма зниженої електронної щільності, органиди деструктивно змінені, з частково фрагментованими мембранами. Поодинокі визначалися полісоми (рис. 6).

Наростали явища периваскулярного набряку, деструкцією стінки мікросудин, особливо їхніх ендотеліоцитів. Ядра клітин були деформовані, мали глибокі інвагінації, каріолема була осміюфільною, ядерні пори не визначалися, в каріоплазмі спостерігалось багато маргінального гетерохроматину. Базальна мембрана переважно суцільна, однорідна, чітко контурована, помірної осміюфільності, на деяких локусах нечітка, розпушена (рис. 7).

2. Морфологічні зміни після двотижневої відміни глутамату натрію (попереднє введення 8 тижнів)

Через два тижні після відміни глутамату натрію на фоні попереднього восьмижневого введення спостерігалось часткове відновлення структурних характеристик гіпоталамічних ядер. Зок-

рема, вираженість розшарування колагенових волокон зменшувалася (рис. 8).

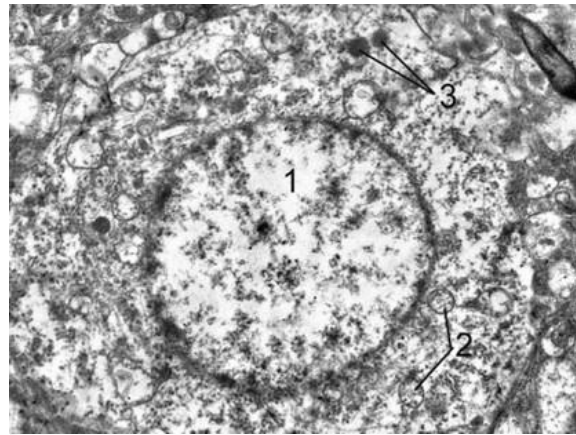


Рис. 6. Ультраструктурні зміни овального нейрона ядер гіпоталамуса білого щура-самця за умов 8-митижневого введення глутамату натрію. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 9000$. Позначення: 1 – ядро; 2 – мітохондрії; 3 – лізосома.

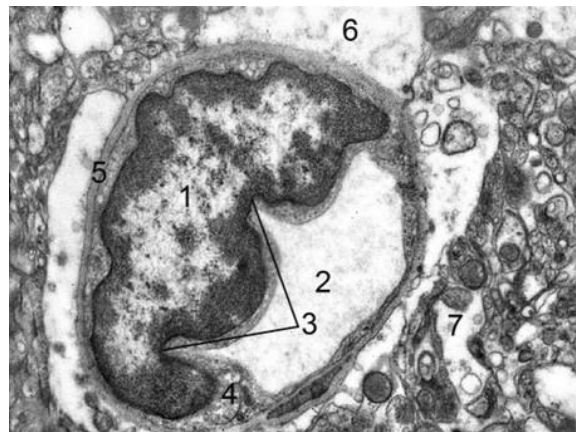


Рис. 7. Ультраструктурні зміни гемокапіляра ядер гіпоталамуса білого щура-самця за умов 8-титижневого введення глутамату натрію. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 8000$. Позначення: 1 – деформоване ядро; 2 – просвіт капіляра; 3 – інвагінації каріолеми; 4 – цитоплазма; 5 – базальна мембрана; 6 – набряк периваскулярного простору; 7 – нейропіль.

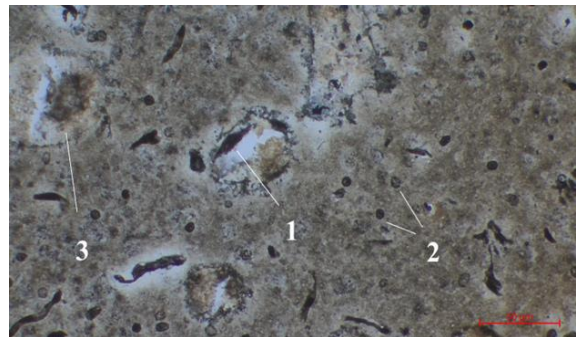


Рис. 8. Цитоархітектоніка ядер гіпоталамуса білого щура-самця за двотижневої відміни після 8 тижнів введення глутамату натрію. Мікрофотографія. Імпрегнація сріблом. $\times 400$. Позначення: 1 – пірамідний нейрон; 2 – овальний нейрон; 3 – ущільнена мікроглія.

Морфометричні дослідження показали достовірне збільшення параметрів овальних нейронів порівняно з контролем:

- поздовжній діаметр перикаріону — $\uparrow$ на 19,85% ($p < 0,001$);
- поперечний діаметр перикаріону — $\uparrow$ на 17,21% ($p < 0,001$);
- об'єм перикаріону — $\uparrow$ на 63,28% ($p < 0,001$);
- поздовжній діаметр ядра — $\uparrow$ на 19,64% ($p < 0,001$);
- поперечний діаметр ядра — $\uparrow$ на 13,34% ($p < 0,01$);
- об'єм ядра — $\uparrow$ на 52,8% ($p < 0,001$).

Каріоплазма містила переважно еухроматин, проте визначалися об'ємні грудки неактивного гетерохроматину. Нейроплазма містила альтеративно змінені органили, особливо мембранні, їх щільність зменшена, частково порушена їх цілісність. Визначалися осміюфільні лізосоми та гранули ліпофусцину (рис. 9).

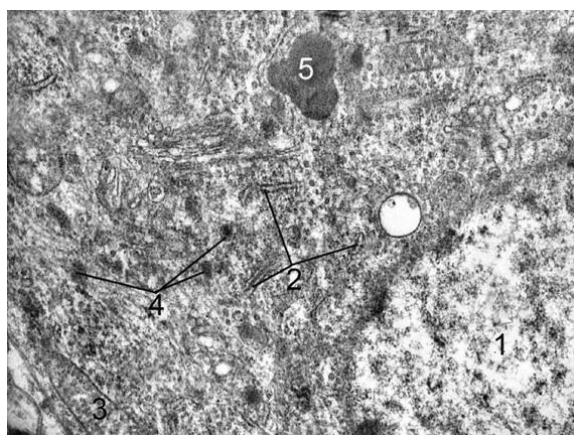


Рис. 9. Ультраструктурні зміни пірамідного нейрона ядер гіпоталамуса білого щура-самця за двотижневої відміни після 8 тижнів введення глутамату натрію. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 12000$. Позначення: 1 – фрагмент ядра; 2 – каналці ендоплазматичної сітки; 3 – мітохондрія; 4 – лізосоми; 5 – гранули ліпофусцину.

Овальні нейрони характеризувались електронно-світлою нейроплазмою, локально позбавленою органел. Їх цілісність значно пошкоджена. Ядра округлі з нечіткими мембранами каріолеми. В ядрі переважає еухроматин, а гетерохроматин локалізувався переважно біля внутрішньої ядерної мембрани (рис. 10).

У ядрах ендотеліоцитів зберігалися ознаки відновлення: переважав гетерохроматин, визначалося осміюфільне ядерце, хоча міжклітинні контакти залишалися недостатньо чіткими (рис. 11).

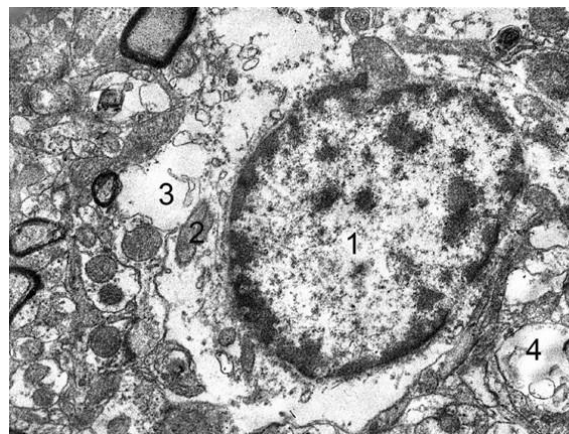


Рис. 10. Ультраструктурні зміни овального нейрона ядер гіпоталамуса білого щура-самця за двотижневої відміни після 8 тижнів введення глутамату натрію. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 9000$. Позначення: 1 – ядро з маргінальним розташуванням гетерохроматину; 2 – мітохондрія; 3 – електронно-світла нейроплазма; 4 – нейропіль.

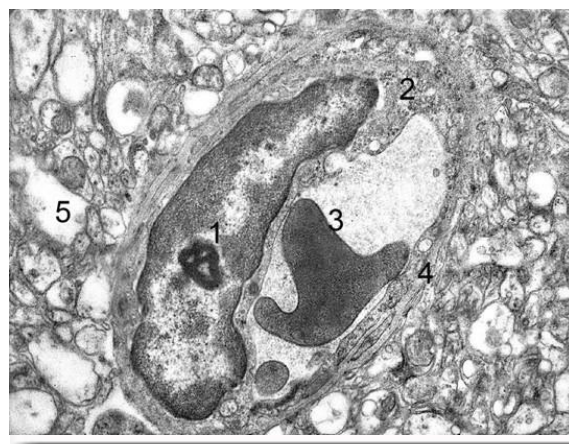


Рис. 11. Ультраструктурні зміни гемокапіляра ядер гіпоталамуса білого щура-самця за умов двотижневої відміни після 8 тижнів введення глутамату натрію. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 8000$. Позначення: 1 – ядро ендотеліоцита з ядерцем; 2 – цитоплазма; 3 – про-світ капіляра з еритроцитами; 4 – базальна мембрана; 5 – нейропіль.

Обговорення

Отримані результати свідчать, що тривале пероральне введення глутамату натрію призводить до виражених структурних та ультраструктурних змін у ядрах гіпоталамуса білих щурів. Найбільш значущі зміни спостерігаються після 8 тижнів введення, що підтверджується як морфометричними, так і електронно-мікроскопічними даними.

Виявлені деструктивні процеси — вакуолізація ендоплазматичної сітки, редукція мітохондріальних крист, накопичення ліпофусцину, руйнування каріолеми — узгоджуються з даними досліджень про токсичний вплив глутамату на нейрональні структури. Хронічний вплив глутамату

може запускати каскад змін, включно з активацією мікроглії, дисфункцією мітохондрій, зниженням нейросекреторної активності та порушенням гомеостазу [52-53]. Порушення функціональної активності ендотеліоцитів, виявлені на ультраструктурному рівні, також відповідають раніше описаним змінам при хронічному впливі інших токсичних агентів [54].

Висновки

Після 8 тижнів введення глутамату натрію нейроплазма більшості пірамідних клітин підвищеної осміофільії, каналці ендоплазматичної сітки непротижні, вакуолізовані. Мітохондрії нечисельні з редукованими кристами та подекуди пошкодженою зовнішньою мембраною. Збільшується кількість первинних і вторинних лізосом, визначаються осміофільні грудки ліпофусцину. Каріолема нечітка, розмита, пошкоджена цілісність її мембран, ядерні пори поодинокі. Ядерця визначаються рідко. В овальних нейронах з'являються полісоми. Ядра клітин ендотеліоцитів деформовані, мають глибокі інвагінації, каріолема осміофільна, ядерні пори не визначаються.

За двотижневої відміни після восьми тижневого введення глутамату натрію спостерігали ознаки відновлення ядер ендотеліоцитів, в яких переважав гетерохроматин, визначалося осміофі-

льне ядерце. Міжклітинні контакти погано контурувалися. Периваскулярний набряк відсутній. Отримані результати корелюють із сучасними даними про роль глутамату у формуванні нейрозапалення гіпоталамуса, яке розглядається як один із провідних механізмів розвитку глутамат-індукованого ожиріння [22-27].

Перспективи подальших розробок

Таким чином, наші дані свідчать, що тривале споживання глутамату натрію викликає виражені структурні зміни у структурах гіпоталамуса, які лише частково зворотні після відміни препарату. Це підтверджує необхідність подальших досліджень впливу харчових добавок на морфофункціональний стан гіпоталамуса та обґрунтовує доцільність перегляду гранично допустимих норм споживання глутамату натрію.

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 «Морфо-функціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» (номер державної реєстрації 0120U002129).

Літературні джерела References

1. Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(1):3-16. doi: 10.1111/dom.14290.
2. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017;29(1):S3-S14. doi: 10.1002/2327-6924.1251.
3. Wang W, Zhou X, Liu Y. Characterization and evaluation of umami taste: A review. *TrAC Trends Anal Chem.* 2020;127:115876. doi: 10.1016/j.trac.2020.115876.
4. Morita R, Ohta M, Umeki Y, Nanri A, Tsuchihashi T, Hayabuchi H. Effect of monosodium glutamate on saltiness and palatability ratings of low-salt solutions in Japanese adults according to their early salt exposure or salty taste preference. *Nutrients.* 2021;13(2):577. doi: 10.3390/nu13020577.
5. Tanaka S, Yoneoka D, Ishizuka A, Adachi M, Hayabuchi H, Nishimura T, et al. Modelling of salt intake reduction by incorporation of umami substances into Japanese foods: A cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2023;23(1):516. doi: 10.1186/s12889-023-15322-6.
6. Satoh-Kuriwada S, Shoji N, Miyake H, Watanabe C, Sasano T. Effects and mechanisms of tastants on the gustatory-salivary reflex in human minor salivary glands. *Biomed Res Int.* 2018;2018:3847075. doi: 10.1155/2018/3847075.
7. Kochmar M, Golosh Ju, Hetsko O. Effect of monosodium glutamate on organs of the digestive system in humans and rats. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2022;(3):58-69. doi: 10.29254/2077-42144.
8. Yachmin AI, Kononov BS, Yeroshenko GA, Bilash SM, Bilash VP. [A measure of the effect of complex food additives on rat's adaptive responses. *Svit medytsyny ta biolohii*]. 2020;(1):232-5. Ukrainian. doi: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-232-235-2022-3-166-58-69.
9. Pongking T, Haonon O, Dangtakot R, Onsurathum S, Jusakul A, Intuyod K, et al. A combination of monosodium glutamate and high-fat and high-fructose diets increases the risk of kidney injury, gut dysbiosis and host-microbial co-metabolism. *PLoS One.* 2020;15(4):0231237. doi: 10.1371/journal.pone.0231237.
10. Harapko T, Mateshuk-Vatseba L. Effects of MSG on the lymph nodes of the albino rat: ultrastructural and morphometric studies. *Eur J Anat.* 2021;25(1):75-81.
11. Anil H, Harmanci K. Evaluation of contact sensitivity to food additives in children with atopic

- dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(3):390-395. doi: 10.5114/ada.2020.96112.
12. Mondal M, Sarkar K, Nath PP, Paul G. Monosodium glutamate suppresses the female reproductive function by impairing the functions of ovary and uterus in rat. *Environ Toxicol.* 2018;33(2):198-208. doi: 10.1002/tox.22508.
13. Thongsepee N, Martviset P, Chantree P, Sornchuer P, Sangpairoj K, Prathaphan P, et al. Daily consumption of monosodium glutamate pronounced hypertension and altered renal excretory function in normotensive and hypertensive rats. *Heliyon.* 2022;8(10):10972. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10972.
14. Fuchsberger T, Yuste R, Martinez-Bellver S, Blanco-Gandia MC, Torres-Cuevas I, Blasco-Serra A, et al. Oral monosodium glutamate administration causes early onset of Alzheimer's disease-like pathophysiology in APP/PS1 mice. *J Alzheimers Dis.* 2019;72(3):957-75. doi: 10.3233/JAD-190274.
15. Van Drunen R, Eckel-Mahan K. Circadian rhythms of the hypothalamus: From function to physiology. *Clocks Sleep.* 2021;3(1):189-226. doi: 10.3390/clocksleep3010012.
16. Harding E, Franks N, Wisden W. Sleep and thermoregulation. *Curr Opin Physiol.* 2020;15:7-13. doi: 10.1016/j.cophys.2019.11.008.
17. Morrison SF, Nakamura K. Central mechanisms for thermoregulation. *Annu Rev Physiol.* 2019;81:285-308. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114546.
18. Qin C, Li J, Tang K. The paraventricular nucleus of the hypothalamus: Development, function, and human diseases. *Endocrinology.* 2018;159(9):3458-72. doi: 10.1210/en.2018-00453.
19. Mehay D, Silberman Y, Arnold AC. The arcuate nucleus of the hypothalamus and metabolic regulation: An emerging role for renin-angiotensin pathways. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7050. doi: 10.3390/ijms22137050.
20. Crivii C, Clichici S, Filip A, authors; Uwaifo GI, editor. *Anatomy and Topography of the Hypothalamus. Anatomy, Dysfunction and Disease Management.* Cham: Humana Press; 2021. 528 p. doi: 10.1007/978-3-030-62187-22.
21. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(6):367-78. doi: 10.1038/nrn3745.
22. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology.* 2005;146(10):4192-9. doi: 10.1210/en.2004-1520.
23. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest.* 2012;122(1):153-62. doi: 10.1172/JCI59660.
24. Beytut E, Yilmaz S, Aksakal M, Polat S. The possible protective effects of vitamin E and selenium administration in oxidative stress caused by high doses of glucocorticoid administration in the brain of rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2018;45:131-5. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.10.005.
25. Rebelos E, Hirvonen J, Bucci M, Pekkarinen L, Nyman M, Hannukainen JC, et al. Brain Free Fatty Acid Uptake Is Elevated in Morbid Obesity, and Is Irreversible 6 Months after Bariatric Surgery: A Positron Emission Tomography Study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(7):1074-82. doi: 10.1111/dom.13996.
26. Sergi D, Williams LM. Potential Relationship between Dietary Long-Chain Saturated Fatty Acids and Hypothalamic Dysfunction in Obesity. *Nutr Rev.* 2020;78(4):261-77. doi: 10.1093/nutrit/nuz056.
27. Haddad-Tóvolli R, Dragano NRV, Ramalho AFS, Velloso LA. Development and Function of the Blood-Brain Barrier in the Context of Metabolic Control. *Front Neurosci.* 2017;11:224. doi: 10.3389/fnins.2017.00224.
28. Mendes NF, Velloso LA. Perivascular macrophages in high-fat diet-induced hypothalamic inflammation. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):136. doi: 10.1186/s12974-022-02519-6.
29. Lee CH, Kim HJ, Lee YS, Kang GM, Lim HS, Lee SH, et al. Hypothalamic Macrophage Inducible Nitric Oxide Synthase Mediates Obesity-Associated Hypothalamic Inflammation. *Cell Reports.* 2018;25(4):934-46. doi: 10.1016/j.celrep.2018.09.070.
30. Lee CH, Shin SH, Kang GM, Kim S, Kim J, Yu R, et al. Cellular source of hypothalamic macrophage accumulation in diet-induced obesity. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):221. doi: 10.1186/s12974-019-1607-0.
31. Barlampa D, Bompoula MS, Bargiota A, Kalantaridou S, Mastorakos G, Valsamakis G. Hypothalamic inflammation as a potential pathophysiologic basis for the heterogeneity of clinical, hormonal, and metabolic presentation in PCOS. *Nutrients.* 2021;13(2):520. doi: 10.3390/nu13020520.
32. Timper K, Denson JL, Steculorum SM, Heilinger C, Engström-Ruud L, Wunderlich CL, et al. IL-6 improves energy and glucose homeostasis in obesity via enhanced central IL-6 trans-signaling. *Cell Rep.* 2017;19(2):267-80. doi: 10.1016/j.celrep.2017.03.043.
33. Mendes NF, Jara CP, Zanesco AM, Araújo EP. Hypothalamic microglial heterogeneity and signature under high fat diet-induced inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2256. doi: 10.3390/ijms22052256.
34. Douglass JD, Dorfman MD, Fasnacht R, Shaffer LD, Thaler JP. Astrocyte IKK β /NF- κ B signaling is required for diet-induced obesity and hypothalamic inflammation. *Mol Metab.* 2017;6(4):366-73. doi: 10.1016/j.molmet.2017.01.010.

35. Cansell C, Stobbe K, Sanchez C, Le Thuc O, Mosser CA, Ben-Fradj S, et al. Dietary fat exacerbates postprandial hypothalamic inflammation involving glial fibrillary acidic protein-positive cells and microglia in male mice. *Glia*. 2021;69(1):42-60. doi: 10.1002/glia.23882.
36. Carraro RS, Souza GF, Solon C, Razolli DS, Chausse B, Barbizan R, et al. Hypothalamic mitochondrial abnormalities occur downstream of inflammation in diet-induced obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;460:238-45. doi: 10.1016/j.mce.2017.07.029.
37. Valdearcos M, Douglass JD, Robblee MM, Dorfman MD, Stifler DR, Bennett ML, et al. Microglial inflammatory signaling orchestrates the hypothalamic immune response to dietary excess and mediates obesity susceptibility. *Cell Metab*. 2017;26(1):185-97. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.005.
38. Kim JD, Yoon NA, Jin S, Diano S. Microglial UCP2 mediates inflammation and obesity induced by high-fat feeding. *Cell Metab*. 2019;30(5):952-62. doi: 10.1016/j.cmet.2019.08.010.
39. Zhang J, Xiong H, authors; Xiong H, Gendelman HE, editors. Brain tissue preparation, sectioning, and staining. *Current laboratory methods in neuroscience research*. Springer Protocols Handbooks. New York: Springer; 2014. 3-30 p. doi: 10.1007/978-1-4614-8794-41.
40. Suvarna K, Layton C, Bancroft J, authors. Theory and practice of histological techniques. 8th. London: Churchill Livingstone; 2018. 672 p.
41. Feldman A, Wolfe D, authors; Day CE, editor. Tissue processing and hematoxylin and eosin staining. *Histopathology: methods and protocols*. New York: Humana Press; 2014:31-43. doi: 10.1007/978-1-4939-1050-23.
42. Pilati N, Barker M, Panteleimonitis S, Donga R, Hamann M. A rapid method combining Golgi and Nissl staining to study neuronal morphology and cytoarchitecture. *J Histochem Cytochem*. 2008;56(6):539-50. doi: 10.1369/jhc.2008.950246.
43. Klüver H, Barrera E. A method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1953;12(4):400-8. doi: 10.1097/00005072-195312040-00008.
44. Aldana Marcos HJ, Ferrari CC, Benitez I, Affanni JM. Standardization of fixation, processing and staining methods for the central nervous system of vertebrates. *Biocell*. 1996;20(3):265-72. PMID: 9031593.
45. Hani SA, Al-Haidari MH, Saboba MM. Neuronal types in the human anterior ventral thalamic nucleus: a Golgi study. *Cell Mol Neurobiol*. 2007;27(6):745-55. doi: 10.1007/s10571-007-9161-1.
46. Horalskyi LP, Khomych VT, Kononskyi OI. [Fundamentals of histological technique and morpho-functional research methods in normal and pathological conditions]. Zhytomyr: Polissia; 2011. 288 p. Ukrainian. <http://ir.znau.edu.ua/handle/123456789/3788>.
47. Everitt BS, author. Medical statistics from A to Z: a guide for clinicians and medical students. Cambridge: Cambridge University Press; 2006, 2021. 256 p.
48. Petrie A, Sabin C, authors. Medical statistics at a glance. 4th. Chichester (UK): Wiley Blackwell; 2019:52-96.
49. 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. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>.
50. 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. doi: 10.3390/ani13142367.
51. 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>.
52. Torres A, Rivera B, Polanco C, Jara C, Tapia-Rojas C. Phosphorylated tau as a toxic agent in synaptic mitochondria: implications in aging and Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2022;17(8):1645-51. doi: 10.4103/1673-5374.332125.
53. Harapko T, Mateshuk-Vatseba L, Goncharuk-Khomyn M, Bekesevych A, Lytvak Y. Changes in the structural organization of lymph nodes and biochemical indicators of blood due to the action of sodium glutamate. *J Int Dent Med Res*. 2020;13(4):1578-84.
54. Hresko N, Kyryk Kh, Bekesevych A, Podoliuk M, Tanchyn I. [Changes in endothelial cells of the hemomicrocirculatory bed of the colon at the submicroscopic level under prolonged exposure to nalbuphine in experiment]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2024;(2):24-6. Ukrainian. doi: 10.29254/2523-4110-2024-2-173/addition-24-26.

Вашенюк М.І., Матешук-Вацеба Л.Р., Степанюк Я.В., Коржик О.В., Покотило О.О., Святоцька Л.О., Подолук М.В. Морфологічні особливості ядер гіпоталамуса під впливом глутамату натрію та його відміні (експериментальне дослідження).

РЕФЕРАТ. Актуальність. Актуальність вивчення впливу глутамату натрію на нейрони гіпоталамуса зумовлена його широким застосуванням у сучасній харчовій промисловості та можливим впливом на

центр регуляції апетиту та енергетичного балансу. Оскільки глутамат є головним збуджуючим нейромедіатором у мозку, його надмірне споживання може сприяти порушенням нейроендокринної регуляції, зокрема в гіпоталамусі, що має важливе значення для розвитку ожиріння і пов'язаних з ним порушень обміну речовин і гормональної функції. **Мета.** Встановити особливості структурної організації ядер гіпоталамуса за умов впливу глутамату натрію та його відміни в експерименті. **Методи.** Використано гістологічні, морфометричні, електронно-мікроскопічні та статистичні методи. **Результати.** Виявлено зміни у морфометричних параметрах пірамідних та овальних нейронів — збільшення поперечних і повздовжніх діаметрів перикаріонів та ядер, а також їхнього об'єму. На ультраструктурному рівні відзначено підвищену осміофілію нейроплазми, вакуолізацію ендоплазматичної сітки, редукцію мітохондріальних крист, збільшення кількості лізосом та появу осміофільних грудок ліпофусцину. **Підсумок.** Результати дослідження свідчать, що тривале введення глутамату натрію призводить до виражених морфологічних змін у ядрах гіпоталамуса, які зберігаються навіть після відміни препарату.

Ключові слова: нервова тканина, нейрон, щур, глутамат натрію.

А.-Н. Габрен-Силлер
О.Я. Жураківська

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

Надійшла: 12.09.2025

Прийнята: 02.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.46-54>

УДК:611.631.068.08+ 616.379-008.64+616-092.9

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ЖУВАЛЬНОГО М'ЯЗА ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ

Habren-Syller A.-N. , Zhurakivska O.Y.  ✉ Features of morphological changes in the masseter muscle in diabetes mellitus under conditions of comorbidity.

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

ABSTRACT. Diabetes mellitus remains one of the major global healthcare challenges due to its rapid growth, the development of complications, and high mortality rates, despite the emergence of novel therapeutic strategies and approaches. One of its complications is diabetic myopathy, which may develop and progress differently under comorbid conditions. The **purpose** of our study was to determine the patterns of morphological alterations in the masseter muscle of rats in experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus (SIDM) under conditions of chronic immobilization stress (CIS). The **material** for the study consisted of masseter muscles obtained from 20 sexually mature 6-month-old male rats, which were equally divided into 4 groups: group 1 – comorbid pathology (SIDM + CIS), group 2 – SIDM, group 3 – CIS, group 4 – control animals. Tissue samples were collected on day 28 of the experiment. Histological, electron microscopic, and morphometric methods were applied, followed by statistical data analysis. **Results and conclusion.** It was established that SIDM induces damage to muscle fibers by the mechanism of vacuolar degeneration and colliquative necrosis. These alterations occur against the background of diabetic microangiopathy and result in muscle fibers atrophy. In conditions of hyperglycemia and impaired blood supply in rats of groups 1 and 2, the following changes were observed: a reduction in MFs area by 31–18%; an increase in mitochondrial volume density by 1.8–1.6 times ($p < 0.05$ in all cases). A characteristic feature of muscle fibers damage in the masseter muscle under comorbid conditions was the development of aseptic inflammatory cellular infiltrates, MFs death through necroptosis and necrosis, fragmentation and lysis of myofibrils, leading to a decrease in their volume density by 11 % compared with controls. In rats exposed to CIS, mitochondrial remodeling was observed (elongation, reduced volume, and increased matrix density), accompanied by a 13 % reduction in mitochondrial volume density. Muscle fibers underwent atrophic damage via ferroptosis, autolysis, and apoptosis, showing a tendency toward atrophy. Thus, CDM and CIS cause atrophy and damage of masseter muscle fibers manifested by vacuolar degeneration, necroptosis, necrosis, and the formation of aseptic inflammatory infiltrates. These alterations develop against the background of impaired muscle perfusion as a result of diabetic microangiopathy.

Key words: masticatory muscles, skeletal muscles, stress, diabetes mellitus, hypokinesia, anatomy, ultrastructure, pathology, histology.

Habren-Syller AN, Zhurakivska OY. [Features of morphological changes in the masseter muscle in diabetes mellitus under conditions of comorbidity]. Morphologia. 2025;19(3):46-54. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.46-54>

 Habren-Syller A.-N. 0009-0006-4588-9693

 Zhurakivska O.Y. 0000-0002-1041-4237

✉ zhurakivska.o.ya@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) залишається однією із головних проблем системи охорони здоров'я різних країн у зв'язку із швидким ростом, розвитком ускладнень та високою смертністю серед працездатного населення незважаючи на нові тенденції та підходи у його лікуванні [1] [2] [3]. Як відомо скелетні м'язи беруть участь в обміні глюкози через регулювання її рівня в крові шляхом активації інсулін-чутливого транспортера глюкози (GLUT-

4) [4], відіграючи важливу роль у інсулінорезистентності всього організму [5]. Скелетні м'язи є важливими для кліренсу глюкози та відповідають за понад 80% поглинання глюкози після перорального глюкозного навантаження після прийому їжі [6]. Коли первинний дефект знаходиться в скелетних м'язах, відновлення інсулінорезистентності в м'язах є достатнім для відновлення гомеостазу глюкози в цілому організмі [4]. Слід зазначити, що у худорлявих осіб із нормальним рівнем

глікемії, але з високою ймовірністю розвитку ЦД 2 типу (зокрема, у дітей, чий батьки хворіють на діабет), спостерігається помірна інсулінорезистентність скелетних м'язів [7], що підтверджує роль інсулінорезистентності як раннього етапу розвитку ЦД 2 типу. Одним із ускладнень ЦД є діабетична міопатія, яка зустрічається у 88 % пацієнтів [8] і характеризується такими клінічними проявами як: ішемія, міозит, крововилив, некроз, інфаркт, фіброз та жирова дистрофія [9]. Клінічна картина діабетичної міопатії нерідко включає появу болючих м'язових мас (у 34–44 % хворих), які можна визначити при пальпації. Значно рідше реєструється лихоманка, як вторинний прояв патологічного процесу, її фіксують приблизно у кожного десятого пацієнта [8] [10]. Особливої уваги заслуговує той факт, що найпоширенішим ускладненням діабетичної міопатії є інфаркт м'язів, котрий спостерігається у семи з десяти хворих на ЦД 1-го типу та у пацієнтів із неконтрольованим ЦД 2-го типу [11].

Стресовий фактор часто супроводжує нас у житті. І хоча він носить адаптивний характер, часто може призвести до розвитку хронічних захворювань внаслідок неадекватної відповіді нашого організму [12]. З 24 лютого 2022 року в Україні почалась війна з росією, а постійні обстріли всієї території, окупація частини областей призвела до того, що більшість населення перебуває в умовах постійного стресу, які матимуть наслідки і в післявоєнний час [13]. В останні роки багато дослідників зосередилися на психосоціальних аспектах ЦД та припустили взаємозв'язок між психічними розладами та діабетом [14]. Низка досліджень показала, що люди з ЦД і супутньою депресією мають вищі показники смертності від усіх причин і смертності від серцево-судинних захворювань [15] [16] відносно тих, у кого немає депресії. Незважаючи на значні епідеміологічні дослідження, що демонструють зв'язок між депресією, ЦД та розвитком різних ускладнень, питання впливу ЦД і стресу на скелетні м'язи залишились поза увагою дослідників.

Мета

Враховуючи вищевикладене **метою** нашого наукового дослідження є встановлення закономірностей морфологічних змін скелетних м'язів (на прикладі жувального м'яза) при стрептозототичному ЦД (СЦД) за умов хронічного іммобілізаційного стресу (ХІС).

Матеріал і методи

Для дослідження використано 20 статевозрілих білих щурів-самців (масою тіла 180–200 г), які порівну розподілялися на 4 групи: 1 група із коморбідною патологією, що включала поєднання СЦД та ХІС, 2 група із СЦД, 3 група із ХІС, 4 група – контрольні тварини. СЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозототину [17]. Моделювання

ХІС проводили шляхом поміщення тварини в закритий пластиковий контейнер упродовж 5 годин на добу [18]. У 1 групі тварин моделювали СЦД і починаючи із 14 доби експерименту доєднували ХІС. Забір матеріалу здійснювали на 28 добу від початку експерименту. Щоб виключити вплив добового ритму та біологічної активності на метаболізм щурів, забір матеріалу проводили вранці, до годування. Для щоденного вимірювання рівня глюкози в умовах віварію ми використовували портативний глюкометр «Accu-Chek Active» фірми «Roche Diagn. GH» (Німеччина) зі стандартним набором тест-смужок шляхом забору краплі крові із хвостової вени щура шляхом нанесення поверхневих насічок у ділянці хвоста вранці натще. Дослідження на тваринах проводили в сертифікованих лабораторіях: «Навчально-науковій лабораторії морфологічного аналізу», на базі Центру біоелементології Івано-Франківського національного медичного університету, у лабораторії «Діамеб». Експерименти на щурах проводили з дотриманням усіх етичних вимог та відповідно до положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЄЕС (1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 15 грудня 2009 року та наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. [19]

Використали гістологічний (забарвлення гематоксиліном та еозином, трихром за Массоном, за Хартом-Ван-Гізеном), гістохімічний (за Шабдашем для виявлення включень глікогену), електронномікроскопічний, біохімічний та статистичний методи дослідження [20].

Для морфометричних досліджень використовувалися фотографії гістологічних зрізів (поле зору світлового мікроскопа Leica DM 750 фотографували за допомогою цифрової CCD – камери із розширенням 1200x1600 і зберігали у форматі tif). Морфометрію здійснювали за допомогою програми ImageJ версії 1.47t. Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакета StatSoft Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 12. Вибіркові параметри, наведені далі в таблицях і тексті, мають такі позначення: М – вибіркова середня, SD – стандартне відхилення, p – досягнутий рівень статистичної значущості [21].

Результати та їх обговорення

Через 28 діб від початку експерименту на гістологічних препаратах жувального м'яза у всіх групах відмічається зменшення та нерівномірний розподіл глікогенових включень у саркоплазмі МВ порівняно із контрольною групою (рис. 1 а-в). При цьому в 1-й і 2-й дослідних групах це явище є найбільш виражене. Натомість у контрольній групі численність гранул глікогену в МВ є вираженою і рівномірно розподіленою у саркоплазмі (рис. 1 г).

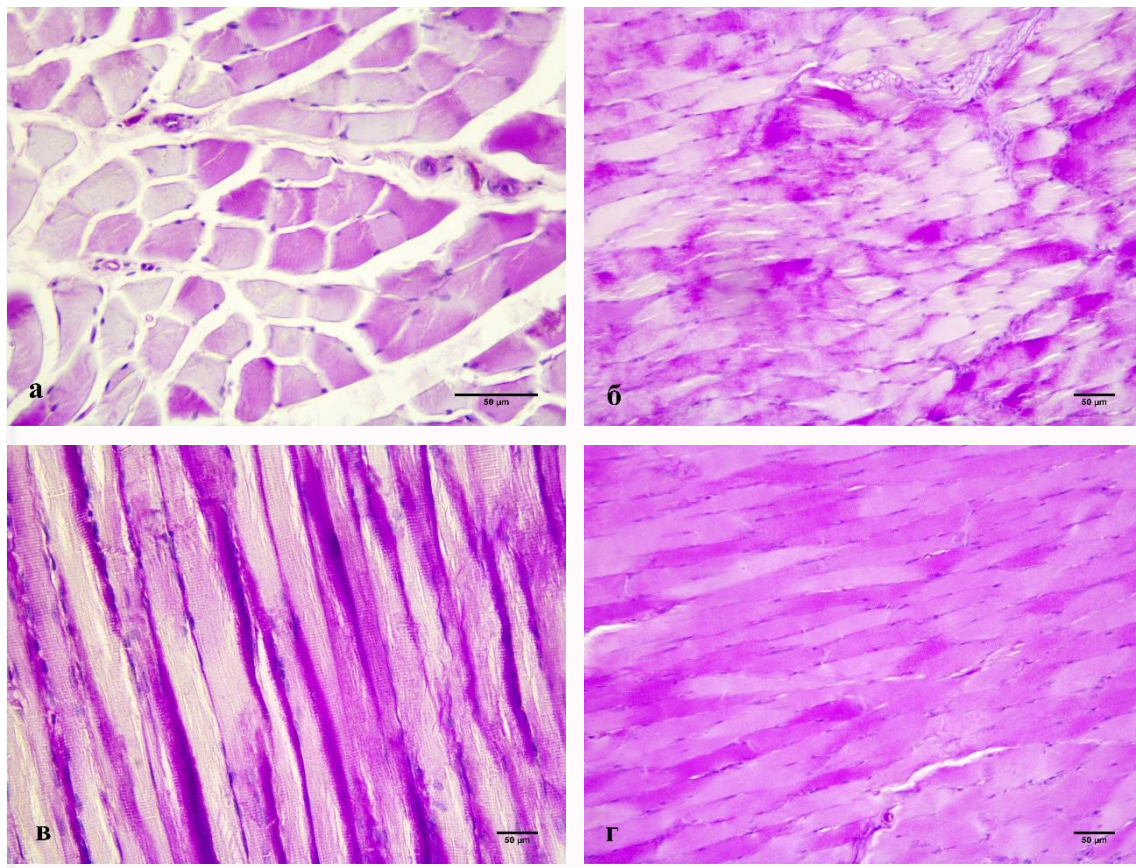


Рис. 1. Зменшення глікогенових включень та нерівномірний їх розподіл у МВ жувального м'яза першої (а), другої (б) та третьої (в) дослідних груп порівняно з контролем (г). Забарвлення за Шабдашем (а-д). а) $\times 200$, б-д) $\times 400$.

У жувальних м'язах щурів 1-ї та 2-ї груп відмічається підсилене кровонаповнення внаслідок еритроцитарних складків у в мікрогемосудинах (рис. 2 а-б), закапілярні судини і венули переповнені еритроцитами (рис. 2 а). Така перебудова гемомікроциркуляторного русла вказує на розвиток діабетичної мікроангіопатії та пов'язана із гіперглікемією та високими рівнями глікованого гемоглобіну, які відповідно складають у першій групі $18,16 \pm 1,09$ ммоль/л та $9,46 \pm 0,29$ %, у другій – $15,84 \pm 1,17$ ммоль/л та $8,23 \pm 0,46$ % (контроль $4,81 \pm 0,69$ ммоль/л та $2,06 \pm 0,19$ % у всіх випадках $p < 0,05$). У щурів із СЦД та ХІС виявляються вогнища гісто-лімфоцитарної інфільтрації, що може вказувати на розвиток асептичного запалення або постінфарктний запальний інфільтрат (рис. 2 в), а також потовщення ендो- і перимізії з розростанням сполучнотканинних волокон. У щурів 1-ї та 2-ї груп на світлооптичному рівні простежувалися наступні пошкодження МВ: розволокнення, набряк, втрата поперечної посмугованості, центральне розташування ядер, вогнищевий міоліз.

У щурів що зазнали впливу хронічного стресу простежується вогнищева секвестрація МВ та спазм окремих артеріол (рис. 2 д), а рівень глюкози і HbA1c вірогідно не відрізняються від контрольних показників і становлять $4,95 \pm 0,53$ ммоль/л та $2,18 \pm 0,16$ % (у всіх випадках

$p > 0,05$).

За даними морфометричного аналізу площа МВ у 1-й та 2-й дослідних групах зменшувалась порівняно з контрольними показниками до $515,56 \pm 89,49$ мкм² та $645,60 \pm 107,14$ мкм² (контроль – $784,40 \pm 122,50$ мкм², у всіх випадках $p < 0,001$), натомість у 3-ї групи площа МВ була найбільшою серед всіх дослідних груп, проте також меншою за контрольні показники і склала $658,45 \pm 111,24$ мкм² (рис. 3). Зменшення площі МВ, на нашу думку, пов'язане зі зменшенням в МВ глікогену, що підтверджується світлооптичними дослідженнями, з іншого боку це вплив метаболічних змін та гіпоксії через розвиток діабетичної мікроангіопатії.

На ультраструктурному рівні найбільш поліморфних змін зазнають МВ щурів із коморбідною патологією. У одних МВ відмічається набряк ядер, лізис мітохондріальних крист з утворенням вакуолей, розшарування і лізис міофібрил, збільшення чисельності первинних і вторинних лізосом, підсарколемальний набряк, в інших каріопікноз і каріорексис, зморщування та деструкція мітохондрій, розволокнення міофібрил та їхні сегментарні контрактири, в третіх – просвітлення матриксу мітохондрій із збереженням ультраструктури інших органел у клітині (рис. 4 а). За ходом МВ вогнищево трапляються клітинні інфільтрати,

які включають в себе нейтрофіли, лімфоцити, макрофаги, фібробласти, тканинні базофіли та залишки зруйнованого МВ. У щурів із СІД переважає вакуольна дистрофія та інколи колікваційний некроз у МВ (рис. 4 б). У 3-й групі тварин, які піддавалися впливу хронічного стресу впродовж 14

днів найбільш виражених змін зазнавали мітохондрії. Вони зморщувалися, мали зменшені кристи та підвищену щільність мітохондріального матриксу, посилений розрив мітохондріальної мембрани (рис. 4 в), що вказує на загибель їх шляхом фероптозу [22].

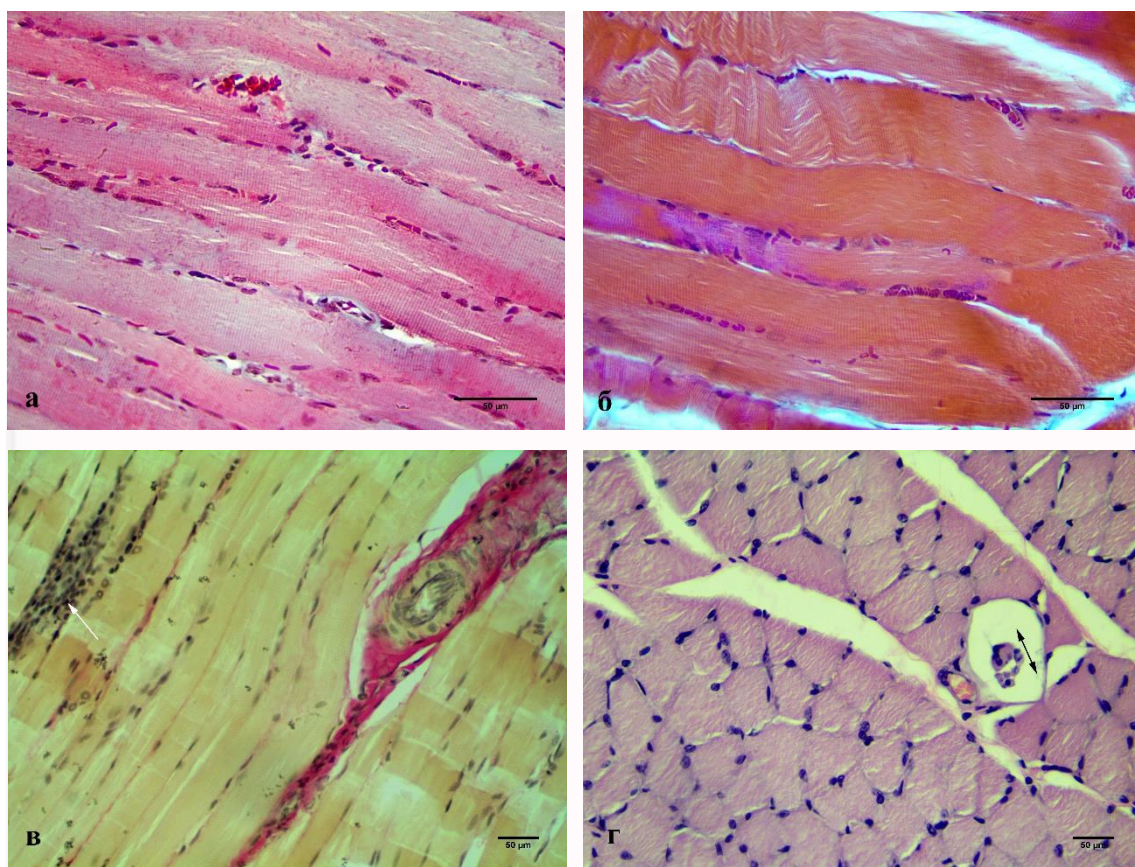


Рис. 2. Еритроцитарні складжі в мікрогемосудинах та набряк м'язових волокон у щурів 1-ї (а) та 2-ї (б) груп. Гісто-лімфоцитарний інфільтрат (стрілка) у жувальному м'язі щура 1-ї групи (в). Збережена гістоструктура МВ жувального м'яза та секвестрація МВ (подвійна стрілка) у щурів із ХІС (г). Забарвлення: трихром за Массоном (а-б), за Хартм-Ван-Гізоном (в), гематоксиліном і еозином (г). а-б) $\times 400$; в-г) $\times 200$.

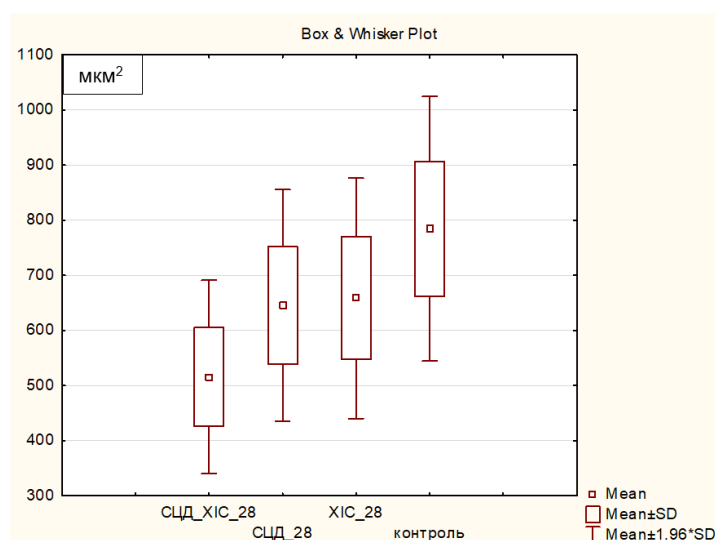


Рис. 3. Зміна площі МВ за умов коморбідної патології.

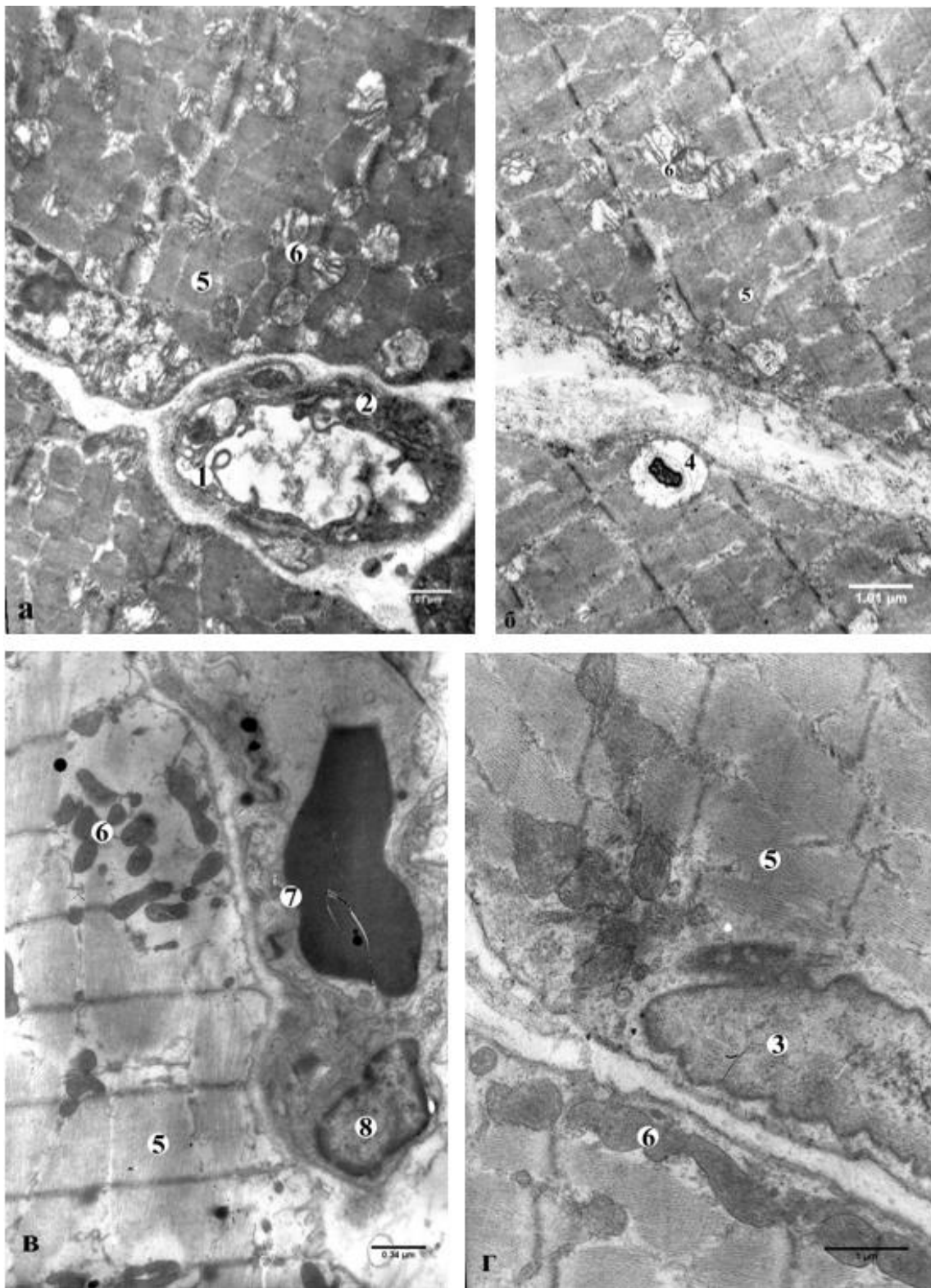


Рис. 4. Вакуольна дистрофія МВ у 1-й (а) та 2-й (б) групах. Явища пірптозу у МВ 3-ї групи щурів. Ультраструктура жувального м'яза щурів контрольної групи (г). Електронні мікрофотографії. а, в) $\times 6400$; б) $\times 8000$; г) $\times 9600$. Позначення: 1 – світлий ендотеліоцит, 2 – темний ендотеліоцит, 3 ядро МВ, 4 – мієліноподібне включення, 5 – міофібрили, 6 – мітохондрії, 7 – адгезія еритроцита, 8 – ядро ендотеліоцита.

Об'ємна щільність мітохондрій у 1-й та 2-й дослідних групах вірогідно зростає до $27,56 \pm 1,73 \%$ та $25,14 \pm 1,61 \%$ (контроль –

$15,59 \pm 1,13 \%$, у всіх випадках $p < 0,0001$) натомість у 3-й групі зменшується до $13,28 \pm 4,15 \%$ ($p =$

0,3021). У 2-й і 3-й групах об'ємна щільність міофібрил та саркоплазматичної сітки у МВ вірогідно не змінюються і становлять у 2-й групі $56,39 \pm 3,78 \%$ $56,08 \pm 3,17 \%$, ($p=0,6251$) та $4,76 \pm 0,38 \%$ контроль – $4,15 \pm 0,42 \%$ ($p=0,8942$), у 3-й групі $56,24 \pm 4,16 \%$ ($p=0,7581$) та $4,06 \pm 0,62 \%$ ($p=0,1025$). Натомість у 1-й групі розволокнення та лізис міофібрил призводять до зменшення їхньої об'ємної щільності до $50,24 \pm 4,72 \%$ ($p=0,0021$). Морфометричних змін з боку об'ємної щільності саркоплазматичної сітки у МВ щурів із коморбідною патологією у цей термін спостереження нам виявити не вдалось ($4,27 \pm 0,49 \%$ ($p=0,1065$)).

У щурів з коморбідною патологією та СЦД ультраструктурні зміни МВ протікають на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії, яка морфологічно проявляється гемореологічними порушеннями в судинах гемомікроциркуляторного русла, зокрема капілярах: еритроцитарні складжі, адгезія еритроцитів і тромбоцитів до люменальної поверхні ендотеліоцитів, мікроклазматозом з боку ендотеліоцитів, вакуольною дистрофією (див. рис. 4 а) та руйнуванням окремих ендотеліоцитів, потовщенням базальної мембрани та її вогнищевою гомогенізацією. Натомість у тварин 3-ї групи, які піддавались дії хронічного іммобілізаційного стресу, в гемокапілярах відмічаються тільки явища мікроклазматозу, в темних ендотеліоцитах спостерігаються чисельні піноцитозні пухирці, що може вказувати на посилення трансендотеліального обміну.

За результатами наших досліджень уже на 28 добу розвитку СЦД у тварин 1-ї і 2-ї дослідних груп відмічається вірогідне зменшення площі МВ на 25%-30% ($p<0,05$), тоді як у 3-ї групи даний показник має тенденцію до зменшення (рис. 3). Такі зміни пов'язані по-перше із глюконеогенезом через високі рівні контрінсулярних гормонів, що призводить до розпаду глікогену та зменшення його чисельності в МВ (рис. 1). Так за даними наших досліджень у всіх 3-ох дослідних групах рівень кортизолу був у рази підвищений у 1-й групі до $28,35 \pm 2,17$ нг/мл, 2-й – $23,19 \pm 2,41$ нг/мл, 3-й – $24,57 \pm 2,61$ нг/мл (контроль $10,12 \pm 0,75$ нг/мл, у всіх випадках $p<0,05$). Гіперкортизолемія, що розвивається, з одного боку, сприяє розвитку мікроангіопатії, в тому числі діабетичної [23], з іншого – викликає глюконеогенез, який спричиняє глибокі метаболічні зміни в МВ погіршуючи перебіг ЦД та викликаючи розвиток міопатії [24], що ми спостерігали у тварин 1-ї групи із коморбідною патологією.

По-друге, за умов ЦД порушується метаболізм в МВ скелетних м'язів внаслідок нейроендокринних змін. Так, підвищення рівня глюোকортикоїдів та зміни рівнів активатора плазміногену (PAI-1) та інсуліноподібного фактора росту (IGF-1) призводять до пошкодження та атрофії МВ [25]. У хворих на ЦД 1-го типу, як у підлітковому

віці [26], так і в дорослих, було виявлено зниження експресії IGF-1 у МВ та зменшення його рівня в кровообігу, що провокувало м'язову атрофію та затримувало їхній ріст [27].

Додатковим патогенетичним чинником пошкодження МВ при ЦД є хронічна гіперглікемія, що індукує глікозилювання білків [28]. Унаслідок цього процесу відбувається модифікація білків міофібрил, що обмежує рухливість актину та міозину [29]. Імуногістохімічні дослідження показали, що кінцеві продукти глікозилювання найсильніше уражають МВ II типу [30], що сприяє їхній атрофії і втраті скоротливої здатності в експериментальних моделях ЦД 1-го типу. Водночас існує припущення, що глікозилювання молекул міозину *in vitro* може стримувати протеоліз [29, 31].

Слід звернути увагу на пошкодження мітохондрій у всіх досліджуваних групах тварин, які відіграють ключову роль у життєзабезпеченні і загибелі клітин. Так пошкодження мітохондрій у 1-й і 2-й дослідних групах є характерним для гіпоксії і призводить до розвитку вакуольної дистрофії та колікваційного і парціального некрозу у МВ. Натомість у тварин 3-ї групи ми виявили подовження мітохондрій та збільшення щільності їхнього матриксу, що за даними літератури може бути пов'язані з голодуванням та стресом клітин, а власне пошкодження мітохондрії призводить до вироблення активних форм кисню [32]. Такі зміни науковці пов'язують із старінням м'язів та саркопенією [33].

Висновки

СЦД призводить до пошкодження МВ за типом вакуольної дистрофії та колікваційного некрозу. Ці зміни протікають на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії та призводять до атрофії МВ. На тлі гіперглікемії і порушення кровопостачання у МВ щурів 1-ї та 2-ї дослідних груп відмічаються: зменшення їхньої площі на 31-18 %; зростання об'ємної щільності мітохондрій в 1,8-1,6 раза (у всіх випадках $p<0,05$).

Особливістю пошкоджень МВ жувального м'яза за умов коморбідної патології є розвиток асептичних запальних клітинних інфільтратів, загибель МВ шляхом некроптозу та некрозу, розволокнення і лізис міофібрил, що призводить до зменшення їхньої об'ємної щільності в МВ на 11 % порівняно з контрольними показниками.

У щурів, що зазнавали впливу ХІС відмічається перебудова мітохондрій (їх видовження, зменшення в об'ємі та підвищення щільності матриксу) та зменшення їхньої об'ємної щільності на 13 %. МВ зазнають атрофічних пошкоджень за типом фероптозу, аутолізу і апоптозу та мають тенденцію до атрофії.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є подальші дослідження змін нейром'язових закінчень скелетних м'язів за умов ЦД і стресу, що зможе доповнити загальну картину уражень МВ та яку роль в цьому відіграє

периферійна іннервація м'яза. Окрім того актуальним і перспективним є дослідження впливу різних антидіабетичних середників на МВ при ЦД та ХІС, що дозволить обґрунтувати найбільш оптимальну терапію для таких хворих.

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 “Морфо-функціональна характеристика деяких органів нервової, ендокринної, травної та статевих систем при цукровому діабеті в умовах хронічного стресу” (номер державної реєстрації 0119U003551).

Літературні джерела References

1. IDF Diabetes Atlas 2025. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
2. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* 2023;168:115734. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115734.
3. Gómez-Perez AM, Damas-Fuentes M, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ. Heart Failure in Type 1 Diabetes: A Complication of Concern? A Narrative Review. *J Clin Med.* 2021;10(19):4497. doi: 10.3390/jcm10194497.
4. Merz KE, Thurmond DC. Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. *Compr Physiol.* 2020;10(3):785. doi: 10.1002/cphy.c190029.
5. Du H, Ma Y, Wang X, Zhang Y, Zhu L, Shi S, et al. Advanced glycation end products induce skeletal muscle atrophy and insulin resistance via activating ROS-mediated ER stress PERK/FOXO1 signaling. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2023;324(3):279–87. doi: 10.1152/ajpendo.00218.2022.
6. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal Muscle Insulin Resistance Is the Primary Defect in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(2):157–63. doi: 10.2337/dc09-S302.
7. Tamminen ER, Manno C, Oza G, Figueroa L. Skeletal muscle disorders as risk factors for type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2025;599:112466. doi: 10.1016/j.mce.2025.112466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39848431/>
8. Bassi-Dibai D, Santos-de-Araújo AD, Dibai-Filho AV, Azevedo LFS de, Goulart C da L, Luz GCP, et al. Rehabilitation of Individuals With Diabetes Mellitus: Focus on Diabetic Myopathy. *Front Endocrinol.* 2022;13:869921. doi: 10.3389/fendo.2022.869921.
9. Giha HA, Sater MS, Alamin OAO. Diabetes mellitus tendino-myopathy: epidemiology, clinical features, diagnosis and management of an overlooked diabetic complication. *Acta Diabetol.* 2022;59(7):871–83. doi: 10.1007/s00592-022-01860-9.
10. Lee EJ, Jang HC, Koo KH, Kim HY, Lim JY. Mechanical Properties of Single Muscle Fibers: Understanding Poor Muscle Quality in Older Adults with Diabetes. *Ann Geriatr Med Res.* 2020;24(4):267–73. doi: 10.4235/agmr.20.0078.
11. Travis C, Srivastava PS, Hawke TJ, Kalaitzoglou E, Stratmann B. Diabetic Bone Disease and Diabetic Myopathy: Manifestations of the Impaired Muscle-Bone Unit in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2022;2022:1–8. doi: 10.1155/2022/2650342.
12. Deschênes SS, Burns RJ, Graham E, Schmitz N. Depressive symptoms and sleep problems as risk factors for heart disease: a prospective community study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;29:50. doi: 10.1017/S2045796019000441.
13. [Medical and psychological consequences of war-related distress in Ukraine: what can we expect and what should be taken into account when providing medical care?] *Ukr Med J.* 2022;150. Ukrainian. <https://www.umj.com.ua/article/232297/mediko-psihologichni-naslidki-distresu-vijni-v-ukrayini-shho-mi-ochikuyemo-ta-shho-potribno-vrahovuvati-pri-nadanni-medichnoyi-dopomogi>
14. Park M, Katon WJ, Wolf FM. Depression and risk of mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35(3):217–25. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.01.006.
15. Jung I, Kwon H, Park SE, Han KD, Park YG, Kim YH, et al. Increased Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Patients with Diabetes and Coexisting Depression: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Diabetes Metab J.* 2020;45(3):379–89. doi: 10.4093/dmj.2020.0008.
16. Kim S, Kim G, Cho SH, Oh R, Kim JY, Lee YB, et al. Impact of mental disorders on the all-cause mortality and cardiovascular disease outcomes in adults with new-onset type 1 diabetes: A nationwide cohort study. *Psychiatry Res.* 2024;342:116228. doi: 10.1016/j.psychres.2024.116228.
17. Levitsky VA, Zhurakivska OY, Miskiv VA, Zayats LM, Petriv RB, Yakymiv YM, et al., inventors; Ivano-Frankivsk National Medical University, assignee. Method for modeling type 1 diabetes mellitus in animals of different ages. Ukraine patent for

utility model 62966. 2011. Ukrainian.

18. Miskiv VA, Zhurakivska OY, Paliychuk IV, Ivantsiv OR, Sebro OG, Vasilyuk VM, Fedorak LV, Bagayluk LB, Tkachuk YL, Paliychuk VI, inventors; Ivano-Frankivsk National Medical University, assignee. Method for modeling chronic stress in experimental animals of different age groups. Ukraine patent for invention 125623. 04.05.2022. Ukrainian.

19. Bagriy MM, Dibrova VA, Popadynets OG, Gryshchuk MI, authors; Bagriy MM, Dibrova A, editors. [Methods of histological research]. Vinnytsia: Nova Knyha; 2016. 328 p. Ukrainian. ISBN. 978-966-382-594-6

20. Louhimies S. Directive 86/609/EEC on the Protection of Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes1. *Altern Lab Anim*. 2002;30(2):217–9. doi: 10.1177/026119290203002S36.

21. Fang J qian, author. Handbook of medical statistics. Singapore: World scientific publishing; 2018. ISBN. 978-981-314-895-6.

22. Tang D, Kang R, Berghe TV, Vandenabeele P, Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res*. 2019;29(5):347–64. doi: 10.1038/s41422-019-0164-5.

23. Li Y, Liu Y, Liu S, Gao M, Wang W, Chen K, et al. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):152. doi: 10.1038/s41392-023-01400-z.

24. Jun L, Robinson M, Geetha T, Broderick TL, Babu JR. Prevalence and Mechanisms of Skeletal Muscle Atrophy in Metabolic Conditions. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2973. doi: 10.3390/ijms24032973.

25. Koh TJ, Bryer SC, Pucci AM, Sisson TH. Mice deficient in plasminogen activator inhibitor-1 have improved skeletal muscle regeneration. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;289(1):217–23. doi: 10.1152/ajpcell.00555.2004.

26. Moyer-Mileur LJ, Slater H, Jordan KC,

Murray MA. IGF-1 and IGF-binding proteins and bone mass, geometry, and strength: relation to metabolic control in adolescent girls with type 1 diabetes. *J Bone Miner Res Off. J Am Soc Bone Miner Res*. 2008;23(12):1884–91. doi: 10.1359/jbmr.080713.

27. Farup J, Just J, Paoli F de, Lin L, Jensen JB, Billeskov T, et al. Human skeletal muscle CD90+ fibro-adipogenic progenitors are associated with muscle degeneration in type 2 diabetic patients. *Cell Metab*. 2021;33(11):2201. doi: 10.1016/j.cmet.2021.10.001.

28. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S, Yokota T. Oxidative stress in cardiac and skeletal muscle dysfunction associated with diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;48(1):68. doi: 10.3164/jcbs.11-012FR.

29. Krause MP, Riddell MC, Hawke TJ. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(4):345–64. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00699.x.

30. Ramamurthy B, Larsson L. Detection of an aging-related increase in advanced glycation end products in fast- and slow-twitch skeletal muscles in the rat. *Biogerontology*. 2013;14(3):293–301. doi: 10.1007/s10522-013-9430-y.

31. Hernández-Ochoa EO, Llanos P, Lanner JT. The Underlying Mechanisms of Diabetic Myopathy. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1–3. doi: 10.1155/2017/7485738.

32. Gomes LC, Benedetto GD, Scorrano L. During autophagy mitochondria elongate, are spared from degradation and sustain cell viability. *Nat Cell Biol*. 2011;13(5):589–98. doi: 10.1038/ncb2220.

33. Leduc-Gaudet JP, Picard M, Pelletier FSJ, Sgarioni N, Auger MJ, Vallée J, et al. Mitochondrial morphology is altered in atrophied skeletal muscle of aged mice. *Oncotarget*. 2015;6(20):17923–37. doi: 10.18632/oncotarget.4235.

Габрен-Силлер А.-Н., Жураківська О.Я. Особливості морфологічних змін жувального м'яза при цукровому діабеті в умовах коморбідності.

РЕФЕРАТ. Цукровий діабет залишається однією із головних проблем системи охорони здоров'я різних країн у зв'язку із швидким ростом, розвитком ускладнень та високою смертністю незважаючи на нові тенденції та підходи у його лікуванні. Одним із його ускладнень є діабетична міопатія, яка може по різному розвиватися і перебігати за умов коморбідності. Трону **метою** нашого дослідження є встановлення закономірностей морфологічних змін жувального м'яза щурів при стрептозотоциновому цукровому діабеті (СЦД) за умов хронічного іммобілізаційного стресу (ХІС). **Матеріалом** для дослідження слугували жувальні м'язи 20-ти статевозрілих 6-місячних щурів-самців які порівну розподілялися на 4 групи: 1 група із коморбідною патологією, що поєднувала в собі СЦД та ХІС, 2 група із СЦД, 3 група із ХІС, 4 група – контрольні тварини. Збір матеріалу здійснювали на 28 добу від початку експерименту. Використали гістологічний, електронномікроскопічний, морфотетричний методи дослідження із статистичною обробкою даних. **Результати та підсумок.** Встановлено, що СЦД призводить до пошкодження м'язових волокон за типом вакуольної дистрофії та колікваційного некрозу. Ці зміни протікають на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії та призводять до атрофії м'язових волокон. На тлі гіперглікемії і порушення кровообігу в м'язових волокон щурів 1-ї та 2-ї дослідних груп відмічаються: зменшення їхньої площі на 31–18 %; зростання об'ємної щільності мітохондрій в 1,8–1,6 раза (у всіх випадках $p < 0,05$). Особливістю пошкоджень жувального м'яза за умов коморбідної патології є наявність асептичних запальних клітинних

інфільтратів, загибель м'язових волокон шляхом некроптозу та некрозу, розволокнення і лізис міофібрил, що призводить до зменшення їхньої об'ємної щільності у м'язових волокнах на 11 % порівняно з контрольними показниками. У щурів, що зазнавали впливу ХІС відмічається перебудова мітохондрій (їх видо-
вження, зменшення в об'ємі та підвищення щільності матриксу) та зменшення їхньої об'ємної щільності на 13 %. М'язові волокна зазнають атрофічних пошкоджень за типом фероптозу, аутолізу і апоптозу та мають тенденцію до атрофії. Таким чином, СЦД та ХІС призводять до атрофії та пошкоджень м'язових волокон жувального м'яза за типом вакуольної дистрофії, некроптозу і некрозу, та появи асептичних запальних інфільтратів у ньому. Ці зміни протікають на тлі порушення кровопостачання м'яза внаслідок розвитку діабетичної мікроангіопатії.

Ключові слова: жувальний м'яз, скелетний м'яз, стрес, цукровий діабет, гіпокінезія, анатомія, ультраструктура, патологія, гістологія.

O.S. Haidai

Bogomolets National Medical
University, Kyiv, Ukraine

Надійшла: 20.09.2025

Прийнята: 15.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.55-59>

UDC: 615.9: 616-00/616-008. 616-099. 616.3

FEATURES OF THE STRUCTURAL ORGANISATION OF THE LIVER OF EXPERIMENTAL RATS 1 HOUR AFTER EXPOSURE TO THE VENOM OF THE SCORPION *LEIURUS MACROCTENUS*

Haidai O.S.   Features of the structural organisation of the liver of experimental rats 1 hour after exposure to the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Scorpion stings are a serious threat to human health and life in almost all countries of the world. The amount and toxicity of the poison that enters the body of the victims depend on the interspecific variability of these animals. Scorpion venom usually causes the development of local, cardiotoxic, neurotoxic and vegetative effects. Depending on the predominance of one or another component in the venom, a wide range of clinical signs and symptoms can be observed from local reactions to serious consequences, including respiratory, gastrointestinal, cardiovascular or neurological complications. **Objective.** Study of the features of the microscopic organisation of the liver of experimental rats 1 hour after exposure to the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*. **Methods.** Experimental studies were conducted on 60 male rats (180 g $\pm$ 3 g), which were injected intramuscularly with 0.5 ml of the poison solution (28.8 mg/ml) (LD₅₀=0.08 mg/kg). For microscopic examination, liver tissue samples from animals of all groups were taken. Histological liver preparations were stained with hematoxylin and eosin. **Results and conclusion.** Microscopic studies one hour after administration of *Leiurus macroctenus* scorpion venom to rats demonstrated the appearance of minor shifts in the normal histoarchitectonics of the animal's liver. Hepatocytes were predominantly hexagonal in shape and contained one nucleus, but the presence of binucleated cells was noted. Infiltration of the portal tracts and sometimes the surrounding parenchyma of the organ with lymphocytes, histiocytes and neutrophils was stressed. Hepatocytes near the foci of infiltration underwent vacuolar dystrophy, which is a manifestation of reactive changes in response to the action of the venom.

Key words: venom, scorpions, morphology, liver, hepatocytes, rats.

Haidai OS. Features of the structural organisation of the liver of experimental rats 1 hour after exposure to the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*. *Morphologia*. 2025;19(3):55-9.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.55-59>

 Haidai O.S. 0000-0002-1567-7482

 lenaustimenko23@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Introduction

Scorpion stings are a serious threat to human health and life in almost all countries of the world. The amount and toxicity of the venom that enters the body of the victims depend on the interspecific variability of these animals. Scorpion venom usually causes the development of local, cardiotoxic, neurotoxic and vegetative effects. Depending on the predominance of one or another component in the venom, a wide range of clinical signs and symptoms can be observed from local reactions (hyperemia, pain, oedema) to serious consequences, including respiratory, gastrointestinal, cardiovascular or neurological complications [1, 2, 3]. The severity of poisoning depends on the size and type of scorpion, the amount of venom injected, the body weight of the victim, and

the victim's sensitivity to the venom. Studies in recent decades have reported damage to the kidneys, liver, pancreas, heart, and hemolytic disorders as a result of poisoning with toxins from some scorpion species [4, 5, 6, 7].

The evolution of scorpions is approximately 400 million years, during which they have spread throughout the world. To date, more than 2,700 extant species of these animals have been recorded, numbering about 20 families. The extraordinary resilience, adaptability to changing climate conditions, and high survival rates of scorpions have contributed to their colonisation in tropical, subtropical, and temperate regions of almost all continents, except Antarctica and several Pacific islands [8, 9, 10, 11]. However, in recent years, the expansion of human civilisation and

the growth of the human population have led to a sharp reduction in the usual habitats of scorpions, but have significantly increased the frequency of poisonings due to their bites. In several regions of the world, including Central America, southern Latin America, Western Asia, North Africa, and the Middle East, scorpion stings have become a significant public health problem [12]. More than 1.2 million cases of scorpion stings are reported worldwide each year, with consequences ranging from localised pain or inflammation to severe clinical complications or death, depending mainly on the types and amounts of neurotoxins present in the scorpion venom [13, 14, 15, 16, 17]. In particular, most species of scorpions in the Buthidae family are more venomous than those in the Scorpionidae and Hemiscorpidae families. A scorpion sting usually causes local pain that lasts for a few minutes. At the same time, neurotoxins secreted by venomous scorpions cause sympathetic excitation and release of catecholamines into the blood plasma, which leads to pronounced clinical manifestations, including high blood pressure, heart rhythm disturbances, pulmonary oedema, loss of consciousness and sometimes death [18, 19, 20].

The vast majority of scientific sources contain data on the damage to the cardiovascular, respiratory, nervous and excretory systems by scorpion toxins. A careful analysis of recent studies has shown a significant limitation of information on histological and biochemical changes in the liver under conditions of poisoning with scorpion toxins.

Fetaih H. A. et al. in experiments on mice studied histopathological changes in the structure of the liver under the influence of *Androctonus amoreuxi* scorpion venom. 6 hours after the introduction of $\frac{1}{4}$ LD₅₀, significant blood stasis was found in the vessels of the organ. On the 4th day, hydropic degeneration of hepatocytes, karyolysis and karyorrhexis of nuclei were noted. An increase in the concentration of the poison, namely $\frac{1}{2}$ LD₅₀, after 9 hours of observation showed the appearance of extramedullary hematopoiesis islands in the liver and dilation of sinusoidal capillaries. Already on the 4th day of the study, at the indicated dose of poison, dilation of blood vessels, fibrinoid degeneration, and deposition of weakly basophilic homogeneous material in the portal zones of the organ were detected [21].

The study aims to study the features of the microscopic organisation of the liver of experimental rats 1 hour after exposure to the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*.

Materials and methods

The study was carried out in accordance with the scientific research plans of the O. O. Bogomolets National Medical University and is a fragment of the scientific research works of the Department of Descriptive and Clinical Anatomy: "Morphological Features of Rat Organs under Experimental Exogenous Influence" (state registration number 0122U000491).

The study was conducted on 60 male rats (180

g $\pm$ 3 g), which were injected intramuscularly with 0.5 ml of a solution of venom (28.8 mg/ml) (LD₅₀=0.08 mg/kg) of the scorpion *Leiurus macroctenus* dissolved in saline (0.9%) [22]. The control group (13 rats) was injected with only 0.5 ml of saline (0.9%).

The studies were conducted in accordance with the regulatory documents regulating the organisation of work with experimental animals and compliance with the principles of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes" [23, 24]. Also, all work with animals was conducted in accordance with the Law of Ukraine No. 3447-IV of February 21, 2006, "On the Protection of Animals from Cruelty and Ethical Norms and Rules for Working with Laboratory Animals".

For microscopic examination, liver tissue samples were taken from animals of all groups. The pieces were fixed in 10% formalin solution for 1 day. Then the pieces were dehydrated in alcohols of increasing concentration and embedded in paraffin blocks. Histological preparations of rat livers were stained with hematoxylin and eosin [25]. Histological preparations were studied using a SEO SCAN light microscope and photographed using a Vision CCD Camera with an image output system.

Results and conclusions

Microscopic studies one hour after administration of *Leiurus macroctenus* scorpion venom to rats demonstrated the appearance of minor shifts in the normal histoarchitectonics of the liver. Hepatocytes were predominantly hexagonal in shape and contained one nucleus, but the presence of binucleate cells was noted. The cytoplasm of hepatocytes was oxyphilic and contained numerous inclusions. Their nuclei had 1-2 nucleoli, and the chromatin occupied a marginal position under the nuclear envelope. Hepatocytes formed hepatic plates that were ordered and located radially from the central vein (Fig. 1).

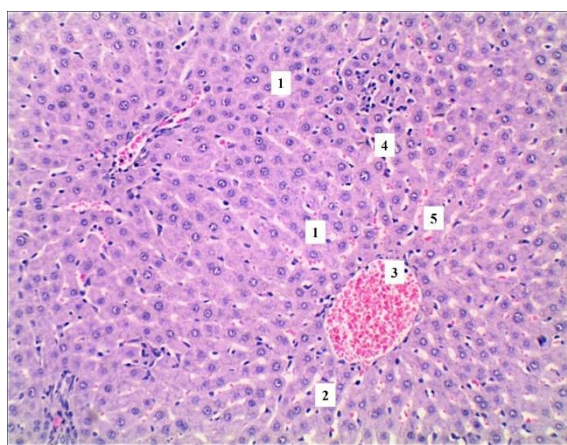


Fig. 1. Microscopic organisation of the liver of an experimental rat 1 hour after administration of the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*. Hepatocytes (1), hepatic laminae (2), lumen of the central vein (3), space of Disse (4), lumen of the sinusoidal capillary (5). Staining with hematoxylin and eosin. $\times 100$.

Sinusoidal capillaries between hepatic beams were somewhat dilated, and their lumen was mainly filled with erythrocytes. Endothelial lining of capillaries – without signs of desquamation from the basement membrane. Their endothelial cells are somewhat flattened and contain fenestrae in the cytoplasm. The presence of perisinusoidal Kupffer cells in the space of Disse was observed, which had an irregular shape and were distinguished by the presence of processes. They were characterised by elongated hyperchromic nuclei and weakly oxyphilic cytoplasm with numerous inclusions and a well-developed Golgi complex (Fig. 1, 2).

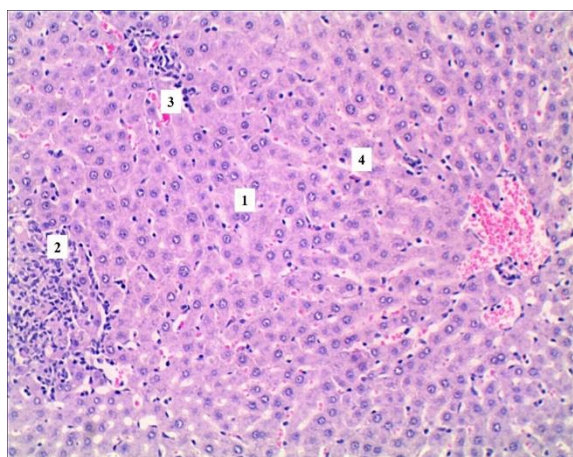


Fig. 2. Histological structure of the liver of an experimental rat 1 hour after administration of the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*. Hepatocytes (1), lymphohistiocytic infiltration (2), lumen of the sinusoidal capillary (3), space of Disse (4). Staining with hematoxylin and eosin. $\times 100$.

The bites of scorpions, *Leirus quinquestratus*, have been proven to cause changes in the morphological organisation of the rat liver. Histological examination of the organ after injection of the poison in animals at a dose of 0.03 mg/kg revealed pronounced oedema of hepatocytes, which led to a change in the shape of the cells and the "disappearance" of most sinusoidal capillaries. The cytoplasm of hepatocytes underwent vacuolization and the appearance of areas that did not respond to staining with hematoxylin and eosin. Hypochromia of the nuclei and their pyknotic changes were noted. Degenerative changes in individual nuclei and chromatin margination were also observed. In some fields of view, hepatocyte necrosis and stagnant phenomena in the portal vein branch were present [26, 27]. The lumen of the central vein in most histological samples was dilated. The endothelial cells of the inner lining of the vascular wall were elongated, and their nuclei were hyperchromic. Stasis of formed blood elements, mainly erythrocytes, was noted in the lumen of the central vein (Fig. 1).

A characteristic feature of the structural organisation of the liver, one hour after the start of the experimental study, was pronounced histiocytic and

lymphocytic infiltration of the portal tracts, sometimes with the presence of neutrophilic leukocytes. Lymphocyte accumulations were detected around the portal vein and bile ducts. However, in some fields of view, partial infiltration of the surrounding parenchyma was also observed. It should be noted that in these areas, individual hepatocytes had signs of vacuolar dystrophy. These structural changes can be regarded as initial reactive changes in response to the action of scorpion venom toxins. The walls of the bile ducts under these conditions did not undergo pronounced changes. They were lined with a single row of cubic cells. Their nuclei occupied a central position and contained one nucleolus. Chromatin had a marginal location, formed clumps or was diffusely scattered. The hepatic artery was distinguished by the presence of elongated endothelial cells of the inner membrane with round or oval hyperchromic nuclei. Some endothelial cells protruded into the lumen of the vessel in the form of palisades. The lumen of the hepatic vein was dilated, sometimes with erythrocyte stasis (Fig. 3, 4).

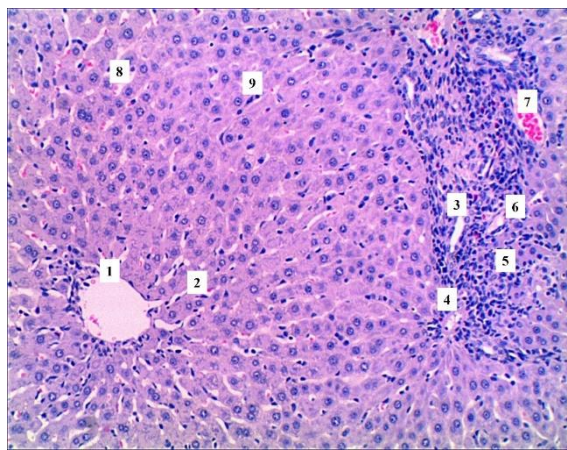


Fig. 3. Morphological organisation of the liver of an experimental rat 1 hour after administration of the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*. Central vein lumen (1), hepatic lamellae (2), bile duct lumen (3), hepatic artery (4), lymphohistiocytic infiltration (5), portal vein (6), hepatic vein (7), sinusoidal capillary lumen (8), Disse's space (9). Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$.

Clinical observations of patients after scorpion stings and experimental studies demonstrate cases of toxic hepatitis and coagulopathy. Biochemical studies under these conditions show an increase in ALT, AST, and LDH, and rarely hyperbilirubinemia. The mechanisms of liver damage caused by scorpion stings remain unclear, although the hypothesis of direct hemolytic and cytotoxic effects of the venom prevails. In addition, stimulation of neurotransmitters, catecholamines and the release of cytokines and inflammatory mediators are usually associated with hepatotoxicity and haematological disorders. In addition, intravascular hemolysis, coagulopathy, and thrombocytopenia are characteristic, which may act as indirect factors of liver damage [28, 29, 30].

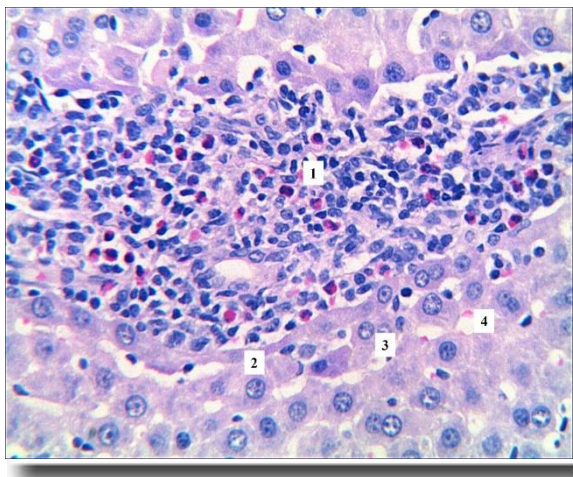


Fig. 4. Microscopic structure of the liver of an experimental rat 1 hour after administration of the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*. Lymphohistiocytic infiltration (1), hepatocyte (2), Disse's space (3), lumen of the sinusoidal capillary (4). Staining with hematoxylin and eosin. $\times 100$.

Summary

Administration of *Leiurus macroctenus* scorpion venom to rats did not cause the development of pronounced changes in the structural organisation of the liver of experimental rats. Infiltration of the portal tracts and sometimes the surrounding parenchyma of the organ with lymphocytes, histiocytes and neutrophil leukocytes was noted. Hepatocytes near the foci of infiltration underwent vacuolar dystrophy, which are reactive changes in response to the action of the venom.

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

Information on conflict of interest

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

References

1. Bahloul M, Bouchaala K, Chtara K, Kharrat S, Bouaziz M. Myocardial Ischemia after Severe Scorpion Envenomation: A Narrative Review. *Am J Trop Med Hyg.* 2024;111(6):1178-83. doi: 10.4269/ajtmh.24-0163.
2. Das B, Patra A, Mukherjee AK. Correlation of Venom Toxinome Composition of Indian Red Scorpion (*Mesobuthus tamulus*) with Clinical Manifestations of Scorpion Stings: Failure of Commercial Antivenom to Immune-Recognize the Abundance of Low Molecular Mass Toxins of This Venom. *J Proteome Res.* 2020;19(4):1847-56. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00120.
3. Godoy DA, Badenes R, Seifi S, Salehi S, Seifi A. Neurological and Systemic Manifestations of Severe Scorpion Envenomation. *Cureus.* 2021;13(4):e14715. doi: 10.7759/cureus.14715.
4. Bahloul M, Regaieg K, Chabchoub I, Kamoun M, Chtara K, Bouaziz M. Severe scorpion envenomation: pathophysiology and the role of inflammation in multiple organ failure. *Med Sante Trop.* 2017;27(2):214-21. English. doi: 10.1684/mst.2017.0688.
5. Dąbrowska N, Wiczowski A. Analytics of oxidative stress markers in the early diagnosis of oxygen DNA damage. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(1):155-66. doi: 10.17219/acem/43272.
6. Matkivska R, Samborska I, Maievskiy O. Effect of scorpion venom toxins on structural and functional parameters of internal organs, including kidneys (review). *Wiad Lek.* 2023;76(6):1491-8. doi: 10.36740/WLek202306124.
7. Takehara CA, Lamas JLT, Gasparino RC, Fusco SFB. Moderate or severe scorpion sting: identification of risk factors. *Rev Esc Enferm USP.* 2023;57:e20230022. doi: 10.1590/1980-220X-REEUSP-2023-0022en.
8. Abroug F, Ouane-Besbes L, Tilouche N, Elatrous S. Scorpion envenomation: state of the art. *Intensive Care Med.* 2020;46(3):401-10. doi: 10.1007/s00134-020-05924-8.
9. Furtado AA, Daniele-Silva A, Silva-Júnior AAD, Fernandes-Pedrosa MF. Biology, venom composition, and scorpionism induced by Brazilian scorpion *Tityus stigmurus* (Thorell, 1876) (Scorpiones: Buthidae): A mini-review. *Toxicon.* 2020;185:36-45. doi: 10.1016/j.toxicon.2020.06.015.
10. Siqueira TS, Dos Santos AJ, Santos JLC, da Silva RRN, Silva JRS, Santos VS. Scorpion envenomation in Brazil and its relationship with the social determinants of health: A population-based ecological study. *Acta Trop.* 2024;253:107165. doi: 10.1016/j.actatropica.2024.107165.
11. Trinidad-Porfirio BE, Morales-Pérez A, Nava-Aguilera E, et al. Occurrence of scorpion sting and associated factors in a highly marginalized municipality in Guerrero, Mexico: A cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17(5):e0011271. doi: 10.1371/journal.pntd.0011271.
12. Klotz SA, Yates S, Smith SL, Dudley S Jr, Schmidt JO, Shirazi FM. Scorpion Stings and Antivenom Use in Arizona. *Am J Med.* 2021;134(8):1034-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.01.025.
13. Abroug F, Ouane-Besbes L, Bouchoucha S. Scorpion envenomation: from a neglected to a helpful disease? *Intensive Care Med.* 2019;45(1):72-4. doi: 10.1007/s00134-018-5226-5.
14. Araújo KAM, Torres-Rêgo M, Gurgel-Medeiros T, et al. Epidemiological study in Brazil: Scorpion sting cases in Natal, Rio Grande do Norte. *Heliyon.* 2024;10(2):e24190. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24190.

15. González-Santillán E, Possani LD. North American scorpion species of public health importance with a reappraisal of historical epidemiology. *Acta Trop.* 2018;187:264-74. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.08.002.
16. Miyamoto JG, Andrade FB, Ferraz CR, et al. A comparative study of pathophysiological alterations in scorpionism induced by *Tityus serrulatus* and *Tityus bahiensis* venoms. *Toxicon.* 2018;141:25-33. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.11.005.
17. Pucca MB, Cerni FA, Pinheiro Junior EL, et al. *Tityus serrulatus* venom--A lethal cocktail. *Toxicon.* 2015;108:272-84. doi: 10.1016/j.toxicon.2015.10.015.
18. Cupo P. Clinical update on scorpion envenoming. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(6):642-9. doi: 10.1590/0037-8682-0237-2015.
19. Kumar R. An update on epidemiology and management practices of Scorpion envenomation in India. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(9):4932-5. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2300_21.
20. Uzair B, Bint-E-Irshad S, Khan BA, et al. Scorpion Venom Peptides as a Potential Source for Human Drug Candidates. *Protein Pept Lett.* 2018;25(7):702-8. doi: 10.2174/0929866525666180614114307.
21. Fetaih HA, Shoukry NM, Soliman BA, Mohallal ME, Khaled HS. Histopathological changes in liver of mice after experimental envenomation with *Androctonus amoreuxi* scorpion venom. *J Egypt Soc Parasitol.* 2013;43(2):447-56. doi: 10.12816/0006401.
22. Gunas V, Maievskiy O, Raksha N, Vovk T, Savchuk O, Shchypanskyi S, Gunas I. Study of the Acute Toxicity of Scorpion *Leiurus macroctenus* Venom in Rats. *The Scientific World Journal.* 2024;(1):9746092. doi: 10.1155/2024/9746092.
23. Al-Harbi HA, Al-Hasavi ZM. Effects of *Leiurus quinquestriatus* scorpion venom on histological structure of the liver and kidney. *Glo Adv Res J Environ Sci Toxicol.* 2014;3(4):49-56.
24. Salman MMA, Kotb AM, Haridy MAM, Golka K, Hammad S. Effect of a bradykinin-potentiating factor isolated from scorpion venom (*Leiurus quinquestriatus*) on some blood indices and lipid profile in irradiated rats. *Mol Cell Biochem.* 2017;434(1-2):1-6. doi: 10.1007/s11010-017-3029-6.
25. Suvana SK, Layton C, Bancroft GD. (Eds.). *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*, 8th Edition. Elsevier; 2019. 558 p. doi: 10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6.
26. 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>.
27. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union.* 2010;53(L276):33-79.
28. Al-Asmari A, Khan HA, Manthiri RA. Effect of *Androctonus bicolor* scorpion venom on the activities of serum enzymes in rats. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11734-7.
29. Almeida JS, Ravetti CG, Nobre VA, Vassallo PF, Melo de Andrade MV. New biomarkers in scorpion stings. *Toxicon.* 2025;255:108258. doi: 10.1016/j.toxicon.2025.108258.
30. Köse A, Biricik S, Bozkurt S, Cavuşoğlu C, Ayrik C. Toxic Hepatitis and Coagulopathy due to Scorpion Sting. *Annals of Clinical Case Reports.* 2016;1: 1212.

Гайдай О.С. Особливості структурної організації печінки експериментальних щурів через 1 годину після впливу отрути скорпіонів *Leiurus macroctenus*.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Укуси скорпіонів є серйозною загрозою для здоров'я та життя людей майже в усіх країнах світу. Кількість і токсичність отрути, яка потрапляє до організму постраждалих залежить від міжвидової мінливості цих тварин. Отрута скорпіона зазвичай спричиняє розвиток місцевих, кардіотоксичних, нейротоксичних і вегетативних ефектів. Залежно від переважання в складі отрути того, чи іншого компонента можна спостерігати широкий спектр клінічних ознак і симптомів від локальних реакцій до серйозних наслідків, включаючи респіраторні, шлунково-кишкові, серцево-судинні або неврологічні ускладнення. **Мета.** Вивчення особливостей мікроскопічної організації печінки експериментальних щурів щурів через 1 годину після впливу отрути скорпіонів *Leiurus macroctenus*. **Методи.** Експериментальні дослідження проводили на 60 щурах-самцях щурів (180 $\pm$ 3 г), яким внутрішньом'язово вводили 0,5 мл розчину отрути (28,8 мг/мл) (LD_{50} =0,08 мг/кг). Для мікроскопічного дослідження забирали зразки тканини печінки тварин всіх груп. Фарбування гістологічних препаратів печінки здійснювали гематоксиліном та еозином. **Результати та підсумок.** Мікроскопічні дослідження через одну годину після введення щурам отрути скорпіонів *Leiurus macroctenus* продемонстрували появу незначних зрушень нормальної гістоархітеконики печінки тварин. Гепатоцити мали переважно шестикутну форму, містили одне ядро, однак відмічали наявність двоядерних клітин. Відмічали інфільтрацію портальних трактів та подекуди оточуючої паренхіми органу лімфоцитами, гістіоцитами та нейтрофільними лейкоцитами. Гепатоцити поблизу вогнищ інфільтрації зазнавали вакуольної дистрофії, що є проявом реактивних змін у відповідь на дію отрути.

Ключові слова: отрута, скорпіони, морфологія, печінка, гепатоцити, щури.

М.С. Гнатюк
А.А. Чернецький
Л.В. Татарчук
Н.Я. Стець

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

Надійшла: 14.09.2025

Прийнята: 18.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.60-64>

УДК 616.36-089.87-06.616-91]-092.9

МОРФОМЕТРИЧНІ АСПЕКТИ АНА- ЛІЗУ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕМОДЕЛЮ- ВАННЯ ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ АРТЕРІЙ ТА ВЕН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ ПОР- ТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Hnatjuk M.S. , Chernetskyy A.A. , Tatarchuk L.V. , Stets N.Ya.  Morphometric aspects of analysis of the features of endotheliocytes remodeling of thyroid arteries and veins at the conditions of postoperative portal hypertension.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

ABSTRACT. Background. Endotheliocytes of the arteries and veins of the thyroid gland play an important role in the remodeling of its vascular bed at pathological conditions, providing blood supply and drainage of venous blood. **Objective.** Morphometrically study the features of structural changes in endothelial cells of the arteries and veins of the thyroid gland in postresection portal hypertension. **Methods.** Endotheliocytes of the arteries and veins of the thyroid gland of 3 groups of white rats were morphometrically studied: 15 control animals; 30 rats with post-resection portal hypertension, 17 animals with post-resection portal hypertension and multiple organ failure. Rats were euthanized by bleeding a month after the start of the experiment under thiopental anesthesia. The area of endothelial cells of the arteries and veins, their nuclei, nuclear-cytoplasmic index, and the volume of damaged endothelial cells were determined on micropreparations of the thyroid gland. Quantitative values were processed statistically. **Results.** Postresection portal hypertension is accompanied by an uneven decrease in the area of endothelial cells and their nuclei, disruption of nuclear-cytoplasmic relations, and an increase in the volume of damaged endothelial cells. **Conclusion.** Prolonged postresection portal hypertension in rats leads to pronounced remodeling of endothelial cells of the arteries and veins of the thyroid gland, disproportionate reduction of the areas of endothelial cells, their nuclei, changes in the relationships between them, disturbances of structural cellular homeostasis, increase in the volumes of damaged endothelial cells, endothelial dysfunction. The established structural reorganization of endothelial cells of the vascular bed of the thyroid gland under conditions of simulated pathology dominated in the venous vessels of the studied organ in combination with postresection portal hypertension with multiple organ failure.

Key words: thyroid gland, arteries, veins, endotheliocytes, postresection portal hypertension, morphometry.

Hnatjuk MS, Chernetskyy AA, Tatarchuk LV, Stets NYa. [Morphometric aspects of analysis of the features of endotheliocytes remodeling of thyroid arteries and veins at the conditions of postoperative portal hypertension]. Morphologia. 2025;19(3):60-4. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.60-64>

 Hnatjuk M.S. 0000-0002-4110-5568;  Chernetskyy A.A. 0009-0005-8205-4735;

 Tatarchuk L.V. 0000-0002-4678-4205;  Stets N.Ya. 0000-0003-2799-0895

✉ hnatjuk@tdmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Щитоподібна залоза унікальний ендокринний орган з особливою структурою та функцією. Даний орган ендокринної системи продукує гормони, які регулюють обмінні процеси в організмі, швидкість метаболізму, енергетичний та водно-сольовий баланс, вуглеводний обмін, впливають на ріст та розвиток, статеве дозрівання, на скоро-

тливую здатність міокарда, частоту серцевих скорочень, тонус кровоносних судин, підтримують стан нервової системи, рівень кальцію у крові, стимулюють окислювальні процеси, диференціацію та проліферацію клітин [1, 2]. Наведене свідчить, що щитоподібна залоза відіграє надзвичайно важливу роль у регулюванні важливих функцій організму і вона є надзвичайно чутливою до

дії різних негативних екзо- та ендогенних факторів, а також до гемодинамічних порушень у великому і малому колах кровообігу та системі печінкової ворітної вени [3, 4].

Резекцію печінки сьогодні нерідко виконують у хірургічних стаціонарах. Показами до даної операції є доброякісні та злоякісні пухлини, метастази, травми печінки, внутрішньопечінковий холангіолітіаз, альвеолярний ехінококоз, трансплантація печінки. Резекція великих об'ємів печінки може призводити до різних пострезекційних ускладнень: кровотечі з варикозно розширених вен стравохода, шлунка, прямої кишки, асцити, спленомегалії, вторинного гіперспленізму, паренхіматозної жовтяниці, портосистемної енцефалопатії, печінкової недостатності, гепаторенального синдрому, поліорганної недостатності, портальної гіпертензії [5].

Кількісні морфологічні (морфометричні) методи дослідження останнім часом все ширше застосовуються в медико-біологічних дослідженнях. Вказані методи дають можливість ширше та найбільш об'єктивно і адекватно вивчити структурно-функціональні зміни в органах та системах організму при різних фізіологічних та патологічних станах, повноцінно інтерпретувати їх та суттєво розширити можливості дослідників [6, 7]. Структурні зміни ендотеліальних клітин артеріального та венозного русел щитоподібної залози в умовах портальної гіпертензії досліджені недостатньо.

Мета

Морфометрично вивчити особливості структурних змін ендотеліоцитів артерій та вен щитоподібної залози при пострезекційній портальній гіпертензії.

Матеріали та методи

Комплексом морфологічних методів проведено вивчення ендотеліоцитів артеріальних і венозних судин щитоподібної залози 62 білих щурів-самців, які були поділені на 3-и групи. 1-а група – 15 контрольних тварин. 2-а – 30 щурів із пострезекційною портальною гіпертензією, яку моделювали видаленням лівої та правої бічних часток печінки, що складало 58,1 % її об'єму, [5], 3-я – 17 тварин з пострезекційною портальною гіпертензією, у яких розвинулася поліорганна недостатність. Евтаназію тварин виконували через місяць від початку дослідження за допомогою кровопускання в умовах тіопентал-натрієвого наркозу. З щитоподібної залози вирізали шматочки, які фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну і після проведення через етилові спирти зростаючої концентрації поміщали у парафін. Мікротомні зрізи товщиною 5-6 мкм депарафінізували і фарбували гематоксиліном і еозином, толуїдиновим синім, пікрофуксином, за Маллорі, Вейгерту, Массоном, проводили імпрегнацію азотнокислим сріблом, виготовляли також напівтонкі зрізи [8]. Виконували морфометрію ендотеліоцитів артерій

(А) та вен (В) щитоподібної залози, визначаючи площу ендотеліальних клітин (ПЕ), їх ядер (ПЯ), ядерно-цитоплазматичний індекс (ЯЦІ), обсяг пошкоджених ендотеліоцитів (ОПЕ) [9].

Проводилася статистична обробка цифрових даних за допомогою комп'ютерної програми STATISTIKA (ліцензія № BXXR303F737429FA-8) у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, використовуючи критерій Стюдента для оцінки достовірності відмінностей між морфометричними показниками попарно вибраних груп тварин [10].

Утримання тварин та всі експериментальні дослідження з лабораторними білими щурами-самцями здійснено з урахуванням вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.), а також Закону України „Про захист тварин від жорстокого поводження” (від 21.02.2006) [11].

Результати та їх обговорення

Морфометричні параметри ендотеліальних клітин артеріальних та венозних судин щитоподібної залози показані у таблицях 1 та 2. Усестороннім аналізом представлених у вказаних таблицях показників з'ясовано, що в умовах змодельованого експерименту вони виражено змінювалися. Так, площа ендотеліоцитів артерій щитоподібної залози при пострезекційній портальній гіпертензії статистично достовірно ($p < 0,05$) зменшилася з $(44,60 \pm 0,39)$ мкм² до $(42,90 \pm 0,33)$ мкм², тобто на 3,8 %. При поєднанні пострезекційної портальної гіпертензії з поліорганною недостатністю досліджуваний морфометричний параметр виявився зниженим на 10,1 % ($p < 0,001$).

Майже аналогічно змінювалася площа ядер ендотеліоцитів артерій щитоподібної залози у досліджуваних патологічних умовах. У контрольних спостереженнях площа ядер ендотеліальних клітин артерій щитоподібної залози дорівнювала $(10,70 \pm 0,08)$ мкм, в умовах післярезекційної портальної гіпертензії – $(9,72 \pm 0,06)$ мкм. Наведені кількісні морфологічні показники статистично достовірно відрізнялися між собою ($p < 0,001$). При останній морфометричний параметр зменшився на 9,1 % відносно аналогічного контрольного. При виникненні поліорганної недостатності встановлене зниження площі ядер ендотеліоцитів артерій щитоподібної залози було більш вираженим і досягало 18,6 % ($p < 0,001$).

Встановлене зменшення розмірів ендотеліоцитів та їх ядер артерій щитоподібної залози після резекції лівої та правої бічних часток печінки свідчило про атрофічні процеси у досліджуваних структурах. Нерівномірні зміни морфометричних

параметрів ядра та цитоплазми ендотеліоцитів артеріальних судин щитоподібної залози після видалення значних обсягів печінки призводили до порушення відношень між ними, що доречно відображав ядерно-цитоплазматичний індекс. Вказа-

ний морфометричний параметр в умовах післярезекційної портальної гіпертензії статистично вірогідно ($p<0,01$) зменшився з $(0,240\pm0,002)$ до $(0,226\pm0,002)$, тобто на 5,8 %.

Таблиця 1
Морфометричні параметри ендотеліальних клітин артерій щитоподібної залози експериментальних тварин ($M\pm m$)

Морфометричний параметр	Група тварин		
	перша	друга	третя
ПЕА, мкм^2	$44,60\pm0,39$	$42,90\pm0,33^*$	$40,10\pm0,27^{***}$
ПЯА, мкм^2	$10,70\pm0,08$	$9,72\pm0,06^{***}$	$8,74\pm0,05^{***}$
ЯЦІА	$0,240\pm0,002$	$0,226\pm0,002^{**}$	$0,218\pm0,002^{***}$
ОПЕА, %	$2,15\pm0,02$	$18,10\pm0,15^{***}$	$32,60\pm0,21^{***}$

Примітки: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$ відносно першої групи.

В спостереженнях, де встановлено поєднання пострезекційної портальної гіпертензії з поліорганною недостатністю даний кількісний морфологічний показник ендотеліоцитів артерій щитоподібної залози виявився зниженим на 9,1 % ($p<0,001$).

В змодельованих умовах патології змінювався також обсяг пошкоджених ендотеліоцитів артерій щитоподібної залози. Так, при пострезекційній портальній гіпертензії вказаний морфометричний параметр зріс з високою достовірною різницею ($p<0,001$) у 8,4 рази відносно аналогічної контрольної величини і досягав $(18,10\pm0,15)$ %, при виникненні поліорганної недостатності даний кількісний морфологічний показник виявився збільшеним у 15,1 рази ($p<0,001$).

Проведені дослідження, отримані та проаналізовані результати стверджують, що структурна перебудова ендотеліоцитів венозних судин щитоподібної залози при видаленні значних обсягів печінки виявилася подібною до наведених вище результатів. Так, площа ендотеліальних клітин у венах щитоподібної залози у контрольних тварин дорівнювала $(29,78\pm0,21)$ мкм^2 , а після резекції лівої та правої бічних часток печінки – $(28,44\pm0,18)$ мкм^2 . Останній морфометричний параметр статистично вірогідно ($p<0,01$) відрізнявся від попереднього і виявився меншим порівняно з ним на 4,5 %. При поєднанні пострезекційної портальної гіпертензії з поліорганною недостатністю площа ендотеліоцитів вен щитоподібної залози з вираженою статистично достовірною різницею ($p<0,001$) зменшилася на 12,5 %.

Таблиця 2
Морфометричні параметри ендотеліальних клітин венозних судин щитоподібної залози експериментальних тварин ($M\pm m$)

Морфометричний параметр	Група тварин		
	перша	друга	третя
ПЕВ, мкм^2	$29,78\pm0,21$	$28,44\pm0,18^{**}$	$26,06\pm0,18^{***}$
ПЯВ, мкм^2	$7,68\pm0,05$	$6,88\pm0,04^{***}$	$5,98\pm0,03^{***}$
ЯЦІВ	$0,258\pm0,002$	$0,242\pm0,002^{**}$	$0,230\pm0,002^{***}$
ОПЕВ, %	$2,30\pm0,03$	$22,40\pm0,15^{***}$	$36,70\pm0,21^{***}$

Примітки: ** - $p<0,001$; *** - $p<0,001$ відносно першої групи.

При резекції значних обсягів печінки пострезекційна портальна гіпертензія призводила також до морфологічних змін ядер ендотеліоцитів венозних судин щитоподібної залози. В умовах післярезекційної портальної гіпертензії площа ядер ендотеліоцитів вен щитоподібної залози дорівнювала $(6,88\pm0,04)$ мкм^2 , а при розвитку поліорганної недостатності – $(5,98\pm0,03)$ мкм^2 . Встановлено, що наведені морфометричні параметри з вираженою статистично достовірною різницею

($p<0,001$) відповідно відрізнялися від аналогічного контрольного морфологічного показника на 10,4 % та 22,1 %.

В змодельованому експерименті зміненими виявилися також ядерно-цитоплазматичні відношення у ендотеліоцитах венозного русла щитоподібної залози. Так, при післярезекційній портальній гіпертензії ядерно-цитоплазматичний індекс ендотеліоцитів вен щитоподібної залози статистично вірогідно ($p<0,01$) зменшився з

(0,258±0,002) до (0,242±0,002), тобто на 6,2 %. При поєднанні пострезекційної портальної гіпертензії з поліорганною недостатністю встановлено, що досліджуване зниження ядерно-цитоплазматичного індекса досліджуваних клітин дорівнювало 10,8 % ($p < 0,001$).

Обсяг пошкоджених ендотеліоцитів у венах щитоподібної залози контрольної групи білих щурів дорівнював (2,30±0,03) %, в умовах пострезекційної портальної гіпертензії – (22,40±0,15) %. Останній морфометричний параметр з високим ступенем статистично вірогідної різниці ($p < 0,001$) перевищував попередній у 9,7 рази. При поєднанні пострезекційної портальної гіпертензії з поліорганною недостатністю обсяг пошкоджених ендотеліоцитів вен щитоподібної залози досягав (36,70±0,21) %. Наведений кількісний морфологічний показник був більшим за аналогічний контрольний у 15,9 рази ($p < 0,001$), а порівняно з морфометричним параметром другої групи тварин – на 13,3 % ($p < 0,001$).

На сьогодні більшість дослідників вважають, що структурний стан ендотеліоцитів відіграє важливу роль у патоморфогенезі органів і систем організму. Ендотеліальні клітини забезпечують регуляцію тонуусу судин, процеси гіпертрофії і проліферації гладких міоцитів, модуляцію зсідання крові та фібринолізу і теж процеси запалення. Дослідженнями останніх років були встановлені основні фактори ризику, що реалізують пошкоджуючі дії через посилення процесів оксидантного стресу. Відомо, що інтенсивна продукція перекислених радикалів в умовах патології порушує баланс між пошкоджуючими та захисними діями на стінку судини. Вільні радикали є особливою паскою для молекул оксиду азоту (NO), який є основним вазодилататором. При цьому вільні радикали блокують корисну фізіологічну дію оксиду азоту на судини. Пошкодження значної кількості ендотеліальних судин призводить до їх дисфункції, при якій недостатньо продукується, посилюється інактивація і знижується біодоступність оксиду азоту у стінці судин, порушується баланс між вазодилататорами та вазоконстрикторними факторами, що призводить до спазму переважно артеріальних судин, звуження їх просвіту, зниження пропускної здатності та розвитку гіпоксії.

Мікроскопічним дослідженням гістологічних препаратів щитоподібної залози у тварин при пострезекційній портальній гіпертензії встановлено потовщення стінки артеріальних судин та звуження їх просвіту, що проходило за рахунок збільшення товщини медії, адвентиційної оболонки, а також посилення тонуусу артерій, гіперплазії та гіпертрофії гладком'язових клітин. Внутрішня еластична мембрана артеріальних судин при цьому виражено звивиста, що свідчить про їх гіпертонус та спазм. В стінці даних судин виявлявся мукоїдний набряк, сегментарний фібриноідний некроз медії, осередки міоеластофіброзу. В

артеріях щитоподібної залози морфологічні зміни характерні деструктивному продуктивному васкуліту, які супроводжувалися вираженою паравазальною інфільтрацією з різномаяттям клітинного складу, де відмічалися лімфоїдні, плазматичні клітини, еозинофіли, гістіоцити, тучні клітини, фібробласти. Більшість еластичних волокон стінки артерій з явищами мультиплікації та фрагментації. Гістологічно в щитоподібній залозі при тривалій пострезекційній портальній гіпертензії спостерігалися виражені судинні розлади, повнокров'я, розширення переважно венозних судин, перивазальні та стромальні набряки, осередки дистрофічно, некробіотично, апоптично змінених ендотеліоцитів, фолікулярних тиреоцитів, вогнищеві інфільтрати та розростання сполучної тканини. При цьому спостерігався також набряк ендотеліальних клітин, їх дистрофічні та некробіотичні зміни, з рексисом та лізисом ядер, десквамацією та проліферацією. Останнє свідчило про наявність гіпоксії [9]. Місцями відмічалось аневризматичне розширення венозних судин, осередки склерозування їх стінки, розшарування плазматичними білками, деколи розширення просвіту вказаних судин чергувалися з їх звуженням.

Підсумок

Проведені дослідження та отримані результати свідчать, що тривала пострезекційна портальна гіпертензія у лабораторних статевозрілих білих щурів-самців призводить до вираженого ремоделювання ендотеліальних клітин артерій та вен щитоподібної залози. Виявлена структурна перебудова ендотеліоцитів артеріальних і венозних судин щитоподібної залози при портальній гіпертензії характеризується нерівномірним, диспропорційальним зменшенням площ ендотеліоцитів, їх ядер, зміною відношень між ними, порушеннями структурного клітинного гомеостазу, зростанням об'ємів пошкоджених ендотеліоцитів, ендотеліальною дисфункцією. Встановлена структурна перебудова ендотеліоцитів судинного русла щитоподібної залози в умовах змодельованої патології домінувала у венозних судинах досліджуваного органа при поєднанні пострезекційної портальної гіпертензії з поліорганною недостатністю.

Перспективи подальших досліджень

Всебічне адекватне вивчення закономірностей ремоделювання структур щитоподібної залози в умовах пострезекційної портальної гіпертензії дозволить суттєво розширити діагностику, корекцію та профілактику її патологічних пошкоджень.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми «Структурно-функціональні закономірності

перебігу адаптаційно-компенсаторних процесів в органах та системах при оперативних втручаннях на органах черевної та грудної порожнини в умо-

вах дії токсичних ендогенних та екзогенних факторів» (номер державної реєстрації 0122U000031).

Літературні джерела References

1. Wiersinga VM. [Clinical significance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases]. *Endocrinol. Metab.* 2016;31:213. Ukrainian. doi: 10.3803/EnM.2016.31.2.213.
2. Svyatotska LO. [Comparative morphology of the thyroid gland]. *Morphology.* 2023;2(169):389-93. Ukrainian. doi: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-386-393.
3. Tyron OI. [Main exogenous and endogenous factors that can influence the morphofunctional characteristics of the thyroid gland]. *Bulletin of Vinnytsia National Medical University.* 2018;22(4):760. Ukrainian. doi: 10.31393/reportsvnmedical-2018-22(4)-32.
4. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benavente S. Environmental Issues in Thyroid Diseases. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017;8:50. doi: 10.3389/fendo.2017.00050.
5. Hnatiuk MS, Protsaylo OM, Tatarchuk LV, Monastyrskaya NYa. [Peculiarities of local immune reactions in the colon during resection of different volumes of liver parenchyma]. *Hospital Surgery. Journal named by L. Ya. Kovalchuk.* 2022;1:40-5. Ukrainian. doi: 10.11603/2414-4533.2022.1.12917.
6. Petyunin OG, Makarov VV, Feskov VM, Smolyanyk KM. [Quantitative morphometry of compensated liver cirrhosis can aid to predict the outcomes of surgical treatment]. *Modern Gastroenterology.* 2024;1(135):43-5. Ukrainian. doi: 10.30978/MG-2024-1-43.
7. Shavrin VA, Avramenko YuN. [Comparative morphometry of cerebral microvessels in atherosclerotic and diabetic encephalopathies]. *Morphologia.* 2017;1(11):58-61. Ukrainian. doi: 10.266-41/1997-9665.2017.1.58-61.
8. Bahrii MM, Dibrova VA, Popadynets OH, Hryshchuk MI, authors. *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen [Methods of morphological research].* Vinnytsia: Nova knyha; 2016. 240 p. Ukrainian.
9. Hnatiuk MS, Cholach SYu, Tatarchuk LV, Stets NYa, Yasinovskiy OB. [Morphometric reorganization of venous vessels of the ventricles of the heart of white male rats under conditions of cobalt chloride intoxication]. *Art of Medicine.* 2024;4(32):20-4. Ukrainian. doi: 10.21802/artm.2024.4.32.20.
10. Petrie A, Sabin C. *Medical statistics at a Glance.* 4th ed. New York: Wiley; 2019. 240 p.
11. Zaporozhyan VM, Aryaev ML, authors. *Bi-oetyka i biobezpeka [Bioethics and biosafety].* Kyiv: Zdorovia; 2013. 456 p. Ukrainian.

Гнатюк М.С., Чернецький А.А., Татарчук Л.В., Стець Н.Я. Морфометричні аспекти аналізу особливостей ремоделювання ендотеліоцитів артерій та вен щитоподібної залози в умовах післяопераційної портальної гіпертензії.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Ендотеліоцити артерій та вен щитоподібної залози відіграють важливу роль у ремоделюванні її судинного русла в умовах патології, забезпечуючи кровопостачання та дренаж венозної крові. **Мета.** Морфометрично вивчити особливості структурних змін ендотеліоцитів артерій та вен щитоподібної залози при пострезекційній портальній гіпертензії. **Методи.** Морфометрично вивчено ендотеліоцити артерій та вен щитоподібної залози 3-х груп білих щурів: 15 контрольних тварин; 30 щурів із пострезекційною портальною гіпертензією, 17 тварин з пострезекційною портальною гіпертензією та поліорганною недостатністю. Евтаназію щурів виконували кровопусканням через місяць від початку дослідження в умовах тіопенталового наркозу. На мікропрепаратах щитоподібної залози визначали площу ендотеліоцитів артерій і вен, їх ядер, ядерно-цитоплазматичний індекс, обсяг пошкоджених ендотеліоцитів. Кількісні величини обробляли статистично. **Результати.** Встановлено, що при пострезекційній портальній гіпертензії виникає нерівномірне зменшення площ ендотеліоцитів, їх ядер, порушення ядерно-цитоплазматичних відношень, зростання обсягу пошкоджених ендотеліальних клітин. **Висновки.** Тривала пострезекційна портальна гіпертензія у щурів призводить до вираженого ремоделювання ендотеліоцитів артерій та вен щитоподібної залози, диспропорціонального зменшення площ ендотеліоцитів, їх ядер, зміни відношень між ними, порушень структурного клітинного гомеостазу, зростання об'ємів пошкоджених ендотеліоцитів, ендотеліальної дисфункції. Встановлена структурна перебудова ендотеліоцитів судинного русла щитоподібної залози в умовах змодельованої патології домінувала у венозних судинах досліджуваного органа при поєднанні пострезекційної портальної гіпертензії з поліорганною недостатністю.

Ключові слова: щитоподібна залоза, артерії, вени, ендотеліоцити, пострезекційна портальна гіпертензія, морфометрія.

Р.Р. Довган
З.З. Масна

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

Надійшла: 20.09.2025
Прийнята: 15.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.65-72>

УДК 611.718.4-018.4:612.015.31:616.74-008.64]-08

ПОРІВНЯННЯ ДИНАМІКИ ЯКОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ШИЙКИ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ЩУРА ТА ЇЇ МІНЕРАЛЬНОГО СКЛАДУ УПРОДОВЖ РІЗНИХ ТЕРМІНІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПОДИНАМІЇ

Dovgan R.R. , Masna Z.Z.  Comparison of the dynamics of bone tissue quality and mineral composition of the femoral neck in rats during different periods of experimental hypokinesia.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. Hypokinesia is one of the serious problems of the modern lifestyle. Its impact on the musculoskeletal system manifests as muscle atrophy, impairment of the joint ligamentous apparatus structure, and decrease in bone mass — therefore, a sedentary lifestyle is recognized as a risk factor for osteoporosis development. **Aim.** To determine the dynamics of changes in the quality and mineral composition of the femoral neck bone tissue under conditions of forced limb immobilization in the experiment. **Methods.** To identify the dynamics of changes developing against the background of forced immobilization, an experimental study was conducted on 25 adult male outbred white rats aged 3–3.5 months and weighing 180–200 g. Forced experimental hypokinesia was modeled by immobilizing the hind limbs with a plaster cast of the coxite type (reinforced with a metal wire), completely restricting movement in the hip and knee joints. The observation periods were 3, 4, 5, and 6 weeks. Bone tissue density was determined in conditional grayscale units (GSU) using a radiovisiographic study on a Siemens device with TROPHI Radiologi software. The content of mineral elements in the femoral neck bone tissue was determined in mg/g by atomic absorption spectral analysis performed on an AAS-1N atomic absorption spectrophotometer (Carl Zeiss Jena, Germany) using a propane-butane-air flame. **Results.** After 6 weeks of the experiment, bone tissue density of the femoral neck in rats decreased by 3% compared to the control. The study of mineral content in the bone tissue throughout six weeks revealed distinct dynamics characteristic of each element. By the end of the experiment, calcium, sodium, zinc, and strontium levels were higher than in intact animals, whereas phosphorus and magnesium levels were lower, and lead content remained unchanged compared to normal values. The study of bone density dynamics and the absolute values of macro- and microelement content in bone tissue under prolonged experimental hypokinesia allows for a better understanding of the causes of structural and mechanical alterations of bone under forced motion restriction and can contribute to the development of effective methods of prevention and correction.

Key words: experimental hypokinesia, forced immobilization, femur, bone tissue, density, mineral composition.

Dovgan RR, Masna ZZ. [Comparison of the dynamics of bone tissue quality and mineral composition of the femoral neck in rats during different periods of experimental hypokinesia]. *Morphologia*. 2025;19(3):65-72. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.65-72>

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

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

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Гіподинамія є однією з серйозних проблем способу життя сучасної людини. Розвиток комунікаційних технологій, транспорту, глобальна автоматизація та цифровізація призводять до зниження фізичної активності населення [1-3]. Гіподинамію вважають однією з основних причини розвитку метаболічних порушень в організмі, вона веде до надмірної ваги тіла, порушень зі сторони серцево-судинної, травної та дихальної сис-

тем, опорно-рухового апарату, а також до порушення кровопостачання та іннервації різних органів. Вплив гіподинамії на опорно-руховий апарат проявляється атрофією м'язів, порушенням структури зв'язкового апарату суглобів, зниженням кісткової маси – тому малорухливий спосіб життя визнано фактором ризику розвитку остеопорозу [4-6]. При обстеженні пацієнтів з різними ступенями фізичного навантаження різні дослідники вказують на зв'язок між тривалими фізичними

вправами та різним остеогенним індексом, харчовими моделями, складом тіла, біологічними факторами та мінеральною щільністю кісток [7]. При цьому характерною ознакою гіподинамічної кістки є порушення її обмінних процесів, а основною її клінічною проблемою є погіршення якості кісткової тканини та підвищення ризику переломів [8-13].

Метою нашого дослідження стало з'ясування динаміки змін якості та мінерального складу кісткової тканини шийки стегнової кістки, що розвиваються на фоні вимушеної іммобілізації кінцівок в експерименті.

Матеріал та методи

Дослідження було виконане на 25 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях віком 3-3,5 місяці і масою 180-200 г. Тварини отримані з віварію ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» та утримувалися на стандартному раціоні віварію з вільним доступом до води, при сталій температурі й вологості. Проведення дослідження не порушує положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей», «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Закону України №

3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» згідно з директивою Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання постанов, законів, адміністративних положень Держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [14, 15]. Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2000 р. (протокол № 4 від 15 квітня 2024 р.). Тварин було поділено на контрольну (5 тварин) та експериментальну (20 тварин) групи. Вимушену гіподинамію моделювали шляхом іммобілізації задніх кінцівок гіпсовою пов'язкою по типу кокситної (з укріпленням металевим дротом), з повним обмеженням рухів у кульшових та колінних суглобах [16]. Терміни спостереження становили 3, 4, 5 і 6 тижнів. Після виведення тварин з експерименту досліджували щільність кісткової тканини стегнової кістки в ділянці шийки та вміст у ній мінеральних елементів (кальцію, магнію, натрію, цинку, стронцію, свинцю). Щільність кісткової тканини визначали методом радіовізіографічного дослідження на апараті фірми Siemens з програмним забезпеченням TROPHIRadiologi. Одиниця виміру щільності тканин – умовна одиниця сірості (УОС) (рис. 1).

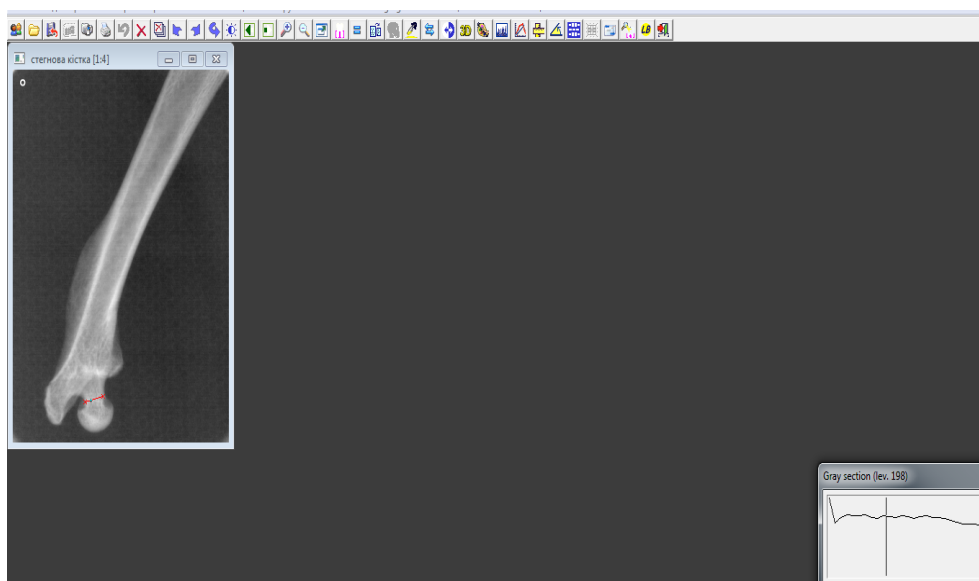


Рис. 1. Алгоритм визначення щільності кісткової тканини шийки стегнової кістки радіовізіографічним методом.

Для проведення статистичних розрахунків, створення графіків і таблиць використовували програмне забезпечення RStudio v1.2.5042, а також електронні таблиці Excel з пакету MS Office 2010 з використанням ліцензійної програми STATISTICA (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA). Послідовність статистичних процедур виконували згідно з рекомендаціями [17].

Вміст мінеральних елементів в кістковій тканині шийки стегнової кістки визначали в мг/г шляхом проведення атомно-абсорбційного спектрального аналізу, виконаного на атомно-абсорбційному спектрофотометрі AAS-1N (CarlZeissJena, Німеччина) із використанням полум'я пропан-бутан-повітря.

Результати та їх обговорення

Проведене дослідження показників щільності кісткової тканини шийки стегнової кістки засвідчило мінімальну динаміку даного показника упродовж чотирьох тижнів експерименту – через 3 тижні іммобілізації його значення становило $132,07 \pm 7,15$ УОС, а через 4 тижні – $131,04 \pm 9,16$ УОС, при значенні $131,28 \pm 12,86$ УОС у інтактних

тварин.

Через 5 тижнів вимушеної іммобілізації щільність кісткової тканини в досліджуваній ділянці знижувалась до $130,12 \pm 3,01$ УОС, а через 6 тижнів – до $127,43 \pm 5,14$ УОС, що на 3% ($p \leq 0,1$) нижче від норми (рис. 2)

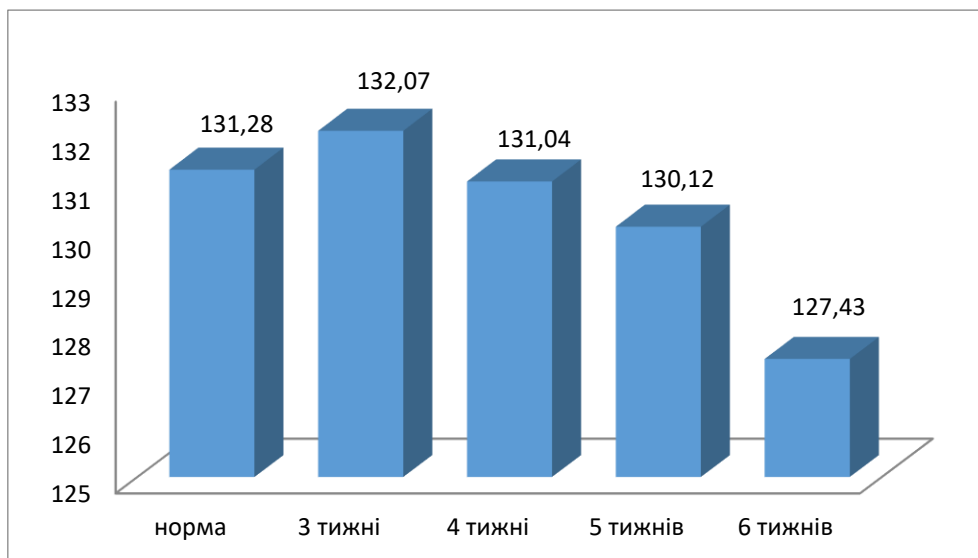


Рис. 2. Динаміка щільності кісткової тканини шийки стегнової кістки щура упродовж 6-тижневої гіподинамії.

Проведений аналіз мінерального складу кісткової тканини стегнової кістки щура в ділянці шийки засвідчив наявність у ній досліджуваних

макро- та мікроелементів у кількостях, можливих до визначення (табл. 1).

Таблиця 1
Вміст мінеральних макро- та мікроелементів в кістковій тканині стегнової кістки інтактного щура (мг/г) ($M \pm m$)

	макроелементи				мікроелементи		
	Ca	P	Na	Mg	Zn	Sr	Pb
Кількість	$9,2 \pm 1,017$	$13,5 \pm 1,318$	$1,9 \pm 0,223$	$2,6 \pm 0,094$	$0,3 \pm 0,002$	$0,02 \pm 0,001$	$0,022 \pm 0,003$

Вивчення вмісту досліджуваних елементів в кістковій тканині шийки стегнової кістки щура упродовж шести тижнів експерименту дозволило з'ясувати особливості його динаміки, характерної для кожного елемента.

Зокрема, кількість кальцію у кістковій тканині стегнової кістки щура при іммобілізації знижувалась до кінця 3-го тижня експерименту, упродовж наступного тижня вміст кальцію залишався практично незмінним, з незначною тенденцією до підвищення, а починаючи з 5-го тижня рівень кальцію різко підвищився майже втричі у порівнянні з тваринами контрольної групи. Підвищення вмісту кальцію продовжувалось і впродовж 6-го тижня експерименту, сягаючи максимального значення. Мінімальним показник вмісту кальцію був на 3-ій тиждень експерименту (рис. 3).

Дослідження показників вмісту фосфору у

стегновій кістці щура при іммобілізації на 3-му тижні засвідчило їх зниження, що продовжувалось до кінця 5-го тижня експерименту і тільки на 6-ий тиждень спостерігали його підвищення до рівня показників третього тижня експерименту. В загальному на 6 тижнів в порівнянні з контрольною групою вміст фосфору зменшився приблизно на 14,8% ($p \leq 0,1$). Таким чином, максимальний показник вмісту фосфору було виявлено на 6-ий тиждень експерименту, мінімальний – на 5-ий тиждень (рис. 4).

При дослідженні вмісту магнію у стегновій кістці щура через 3 тижні іммобілізації спостерігали зниження його показників, на 4-ий тиждень експерименту – незначне їх підвищення. На 5-ий тиждень показники вмісту магнію зменшувались суттєво – їх значення становило близько 53,9% ($p \leq 0,05$) від початкового рівня, та залишалося без змін і упродовж 6-го тижня експерименту. Таким

чином встановлено, що максимальних показників вміст магнію сягав на 4-ий тиждень експерименту, мінімальних – на 5-ий і 6-ий тиждень (рис. 5).

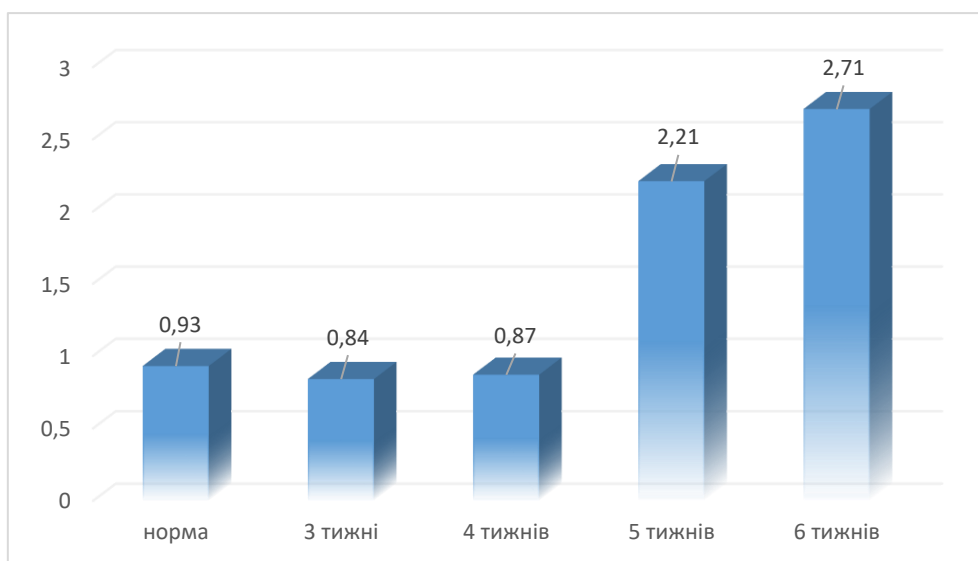


Рис. 3. Динаміка вмісту кальцію в кістковій тканині стегнової кістки щура упродовж 6-ти тижнів експериментальної гіподинамії (мг/г).

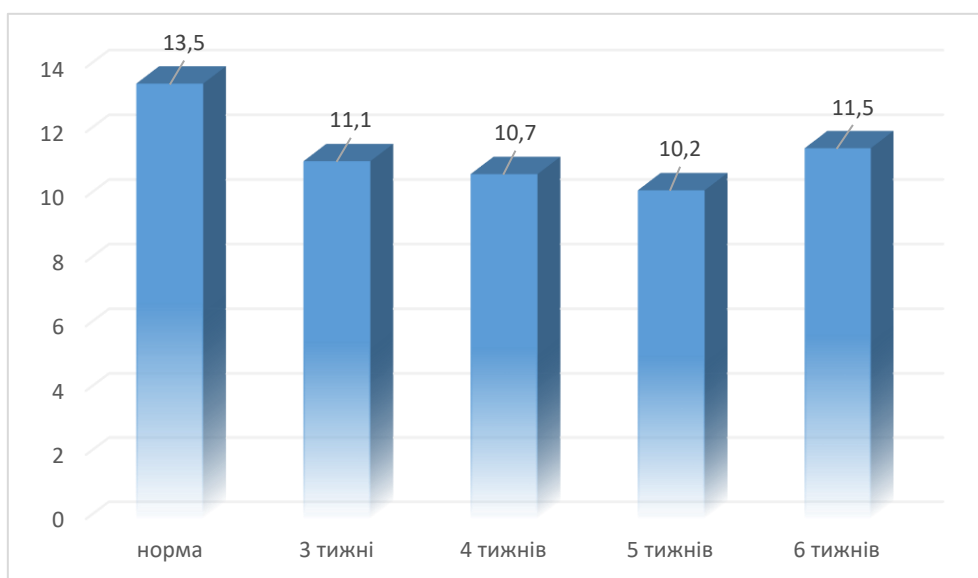


Рис. 4. Динаміка вмісту фосфору в кістковій тканині стегнової кістки щура упродовж 6-ти тижнів експериментальної гіподинамії (мг/г).

Дослідження динаміки показників вмісту натрію у стегновій кістці щура при іммобілізації на 3 тижні засвідчило відсутність змін у порівнянні з контрольною групою, на 4-ий тиждень спостерігали незначне збільшення вмісту натрію, а упродовж 5-го тижня експерименту вміст натрію зріс більше, ніж утрічі у порівнянні з контрольною групою. На 6-ий тиждень досліджуваній показник дещо знизився, в порівнянні з попереднім терміном, залишаючись утрічі вищим, ніж у тварин контрольної групи (рис. 6).

Вивчення динаміки вмісту свинцю у кістковій тканині стегнової кістки щура засвідчило відсутність його змін при іммобілізації на 3 тижні. На 4-ий тиждень експерименту відмічали незначне зниження вмісту свинцю, а на 5-ий тиждень – зростання його кількості та повернення до показників норми. На 6-му тижні експерименту вміст свинцю продовжував незначно зростати і сягав максимального показника. Мінімальний показник вмісту свинцю упродовж експерименту був встановлений на 4-ий тиждень (рис. 7).

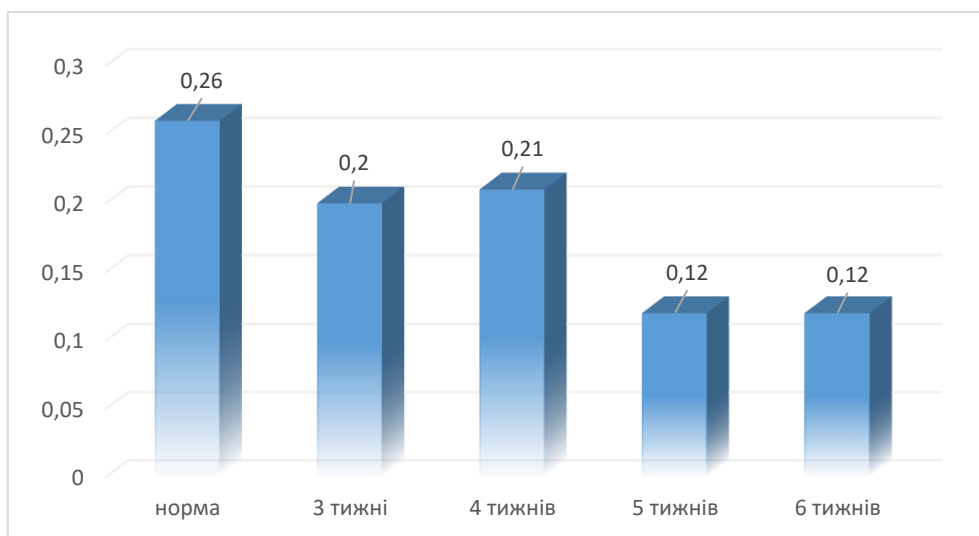


Рис. 5. Динаміка вмісту магнію в кістковій тканині стегнової кістки щура упродовж 6-ти тижнів експериментальної гіподинамії (мг/г).

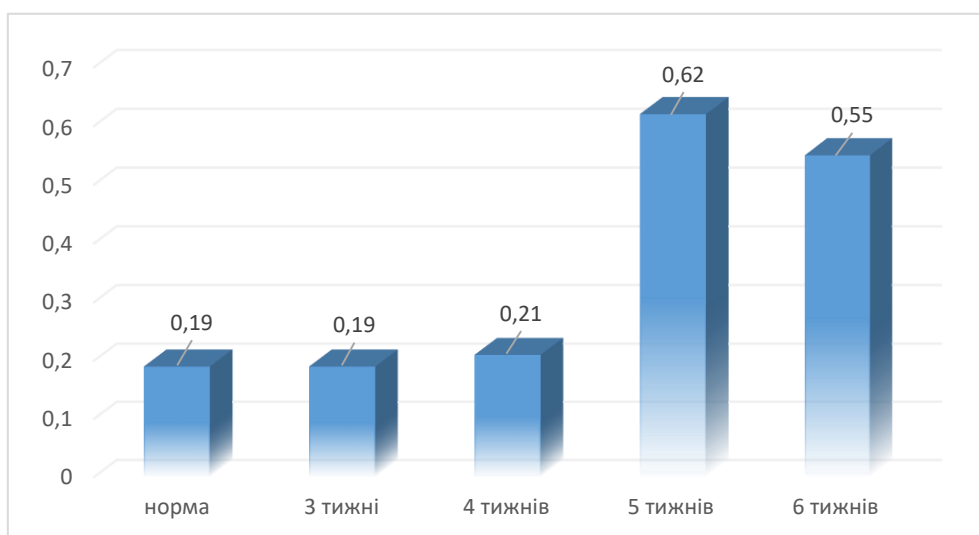


Рис. 6. Динаміка вмісту натрію в кістковій тканині стегнової кістки щура упродовж 6-ти тижнів експериментальної гіподинамії (мг/г).

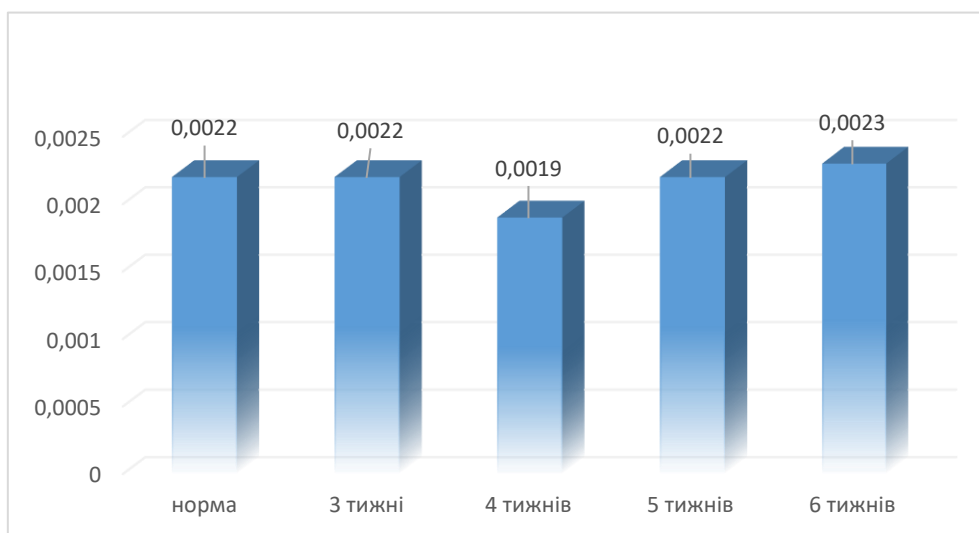


Рис. 7. Динаміка вмісту свинцю в кістковій тканині стегнової кістки щура упродовж 6-ти тижнів експериментальної гіподинамії (мг/г).

Аналіз вмісту цинку у кістковій тканині стегнової кістки щура засвідчив, що при іммобілізації на 3-му тижні його кількість знижується у порівнянні з контрольною групою. На 4-ий тиждень експерименту відбувається підвищення вмісту цинку, на 5-ий тиждень – зростання вмісту цинку

продовжується і повертається до показників норми, а на 6-ий тиждень експерименту перевищує показники інтактних тварин на 36,7% ($p \leq 0,1$). Максимальний показник вмісту цинку в кістковій тканині встановлений на 6-му тижні експерименту, мінімальний – на 3-му тижні (рис. 8).

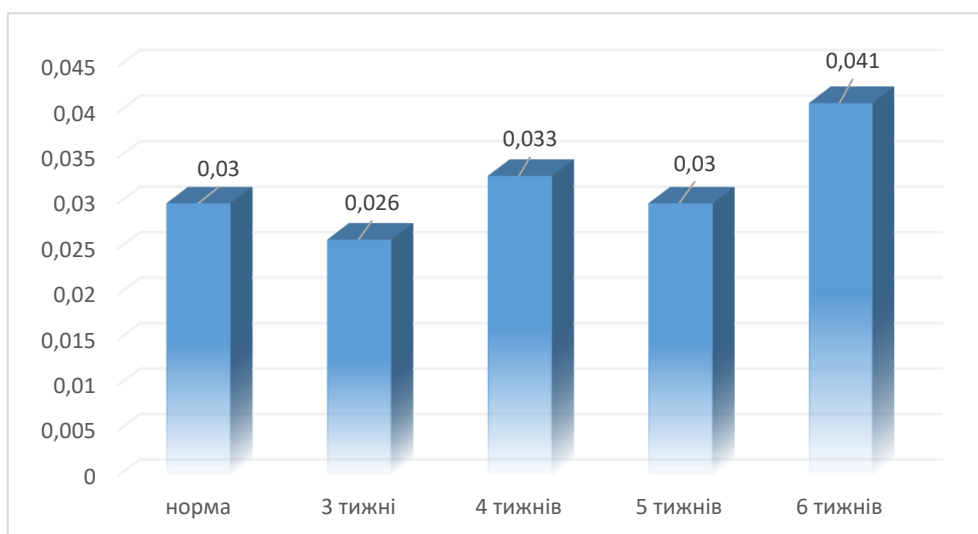


Рис. 8. Динаміка вмісту цинку в кістковій тканині стегнової кістки щура упродовж 6-ти тижнів експериментальної гіподинамії (мг/г).

Аналіз динаміки показників стронцію у кістковій тканині стегнової кістки щура при іммобілізації на 3-му тижні дав змогу встановити їх збільшення. На 4-мй тиждень експерименту спостерігали незначне зниження вмісту стронцію з наступним його повторним зростанням упродовж 5-го

тижня. На 6-ий тиждень експерименту вміст стронцію знову дещо зменшується. Таким чином, максимальних показників вміст стронцію сягав на 5-ий тиждень експерименту, мінімальних – на 3-ій тиждень (рис. 9).

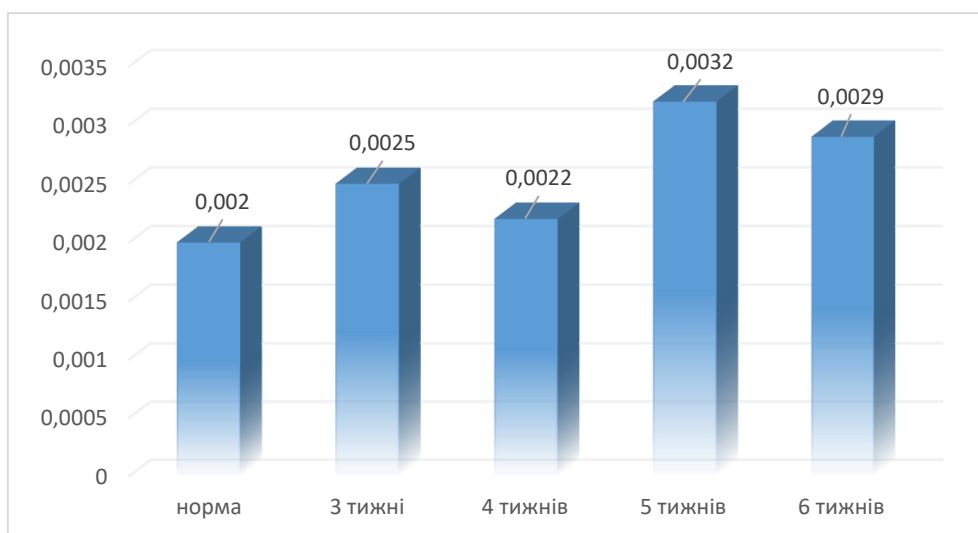


Рис. 9. Динаміка вмісту стронцію в кістковій тканині стегнової кістки щура упродовж 6-ти тижнів експериментальної гіподинамії (мг/г).

Отримані результати підтверджують наявність вираженої динаміки щільності кісткової тканини шийки стегнової кістки щура, а також абсолютних показників вмісту в ній досліджуваних

макро- та мікроелементів на фоні експериментальної гіподинамії, що суттєво доповнює літературні дані про структурні та функціональні зміни кісткової тканини людини та експериментальних тварин при тривалих змінах фізичної активності,

зокрема – при її вимушеному зниженні [9-13].

Висновки

1. Аналіз щільності кісткової тканини шийки стегнової кістки щура засвідчив, що через 6 тижнів вимушеної іммобілізації досліджуваний показник знижується на 3% ($p \leq 0,1$)

2. Проведений аналіз мінерального складу кісткової тканини шийки стегнової кістки щура засвідчив наявність у ній кальцію, фосфору, магнію та натрію, а також цинку, стронцію та свинцю у кількостях, можливих до визначення.

3. Упродовж 6-тижневої експериментальної гіподинамії спостерігали виражену динаміку показників досліджуваних макро- та мікроелементів кісткової тканини шийки стегнової кістки щура.

4. Через 6 тижнів експерименту показники вмісту свинцю в кістковій тканині поверталися до контрольного рівня, вміст кальцію, натрію, стронцію та цинку залишався вищим контрольного рівня, вміст магнію та фосфору був нижчим контрольного рівня.

5. Максимальні зміни вмісту кальцію спостерігали через 6 тижнів експерименту (вище норми на 290% ($p \leq 0,05$)); натрію – через 5 тижнів експерименту (вище норми на 320% ($p \leq 0,05$)); магнію – через 4 тижні експерименту (нижче норми

на 19% ($p \leq 0,1$)); фосфору – через 6 тижнів експерименту (нижче норми на 15% ($p \leq 0,1$)), цинку – через 6 тижнів експерименту (вище норми на 30% ($p \leq 0,1$)); стронцію – через 5 тижнів експерименту (вище норму на 60% ($p \leq 0,05$)); свинцю – через 6 тижнів експерименту (нижче норми на 4,5% ($p \leq 0,1$)).

Перспективи подальших досліджень

Вивчення динаміки щільності кісткової тканини, а також абсолютних показників вмісту в ній мінеральних макро- та мікроелементів упродовж тривалої експериментальної гіподинамії дозволить зрозуміти причини розвитку змін структури та механічних властивостей кістки при вимушеному обмеженні руху та розпрацювати ефективні методи їх профілактики та корекції.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

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

Літературні джерела

References

1. Bourke E, Rawstorn J, Maddison R, Blakely T. The effects of physical inactivity on other risk factors for chronic disease: A systematic review of reviews. *Prev Med Rep.* 2024;46:102866. doi: 10.1016/j.pmedr.2024.102866.
2. Cao Y, Hu Y, Lei F, Zhang X, Liu W, Huang X, et al. Associations between leisure-time physical activity and the prevalence and incidence of osteoporosis disease: Cross-sectional and prospective findings from the UK biobank. *Bone.* 2024;187:117208. doi: 10.1016/j.bone.2024.117208.
3. Chen Y, Yu J, Li W, Wang L, Zhou X, Zhuang C, et al. Potential causal association between leisure sedentary behaviors and osteoporosis: A two-sample Mendelian randomization analysis. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(12):e37467. doi: 10.1097/MD.00000000000037467.
4. Fayad I, Pinti A, Zouhal H, El Hage R. Sprinting performance correlates with composite indices of femoral neck strength in middle-aged active men. *J Clin Densitom.* 2025;28(3):101586. doi: 10.1016/j.jocd.2025.101586.
5. Guo C, Dai T, Zhang H, Luo M, Gao J, Feng X. Effect of resistance training on body composition and physical function in older females with sarcopenic obesity-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Aging Neurosci.* 2025;17:1495218 doi: 10.3389/fnagi.2025.1495218.
6. Jeng B, Motl RW. Is sedentary behavior associated with body composition in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* 2024;92:105922. doi: 10.1016/j.msard.2024.105922.
7. Kopiczko A, Bałdyka J, Adamczyk JG, Nyrć M, Gryko K. Association between long-term exercise with different osteogenic index, dietary patterns, body composition, biological factors, and bone mineral density in female elite masters athletes. *Sci Rep.* 2025;15(1):9167. doi: 10.1038/s41598-025-93891-9.
8. Cieplińska J, Kopiczko A. Bone mineral density and body composition in Polish girls with Myelomeningocele: effects of adapted physical activity and past fractures. *Homo.* 2021;72(2):149-57. doi: 10.1127/homo/2021/1357.
9. Dalla Via J, Duckham RL, Peake JM, Kukuljan S, Nowson CA, Daly RM. Circulating Levels of Inflammation and the Effect on Exercise-Related Changes in Bone Mass, Structure and Strength in Middle-Aged and Older Men. *Calcif Tissue Int.* 2019;104(1):50-8. doi: 10.1007/s00223-018-0475-4.
10. Savikangas T, Suominen TH, Alén M, Rantalainen T, Sipilä S. Changes in femoral neck bone mineral density and structural strength during a 12-month multicomponent exercise intervention among older adults - Does accelerometer-measured physical activity matter? *Bone.* 2024;178:116951. doi: 10.1016/j.bone.2023.116951.

11. Chelpanova IV. [Comparison of bone density changes in rabbit mandible using different osteoplastic materials]. *Morphologia*. 2024;18(2):84-90. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2024.2.84-90.
12. Chelpanova IV. Analysis of the bone density of the rabbit mandible according to radiovisiography data. *Clinical Anatomy and Operative Surgery*. 2022;21(3):18-21. Ukrainian. doi: 10.24061/1727-0847.21.3.2022.32.
13. Stapledon CJM, Stamenkov R, Cappai R, Clark JM, Bourke A, Bogdan Solomon L, Atkins GJ. Relationships between the Bone Expression of Alzheimer's Disease-Related Genes, Bone Remodelling Genes and Cortical Bone Structure in Neck of Femur Fracture. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(5):610-21. doi: 10.1007/s00223-020-00796-y.
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. Dovgan RR, Masna ZZ. [Analysis of the impact of immobilisation-induced hypodynamia on hip-joint range of motion]. *Morphologia*. 2025;19(2):16-22. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2025.2.16-22.
17. Hruziova TS, Lekhan VM, Ohniov VA, Halienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. [Biostatistics]. Vinnytsia: New Book; 2020. 384 p. Ukrainian.

Довган Р.Р., Масна З.З. Порівняння динаміки якості кісткової тканини шийки стегнової кістки щура та її мінерального складу упродовж різних термінів експериментальної гіподинамії.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Гіподинамія є однією з серйозних проблем способу життя сучасної людини. Її вплив на опорно-руховий апарат проявляється атрофією м'язів, порушенням структури зв'язкового апарату суглобів, зниженням кісткової маси – тому малорухливий спосіб життя визнано фактором ризику розвитку остеопорозу. **Мета роботи:** з'ясування динаміки змін якості та мінерального складу кісткової тканини шийки стегнової кістки, що розвиваються на фоні вимушеної іммобілізації кінцівок в експерименті. **Методи.** Для виявлення динаміки змін, що розвиваються на фоні вимушеної іммобілізації кінцівок в експерименті виконано дослідження на 25 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях віком 3-3,5 місяці і масою 180- 200 г. Вимушену гіподинамію моделювали шляхом іммобілізації задніх кінцівок гіпсовою пов'язкою по типу кокситної (з укріпленням металевим дротом), з повним обмеженням рухів у кульшових та колінних суглобах. Терміни спостереження становили 3, 4, 5 і 6 тижнів. Щільність кісткової тканини визначали в умовних одиницях сірості (UOC) методом радіовізіографічного дослідження на апараті фірми Siemensz програмним забезпеченням TROPHIRadiologi. Вміст мінеральних елементів в кістковій тканині шийки стегнової кістки визначали в мг/г шляхом проведення атомно-абсорбційного спектрального аналізу, виконаного на атомно-абсорбційному спектрофотометрі AAS-1N (CarlZeissJena, Німеччина) із використанням полум'я пропан-бутан-повітря. **Результати.** Встановлено, що через 6 тижнів експерименту щільність кісткової тканини шийки стегнової кістки щура знижувалась на 3% у порівнянні з нормою. Вивчення вмісту досліджуваних елементів в кістковій тканині шийки стегнової кістки щура упродовж шести тижнів експерименту дозволило з'ясувати особливості його динаміки, характерної для кожного елемента. На кінець експерименту вміст кальцію, натрію, цинку і стронцію був вищим, ніж у інтактних тварин, вміст фосфору і магнію – нижчим від норми, а вміст свинцю – не відрізнявся від нормальних показників. Вивчення динаміки щільності кісткової тканини, а також абсолютних показників вмісту в ній мінеральних макро- та мікроелементів упродовж тривалої експериментальної гіподинамії дозволить зрозуміти причини розвитку змін структури та механічних властивостей кістки при вимушеному обмеженні руху та розпрацювати ефективні методи їх профілактики та корекції.

Ключові слова: гіподинамія, вимушена іммобілізація, стегнова кістка, кісткова тканина, щільність, мінеральний склад.

Н.Р. Ємельяненко
Д.В. Проняєв

Буковинський державний медичний університет
Чернівці, Україна

Надійшла: 16.09.2025
Прийнята: 05.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.73-79>

УДК 611.21.013

ЕМБРИОГЕНЕЗ НОСОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Yemelyanenko N.R. , Proniaiev D.V.  ✉ Embryogenesis of the nasal cavity.
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ABSTRACT. Introduction. The results of numerous scientific studies indicate that embryological studies of the features of the laying and development of the nasal septum would shed light on the main phylogenetic features of the formation of the nasal septum and the possible evolutionary expediency of the development of certain types and degrees of nasal septum curvatures. **Purpose** of the study: to investigate the features of the laying and embryonic development of the human nasal septum. **Methods.** The studies were performed on human embryo preparations using the methods of microscopic examination of serial histological sections and the manufacture of plastic reconstruction. **Results.** At the 4th week of intrauterine development, the oral fossa is determined, which is limited above by the unpaired frontal process, below by the cardiac protrusion and laterally by the maxillary processes. Its posterior border is formed by the maxillary arch. Down and to the sides of the frontal tubercle, epithelial cells are compactly arranged, forming two thickened plates, represented by 4-5-row cylindrical epithelium. Along the periphery of the plates, epithelial cells protrude slightly above the level of the ectoderm, forming an elevation. In the area of the middle part of the indicated epithelial thickenings in embryos 6.0 mm long, a slight indentation of the epithelium into the underlying mesenchyme occurs - this is the initial stage of the laying of nasal (olfactory) placodes. Slightly dorsal and lateral to the olfactory placodes is the second thickening of the epithelium, consisting of cylindrical cells, the nuclei of which form 5-6 rows, this thickening indents into the underlying mesenchyme and is the rudiment of lens placodes. The study of plastic reconstructions of the nasal region of embryos 13.5 mm long showed that both halves of the primary nasal cavity have a curved shape - directed first dorsally, and then somewhat caudally (towards the primary oral cavity) and open near its side walls. The primary nasal cavity is separated from the primary oral cavity by the primary palate. **Conclusions:** 1. The rudiment of the palatine process in the form of a small protrusion on the side wall of the primary oral cavity appears in embryos 18.0 mm long. 2. Both halves of the primary nasal cavity have a curved shape - directed first dorsally, and then somewhat caudally (towards the primary oral cavity) and open near its side walls. 3. The initial stage of laying nasal (olfactory) placodes occurs in embryos 6.0 mm long along the periphery of the plates, epithelial cells protrude above the level of the ectoderm, forming an elevation in the form of indentation of the epithelium into the underlying mesenchyme of the middle part of the indicated thickenings.

Key words: nasal septum, nasal cavity, head, upper respiratory tract, embryo, morphogenesis, embryogenesis, anatomy.

Yemelyanenko NR, Proniaiev DV. [Embryogenesis of the nasal cavity]. Morphologia. 2025;19(3):73-79. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.73-79>

 Yemelyanenko N.R. 0000-0002-7610-3474

 Proniaiev D.V. 0000-0001-8096-4640

✉ proniaiev@bsmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Носова перегородка розділяє носову порожнину на праву та ліву частини та є центральною опорою спинки носа. Складовими компонентами носової перегородки є: хрящ носової перегородки, перпендикулярна пластинка решітчастої кістки та леміш. Ділянка з'єднання леміша з перпендикулярною пластинкою решітчастої кістки є найтовстішою і разом з тим має певні анатомічні

особливості будови: вона характеризується значним зменшенням кількості кровоносних і лімфатичних судин та нервових закінчень. Ця ділянка межує з лобовою та носовою кістками, перпендикулярною пластинкою решітчастої кістки, гребнем верхньої щелепи, лемішем та піднебінною кісткою. Основою гістологічної структури хряща носової перегородки складають хондроцити які організовуються у хондрони, ділянка, що оточує хондрони називається територіальною зоною,

тоді як периферійні ділянки називаються міжтериторіальними зонами. Окрім хондроцитів, позаклітинний матрикс хряща складається переважно з колагену II, агрекану та гіалуронової кислоти. Цікаво, що походження хряща носової перегородки та перпендикулярної пластинки решітчастої кістки однакове: у задній частині хрящ зазнає ендохондральної осифікації, перетворюючись на перпендикулярну пластинку решітчастої кістки, його ж передня частина залишається хрящовою та відома як хрящ носової перегородки [1].

Викривлення носової перегородки – патологія, яка трапляється досить часто. Настільки часто що на думку деяких дослідників може й не вважатись патологією, і у цьому твердженні є певний зміст. Адже в процесі еволюції відмінність сприйняття запахів через праву та ліву частини носової порожнини відігравала певну роль у орієнтації організму у просторі. До того ж частота виявлення різного ступеня викривлень носової перегородки в усьому світі сягає від 89,2 % до 92 % серед усього населення певних популяцій. Часто такий стан є показанням до септопластики – хірургічної корекції викривлення носової перегородки. Частота виконання септопластики в США становить біля 260 000 оперативних втручань на рік, у країнах Європи – до 95 000 [2, 3].

У клінічній практиці важливим є визначити ступінь викривлення, тому практикуючі лікарі по всьому світу розробили безліч класифікацій викривлень носової перегородки, проте найпопулярнішою виявилась класифікація викривлень носової перегородки за Младіна – професора Загребського університету. Саме ця класифікація найоптимальніше стандартизує усі можливі девіації носової перегородки й поділяє їх на сім груп.

Розрізняють різні типи викривлення носової перегородки: передній вивих, С-подібна деформація, S-подібна деформація, утворення шпор та потовщення (що може бути пов'язано з локалізованою гематомою або перекриттям зміщених фрагментів). Чоловіки частіше страждають від викривлення носової перегородки ніж жінки, проте, воно може вражати людей будь-якого віку та статі [3-5].

Результати численних наукових дослідження вказують на те, що ембріологічні дослідження особливостей закладки та розвитку носової перегородки пролили б світло на основні філогенетичні особливості становлення носової перегородки та можливу еволюційну доцільність розвитку певних типів та ступенів викривлень носової перегородки.

Мета дослідження: дослідити особливості закладки та ембріонального розвитку носової перегородки людини.

Матеріал та методи

Дослідження виконані на препаратах ембріонів людини з музею кафедри анатомії людини ім.

М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), ICH GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), директиви ЄЕС №609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., №944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 6 від 20.12.2024 р.) не виявлено порушень морально-правових норм при проведенні науково-дослідної роботи [6].

Метод мікроскопічного дослідження був використаний для виготовлення серійних або поодиноких гістологічних зрізів за загальноприйнятими методиками. Об'єкти дослідження фіксувалися у 5-6% розчині нейтрального формаліну впродовж 15 діб. Після фіксації об'єкти впродовж 1-2 діб промивали в проточній воді, потім витримували впродовж 24 годин у 35° спирті, після чого фарбували борним карміном упродовж 1-3 діб (залежно від розміру об'єкта). Зневоднення об'єктів виконували шляхом проведення їх через батарею спиртів зростаючої концентрації - від 30° до абсолютного спирту включно. Зневоднені препарати заливали в парафін. Проміжним середовищем між спиртом і парафіном був хлороформ.

Виготовлення серійних гістологічних зрізів проводилося в одній із трьох площин тіла зародка – фронтальній, сагітальній або горизонтальній. Товщина зрізів коливалася від 5 до 15 мкм. Зіставлення одержаних даних давало можливість більш об'єктивно дослідити будову окремих структур та їх взаємовідношення.

Для отримання диференційованого поліхромного забарвлення різних тканин застосовувалося додаткове фарбування зрізів на предметних скельцях гематоксиліном та еозином. Після закінчення препаратів у канадський бальзам препарати вивчали під мікроскопом. Для одержання морфометричних даних використовували окуляр-мікрометр і мікрометричну лінійку [7].

Проте вивчення послідовних гістологічних зрізів зачатків органів або ділянок зародків дає можливість скласти лише приблизну уяву про їх форму, синтопію, просторове розташування. Для більш об'єктивного визначення вказаних параметрів були використані методи пластичного реконструювання. Результатом пластичного реконструювання є одержання збільшеної об'ємної моделі

органа чи комплексу органів, що дає змогу скласти цілісну уяву про будову мікрооб'єктів різної конфігурації.

Метод виготовлення пластичної реконструкції полягає в тому, що при визначеному збільшенні на попередньо виготовлені воскові пластини відповідної товщини, за допомогою мікропроекційного апарата переносяться контури досліджуваних структур, зберігаючи певну послідовність. Після замальовок контури структур вирізаються з воскових пластин і з'єднуються згідно спрямовуючих орієнтирів для зіставлення зрізів. Для забезпечення міцності моделей пластини скріплювалися металевими голками з наступним моделюванням. У випадках, коли досліджувані органи або структури являли певну ладність у визначенні їх просторових взаємовідношень, був використаний метод графічного реконструювання на горизонтальній площині. Замальовування збільшених через мікропроектор контурів зрізів досліджуваних об'єктів проводили на одному аркуші товстого паперу, причому роль орієнтирів для зіставлення зрізів виконували контури сусідніх органів. По закінченні малювання контури необхідних структур підсилювали тушшю або олівцями різного кольору. Шляхом нанесення тіней створювали ефект об'ємності [8].

Результати та їх обговорення

На основі вивчення на 10 серіях гістологічних препаратів встановлено, що на 4-му тижні внутрішньоутробного розвитку (зародки 5,0 – 5,5 мм тім'яно-куприкової довжини) визначається ротова ямка, яка обмежена зверху непарним лобовим відростком, знизу – серцевим виступом і латерально – верхньощелепними відростками. Задню її межу утворює щелепна дуга.

Носової порожнини як такої ще не існує. Однак донизу і з боків від лобового горба компактно розташовані клітини епітелію, які утворюють дві потовщені пластинки (рис. 1), представлені 4-5-рядним циліндричним епітелієм. Ядра його клітин мають кулясту і злегка видовжену форму та займають центральне положення. По периферії пластинок епітеліальні клітини дещо виступають над рівнем ектодерми, утворюючи підвищення. У ділянці середньої частини зазначених потовщень епітелію у зародків довжиною 6,0 мм відбувається незначне впинання епітелію в підлеглу мезенхіму – це початкова стадія закладки носових (нюхових) плакод, які розташовані в краніо-каудальному напрямку і їх довжина не перевищує $118 \pm 1,0$ мкм, а ширина – $64 \pm 0,5$ мкм. Товщина епітелію носових плакод рівна $20 \pm 0,3$ мкм, а місцями – $24 \pm 0,3$ мкм. Відстань між їх медіальними краями становить $1,1 \pm 0,1$ мм (рис. 2).

Дещо дорсальніше і латеральніше від нюхових плакод розташоване друге потовщення епітелію, що складається з циліндричних клітин, ядра яких утворюють 5-6 рядів, це потовщення впинається в підлеглу мезенхіму і являє собою зачаток

кришталікових плакод, розташованих на відстані $330 \pm 10,0$ мкм від носової плакоди.



Рис. 1. Сагітальний зріз зародка людини 5,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. $\times 56$. 1 – носова плакода; 2 – закладка серця.

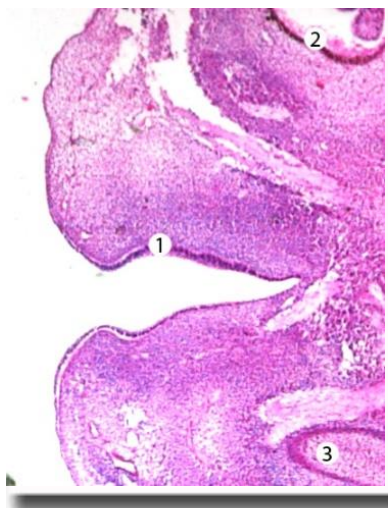


Рис. 2. Сагітальний зріз зародка людини довжиною 6,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилін та еозин. Мікрофото. $\times 56$. 1 – носова плакода; 2 – очний міхурець; 3 – закладка нижньої щелепи.

Нижче носових плакод розташовуються верхньощелепні відростки, які ростуть у напрямку до серединної лінії. На даній стадії розвитку відстань між ними дорівнює $880 \pm 10,0$ мкм. Їхній латеральний край має висоту $160 \pm 6,0$ мкм, а вільний медіальний край не перевищує 88 ± 2 мкм.

При вивченні серій гістологічних зрізів ембріонів довжиною 7,0-8,5 мм (п'ятий-шостий тиждень внутрішньоутробного розвитку) встановлено, що впинання епітелію носових плакод стає дещо більш вираженим, і на вільній поверхні плакод утворюються заглибини – це початкова стадія

формування носових (нюхових) ямок. Стінки останніх утворені 4-6-рядним циліндричним епітелієм завтовшки $36 \pm 2,0$ мкм з овальними темно зафарбованими ядрами. До периферії ямок кількість рядів ядер поступово зменшується до 1-2. Глибина носових плакод не перевищує $60 \pm 2,0$ мкм, у зародків 7,1 мм довжини і $188 \pm 10,0$ мкм – у зародка 7,5 мм довжини. Відстань між медіальними краями середніх носових відростків складає $1,1 \pm 0,1$ мм. Спостерігається початок формування первинної носової порожнини (рис. 3).

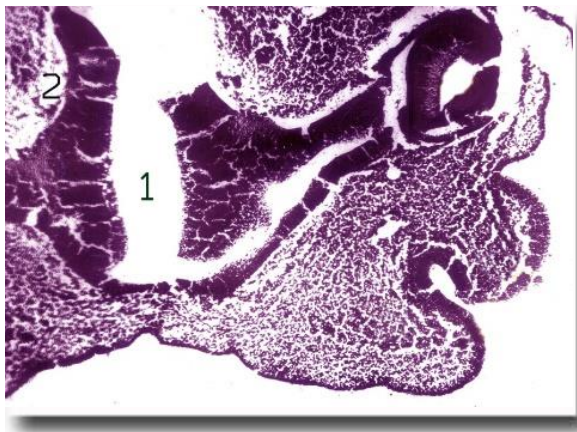


Рис. 3. Фронтальний зріз зародка людини 8.0 мм ТКД. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. $\times 56$. 1 - носова порожнина; 2 - вкладка середньої носової раковини.

В мезенхімному шарі визначаються незначні скупчення формених елементів крові – острівці внутрішньоорганного кровотворення, які подекуди відділені від оточуючої їх мезенхіми одним шаром клітин витягнутої форми, що слід розглядати як початкову стадію є формування ендотеліальної вистилки судин. Поряд з вище описаними, зустрічаються дрібні скупчення по 3-5 клітин і навіть окремі клітини типу еритробластів.

На цій стадії розвитку збільшуються розміри носових відростків, які ростуть в каудальному напрямку і ніби нависають над первинною ротовою порожниною.

Носові (нюхові) ямки вистелені циліндричним епітелієм товщиною $36 \pm 2,0$ мкм, ядра клітин якого розташовуються в 4-6 рядів. Глибина носових ямок не перевищує $96 \pm 5,0$ мкм, висота – 180 ± 6 мкм і ширина – $96 \pm 4,0$ мкм, відстань між ними досягає 1,2 мм (рис. 4).

Поперечний розмір середніх носових відростків у зародків довжиною 8,8 мм складає $264 \pm 10,0$ мкм, вертикальний – $286 \pm 10,0$ мкм; бічних носових відростків – відповідно $220 \pm 3,0$ мкм і $242 \pm 8,0$ мкм. Відбувається поступове зближення середніх носових відростків. Відстань між ними в ембріонів довжиною 8,8 мм скорочується до 1,08 мм.

Донизу і латеральніше від бічних носових

відростків розташовуються верхньощелепні відростки, які ростуть медіально і дещо допереду. Вони наближуються до бічних носових відростків, але на даній стадії розв'язання сполучення між ними ще немає. Розділяє їх невелика щілина, яка прямує до зачатка ока.

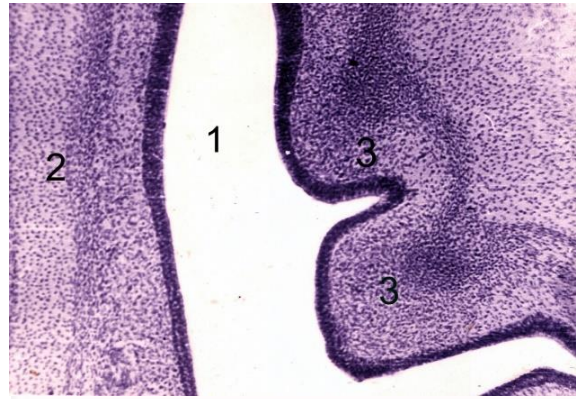


Рис. 4. Фронтальний зріз голівки зародка людини 7,5 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. $\times 56$. 1 - первинна носова порожнина; 2 - носова перегородка; 3 - вкладка носових раковин.

У ембріонів довжиною 9,5-10,0 мм відбувається інтенсивний ріст носових ямок і суміжних структур. Вивчення пластичної реконструкції зародка 10,0 мм довжини, а також зліпка їх порожнини (носових ямок) показало, що останні, внаслідок інтенсивного росту і впинання епітелію в підлеглу мезенхіму, перетворюються в носові камери, які ростуть в дорсальному напрямку і дещо каудально (в напрямку до первинної ротової порожнини), але зв'язку між ними ще немає. Носові камери вистелені високим багаторядним циліндричним епітелієм, товщина якого не змінюється.

У товщі мезенхіми продовжують визначатися описані раніше різної форми острівці внутрішньоорганного кровотворення. Окремі з них розташовуються у вигляді ланцюжка, нагадуючи собою капіляри. Невелика концентрація острівців спостерігається з боку впинання епітелію, а також в ділянці середніх носових відростків.

На гістологічних зрізах носові камери мають півмісяцеву форму, відкритої в бік протилежної камери, їх каудальні кінці, як і раніше, розташовуються ближче один до одного, ніж краніальні. Глибина носових камер досягає $540 \pm 20,0$ мкм, розташовуються вони на відстані $150 \pm 6,0$ мкм від первинної ротової порожнини і відділені від останнього шаром мезенхіми товщиною $100 \pm 5,0$ мкм, який знаходиться між епітелієм, що вистилає носові камери, і епітелієм, що вистилає первинну ротову порожнину. Висота і ширина носових камер майже не змінюється: висота рівна $200 \pm 10,0$ мкм (у зародків довжиною 8,0 мм – $180 \pm 5,0$ мкм) і ширина – $100 \pm 10,0$ мкм (у зародків довжиною

8,0 мм – 9,6мм). Внутрішня поверхня носових камер гладка.

Передньозадня вісь носових камер розташовується косо. Їх початкові (передні) відділи знаходяться один від одного на відстані 1,2 мм, а сліпі (задні) кінці – на 1,1 мм.

На даній стадії розвитку значно збільшуються носові відростки (рис. 5), особливо середні, поперечний розмір яких досягає $660 \pm 20,0$ мкм, вертикальний – $750 \pm 25,0$ мкм, а розміри бічних носових відростків відповідно дорівнюють $440 \pm 10,0$ мкм і $418 \pm 10,0$ мкм. Носові відростки у ембріонів більш ранніх стадій представлені мезенхімою, вкритою ззовні шаром епітеліальних клітин, ядра яких розташовуються в 1-2 ряди.

На медіальній поверхні кожного із середніх носових відростків добре виражений виступ, внаслідок чого відбувається поступове зближення названих відростків. Однак відстань між ними залишається ще значною і рівна $880 \pm 20,0$ мкм. Поверхнями, оберненими одна до одної, середні та бічні носові відростки обмежують первинні ніздрі, які залишаються ще не замкнутими знизу, тому що верхньощелепні відростки, хоч і ростуть до серединної лінії і допереду, але з носовими відростками ще не з'єднані.

У ембріонів довжиною 11,0-12,0 мм відбувається подальший ріст носових камер дорсально і дещо каудально в напрямку до первинної ротової порожнини, однак і на цій стадії розвитку зв'язку між ними ще немає. Носові камери, як і у вищеписаних періодах, закінчуються сліпо, і знаходяться на відстані $80 \pm 3,0$ мкм від первинної ротової порожнини, глибина їх досягає $580 \pm 20,0$ мкм, висота – $220 \pm 10,0$ мкм.

Верхня, нижня і латеральна стінки носових камер гладкі, а на медіальній, в середній її частині, з'являються заглиблення (закладка органа Якобсона).

Середні носові відростки направлені донизу і латерально. Їх поздовжній розмір у зародка довжиною 12,0 мкм досягає $920 \pm 30,0$ мкм, а ширина $780 \pm 20,0$ мм. Бічні носові відростки мають довжину $850 \pm 20,0$ мкм і ширину $600 \pm 10,0$ мкм, вони спрямовані донизу і медіально. Відстань між оберненими один до одного середніх носових відростків дорівнює $850 \pm 20,0$ мкм.

Продовжується ріст і верхньощелепних відростків, передньозадній їх розмір збільшується до 1,5 мм і висота – до $750 \pm 10,0$ мкм. На цій стадії відбувається їх з'єднання з бічними носовими відростками, а їх вільний край розташовується біля нижнього кінця середнього відростка.

Наприкінці зародкового періоду (ембріони 13,0-13,5 мм довжини) відбувається прорив носових камер у первинну ротову порожнину, внаслідок чого встановлюється зв'язок між первинною носовою порожниною, ротовою порожниною і глотки. Слід зазначити, що прорив носових камер

у первинну ротову порожнину спостерігається також у зародків довжиною 11,5 мкм внутрішньоутробного розвитку.

Вивчення пластичних реконструкцій носової ділянки зародків довжиною 13,5 мм показало, що обидві половини первинної носової порожнини мають зігнуту форму – направлені спочатку дорсально, а потім дещо каудально (у бік первинної ротової порожнини) і відкриваються біля її бічних стінок. Передньозадній розмір первинної носової порожнини досягає $690 \pm 20,0$ мкм.

Якщо у зародків довжиною 10,0 мм різниця у відстані між верхніми і нижніми кінцями носових камер незначна, то у зародків довжиною 13,0 мм верхні кінці обох половин первинної носової порожнини значно більше віддалені один від одного, ніж нижні. Відстань між першими досягає 1,3 мм, між другими – $990 \pm 20,0$ мкм. Висота первинної носової порожнини не перевищує $660 \pm 10,0$ мкм, ширина – $180 \pm 5,0$ мкм. Кожна половина первинної носової порожнини спереду починається отвором (первинна ніздра), який обмежений латерально бічним носовим відростком довжиною $770 \pm 10,0$ мкм і шириною $550 \pm 10,0$ мкм, а медіально – переднім краєм носової перегородки, яка утворюється внаслідок з'єднання середніх носових відростків. Вертикальний розмір носової перегородки дорівнює $660 \pm 10,0$ мкм, поперечний – $880 \pm 15,0$ мкм і передньозадній – $484 \pm 10,0$ мкм.

У ділянці первинних ніздрів добре виражений перехід епітеліальних клітин ектодерми, ядра яких розташовуються у 1-2 ряди, у високий багаторядний циліндричний епітелій, який вистилає первинну носову порожнину, ядра якого розташовуються у 5-6 рядів. Назовні від епітелію розташований шар клітин мезенхіми, у якому є майже суцільний ланцюжок острівців внутрішньо-органного кровотворення, частина з яких відділена від оточуючої мезенхіми одним рядом клітин витягнутої форми типу ендотеліальних.

У ембріонів 18,0 мм у дорсальному напрямку вертикальний розмір первинної носової порожнини поступово зменшується і в місцях прориву у первинну ротову порожнину утворюються кулястої, або дещо витягнутої у вертикальному напрямку форми первинні хоани, розмірами 200×200 , або 220×230 мкм. Відстань між первинними хоанами не перевищує $880 \pm 10,0$ мкм.

Передньозадні осі обох половин первинної носової порожнини розташовуються в косому напрямку.

Первинну носову порожнину від первинної ротової порожнини відділяє первинне піднебіння, завтовшки $286 \pm 8,0$ мкм, шириною 1,1 мм і довжиною $280 \pm 6,0$ мкм.

На цій стадії розвитку на бічній стінці первинної ротової порожнини справа з'являється великий виступ – зачаток піднебінного відростка.

Вказаний виступ представляє собою незна-

чну випуклість у первинну ротову порожнину мезенхіми верхньощелепного відростка, вкритий 3-4-рядним епітелієм. На фронтальних зрізах він має вигляд конуса, верхівка якого спрямована до язика і розташовується на рівні його нижнього краю.

Висота піднебінного відростка дорівнює $200 \pm 5,0$ мкм, передньозадній розмір досягає $420 \pm 7,0$ мкм, а його вільний край виступає у первинну ротову порожнину на $100 \pm 4,0$ мкм.

Всі стінки первинної носової порожнини гладкі. Верхньощелепні відростки вже з'єдналися з боковими носовими відростками, однак повного змикання між ними не прослідковується (рис. 6). Таким чином, наприкінці зародкового періоду утворюється первинна носова порожнина, відділена первинним піднебінням від первинної ротової порожнини. Відбувається утворення носової перегородки шляхом злиття середніх носових відростків, а також започатковується формування постійного піднебіння у вигляді піднебінного виступу (справа).

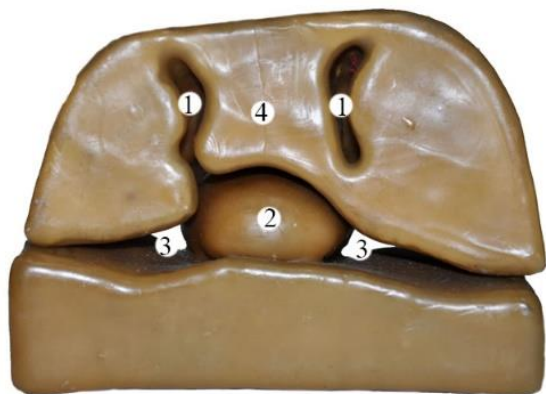


Рис. 5. Пластична реконструкція первинної носової порожнини (розбірна воскова модель) предплота 18,0 мм ТКД. Стереофото. $\times 60$. 1 – первинна носова порожнина; 2 – язик; 3 – первинна ротова порожнина; 4 – носова перегородка.



Рис. 6. Пластична реконструкція первинної носової порожнини (розбірна воскова модель) предплота 18,0 мм ТКД. Стереофото. $\times 60$. 1 – зрощені піднебінні відростки; 2 – верхні щелепи.

Висновки

1. Зачаток піднебінного відростка у вигляді невеликого виступа на бічній стінці первинної ротової порожнини з'являється у ембріонів 18,0 мм.

2. Обидві половини первинної носової порожнини мають зігнуту форму – направлені спочатку дорсально, а потім дещо каудально (у бік первинної ротової порожнини) і відкриваються біля її бічних стінок.

3. Початкова стадія закладки носових (нюхових) плакод відбувається у зародків довжиною 6,0 по периферії пластинок епітеліальні клітини, які виступають над рівнем ектодерми, утворюючи підвищення, у вигляді впинання епітелію в підлеглу мезенхіму середньої частини зазначених потовщень.

Перспективи подальших досліджень

Вважаємо за доцільне дослідити анатомічні особливості носової перегородки на всіх етапах онтогенезу людини людини.

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 «Морфофункціональні особливості розвитку органів та систем в межах топографо-анатомічних ділянок в онтогенезі людини» (номер державної реєстрації 0125U002137).

Літературні джерела References

1. Baddam P, Bayona-Rodriguez F, Campbell SM, El-Hakim H, Graf D. Properties of the Nasal Cartilage, from Development to Adulthood: A Scoping Review. *Cartilage*. 2022;13(1):19476035221087696. doi: 10.1177/19476035221087696.
2. Janovic N, Janovic A, Milicic B, Djuric M. Relationship between nasal septum morphology and nasal obstruction symptom severity: computed tomography study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(5):663-8. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.09.004.
3. Malpani SN, Deshmukh P. Deviated Nasal

Septum a Risk Factor for the Occurrence of Chronic Rhinosinusitis. *Cureus*. 2022;14(10):e30261. doi: 10.7759/cureus.30261.

4. Baddam P, Kung T, Adesida AB, Graf D. Histological and molecular characterization of the growing nasal septum in mice. *J Anat*. 2021;238(3):751-64. doi: 10.1111/joa.13332.

5. Brown WE, Lavernia L, Bielajew BJ, Hu JC, Athanasiou KA. Human nasal cartilage: Functional properties and structure-function relationships for the development of tissue engineering design criteria. *Acta Biomater*. 2023;168:113-24. doi: 10.1016/

j.actbio.2023.07.011.

6. 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.

7 Rutland CS, Pérez W. Virtual anatomy, histology and embryology in research and education. Anat Histol Embryol. 2023;52(1):3-5. doi: 10.1111/

ahe.12891.

8. Dmytrenko, R., Koval, O., Andrushchak, L., Makarchuk, I., & Tsyhykalo, O. Peculiarities of the identification of different types of tissues during 3d-reconstruction of human microscopic structures. Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine. 2023;13(4):125-34. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.18.

Ємельяненко Н.Р., Проняєв Д.В. Ембріогенез носової порожнини.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Результати численних наукових дослідження вказують на те, що ембріологічні дослідження особливостей закладки та розвитку носової перегородки пролили б світло на основні філогенетичні особливості становлення носової перегородки та можливу еволюційну доцільність розвитку певних типів та ступенів викривлень носової перегородки. **Мета** дослідження: дослідити особливості закладки та ембріонального розвитку носової перегородки людини. **Методи.** Дослідження виконані на препаратах ембріонів людини методами мікроскопічного дослідження серійних гістологічних зрізів та виготовлення пластичної реконструкції. **Результати.** На 4-му тижні внутрішньоутробного розвитку визначається ротова ямка, яка обмежена зверху непарним лобовим відростком, знизу – серцевим виступом і латерально – верхньощелепними відростками. Задню її межу утворює щелепна дуга. Донизу і з боків від лобового горба компактно розташовані клітини епітелію, які утворюють дві потовщені пластинки, представлені 4-5-рядним циліндричним епітелієм. По периферії пластинок епітеліальні клітини дещо виступають над рівнем ектодерми, утворюючи підвищення. У ділянці середньої частини зазначених потовщень епітелію у зародків довжиною 6,0 мм відбувається незначне впинання епітелію в підлеглу мезенхіму – це початкова стадія закладки носових (нюхових) плакод. Дещо дорсальніше і латеральніше від нюхових плакод розташоване друге потовщення епітелію, що складається з циліндричних клітин, ядра яких утворюють 5-6 рядів, це потовщення впинається в підлеглу мезенхіму і являє собою зачаток кришталікових плакод. Вивчення пластичних реконструкцій носової ділянки зародків довжиною 13,5 мм показало, що обидві половини первинної носової порожнини мають зігнуту форму – направлені спочатку дорсально, а потім дещо каудально (у бік первинної ротової порожнини) і відкриваються біля її бічних стінок. Первинну носову порожнину від первинної ротової порожнини відділяє первинне піднебіння. **Висновки.** 1. Зачаток піднебінного відростка у вигляді невеликого виступа на бічній стінці первинної ротової порожнини з'являється у ембріонів 18,0 мм. 2. Обидві половини первинної носової порожнини мають зігнуту форму – направлені спочатку дорсально, а потім дещо каудально (у бік первинної ротової порожнини) і відкриваються біля її бічних стінок. 3. Початкова стадія закладки носових (нюхових) плакод відбувається у зародків довжиною 6,0 по периферії пластинок епітеліальні клітини, які виступають над рівнем ектодерми, утворюючи підвищення, у вигляді впинання епітелію в підлеглу мезенхіму середньої частини зазначених потовщень.

Ключові слова: носова перегородка, носова порожнина, голова, верхні дихальні шляхи, зародок, морфогенез, ембріогенез, анатомія.

Г.Є. Загоруйко ¹
В.П. Марциновський ¹
В.Л. Філатова ²
Т.М. Матвієнко ²
О.В. Філатова ²
О.Д. Саргош ²

¹ Рівненський державний гуманітарний університет

² Полтавський державний медичний університет
Рівне, Полтава, Україна

Надійшла: 12.08.2025

Прийнята: 03.09.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.80-90>

УДК 616.16:616.12:57.

ЗМІНИ УЛЬТРАСТРУКТУРИ СЕРЦЕ- ВИХ ТЕЛОЦИТІВ В ПРОЦЕСІ РАН- НЬОГО ПОСТНАТАЛЬНОГО РОЗВИ- ТКУ МІОКАРДА ЩУРІВ ВІСТАР

Zagoruiko G.E. , Martsinovsky V.P. , Filatova V.L. , Matvienko T.M. , Filatova O.V. , Sargosh O.D.  Changes in the ultrastructure of cardiac telocytes during early postnatal development of the myocardium of Wistar rats.

Rivne State Humanitarian University, Rivne; Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. In 2010, the term "telocyte" was introduced into foreign scientific morphological literature to describe a new type of cell that is part of the connective tissue component of various organs of mammals and humans. Telocytes were found not only in the stromal component of the myocardium of the ventricles and atria, but also in the wall of arterial and venous vessels of the heart of various representatives of mammals and humans. A characteristic feature of the morphology of telocytes, which distinguishes them from other types of cells of vertebrates, is the presence of numerous thin wavy-shaped processes, the length of some of which can exceed 100 microns. Modern morphological studies indicate that the processes of telocytes - telopodia, form homocellular and heterocellular contacts with telocytes and other cells of organs, respectively. Thus, telopodia of telocytes directly contact cardiomyocytes, pericytes, fibroblasts, endothelial cells of blood capillaries, smooth muscle cells of arterioles and venules and nerve endings. It has been established that in the process of contact interaction, signaling molecules are transferred from telopodia of telocytes to other cells. Therefore, the study of telocytes is of great importance for determining the role of these cells in the morphogenesis of cardiac muscle in the process of postnatal development of mammals and humans. **Goal.** To investigate the features of the ultrastructure and determine changes in cardiac telocytes during early postnatal development of Wistar rats. **Methods.** Electron microscopic examination of the left ventricular myocardium of late embryos and Wistar rats aged from birth to 45 days of postnatal development was performed. **Results and summary.** It has been established that single cardiac telocytes "accompany" cardiomyocytes of the left ventricular myocardium in 20-day-old rat embryos. In the myocardium of newborn rats, optically dark and light telocytes with thin long sinuous processes are detected, in which local expansions (podomere) and thin short and long podomeres are detected. On the 10th day after the birth of rats, an increase in the number of postmitotic young cardiac telocytes, which have a triangular and rhombic shape, is determined in the myocardium. The peripheral parts of the body of these telocytes end in thin short slightly sinuous dichotomously branched processes. In the myocardium of 15-day-old rats, the number and length of sinuous processes of telocytes significantly increase. In the time interval (20 - 45) days, the content of cardiac telocytes in the rat myocardium gradually decreases. Thin podomeres form homocellular and heterocellular contacts, which suggests the influence of cardiac telocytes on the morpho-functional state of cardiomyocytes and cells of the stromal-vascular component of the myocardium.

Key words: ultrastructure of telocytes, myocardium, Wistar rats.

Zagoruiko GE, Martsinovsky VP, Filatova VL, Matvienko TM, Filatova OV, Sargosh OD. [Changes in the ultrastructure of cardiac telocytes during early postnatal development of the myocardium of Wistar rats]. Morphologia. 2025;19(3):80-90. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.80-90>

 Zagoruiko G.E. 0001-0001-0016-0462;  Martsinovsky V.P. 0002-0002-0010-0946;

 Filatova V.L. 0003-0003-0014-0256;  Matvienko T.M. 0004-6004-0168-0062;

 Filatova O.V. 0005-0005-0011-0082;  Sargosh O.D. 0000-7000-7002-0773

✉ prof.zagoruykoGE@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Початок ХХІ століття ознаменувався відкриттям у складі стромально-судинного комплексу різних органів ссавців нового типу клітин – *телоцитів* [1, 2]. Це відкриття було зроблено групою біологів та патологів з Румунії на чолі із проф. Попеску Л.М. [3]. П'ятнадцять років тому термін «телоцит» був введений у наукову морфологічну літературу для опису нового типу клітин, що входять до сполучнотканинного компонента різних органів ссавців та людини [4, 5]. Новий тип інтерстиціальних клітин – телоцити (ТЦ) був виявлений не тільки у стромальному компоненті міокарду шлуночків та передсердь, але й у стінці аорти, артеріальних, венозних судин серця різних представників ссавців та людини [4-6]. ТЦ оточують артеріоли, венули та кровоносні капіляри [2 - 4]. Кілька років тому ТЦ були виявлені у серці деяких земноводних тварин [7, 8] та у серці ембріонального курчата [9]. Характерною особливістю морфології ТЦ, що відрізняє їх від інших типів клітин хребетних тварин, є наявність численних тонких хвилястої форми відростків, довжина деяких може перевищувати 100 мкм. Відростки ТЦ «супроводжують» усі структурні компоненти міокарда — кардіоміоцити (КМЦ), кровоносні судини, нервові волокна. Сучасні морфологічні дослідження ТЦ ґрунтуються на візуалізації їх ультраструктури за допомогою трансмісійної та растрової електронної мікроскопії [10, 11]. Численні електронно-мікроскопічні дослідження ультратонких зрізів міокарда та методи електронно-мікроскопічної томографії дозволили іноземним вченим встановити особливості ультраструктури та реконструювати тривимірний обсяг ТЦ міокарда шлуночків, передсердь людини та деяких лабораторних тварин. 3D-реконструкція культивованих серцевих ТЦ свідчить, що ці клітини мають подовжене тіло (9 – 15 мкм), ядерно-цитоплазматичне відношення (за винятком відростків) приблизно (1:1) та числені різної довжини звивисті відростки [12]. Дослідження *in vitro* змішаних клітинних культур (наприклад, телоцити + фібробласти) показали, що форма культивованих серцевих ТЦ подібна до форми «восьминога» або «морської зірки» [13]. У будові культивованих ТЦ бачать три основні клітинні компартменти: *тіло* клітини - (ядро + цитоплазма навколо нього), подовжені звивисті відростки – *телоподії* та складна мережа розгалужених телоподій, що формує тривимірну мережу. На даний час досліджуються функції просторової мережи телопод [14]. Електронно-мікроскопічні препарати міокарда ссавців свідчать про те, що деякі довгі телоподії мають на всьому протязі тонкі та локально розширені ділянки. Тонкі ділянки отримали назву *подомери*, а локальні розширені ділянки – *подоми* [9, 10]. Досить часто у подомах містяться поодинокі дрібні мітохондрії, елементи гранулярної ендоплазматичної сітки. Телоподії, в

яких подомери чергуються з подомами, виглядають як «нитки намиста» і отримали назву «моніліформні» від латинського терміна *moniliform*. У електронно-мікроскопічних дослідженнях було переконливо доведено, що телоподії між собою та з тілом ТЦ утворюють *гомоклітинні*, а з іншими клітинами органів відповідно *гетероклітинні* контакти [15]. Отже, телоподії ТЦ контактують з КМЦ, фібробластами, ендотеліоцитами кровоносних капілярів, перичитами, гладком'язовими клітинами артеріол і венул та нервовими закінченнями. Проведені дослідження свідчать про те, що складна просторова мережа телоподій ТЦ за допомогою *гомоклітинних* та *гетероклітинних* контактів скріплює між собою клітини стромально-судинного та паренхіматозного компонентів міокарда ссавців. Встановлено, що у процесі контактної взаємодії відбувається передача сигнальних молекул від телоподій ТЦ до інших клітин. Крім прямих (фізичних) контактів між телоподіями ТЦ і сусідніми клітинами, ТЦ утворюють і секретують позаклітинні (інтерстиціальні) везикули які класифікують за розміром та механізмами біогенезу. Виявлено три типа позаклітинних везикул. *Апоптотичні* тільця - містять продукти розпаду клітин. *Екзосоми* – везикули, що відкріплені від телоподій і вільно розташовані в інтерстиції. Великі за розміром пухирці, що містять багато дрібних везикул отримали назву *мільтивезикулярні* кластери. Везикули, що прикріплені до телоподій отримали назву *ектосоми*. За даними [16], *екзосоми* та *ектосоми* беруть участь у *паракринній* сигналізації між серцевими ТЦ та КМЦ. Отже, серцеві ТЦ приймають активну участь у модуляції множинних сигнальних шляхів у міокарді ссавців. За останнє десятиліття всередині позаклітинних везикул виявлено мРНК, мікроРНК, довгу некодуючу РНК та іноді геномну ДНК. Це свідчить про те, що ТЦ за допомогою позаклітинних везикул спроможні транспортувати сигнальні інформаційні молекули, які потрапляють в цитоплазму, а потім в ядро та модулюють транскрипційну активність генів ефекторних клітин [17, 18]. У роботі [19] досліджено ультраструктуру серцевих ТЦ новонароджених, дітей віком (6 – 17) років, людей віком 34-60 років. У роботі [20] визначали динаміку будови ТЦ міокарда 4-, 6- та 12-місячних мишей C57BL/6. За даними [15] в процесі пізнього постнатального розвитку шурів, в інтервалі часу від 3 місяців до 1 року, відбувається поступове зменшення кількості серцевих ТЦ у міокарді передсердь та шлуночків. Отже, незважаючи на активне дослідження структурно-функціональних властивостей ТЦ *in vivo* та *in vitro*, зміни цих клітин під час пренатального та раннього постнатального онтогенезу ссавців і людини поодинокі.

Метою роботи було електронно-мікроскопічне дослідження постнатального розвитку серцевих ТЦ у міокарді лівого шлуночку серця шурів

віком від новонародження до 45 діб.

Матеріали та методи

Проведено аналіз серій зображень ультраструктури міокарда лівого шлуночка пізніх ембріонів та щурів Вістар у віці від народження (н/р) до 45 діб постнатального розвитку. Щури з розплідника НДІ біології при біологічному факультеті ХНУ ім. В.Н. Каразіна (м. Харків) утримувалися в стандартних умовах віварію. Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 616 від 03.08.2012 і «Порядку вилучення біологічних об'єктів від померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей», вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.) [21, 22]. Виведення тварин з досліду проводили шляхом передозування ефірного наркозу. У щурів розкривали черевну порожнину, видаляли серце, яке поміщали у фільтрі на

лід для зупинки серцевих скорочень. Видаляли лівий шлуночок, розрізали його лезом на дрібні шматочки і фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду, який приготовлений на основі фосфатного буферу із рН середовищем 7,2–7,4. Постфіксацію шматочків лівого шлуночку здійснювали у 1% розчині тетраокису осмію. Опісля проводили дегідратацію шматочків у пропіленоксиді та заливали у суміш епоксидних смол. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікроскопі УМТП-6, контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю відповідно до методу Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ЕМВ–100 Л [23]. В кожній віковій групі (20-ти добові ембріони, новонароджені, 5-, 10-, 15-, 35-, 45-ти добові щури) було проаналізовано по 50 електронограм зображень міокарда лівого шлуночка серця, одержаних при збільшенні 2000^x електронного мікроскопа ЕМВ-100Л. Це дало можливість дослідити ультраструктуру серцевого м'яза тварин в кожній віковій групі на площі ≈ 55000 мкм². Для ілюстрації окремих зображень серцевих телоцитів та їх відростків фотографували ультратонкі зрізи міокарда щурів при збільшенні електронного мікроскопа в інтервалі від 5000^x до 10000^x.

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень міокарда лівого шлуночка **20-ти** добових ембріонів щурів виявлено серцеві ТЦ, що супроводжують КМЦ (рис. 1).

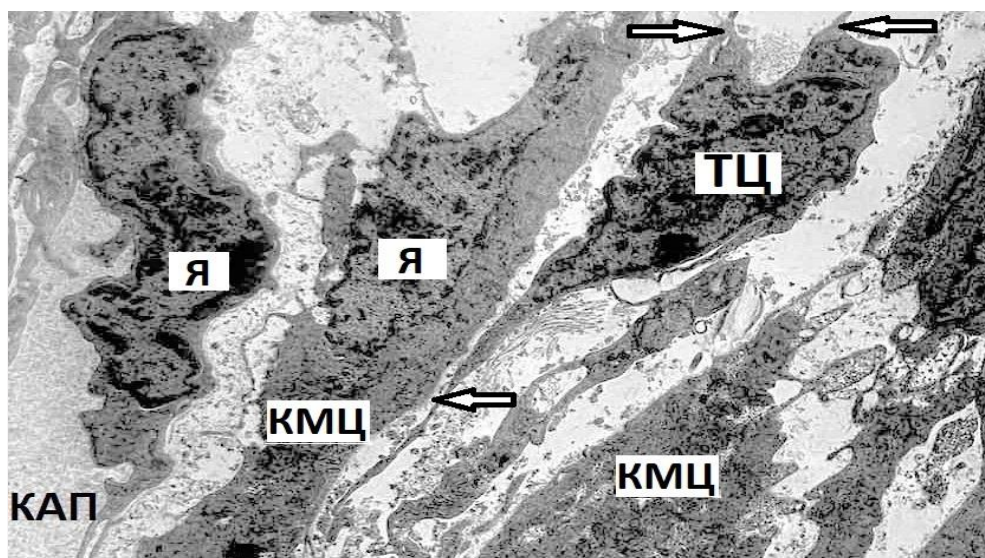


Рис. 1. Телоцит у міокарді лівого шлуночка 20-ти добового ембріона щура. Позначення: КАП – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; ТЦ – телоцит; (⇐) – відростки телоцита; Я – ядро клітин. $\times 7000$.

На представлений електронограмі оптично світлий ТЦ розташований вздовж бічної поверхні ембріонального КМЦ. Він має видовжену конусоподібну форму та містить три різновеликі відростки - *телоподи*, що спрямовані у протилежних напрямках від тіла клітини. Тонка довга телопода відходить від вузького кінця тіла ТЦ та дві інші

короткі товсті телоподи виявляються на протилежному розширеному кінці тіла клітини. Вузький кінець ядра ТЦ спрямований в основу тонкої довгої телоподи. Ядро ТЦ оточене тонким шаром цитоплазми. Розмір площі зрізу ядра ТЦ практично не відрізняється від площі ядра ембріонального КМЦ. Це дозволяє припустити, що обсяг ядра ТЦ

мало відрізняється від обсягу ядра КМЦ. Під прямим кутом від звуженої частини тіла ТЦ відходить вигнутий короткий тонкий відросток, який утворює контакт з товстим довгим подомом (Пд) серцевого ТЦ. Вздовж тонкої довгої подомери виявляються скупчення колагенових волокон. На протилежному розширеному кінці тіла ТЦ між двома короткими товстими телоподами також ви-

значаються пучки колагенових фібрил. Міжклітинний матрикс ембріонального міокарда просвітлений, містить мікровезикули, дрібнодисперсні ультраструктури різного походження та короткі різноспрямовані фібрили.

У міокарді лівого шлуночка **новонароджених** шурів виявляються *оптично темні* дегідратовані серцеві ТЦ та КМЦ (рис. 2).

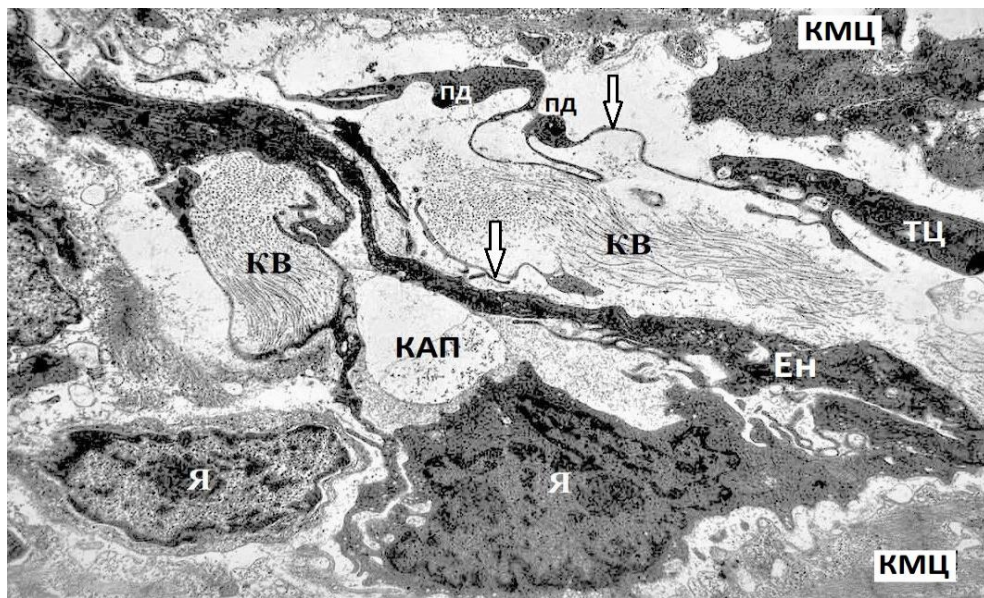


Рис. 2. Стромально – судинний компонент міокарда новонародженого щура. Позначення: Кап – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; КВ – колагенові фібрили; ПД – подома; ТЦ – телоцит; (⇐) – відростки телоцита – подомери. ×5000.

На представлений електронограмі тіло темного дегідратованого ТЦ має довгасту форму. Вздовж його бічної поверхні розташована довга звивиста тонка телопода, яка на одному кінці утворює дихотомічне розгалуження. На протилежному кінці довгої тонкої телоподи розташовані дві великі подоми (Пд) - локальні розширення округлої форми. Кінцева ділянка цієї тонкої телоподи утворює *гетероклітинний* контакт з сарколемою поряд розташованого світлого КМЦ. Перша і друга Пд з'єднані двома подомерами (коротким та довгим), які утворюють замкнутий контур – петлю. На кінці окремих тонких подомерів виявляються локальні оптично темні розширення у формі «наконечника стріли». Імовірно, така форма кінцевої частини подомера виконує функцію спрямування руху відростка ТЦ серед пучків колагенових волокон до іншої клітини та утворення на її поверхні гетероклітинного контакту або кріплення. Нижня частина тіла ТЦ має форму прямого кута до якого кріпиться набрякла світла *ектосома*, що містить числені мультивезикули. Ця світла ектосома оточена великою кількістю колагенових волокон. Мембрана ектосоми утворює фізичні контакти з колагеновими фібрилами. Верхня звужена частина ТЦ має довгу тонку звиту подомеру. Вздовж бічної поверхні темного ендотеліоцита (ЕН) виявляється довга звита подомера,

розширений кінець якої має форму «наконечника стріли». Ця подомера утворює локальний фізичний контакт типу «подомера ⇐ ендотеліоцит». Від розширеного кінця телоподи відходить короткий відросток, який містить маленьку ектосому.

На рис. 3 представлена електронограма міокарда **новонародженого** щура, що містить світлі функціонально активні кардіоміоцитами.

У міжклітинному просторі паралельно КМЦ розташовані ТЦ та його відростки. Від середини верхньої бічної поверхні тіла ТЦ відходить короткий тонкий відросток, який утворює *гетероклітинний* контакт з вигнутою ділянкою сарколеми КМЦ (↑). Перед першим вигином *нижньої* телоподи виявляється коротка товста Пд, що утворює фізичний контакт зі світлою довгастою ектосомою, всередині якої виявляється кілька світлих пухирців. Ектосоми, що містять дрібні світлі везикули, отримали назву мультивезикулярні тільця [15]. *Верхня* телопода ТЦ має форму змійки і локалізується біля КМЦ. Її дистальний кінець контактує з сарколемою КМЦ. Тіло ТЦ та його Пд нерівномірно просвітлені, що свідчить про помірно активні метаболічні процеси в цитоплазмі ТЦ.

У стромальному компоненті міокарда **5-ти добових** шурів зростає кількість оптично світлих функціонуючих серцевих ТЦ, які мають збіль-

шені розміри тіла і численні розгалужені відростки (рис. 4). На поданій електроннограмі велике

ядро ТЦ має довгасту форму, містить велику кількість дрібнодисперсного хроматину.

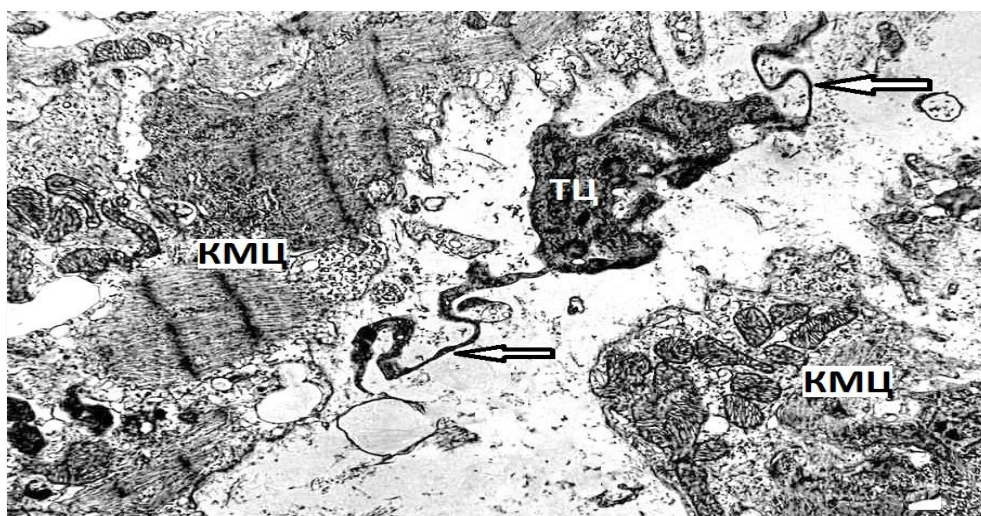


Рис. 3. Телоцит у стромальному компоненті міокарда лівого шлуночку серця *новонародженого* щура. Позначення: КМЦ – кардіоміоцит; ТЦ – телоцит; (↔) – телоподи. $\times 7000$.

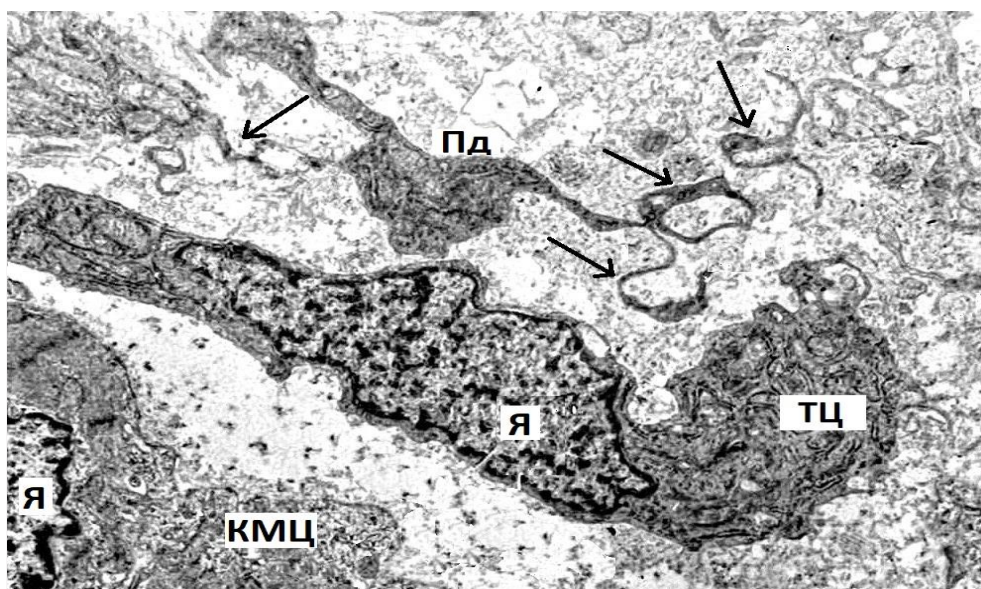


Рис. 4. Телоцит в стромі міокарда лівого шлуночку 5-ти добового щура. Позначення: КМЦ кардіоміоцит; Пд – подома; ТЦ – телоцит; (↔) – відростки телоцита; Я – ядро телоцита і кардіоміоцита. $\times 8000$.

Невеликі глибини гетерохроматину дифузно розташовані в об'ємі ядра та у вигляді тонкого шару локалізовані вздовж бічної поверхні внутрішньої ядерної мембрани. У ядерній оболонці виявляються пори. По обидва боки витягнутого ядра у периферійних ділянках цитоплазми ТЦ виявляються різні за функціями численні органели. У *центральної* зоні електроннограми розташована велика Пд телоподи, що містить елементи гранулярної ендоплазматичної сітки. Окремі канальця ендоплазматичної сітки виявляються всередині інших невеликих за розміром Пд. *Ліворуч* вгорі електроннограми, визначається периферична ділянка цитоплазми ТЦ, яка за допомогою короткого

відростка з набряклою ектосомою контактує з великою Пд. *Праворуч* від великого Пд відходить зигзагоподібної форми тонка подомера, яка контактує з кільцеподібною подомерою. В інтерстиції міокарда виявляються численні відростки ТЦ різної форми та довжини. Отже, у міокарді 5-ти добових щурів визначається збільшення обсягу тіла та ядра ТЦ. У цитоплазмі збільшується вміст різних за функціями органел та протяжність відростків ТЦ.

У міокарді **10-ти** добових щурів виявляються малодиференційовані серцеві ТЦ, які розташовані близько один від одного (рис. 5).

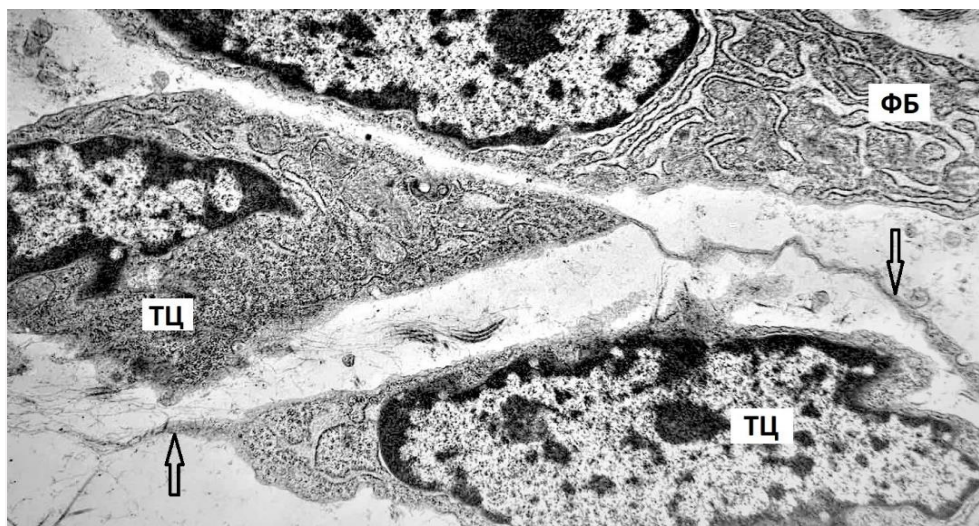


Рис. 5. Молоді постмітотичні телоцити в стромі міокарда 10-ти добового щура. Позначення: ТЦ – телочит; ФБ – фібробласт; (↑) – телоподи. ×10000.

Це дозволяє припустити, що ТЦ утворилися в процесі мітотичного поділу. Зрізи малодиференційованих ТЦ мають трикутну або ромбічну форми. У цитоплазмі молодих ТЦ виявляються численні елементи гранулярної ендоплазматичної сітки, поодинокі маленькі мітохондрії та дифузно розташовані гранули глікогену. Конусоподібне звуження периферичної ділянки тіла кожного молодого ТЦ закінчується тонким злегка звивистим відростком. Тонка коротка телопода нижньої клітини утворює дихотомічне розгалуження, що характерно тільки для ТЦ [1, 2, 4, 5]. У середині електроннограми розташован ТЦ, що має тонку злегка викривлену телоподу, яка поступово товщає. Трикутна і ромбічна форми тіла постмітотичних

ТЦ та наявність одиничних тонких коротких відростків свідчать про те, що клітини знаходяться ще у стані відносної нерухомості. Цитоплазма малорухомих ТЦ суттєво «насичена» різними органелами. Це свідчить про наявність великого потенціалу біосинтетичних процесів, які будуть використані для подальшої диференціації та спеціалізації молодих ТЦ. Поруч із малодиференційованими ТЦ виявляється фібробласт. Насиченість його цитоплазми органелами (особливо протяжними елементами гранулярної ендоплазматичної сітки) та великий розмір ядра свідчать про можливу активацію біосинтетичних процесів у цитоплазмі стромального фібробласта.

На рис. 6 представлена електроннограма міокарда 10-ти добового щура.

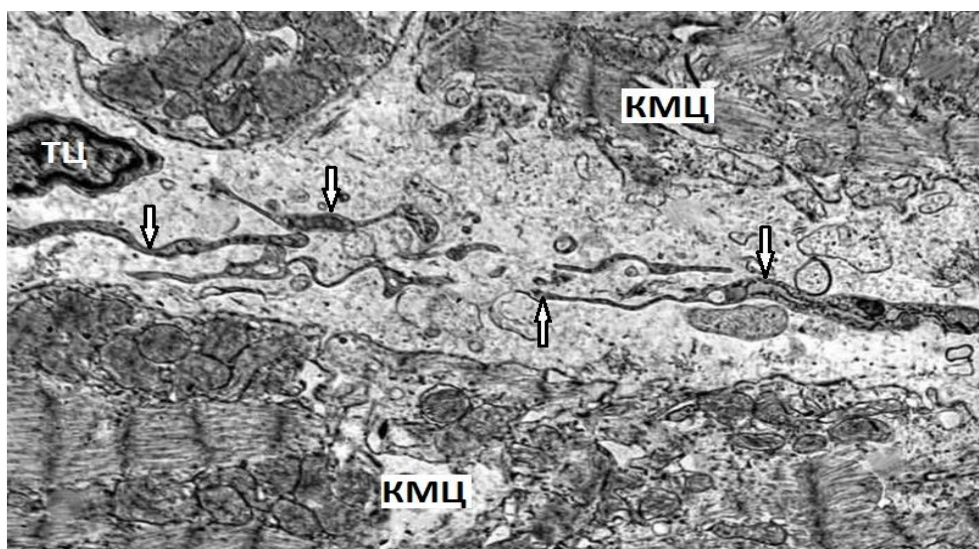


Рис. 6. Ультраструктура міокарда 10-ти добового щура. Позначення: КМЦ – кардіоміоцит; ТЦ – телочит; (↑) – відростки ТЦ у стромі міокарда. ×8000.

Привертає увагу насиченість інтерстиціального простору міокарда численними відростками ТЦ. Уздовж бічної поверхні КМЦ виявляються короткі зрізи звивистих подомерів, світлі везикули різної форми та розмірів. У *правій* частині електронограми розташована широка подовжена оптично темна Пд, що містить елементи гранулярного ретикулума та дрібні мітохондрії. З оптично темною Пд контактує тонка подомера у формі кільця, яка утворює контакт з великою везикулою складної форми, що розташована біля КМЦ. Є підстава припустити, що цей ланцюжок світлих везикул з'єднує широку подовжену Пд із сарколемою верхнього КМЦ. Великі світлі везикули утворюють фізичні контакти з подомерами.

Міжклітинний простір містить численні мікровезикули та короткі мікрофібрили. У *лівій* частині електронограми розташована довга темна теломера, що одночасно контактує з двома Пд різної форми. У *центральної* частині електроно-

грами визначається складний замкнутий структурний комплекс взаємопов'язаних Пд та подомерів. У середині цього замкнутого комплексу відростків ТЦ виявляється декілько світлих везикул. Велика за розміром везикула утворює одночасно контакти з протилежно розташованими Пд та подомерою. Виходячи з даних фахової літератури [10, 15, 16], цілком можливо, що у замкнутому контурі відростків ТЦ циркулюють різні за функціональними властивостями і походженням сигнальні молекули, що володіють можливостями впливати на морфо-функціональний стан клітин паренхіматозного і стромально-судинного компонентів конкретного регіону міокарда тварин.

На рис. 7 представлена електронограма іншої ділянки міокарда **10-ти** добового щура. Вона суттєво відрізняється від електронограми, що представлена на рис. 6. У міжклітинному просторі міокарда виявляються численні звивисті, довгі, оптично світлі та одиничні темні телоподи.

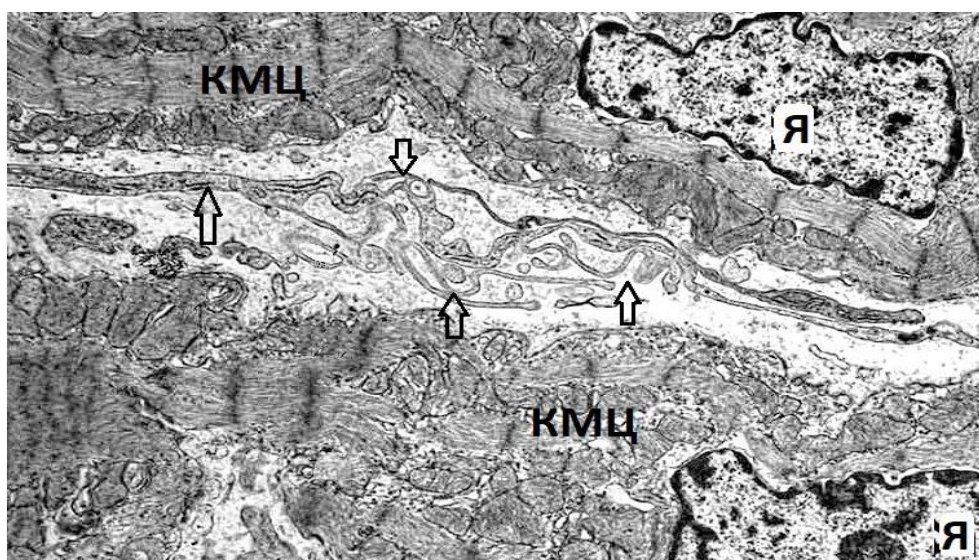


Рис. 7. Ультраструктура міокарда 10-ти добового щура. Позначення: КМЦ – кардіоміоцит; Я – ядро кардіоміоцита; (↑) – відростки телоцитів. $\times 10000$.

У *центральної* частині електронограми виявляється локальне скупчення світлих теломерів, які утворюють *точкові* фізичні контакти «телопода $\leftrightarrow$ телопода» та «подомера $\leftrightarrow$ подомера». У центрі скупчення телоподій розташована світла нерівномірної ширини Пд, що утворює протяжний глибокий вигин. З одного боку ця Пд контактує з оптично темною тонкою довгою подомерою, з іншого – зі світлою подомерою. В скупченні теломерів світлі подомери утворюють петлі, кільця, змійки тощо. Суттєве збільшення довжини оптично світлих телопод свідчить про активні біосинтетичні процеси у цитоплазмі ТЦ, що призводять до суттєвого подовження існуючих відростків клітин та утворення нових різних за формами звивистих телопод. Деякі телоподи закінчуються екзосомами. В інтерстиції з'являються відокремлені

від телопод дрібні везикули – екзосоми. За даними [15] екзосоми містять різні за структурою і функціями хімічні речовини, що беруть участь у паракринній сигналізації у серцевому м'язі ссавців та людини. *Ліворуч* широка та протяжна світла Пд дихотомічно гілкується і містить численні елементи гранулярної ендоплазматичної сітки. Наявність інтерстиціальних екзосом, утворення точкових *гомолітинних* та *гетеролітинних* контактів свідчить про можливий інтенсивний обмін «сигнальними» молекулами між стромальними клітинами різного функціонального призначення та кардіоміоцитами.

На рис. 8 представлена електронограма міокарда **15-ти** добового щура.

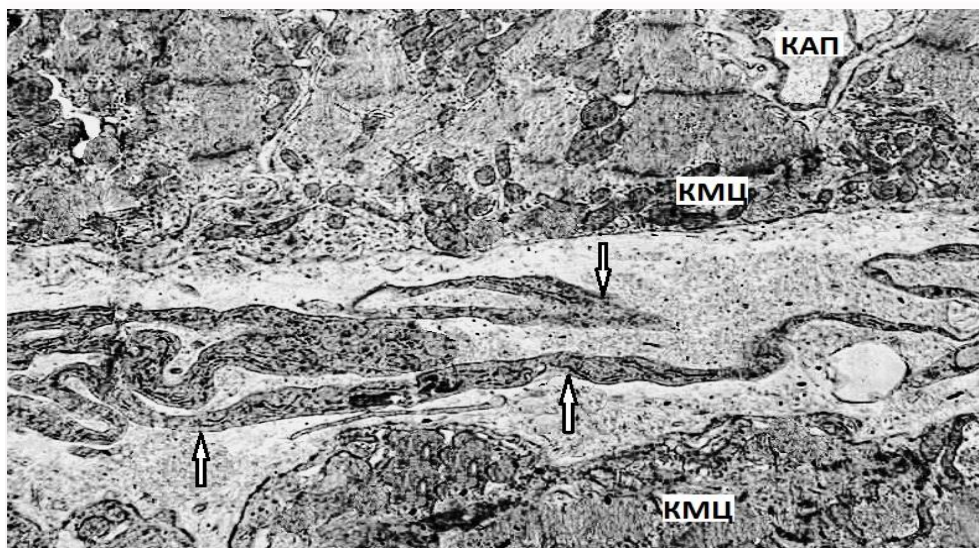


Рис. 8. Ультраструктура міокарда 15-ти добового щура. Позначення: КАП – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; (↑) - відростки телочитів. ×6000.

Нами встановлено, що у цей період часу в інтерстиції міокарда збільшуються вміст, розміри, товщина та протяжність відростків ТЦ, виявляються численні контакти між рядом розташованими теломерами. Всередині довгих телопод, що розташовані на значній відстані від тіла ТЦ, виявляються елементи гранулярної ендоплазматичної мережі, гранули глікогену та дрібні мітохондрії. Виходячи з даних літератури [15 – 17], що теломери містять мікроРНК, довгу некодуючу РНК, іноді геномну ДНК, гранулярний ретикулум та мітохондрії, можна припустити, що в теломерах відбуваються процеси синтезу білків та інших хімічних речовин, необхідних для утворення нових та подовження існуючих відростків ТЦ. Крім того, у середині телопод виявляються сигнальні молекули [15], які володіють можливістю впливати на морфо-функціональний стан КМЦ та клітин стромально-судинного комплексу міокарда. Є переконливі докази, що серцеві ТЦ та секретовані ними речовини, що містяться в екто- та екзосомах, необхідні для підтримки структурної організації та функції КМЦ у процесі скорочувальної діяльності серця хребетних тварин та людини [2, 4, 12, 14].

На рис. 9 представлена електронограма міокарда 35 - ти добового щура. Ця електронограма демонструє зменшення відносного обсягу стромально-судинного комплексу міокарда тварин та зміну форми тіла ТЦ від опуклої до подовженої еліпсоподібної форми. Ймовірно, це відбувається в результаті збільшення довжини телопод, їх рухливості, що призводить до «розтягування» в протилежних напрямках тіла ТЦ. Від бічної поверхні сплющеного ТЦ відходять короткі тонкі відростки, які утворюють контакти із сарколемою поряд розташованого КМЦ. Можливо ці фізичні конта-

кти сприяють механічному прикріпленню теломерів ТЦ до конкретної ділянки сарколеми КМЦ.

Крім цього, короткі тонкі відростки ТЦ утворюють фізичні контакти з колагеновими фібрилами строми міокарда. Отримані дані дозволяють припустити, що за допомогою коротких відростків відбувається фіксація та функціонально упорядковане розміщення ТЦ, їх теломер в об'ємі стромально-судинного комплексу міокарда щурів та інших ссавців.

На рис. 10 представлена електронограма міокарда 45 – ти добового щура. Характерною особливістю даної електронограми міокарда є те, що вона демонструє розташування довгого теломера ТЦ у вузькому просторі між КМЦ та нервовим волокном. Ця довга теломера має класичну будову: подоби чергуються з тонкими протяжними подомерами. Теломера ТЦ в інтерстиції міокарда розташована таким чином, що її верхня Пд контактує з сарколемою КМЦ, а нижня Пд – з оболонкою нервового волокна.

З іншого боку КМЦ також визначається протяжна теломера. Її нижня частина має довгу тонку звисту подому, на кінці якої розташована округла екосома. Отримані дані свідчать про те, що локалізація телоподи між КМЦ і нервовим волокном, яке містить багато нервових закінчень, має певне фізіологічне значення. На даний час за кордоном проводяться комплексні дослідження із залученням методів електронної томографії, електронної гістохімії, імунології для визначення фізіологічного значення контактних взаємодій ТЦ та їх телопод з КМЦ, клітинами стромального компоненту, нервовими волокнами та кровоносними мікросудинами у міокарді ссавців [1, 8, 11, 12, 15].

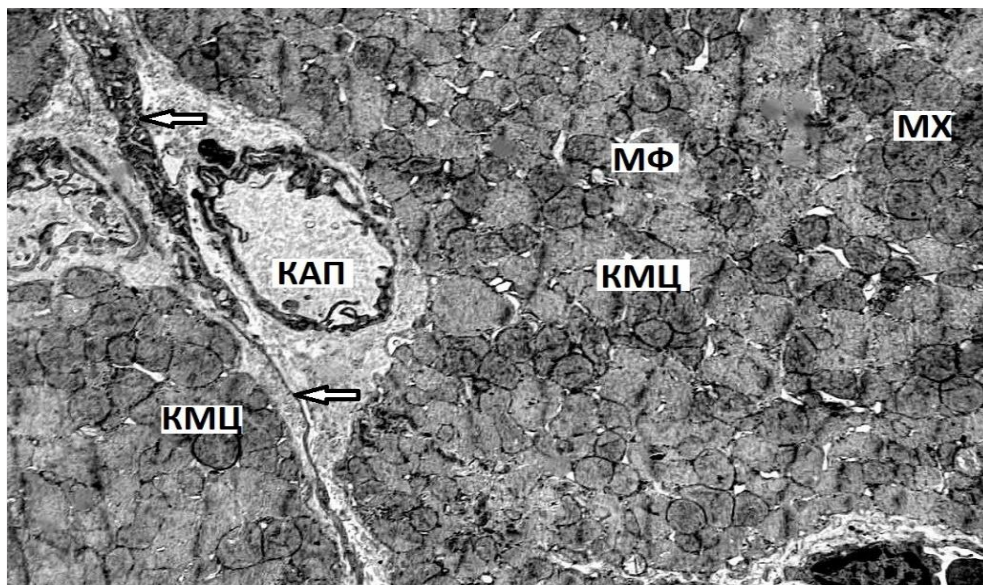


Рис. 9. Ультраструктура міокарда 35-ти добового щура. Позначення: КАП – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; МФ – міофібрила; МХ – мітохондрії; *внизу* (↑) – тонкий довгий відросток телоцита; *вгорі* (↑) – зріз подовженої ділянки цитоплазми телоцита. ×6000.

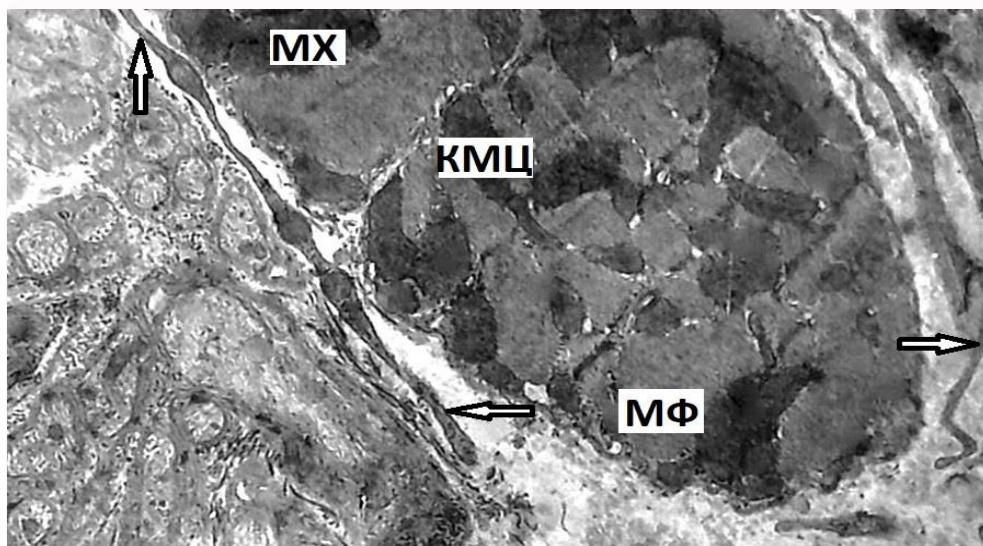


Рис. 10. Ультраструктура міокарда лівого шлуночка 45 – ти добового щура. Позначення: КМЦ – кардіоміоцит; МФ – міофібрила; МХ – мітохондрії. У центрі електроннограми телопода типової будови (↑) контактує з нервовим волокном та кардіоміоцитом. ×8000.

Висновки

1. Телоцити - новий тип інтерстиціальних клітин у складі стромально-судинного комплексу міокарда лівого шлуночку щурів різного хронологічного віку.

2. Протягом першої декади після народження щурів спостерігається інтенсивна проліферація і фізіологічна гіпертрофія серцевих телоцитів, збільшується кількість, протяжність та звивистість їх відростків – телоподій.

3. Після 20 діб постнатального розвитку щурів у міокарді лівого шлуночка зменшується відносний обсяг телоцитів, що ймовірно, обумовлено збільшенням абсолютного об'єму серця тварин. Телоподи телоцитів поступово набувають

класичної будови: локально розширені пододи чергуються з тонкими протяжними подомерами.

4. У процесі раннього постнатального розвитку щурів у міокарді збільшується кількість *гомоцелюлярних* та *гетероцелюлярних* контактних взаємодій: телопод з телоподами; телопод з кардіоміоцитами; телопод з стромальними клітинами, нервовими волокнами та кровоносними мікросудинами.

Перспективи подальших досліджень

Подальші електронно-мікроскопічні дослідження будуть присвячені участі серцевих телоцитів в утворенні кровоносних капілярів міокарда в процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної теми «Анатомо-фізіологічні аспекти росту та розвитку людини і тварин» (номер державної реєстрації 0116U002990).

Літературні джерела

References

1. Rosa I, Marini M, Manetti M. Telocytes: An Emerging Component of Stem Cell Niche Microenvironment. *J Histochem Cytochem*. 2021;69(12):795-818. doi: 10.1369/00221554211025489.
2. Bruno DA Sanchez, Francisco BS Teofilo, Mathieu Y Brunet, et al. Telocytes: current research methods, problems and future perspectives. *Cells and Tissue Research*. 2024;396(2):141-55. doi: 10.1007/s00441-024-03888-5.
3. Popescu LM, Faussone-Pellegrini MS. Telocytes - a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to TELOCYTES. *J Cell Mol Med*. 2010;14(4):729-40. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01059.x.
4. Jinhan Lv, Ligang Yuan, Guojuan Chen, Long Ma, Yumei Qi. Distribution characteristics and morphological comparison of telocytes in the aortic bulb and myocardium of yak heart. *BMC Veterinary Research*. 2025;21;1:1–12. doi: 10.1186/s12917-025-04553-x.
5. Rosa I, Nardini P, Fioretto BS, Guasti D, Romano E, Sgambati E, Marini M, Manetti M. Immunohistochemical and ultrastructural identification of telocytes in the lamina propria of human vaginal mucosa. *Acta Histochem*. 2023;125(7):152094. doi: 10.1016/j.acthis.2023.152094.
6. Aschacher T, Schmidt K, Aschacher O, Eichmair E, Baranyi U, Winkler B, Grabenwoeger M, Spittler A, Enzmann F, Messner B, Riebandt J, Laufer G, Bergmann M, Ehrlich M. Telocytes in the human ascending aorta: Characterization and exosome-related KLF-4/VEGF-A expression. *J Cell Mol Med*. 2021;25(20):9697-709. doi: 10.1111/JCMM.16919.
7. Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiac telocytes - their junctions and functional implications. *Cell Tissue Res*. 2012;348(2):265-79. doi: 10.1007/s00441-012-1333-8.
8. Ge T, Ye Y, Zhang H. Ultrastructure of telocytes, a new type of interstitial cells in the myocardium of the Chinese giant salamander (*Andrias davidianus*). *Eur. J. Histochem*. 2019;63(2):3021. doi: 10.4081/ejh.2019.3021.
9. Junatas KL, Couck L, Tay H, Sinowatz F, Van Den Broeck W. Ultrastructural evidence of telocytes in the embryonic chick heart. *Anat Histol Embryol*. 2024;53(1):e12970. doi: 10.1111/ahel.12970.
10. Lv L, Liao Z, Luo J, Chen H, Guo H, Yang J, Huang R, Pu Q, Zhao H, Yuan Z, Feng S, Qi X, Cai D. Cardiac telocytes exist in the adult *Xenopus tropicalis* heart. *J Cell Mol Med*. 2020;24(4):2531-41. doi: 10.1111/jcmm.14947.
11. Fertig ET, Gherghiceanu M, Popescu LM. Extracellular vesicles release by cardiac telocytes: electron microscopy and electron tomography. *J Cell Mol Med*. 2014;18(10):1938-43. doi: 10.1111/jcmm.12436.
12. Cantarero I, Luesma MJ, Alvarez-Dotu JM, Muñoz E, Junquera C. Transmission Electron Microscopy as Key Technique for the Characterization of Telocytes. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2016;11(5):410-4. doi: 10.2174/1574888x10666150306155435.
13. Cretoiu D, Hummel E, Zimmermann H, Gherghiceanu M, Popescu LM. Human cardiac telocytes: 3D imaging by FIB-SEM tomography. *J Cell Mol Med*. 2014;18(11):2157-64. doi: 10.1111/jcmm.12468.
14. Suci L, Nicolescu MI, Popescu LM. Cardiac telocytes: serial dynamic images in cell culture. *J. Cell. Mol. Med*. 2010;14(11):2687-92. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01185.x.
15. Mihaela Gherghiceanu & Laurentiu M. Popescu. Cardiac telocytes — their junctions and functional implications. *Cell. Tissue. Res*. 2012;348:265–79. doi: 10.1007/s00441-012-1333-8.
16. Soad KM Abdel Gawad, Fatma Al-Zahra N. Al-Shahed, Mariam H. Abd El-Zaher. Histological and immunohistochemical study of telocytes in the heart of male albino rats of different age groups. *Scientific Journal of Al-Azhar Faculty of Medicine for Women*. 2020;4(3):373-82. doi: 10.4103/sjmf.sjmf_43_20.
17. Marini M, Ibba-Manneschi L, Manetti M. Cardiac Telocyte-Derived Exosomes and Their Possible Implications in Cardiovascular Pathophysiology. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017;998:237-54. doi: 10.1007/978-981-10-4397-0_16.
18. Cucu I, Nicolescu MI, Busnatu SS, Manole CG. Dynamic involvement of telocytes in the modulation of multiple signaling pathways in cardiac cytoarchitecture. *Int J. Mol. Sci*. 2022;23(10):10. doi: 10.3390/ijms23105769.
19. Kondo A, Kaestner KH. Emerging diverse roles of telocytes. *Development*. 2020;146(14):dev175018. doi: 10.1242/dev.175018.
20. Popescu LM, Curici A, Wang E, Zhang H, Hu S, Gherghiceanu M. Telocytes and putative stem cells in ageing human heart. *J. Cell. Mol. Med*.

2015;19(1):31-45. doi: 10.1111/jcmm.12509.

21. 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>.

22. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

Official Journal of the European Union. 2010;53(L276):33-79.

23. Horalskyi LP, Khomych VT, Kononskyi OI. [Fundamentals of histological technique and morpho-functional research methods in normal and pathological conditions]. Zhytomyr: Polissia; 2011. 288 p. Ukrainian. Available from: <http://ir.znau.edu.ua/handle/123456789/3788>.

Загоруйко Г.Є., Марциновський В.П., Філатова В.Л., Матвієнко Т.М., Філатова О.В., Саргош О.Д. Зміни ультраструктури серцевих телоцитів в процесі раннього постнатального розвитку міокарда щурів Вістар.

РЕФЕРАТ. Актуальність. У 2010 році термін «телоцит» був введений у зарубіжну наукову морфологічну літературу для опису нового типу клітин, що входять до сполучнотканинного компонента різних органів ссавців та людини. Телоцити було виявлено не тільки в стромальному компоненті міокарда шлуночків та передсердь, але й у стінці артеріальних, венозних судин серця різних представників ссавців та людини. Характерною особливістю морфології телоцитів, що відрізняє їх від інших типів клітин хребетних тварин, є наявність численних тонких хвилястої форми відростків, довжина деяких може перевищувати 100 мкм. Сучасні морфологічні дослідження свідчать про те, що відростки телоцитів – телоподії, утворюють з телоцитами та іншими клітинами органів відповідно гомоклітинні та гетероклітинні контакти. Отже, телоподії телоцитів безпосередньо контактують з кардіоміоцитами, перицитами, фібробластами, ендотеліоцитами кровоносних капілярів, гладком'язовими клітинами артеріол і венул та нервовими волокнами. Встановлено, що у процесі контактної взаємодії відбувається передача сигнальних молекул від телоподій телоцитів до інших клітин. Тому, дослідження телоцитів має велике значення для визначення ролі цих клітин у морфогенезі серцевого м'яза в процесі постнатального розвитку ссавців та людини. **Мета.** Дослідити особливості ультраструктури та визначити зміни серцевих телоцитів в процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар. **Методи.** Проводили електронно-мікроскопічне дослідження міокарда лівого шлуночка пізніх ембріонів та щурів Вістар у віці від народження до 45 діб постнатального розвитку. **Результати та підсумок.** Встановлено, що одиничні серцеві телоцити «супроводжують» кардіоміоцити міокарда лівого шлуночка у 20-ти добових ембріонів щурів. У міокарді новонароджених щурів виявляються оптично темні і світлі телоцити з тонкими довгими звивистими відростками, в яких виявляються локальні розширення - подоми і тонкі короткі та довгі подомери. На 10-ту добу після народження щурів, у міокарді визначається збільшення кількості постмітотичних молодих серцевих телоцитів, що мають трикутну та ромбічну форму. Периферичної ділянки тіла цих телоцитів закінчуються тонкими короткими злегка звивистим дихотомічно розгалуженими відростками. У міокарді 15-ти добових щурів суттєво збільшуються чисельність та протяжність звивистих відростків телоцитів. Тонкі подомери утворюють гомоклітинні та гетероклітинні контакти, що дозволяє припустити про вплив серцевих телоцитів на морфо-функціональний стан кардіоміоцитів та клітин стромально-судинного комплексу міокарда. В інтервалі часу (20 - 45) діб, у міокарді щурів поступово зменшується вміст серцевих телоцитів.

Ключові слова: ультраструктура телоцитів, міокард, щури Вістар.

Е.О. Кіндратів
Т.Б. Сніжко

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

Надійшла: 07.08.2025

Прийнята: 05.09.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.91-97>

УДК 618.146-006.6-08:618.177

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ ЕКТОПІЇ ПРИ ЦЕР- ВІКАЛЬНІЙ ІНТРАЕПІТЕЛЯЛЬНІЙ НЕОПЛАЗІЇ У ЖІНОК З НЕПЛІДДЯМ

Kindrativ E.O. , Snizhko T.B.  Morphological features of cervical ectopy in cervical intraepithelial neo-
plasia in women with infertility.

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

ABSTRACT. Background. Despite the growing scientific interest in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and human papillomavirus (HPV) infection, the prevalence and morphological variants of cervical ectopy in the context of various forms of infertility remain insufficiently studied. **Objective.** To assess the prevalence and histological features of cervical ectopy in women with different types of infertility and CIN, and to analyze the association of these changes with HPV infection. **Methods.** A total of 250 reproductive-aged women with histologically confirmed CIN in the setting of infertility were examined. All cervical biopsy specimens underwent standard histological processing and hematoxylin and eosin staining. The presence of cervical ectopy, squamous metaplasia, and CIN grade were evaluated, followed by analysis of their frequency in relation to the type of infertility and the presence of HPV infection. Statistical analysis was performed using the chi-square (χ^2) test. **Results and conclusions.** Cervical ectopy was detected in 79.2% of patients with CIN, most commonly in cases of low-grade lesions (46.46%). The highest rate of cervical ectopy was observed in women with tubal infertility (44.94%). The frequency of squamous metaplasia within cervical ectopy increased proportionally with CIN severity: 13.04% in CIN I, 16.0% in CIN II, and 29.0% in CIN III. In groups with metaplastic ectopy, patients with tubal and combined types of infertility predominated. No statistically significant association was found between the type of infertility and the variant of ectopy ($p > 0.05$). Cervical ectopy is a common morphological background in CIN, particularly in the presence of HPV infection, and is more frequently observed in women with tubal infertility. The identified trend of increasing squamous metaplasia in cervical ectopy with higher CIN grades, especially in patients with combined infertility, may indicate its potential role as a morphological predictor of CIN progression and warrants further investigation.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, cervical ectopy, squamous metaplasia, infertility, female reproductive system, human papillomavirus infection, pathomorphology, uterine cervix, gynecological pathology.

Kindrativ EO, Snizhko TB. [Morphological features of cervical ectopy in cervical intraepithelial neoplasia in women with infertility]. Morphologia. 2025;19(3):91-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.91-97>

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

 Snizhko T.B. 0000-0002-2053-9041

✉ ekindrativ@ifnmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) є передпухлинним ураженням шийки матки, що характеризується атипією та порушенням диференціації епітелію, і розглядається як предиктор розвитку інвазивного раку шийки матки – одного з основних онкологічних захворювань у жінок та провідної причини жіночої смертності в усьому світі [1, 2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку у світі реєструється понад 600 000 нових випадків раку шийки матки, значна частина з яких пов'язана з відсутністю ефективного скри-

нінгу, недостатньою діагностикою та пізнім зверненням [3]. Ці обставини зумовлюють необхідність поглибленого вивчення ранніх морфологічних змін, асоційованих із прогресуванням цервікальних неоплазій, для покращення системи раннього виявлення та профілактики інвазивних форм захворювання.

Цервікальна ектопія – це стан, при якому циліндричний залозистий епітелій з ендоцервікального каналу виступає на поверхню вагінальної частини шийки матки. Він пов'язаний з порушенням бар'єрної функції епітелію, що створює сприятливі умови для колонізації інфекцій, зокрема ві-

русу папіломи людини (ВПЛ) – ключового етіологічного чинника CIN. Ектопія частіше зустрічається у жінок репродуктивного віку, особливо при впливі гормональних факторів – вагітності, високого рівня естрогенів та використання оральних контрацептивів. Крім того, вона асоціюється з запальними процесами шийки матки, які можуть призводити до імунної дисрегуляції локального імунного середовища – підвищення рівня прозапальних цитокінів та зниження захисної мікробіоти, що сприяє персистенції онкогенних типів ВПЛ і потенційній дисплазії [4-7].

Непліддя, як проблема світового масштабу, уражає від 10% до 15% пар репродуктивного віку [8]. Цей стан може бути зумовлений різноманітними факторами – трубними, ендокринними, матковими, перитонеальними або їх комбінацією, кожен із яких по-різному впливає на морфофункціональний стан жіночої репродуктивної системи [9, 10]. Окрім встановлених причин, морфологічні зміни слизової оболонки шийки матки, зокрема CIN і цервікальна ектопія, можуть ускладнювати репродуктивну функцію. Це відбувається через дисбаланс мікрооточення, запальні процеси, підвищену сприйнятливості до інфекцій, зміну якості цервікального слизу та порушення імунного захисту, що може призвести до зниження фертильності [11].

Незважаючи на значний науковий інтерес до CIN та папіломavirusної інфекції (ПВІ), питання поширеності, морфологічних варіантів цервікальної ектопії у контексті різних форм непліддя залишаються недостатньо вивченими. Враховуючи поширеність непліддя та можливий вплив патологій шийки матки на репродуктивну функцію, актуальним є проведення комплексних досліджень морфологічного стану шийки матки, включаючи аналіз цервікальної ектопії у жінок із CIN різного ступеня.

Мета

Оцінити поширеність і гістологічні особливості цервікальної ектопії при CIN у жінок із різними формами непліддя, а також проаналізувати зв'язок цих змін із наявністю ПВІ.

Матеріал та методи

У дослідження було залучено 250 жінок репродуктивного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (CIN), які перебували на амбулаторному або стаціонарному лікуванні з приводу непліддя. Основну групу становили 157 пацієнток із CIN, асоційованою з ПВІ: з них у 62 (39,5 %) було виявлено CIN I, у 53 (33,8 %) – CIN II та у 42 (26,7 %) – CIN III. До контрольної групи увійшли 93 жінки з CIN, не пов'язаною з ПВІ, серед яких CIN I діагностовано у 48 (51,6 %) пацієнток, CIN II – у 33 (35,5 %), CIN III – у 12 (12,9 %). Середній вік учасниць основної групи становив $27,57 \pm 1,3$ року, контрольної – $29,08 \pm 1,3$ року.

Матеріалом для морфологічного дослідження слугували біопсійні зразки шийки матки.

Шматочки тканини фіксували у 10 % нейтральному формаліновому розчині, після чого проводили через батарею спиртів із наростаючою концентрацією та заливали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 5–6 мкм виготовляли серійно та фарбували гематоксиліном і еозином за стандартною методикою. Верифікація ступеня CIN здійснювалася за результатами гістологічного дослідження біоптатів шийки матки згідно з класифікацією WHO (2020). Виявлення та типування ВПЛ проводили методом ПЛР з ідентифікацією високонкогенних типів.

Отримані результати піддавали статистичній обробці методами варіаційної статистики. Вірогідність відмінностей між порівнювальними групами визначали за допомогою параметричного критерію Стюдента. Статистичну перевірку гіпотез для визначення відмінностей між непараметричними ознаками проводили із використанням χ^2 -критерію [12].

Дослідження здійснено відповідно до положень Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» [13]. Дизайн роботи з інформацією про безпечність досліджень є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії «Підвищення ефективності морфологічної діагностики захворювань у дорослих та дітей за наявності коморбідної патології» (№ державної реєстрації 0121U110770) затверджено Етичною Комісією Івано-Франківського національного медичного університету (Протокол № 121/21 від 13.05.2021 року).

Результати та їх обговорення

Загалом серед 250 пацієнток із CIN у 198 (79,2%) виявлена цервікальна ектопія. Зокрема, при легкому ступені CIN цервікальна ектопія діагностована у 92 (46,46%) жінок, при помірному – у 75 (37,88%), та при важкому – у 31 (15,66%) пацієнтки. Аналіз поширеності цервікальної ектопії залежно від виду непліддя показав, що найбільший відсоток припадає на жінок із трубним непліддям – 89 випадків (44,94%), тоді як найменша кількість цервікальної ектопії виявлена у пацієнток із матковою формою непліддя – 7 (3,54%) (табл. 1).

Статистичний аналіз ($\chi^2 = 15,50$, $p = 0,718$) не засвідчив суттєвого впливу виду непліддя на поширеність цервікальної ектопії при різних ступенях CIN, однак окремі морфологічні співвідношення можуть мати клінічну значущість і потребують подальшого аналізу.

Аналіз морфологічних варіантів цервікальної ектопії у пацієнток з CIN I показав, що у більшості випадків (80 із 92; 86,96 %) ектопія перебігала без супутньої плоскоклітинної метаплазії, тоді як у 12 жінок (13,04 %) спостерігалася метапластична трансформація циліндричного епітелію (табл. 2).

Таблиця 1

Поширеність цервікальної ектопії при CIN залежно від виду непліддя (абсолютна кількість, %)				
Вид непліддя	Ступінь тяжкості CIN			
	Легкий (n=92)	Помірний (n=75)	Важкий (n=31)	Всього (n=198)
Ендокринне	12 (13,04%)	15 (20,0%)	6 (19,35%)	33 (16,67%)
Трубне	46 (50,0%)	31 (41,33%)	12 (38,71%)	89 (44,94%)
Перитонеальне	20 (21,74%)	16 (21,33%)	5 (16,13%)	41 (20,71%)
Маткова	4 (4,35%)	2 (2,67%)	1 (3,23%)	7 (3,54%)
Поєднане	10 (10,87%)	11 (14,67%)	7 (22,58%)	28 (14,14%)

Таблиця 2

Гістологічні варіанти цервікальної ектопії при CIN легкого ступеня залежно від виду непліддя (абсолютна кількість, %)

Вид непліддя	Цервікальна ектопія	
	Без плоскоклітинної метаплазії (n=80)	З плоскоклітинною метаплазією (n=12)
Ендокринне	9 (11,25%)	3 (25,0%)
Трубне	41 (51,25%)	5 (41,67%)
Перитонеальне	18 (22,5%)	2 (16,67%)
Маткова	3 (3,75%)	1 (8,33%)
Поєднане	9 (11,25%)	1 (8,33%)

Серед пацієнток із неметапластичним варіантом цервікальної ектопії переважали жінки з трубним непліддям – 41 випадок (51,25 %), далі – з перитонеальним (22,5 %) і гормональним (11,25 %) типами. Поодинокі випадки були виявлені при матковому (3,75 %) та поєднаному (11,25 %) неплідді.

У структурі плоскоклітинної метаплазії на тлі цервікальної ектопії домінували також пацієнтки з трубним непліддям – 5 жінок (41,67 %), а також із ендокринними порушеннями – 3 випадки (25,0 %). Інші варіанти – перитонеальне, маткове та поєднане непліддя – зустрічались у поодиноких випадках.

В групі жінок із CIN легкого ступеня, асоційованої з ПВІ, цервікальна ектопія виявлена у 56 пацієнток (90,32%, $p < 0,05$) (рис.1).

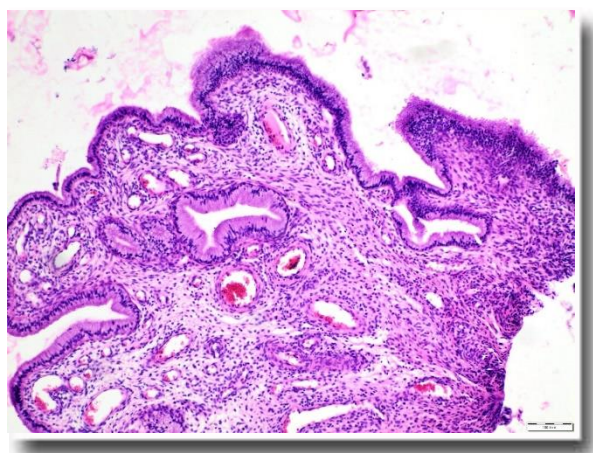


Рис. 1. Цервікальна ектопія з вогнищевою резервноклітинною проліферацією при CIN I, асоційованою з ПВІ при трубному неплідді. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$.

Аналіз форм непліддя серед цієї групи показав, що у всіх 8 пацієнток (100%) з ендокринним, у 26 (100%, $p < 0,05$) з трубним та у 2 (100%) з матковим непліддям діагностовано цервікальну ектопію; при перитонеальному неплідді – у 12 (70,59%) жінок, а при поєднаному – у 8 (88,89%).

У контрольній групі (без ПВІ) ЕЦЕ виявлено у 36 пацієнток (75,0%). З них у 100% випадків фоновий процес зареєстровано у жінок із ендокринним та матковим непліддям. Серед жінок з трубним непліддям цервікальна ектопія діагностовано у 21 (91,30%), з перитонеальним – у 6 (85,71%), а з поєднаним – у 3 (100%, $p < 0,05$).

Аналіз гістологічних варіантів цервікальної ектопії у пацієнток з CIN помірного ступеня (табл. 3) показав, що у 63 жінок (84,0 %) ектопія перебігала без ознак метаплазії, тоді як у 12 (16,0 %) – з плоскоклітинною метаплазією.

Серед форм непліддя найбільша частка ектопії без метаплазії зареєстрована у жінок із трубним непліддям – 26 випадків (41,27 %), а також при перитонеальному (22,22 %) та ендокринному (20,63 %) генезі. У пацієнток із метапластичним варіантом цервікальної ектопії найвищу частку склали ті, хто мали трубне непліддя – 5 випадків (41,67 %) та поєднану форму – 3 (25,0 %). При матковому неплідді плоскоклітинної метаплазії не виявлено.

Найбільше випадків зрілої плоскоклітинної метаплазії зафіксовано при поєднаній формі непліддя (рис. 2). У жінок із ПВІ частота цервікальної ектопії була статистично вищою (96,23 %, $p < 0,05$).

У пацієнток з CIN III гістологічні варіанти цервікальної ектопії також демонструють відмінності залежно від форми непліддя (табл. 4). Серед 31 жінки з тяжким ступенем CIN, ектопія без оз-

нак плоскоклітинної метаплазії виявлена у 22 випадках (70,97 %), а з метапластичними змінами – у 9 пацієнток (29,03 %) (рис. 3).

Таблиця 3

Гістологічні варіанти цервікальної ектопії при CIN помірного ступеня залежно від виду непліддя (абсолютна кількість, %)

Вид безпліддя	Цервікальна ектопія	
	Без клітинної метаплазії (n=63)	З клітинною метаплазією (n=12)
Ендокринне	13 (20,63)	2 (16,67)
Трубне	26 (41,27)	5 (41,67)
Перитонеальне	14 (22,22)	2 (16,67)
Маткове	2 (3,17)	0 (0,0)
Поєднане	8 (12,69)	3 (25,0)

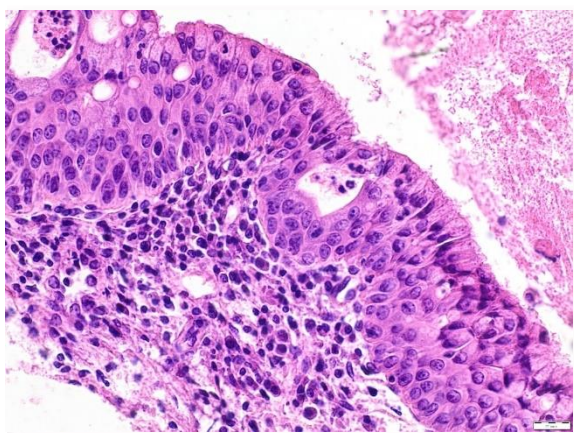


Рис. 2. Цервікальна ектопія з плоскоклітинною метаплазією при CIN II, асоційованої з ПВІ при поєднаному неплідді. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 400$.

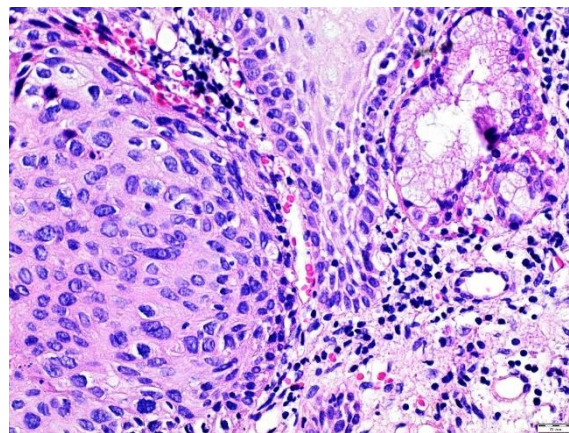


Рис. 3. Цервікальна ектопія при CIN III, асоційованої з ПВІ при трубному неплідді. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 400$.

Таблиця 4

Гістологічні варіанти цервікальної ектопії при CIN тяжкого ступеня залежно від виду непліддя (абсолютна кількість, %)

Вид безпліддя	Цервікальна ектопія	
	Без плоскоклітинної метаплазії (n=22)	З плоскоклітинною метаплазією (n=9)
Ендокринне	4 (18,18)	2 (22,2)
Трубне	10 (45,45)	2 (22,2)
Перитонеальне	4 (18,18)	1 (11,1)
Маткове	0 (0,0)	1 (11,1)
Поєднане	4 (18,18)	3 (33,3)

Серед жінок з ектопією без метаплазії найвища частка припадала на трубне непліддя – 10 випадків (45,45 %) (рис. 3), тоді як інші форми – гормональне, перитонеальне та поєднане – становили по 4 випадки (18,18 %) кожна. Матковий тип непліддя у цій групі не був пов'язаний із варіантом цервікальної метаплазії без плоскоклітинної метаплазії.

Щодо метапластичного варіанта цервікальної ектопії, найвищу частку зафіксовано у жінок із поєднаним непліддям – 3 випадки (33,3 %). Інші варіанти зустрічались рідше: при ендокринному

та трубному – по 2 випадки (22,2 %), при перитонеальному та матковому – по одному випадку (11,1 %).

У групі з CIN III, асоційованою з ПВІ, цервікальна ектопія діагностовано у 25 пацієнток (59,52%, $p < 0,05$), найчастіше при поєднаній формі безпліддя (100%). У контрольній групі цервікальна ектопія зустрічалася у 6 випадках (50,0%) (рис. 4).

Хоча χ^2 -аналіз ($\chi^2 = 9,48$; $p = 0,835$) не виявив статистично значущої різниці у поширеності гістологічних варіантів цервікальної ектопії залежно

від виду непліддя, спостережені відмінності можуть відображати приховані патогенетичні механізми.

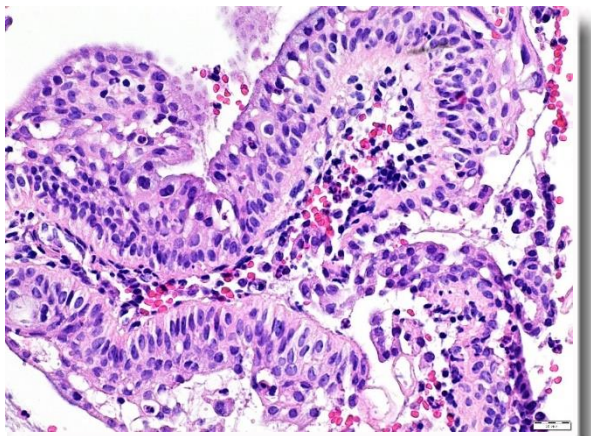


Рис. 4. Диспластична плоскоклітинна метаплазія цервікальної ектопії при CIN III, асоційованої з ПВІ при поєднаному неплідді. Забарвлення гематоксиліном та еозиним. $\times 400$.

Наші дані підтверджують, що цервікальна ектопія є поширеним морфологічним проявом при CIN, особливо у жінок з трубним та комбінованим непліддям. Це узгоджується з результатами систематичного огляду Soares LC та співавт. (2019), у якому показано, що наявність цервікальної ектопії значно підвищує ризик колонізації слизової патогенами, які передаються статевим шляхом, зокрема ВПЛ, HSV та збудниками бактеріального вагінозу. Автори відзначають, що ектопія створює вразливе середовище через експозицію циліндричного епітелію, що сприяє персистенції інфекцій і може запускати диспластичні зміни в зоні трансформації. Це підтверджує доцільність ретельного морфологічного моніторингу пацієнток із цервікальною ектопією та репродуктивними порушеннями [14]. Пряма асоціація між цервікальною ектопією і безпліддям потребує уточнення, наявність дисбіотичних змін і персистенція ВПЛ є ключовими факторами ризику розвитку дисплазії. Метааналітичні огляди показують, що персистуюча ВПЛ-інфекція, особливо високоонкогенних типів, значно підвищує ризик прогресування до CIN II-III і раку шийки матки [15].

Хоча CIN сам по собі не асоціюється зі зниженням фертильності у довгостроковій перспективі (згідно з даними проспективного когортного дослідження, фертильність жінок із CIN I-II істотно не відрізнялась від жінок без діагнозу) [16] преморбідні зміни, такі як ектопія і інфекції, можуть опосередковано впливати на репродуктивну функцію. Дослідження, проведене серед жінок, які перенесли лікування CIN та проходили програми допоміжних репродуктивних технологій, показало зниження оваріального резерву, частоти успішного зачаття та рівня народжуваності [17].

Ймовірною причиною погіршення репродуктивних результатів є мікроморфологічні зміни слизової оболонки шийки матки – зокрема, втрата захисного епітелію, порушення складу цервікального слизу та розвиток дисбіозу, які можуть ускладнювати проникнення сперматозоїдів і процес імплантації ембріона.

Наявність плоскоклітинної метаплазії у межах цервікальної ектопії має складне клінічне значення. З однієї позиції, плоскоклітинна метаплазія розглядається як фізіологічний процес заміщення циліндричного епітелію багатошаровим плоским, що реалізується за участі резервних клітин у відповідь на подразнення (запалення, гормональні впливи). В умовах цервікальної ектопії цей процес сприяє формуванню нового бар'єрного шару, що чинить захисну функцію – особливо на фоні неспецифічного цервіциту або вірусного ураження [18, 19]. Таким чином, у частини жінок плоскоклітинна метаплазія може відображати завершення етапу загоєння епітеліального ушкодження без подальшої неопластичної трансформації. Водночас, за іншої позиції, вразлива зона трансформації, де активна метаплазія поєднується з впливом онкогенних штамів ВПЛ, створює сприятливі умови для карциногенезу [20, 21]. При хронічній стимуляції, особливо в умовах імунної дисфункції чи ендокринного дисбалансу, проліферативна активність метапластичних клітин може стати основою для розвитку інтраепітеліальної неоплазії. У жінок з непліддям, у яких виявлено коморбідну патологію (CIN + цервікальна ектопія + ВПЛ-інфекція), цей ризик є потенційно вищим через тривалість перебігу запалення і можливу недостатність або несвоєчасність лікування.

Отже, плоскоклітинна метаплазія – це не лише морфологічний наслідок реактивної адаптації, а й прогностично значущий маркер, що вимагає пильного клініко-морфологічного моніторингу. Підвищена частота метаплазії серед жінок з непліддям підкреслює необхідність міждисциплінарного підходу до обстеження таких пацієнток, з акцентом на раннє виявлення передракових змін.

Хоча статистичний аналіз (χ^2) не виявив достовірного зв'язку між типом непліддя та варіантами цервікальної ектопії ($p > 0,05$), виявлені морфологічні тенденції свідчать про можливий вплив поєднаних форм репродуктивної патології на розвиток метапластичних процесів, що потребує подальшого проспективного дослідження.

Висновки

1. Цервікальна ектопія є частим морфологічним фоном при всіх ступенях CIN, виявлена у 79,2 % пацієнток із дисплазією шийки матки. Найвищу частоту цервікальної ектопії зафіксовано при CIN I (46,46 %). Найбільша поширеність її встановлена серед жінок із трубним типом непліддя (44,94 %), що може свідчити про потенцій-

ний зв'язок між цією формою репродуктивної дисфункції та епітеліальними змінами шийки матки.

2. Плоскоклітинна метаплазія цервікальної ектопії виявляється у 13,04 % випадків при CIN I, 16,0 % – при CIN II та 29,0 % – при CIN III, що вказує на тенденцію до зростання частоти метастатичних змін із прогресуванням CIN. У групах із метастатичними варіантами цервікальної ектопії переважали жінки з трубним і комбінованим типами непліддя, що, ймовірно, відображає складніший патогенетичний фон у цієї категорії пацієнток. Наявність плоскоклітинної метаплазії у структурі цервікальної ектопії може розглядатися як додатковий морфологічний критерій ризику прогресування CIN, особливо, асоційованої з ПБІ.

3. Попри відсутність статистично достовірного зв'язку ($p > 0,05$), простежується морфологічна тенденція до частішої появи плоскоклітинної

метаплазії в межах цервікальної ектопії у пацієнток із тяжкими ступенями CIN та трубним або поєднаним непліддям, що може свідчити про потенційну прогностичну цінність таких змін.

Перспективи подальших розробок

Подальші дослідження доцільно спрямувати на імуногістохімічні аспекти цервікальної ектопії, зокрема з плоскоклітинною метаплазією.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми «Підвищення ефективності морфологічної діагностики захворювань у дорослих та дітей за наявності коморбідної патології» (номер державної реєстрації 0121U110770).

Літературні джерела References

1. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Kil-lackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(3):147-72. doi: 10.3322/caac.21139.

2. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e191-e203. doi: 10.1016/s2214-109x(19)30482-6.

3. World Health Organization. Cervical cancer [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.

4. Aggarwal P, Ben Amor A. Cervical Ectropion. [Updated 2023 May 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560709/>

5. Rocha-Zavaleta L, Yescas G, Cruz RM, Cruz-Talonia F. Human papillomavirus infection and cervical ectopy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85(3):259-66. doi: 10.1016/j.ijgo.2003.10.002.

6. Soares LC, Braz FLTA, Araújo AR, Oliveira MAP. Association of Sexually Transmitted Diseases With Cervical Ectopy: A Systematic Review. *Sex Transm Dis.* 2019;46(7):452-7. doi: 10.1097/olq.0000000000000992.

7. Monroy OL, Aguilar C, Lizano M, Cruz-Talonia F, Cruz RM, Rocha-Zavaleta L. Prevalence of human papillomavirus genotypes, and mucosal IgA anti-viral responses in women with cervical ectopy. *J*

Clin Virol. 2010;47(1):43-8. doi: 10.1016/j.jcv.2009.10.008.

8. World Health Organization. Infertility: key facts [Internet]. Geneva: WHO; 2024 May 22. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.

9. Feng J, Wu Q, Liang Y, Liang Y, Bin Q. Epidemiological characteristics of infertility, 1990–2021, and 15-year forecasts: an analysis based on the Global Burden of Disease Study 2021. *Reprod Health.* 2025;22:26. doi: 10.1186/s12978-025-01966-7.

10. Kindrativ EO, Henyk NI. Pathomorphology of cervical intraepithelial neoplasia in women with infertility. *World of Medicine and Biology.* 2021;2(76):053-057. doi: <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2021-2-76-53-57>.

11. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, Paraskevaidis E. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;349:g6192. doi: 10.1136/bmj.g6192.

12. McHugh ML. The chi-square test of independence. *Biochem Med (Zagreb).* 2013;23(2):143-9. doi: 10.11613/bm.2013.018.

13. 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.

14. Soares LC, Braz FLTA, Araújo AR, Oliveira MAP. Association of Sexually Transmitted Diseases With Cervical Ectopy: A Systematic Review. *Sex Transm Dis.* 2019;46(7):452-7. doi: 10.1097/olq.0000000000000992.

15. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C,

Jenkins D, Smith JS. Persistent human papilloma-virus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008;168(2):123-37. doi: 10.1093/aje/kwn036.

16. Kristensen ML, Waldstrøm M, Laursen ASD, Eriksen K, Ulrichsen SP, Hatch EE, Wise LA, Rothman KJ, Sørensen HT, Mikkelsen EM. Cervical intraepithelial neoplasia and fecundability: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2024;39(8):1835-43. doi: 10.1093/humrep/deae139.

17. Cui J, Lin X, Huang L, et al. Early cervical lesions affecting ovarian reserve and reproductive outcomes of females in assisted reproductive cycles. *Front Oncol*. 2022;12:761219. doi: 10.3389/fonc.2022.761219.

18. TeachMeObGyn. Cervical ectropion occurs when there is eversion of the endocervix, exposing

the columnar epithelium to the vaginal milieu [Internet]. 2022. Available from: <https://teachmeobgyn.com/gynaecology/cervix/cervical-ectropion/>.

19. Dovemed. Squamous Metaplasia of Uterine Cervix is a common, benign condition... [Internet]. 2023. Available from: <https://www.dovemed.com/diseases-conditions/squamous-metaplasia-uterine-cervix>.

20. Hwang LY, Ma Y, Shiboski SC, Farhat S, Jonte J, Moscicki AB. Active squamous metaplasia of the cervical epithelium is associated with subsequent acquisition of human papillomavirus 16 infection among healthy young women. *J Infect Dis*. 2012;206(4):504-11. doi: 10.1093/infdis/jis398.

21. Kamal M. Cervical Pre-cancers: Biopsy and Immunohistochemistry. *Cytojournal*. 2022;19:38. doi: 10.25259/CMAS_03_13_2021.

Кіндратів Е.О., Сніжко Т.Б. Морфологічні особливості цервікальної ектопії при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії у жінок з непліддям.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Незважаючи на значний науковий інтерес до цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) та папіломавірусної інфекції (ПВІ), питання поширеності, морфологічних варіантів цервікальної ектопії у контексті різних форм непліддя залишаються недостатньо вивченими. **Мета.** Оцінити поширеність і гістологічні особливості цервікальної ектопії при CIN у жінок із різними формами непліддя, а також проаналізувати зв'язок цих змін із наявністю ПВІ. **Методи.** Обстежено 250 жінок репродуктивного віку з гістологічно підтвердженим діагнозом CIN на тлі непліддя. Усі біоптати шийки матки були піддані стандартній гістологічній обробці та фарбуванню гематоксиліном і еозином. Оцінено наявність цервікальної ектопії, плоскоклітинної метаплазії та ступінь CIN, із подальшим аналізом частоти виявлення за видами непліддя та наявністю ПВІ. Статистичну обробку даних здійснено з використанням χ^2 -критерію. **Результати та підсумок.** Цервікальна ектопія виявлена у 79,2 % пацієнток із CIN, найчастіше при легкому ступені ураження (46,46 %). Найбільша частка цервікальної ектопії спостерігалась у жінок із трубним непліддям (44,94 %). Частота плоскоклітинної метаплазії в структурі цервікальної ектопії зростала пропорційно до тяжкості CIN: 13,04 % при CIN I, 16,0 % – при CIN II, 29,0 % – при CIN III. У групах із метапластичною ектопією переважали пацієнтки з трубним та поєднаним типами непліддя. Статистично достовірного зв'язку між видом непліддя та варіантом ектопії не встановлено ($p > 0,05$). Цервікальна ектопія є частим морфологічним фоном при CIN, зокрема за наявності ПВІ, і частіше зустрічається у жінок із трубним непліддям. Виявлена тенденція до підвищення частоти плоскоклітинної метаплазії цервікальної ектопії зі зростанням ступеня CIN, особливо у пацієнток із комбінованими формами непліддя, може свідчити про її значення як морфологічного предиктора прогресування CIN та потребує подальших досліджень.

Ключові слова: цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, цервікальна ектопія, плоскоклітинна метаплазія, непліддя, репродуктивна система жінки, папіломавірусна інфекція, патоморфологія, шийка матки, гінекологічна патологія.

П.А. Кобеза ¹
К. Хачкевич-Лешняк ²
І.В. Твердохліб ¹

¹ Дніпровський державний медичний
університет

Дніпро, Україна

² Вроцлавський медичний універси-
тет імені Піастів Сілезьких
Вроцлав, Польща

Надійшла: 02.09.2025

Прийнята: 20.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.98-105>

УДК: 611.11:611.018:611.013

ДИНАМІКА ПОСТНАТАЛЬНИХ ЗМІН СКОРОТЛИВОГО АПАРАТУ КАРДІОМІОЦИТІВ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ДІЇ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

Kobeza P.A. , Haczekiewicz-Leśniak K. , Tverdokhlib I.V.  ✉ Dynamics of postnatal changes in the contractile apparatus of rat cardiomyocytes after intrauterine exposure to acute hypoxia.
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; Wrocław Medical University, Wrocław, Poland.

ABSTRACT. Relevance. There is a wide range of publications that analyze various aspects of the influence of prenatal hypoxia on ontogenetic transformations of the myocardium, however, the topological features of changes in the contractile apparatus of a cardiomyocyte that is formed and develops under conditions of acute prenatal hypoxia require detailed study. The aim of the study was to determine postnatal reorganizations of the contractile apparatus of typical cardiomyocytes in different locations of the rat myocardium after exposure to acute prenatal hypoxia. **Methods.** The hearts of offspring of white nonlinear rats were studied, which were divided into two groups. The first group included the offspring of female rats exposed to acute hypoxia by administering sodium nitrite at a dose of 90 mg/kg to pregnant females on the 13th day of gestation. The second group (control) consisted of the offspring of mother rats, which were administered 1 ml of physiological sodium chloride solution on the 13th day of pregnancy. The myocardium of embryos was studied using transmission electron microscopy. Statistical processing of the obtained results was carried out in the licensed software package "Statistica v6.1" using parametric and non-parametric methods. **Results and conclusion.** After the birth of rats exposed to acute hypoxia on the 13th day of embryogenesis, in all zones of the myocardium of the right ventricle and the right part of the interventricular septum, sarcomerogenesis in cardiomyocytes is blocked, as well as the destruction of myofibrils, intercalary discs and mitochondria during two weeks of postnatal development. In the left ventricle during this period, destructive changes in the contractile apparatus are not detected, however, in typical cardiomyocytes, the degree of maturity of sarcomeres, the density of myofibril packing and the degree of their orientation are significantly inferior to the control level. Starting from the 30th day after birth, there are no signs of myofibril fragmentation in both ventricles, however, in the right ventricle and the right part of the interventricular septum, a significant inhibition of myofibrillogenesis is observed, which is preserved in the myocardium of mature offspring. In all zones of the left ventricle during this period there is an intensive accumulation of myofibrils, restoration of their structure and spatial organization to the normal level. In the atrial myocardium, moderate damage to intercalated discs and mitochondria, inhibition of sarcomerogenesis and restriction of spatial ordering of myofibrils due to prenatal action of acute hypoxia persist until the 14th day of postnatal development. In mature offspring, typical cardiomyocytes of the right atrium and right auricle contain immature myofibrils of variable structure.

Key words: acute prenatal hypoxia, rats, ontogenesis, heart, cardiomyocytes, contractile apparatus, electron microscopy.

Kobeza P.A., Haczekiewicz-Leśniak K., Tverdokhlib I.V. [Dynamics of postnatal changes in the contractile apparatus of rat cardiomyocytes after intrauterine exposure to acute hypoxia]. Morphologia. 2025;19(3):98-105. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.98-105>

 Kobeza P.A. 0000-0003-1113-4007;  Haczekiewicz-Leśniak K. 0000-0001-9036-8842;

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

✉ ivt@dmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Процеси формування та пренатального розвитку скоротливого апарату кардіоміоцитів

(КМЦ) є багатоетапними і надзвичайно чутливими до зовнішніх факторів [1-3]. Зрілість міофібрилярних структур впливає на реакцію КМЦ на

гіпоксію та їхню здатність адаптувати або відновлювати скоротливий апарат у залежності від ступеня та тривалості впливу чинників на їх розвиток [4, 5]. Механізми захисту КМЦ від гіпоксичного ушкодження відображають їх високу адаптивність у відповідь на інтенсивний гострий вплив [2, 5]. Активація різних шляхів молекулярної адаптації і саморегуляції клітини має генетично обумовлені програми саморегуляції, формування макромолекулярних комплексів і дозрівання скоротливих структур у КМЦ [6].

Показано, що в процесі раннього морфогенезу скоротливого апарату КМЦ, які активно розвиваються за умов впливу пренатального гіпоксичного ушкодження, відбуваються складні альтеративні, адаптаційні, компенсаторні зміни мітохондрій [7]. Зокрема, виснаження резерву конденсованих високоенергетичних мітохондрій на тлі деструкції ортодоксальних органел, ушкодження комплексів низькоенергетичних мітохондрій та низька репродукція органел характеризують дезадаптивний стан у КМЦ. З іншого боку, збільшення частки конденсованих форм високоенергетичних мітохондрій свідчить про активний компенсаторно-адаптаційний процес [8, 9]. Порушення енергетичного обміну або активація апоптотичних шляхів у мітохондріях призводить до дефектів у збиранні та підтримці міофібрилярного апарату, а також до руйнування вже існуючих міофібрил [10].

Дія внутрішньоутробної гіпоксії обумовлює порушення структурних і хронологічних перебудов контактного апарату КМЦ, який тісно пов'язаний з міофібрилами, і викликає пригнічення темпів насичення мембран нексусами за рахунок обмеження їхньої кількості та розмірів. Крім того, гіпоксія обумовлює дистопічне розташування десмосом, зростання гетероморфності їх профільної довжини та конфігурації, ушкоджує інтегративні властивості вставних дисків [11]. Дослідження також показують, що висока інтенсивність і коротка експозиція гіпоксичної дії опосередковано ушкоджують стан скоротливого апарату серцевих міоцитів через регуляцію клітинної відповіді на стрес [12, 13].

Існує широкий спектр публікацій, які аналізують морфологічні, молекулярно-біологічні, функціональні аспекти впливу пренатальної гіпоксії на онтогенетичні перетворення міокарда, проте дослідження топологічних особливостей і кількісної оцінки змін скоротливого апарату КМЦ, що формується та розвивається за умов гострої пренатальної гіпоксії, немає й досі.

Метою дослідження було визначення постнатальних перебудов скоротливого апарату типових кардіоміоцитів у різних локалізаціях міокарда щурів після дії гострої пренатальної гіпоксії.

Матеріали та методи

Для дослідження використовували серця по-

томства нелінійних щурів-самиць, отриманих з виварію Дніпровського державного медичного університету. Тварини були розподілені на дві групи. До першої групи увійшло потомство щурів-самиць, які піддавалися впливу гострої гіпоксії (ГГ). Її моделювання здійснювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 2 %-го водного розчину нітриту натрію у розрахунку 90 мг/кг вагітним самкам на 13-ту добу гестації, що відповідало тяжкому ступеню гіпоксії за змішаним типом [14-16]. Другу групу (контрольну) складало потомство щурів-самиць, яким на 13-й день вагітності внутрішньоочеревинно вводили 1 мл 0,9 %-го фізіологічного розчину натрію хлориду. Для вивчення постнатальних змін в обох групах потомство тварин мертвили за допомогою передозування наркозу та вилучали серця новонароджених щурів, а також через 7, 14, 30 і 120 діб після народження.

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 [17, 18].

Для електронномікроскопічного дослідження зразки міокарда шлуночків і передсердь фіксували в 2,5 %-му розчині глутаральдегіду 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 ультрамікротомі УМТП-6М («SELMi», Україна) та розміщали на мідних опорних сітках Mesh Regular Grid 200 («SPI», США). Подвійне контрастування проводили за методом Рейнольдса [19]. Дослідження здійснювали за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMi», Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 25000 за стандартною схемою [19, 20]. Після фотофіксації зображень на монохромну плівку «Agfa» проводили відцифровування негативів сканером Canon CanoScan 9000F.

Дослідження і морфометрію типових КМЦ проводили по 12 локалізаціях: праве і ліве передсердя, праве і ліве вушко серця, субепікардіальна, інтрамуральна, субендокардіальна зони лівого і

правого шлуночків, лівошлуночкова та правошлуночкова частини міжшлуночкової перегородки. Для кількісної оцінки скоротливого апарату на електронограмах визначали щільність упакування міофібрил, ступінь їх орієнтації та абсолютну питому площу поверхні міофібрил з використанням програмного пакету ImageJ 1.47v за принципами стереометрії [21, 22].

Варіаційно-статистична обробка отриманих результатів проводилася з урахуванням критерію t Стюдента. У тому випадку, якщо отримане в дослідженні емпіричне розподілення не відповідало нормальному закону, оцінку відмінностей між вибірками оцінювали за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона для пов'язаних вибірок та Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок або із використанням рангового критерію Ван-дер-Вардена за стандартними процедурами [23]. При проведенні статистичної обробки отриманих квантифікованих результатів усі необхідні розрахунки виконували в оболонці електронної таблиці Excel при використанні відповідних формул і з використанням ліцензійного програмного пакету Statistica v6.1 (Statsoft Inc., USA) (серійний номер AGAR909E415822FA).

Результати

Ультраструктурне дослідження серця новонароджених щурів, які зазнали дії пренатальної ГГ, виявило значне порушення структури міофібрил більшості типових КМЦ в обох шлуночках, проте в правому і лівому відділах вони суттєво різнилися. У міокарді всіх зон ПШ і ПЧМП переважна більшість міофібрил піддавалася фрагментації, що супроводжувалося дезорієнтацією фрагментів і деформацією вставних дисків. Ушкоджені саркомери виглядали розпушеними, містили дисоційовані тонкі та товсті філаменти, фрагментовані телофрагми з варіативною електронною щільністю. Чіткість угруповання міофіламентів у диски А і І була порушеною та різнилася між саркомерами вздовж міофібрил (рис. 1).

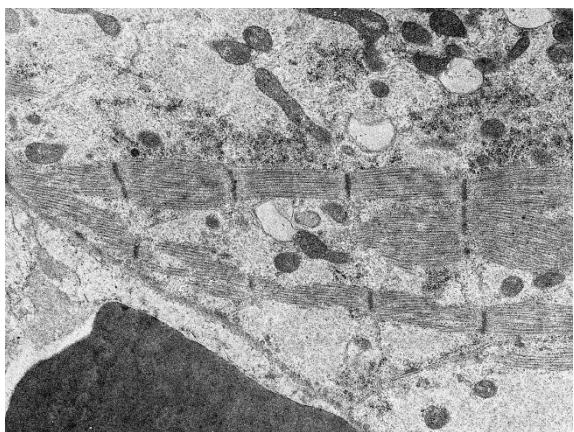


Рис. 1. Кардіоміоцити та капіляр в інтрамуральній зоні правого шлуночка серця новонародженого щура після дії пренатальної гострої гіпоксії. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 8000$.

У саркоплазмі КМЦ ЛШ і ЛЧМП деструкція міофібрил мала менший ступінь виразності у порівнянні з ПШ, хоча їх вміст помітно поступався групі контролю. В ІМЗ і СЕП ЛШ переважали тонкі міофібрили; в СЕН ЛШ новоутворені міофібрили мали більшу товщину та анастомозували між собою. У саркоплазмі КМЦ ЛШ виявлялись численні осередки новоутворення міофіламентів зі значним накопиченням рибосом і полісом, Z-тілець, дрібних мітохондрій з варіативними морфологічними характеристиками (рис. 2). При цьому вільні актинові та міозинові нитки кількісно переважали над асоційованими філаментами міофібрил, що суттєво відрізнялось від групи контролю. Частина новоутворених саркомерів у КМЦ ЛШ, на відміну від ПШ, містила примітивні мезофрагми. Вставні диски мали змінену конфігурацію та обмежену щільність спеціалізованих міжклітинних контактів.

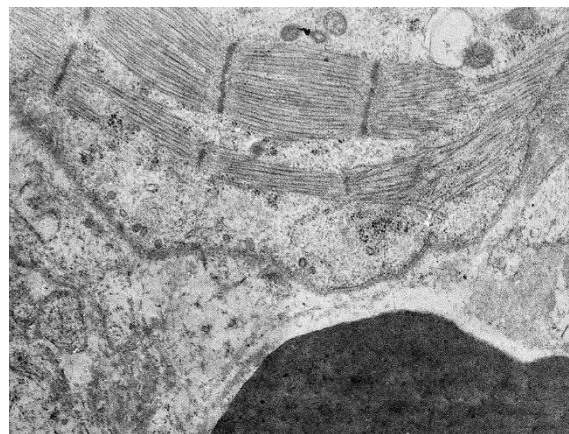


Рис. 2. Кардіоміоцити та капіляр у субендокардальній зоні лівого шлуночка серця новонародженого щура після дії пренатальної гострої гіпоксії. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 10000$.

У новонароджених щурів після пренатальної дії ГГ мітохондрії типових КМЦ мали гетероморфну будову. У міокарді всіх зон ПШ візуалізувалися органели з деформованими або злитими мембранами, матриксом низької електронної щільності, короткими кристи, часто з ознаками їх фрагментації або лізису. Такі значно ушкоджені мітохондрії спостерігались переважно між хаотично розташованими міофібрилами або їх фрагментами на периферії КМЦ. Також зустрічались дрібні мітохондрії з ущільненим матриксом і збереженими кристами. Такі конденсовані форми утворювали невеликі групи переважно поблизу ядра, межували з невеликими скупченнями невпорядкованих новоутворених міофіламентів. У КМЦ ЛШ збільшені органели з короткими кристами та просвітленим матриксом переважали на периферії саркоплазми. Поблизу ядра спостерігались невеликі мітохондрії без ознак деструкції мембран і кристолізису, які варіювали за щільністю матри-

ксу та кількістю крист. Такі органели розташовувались переважно групами та морфологічно відповідали різним ступеням зрілості новоутворених мітохондрій.

Після дії пренатальної ГГ через 7 діб після народження деструктивні зміни скоротливого апарату КМЦ зберігалися у всіх зонах ПШ і ПЧМП, причому осередки синтезу міофіламентів або їх збирання в сармери зустрічалися лише в поодиноких типових КМЦ. В окремих КМЦ спостерігались фрагментації і лізис міофібрил, руйнування внутрішньоклітинних мембран, деструкція вставних дисків, вакуолізація саркоплазми та кристолізис у мітохондріях, що свідчило про апоптотичну загибель або аутофагічні зміни. У міокарді ЛШ у цей період КМЦ містили суттєво меншу кількість міофібрил у порівнянні з контролем, причому більшість з них мали слабо виражену поперечну посмугованість, містили незрілі або частково сформовані телофрагми, значно варіювали за товщиною і морфологією саркомерів. На відміну від ПШ, саркоплазма КМЦ містила велику кількість осередків синтезу тонких і товстих міофіламентів. Найбільша їх щільність виявлялась у СЕН і ІМЗ ЛШ.

Після дії пренатальної ГГ протягом першого тижня постнатального онтогенезу мітохондрії КМЦ зберігали значну варіативність за розмірами та морфологічними ознаками активності. Зокрема, в усіх досліджуваних локалізаціях ПШ органели між міофібрилами мали ознаки набряку, фрагментації мембран, кристолізису. Поблизу ядра зустрічалися групи дрібних мітохондрій з ущільненим матриксом, які розташовувались навколо скупчень міофіламентів або новоутворених міофібрил. Ознаки деструкції мітохондрій не виявлялись у саркоплазмі КМЦ ЛШ. Саркоплазматичний ретикулум ушкоджених типових КМЦ після дії пренатальної ГГ зберігав ознаки невпорядкованості цистерн, містив неоднорідно розширені каналці або їх скупчення без характерної орієнтації відносно Z-дисків міофібрил. У саркоплазмі КМЦ ЛШ виявлялись ознаки примітивної Т-системи у вигляді цистерн сплющеної конфігурації поблизу поперечних інвагінацій сарколеми.

На 14-ту добу постнатального розвитку щурів саркоплазма типових КМЦ у СЕН і ІМЗ ПШ містила ознаки опосередкованої деструктивної дії пренатальної ГГ у вигляді руйнування структури саркомерів, лізису міофіламентів, фрагментації міофібрил, деформації вставних дисків. У саркоплазмі КМЦ СЕН ПШ спостерігалось активне новоутворення незрілих міофібрил з примітивними гетероморфними телофрагмами, нечітким впорядкуванням А- і І-дисків, обмеженням порівняно з контрольною групою контуруванням М-лінії саркомерів. Поблизу ядер КМЦ між осередками активного саркоморогенезу з великою кількістю рибосом і міофіламентів містились значні за площею зони з дифузно розподіленим осміофільним

матеріалом низької електронної щільності. У міокарді ЛШ в цей період інтенсивність саркоморогенезу в усіх досліджуваних зонах була значно вищою, ніж у ПШ. Структура вставних дисків ускладнювалась за рахунок утворення звивистого профілю міжклітинного з'єднання, збільшення кількості десмосом і зростання поліморфізму зон злипання, хоча при порівнянні з контрольною групою загальна конфігурація залишалась значно спрощеною. Після дії ГГ певна частина вставних дисків зберігала помітно розширений міжмембранний простір зон злипання та лінійну конфігурацію.

Починаючи від 30-ї доби постнатального розвитку в усіх досліджуваних локалізаціях міокарда шлуночків не спостерігалось ознак деструкції скоротливого апарату, проте інтенсивність міофібрилогенезу суттєво різнилась у вивчених зонах. Зокрема, в СЕН і ІМЗ ПШ саркоплазма КМЦ містила незначну кількість новосинтезованих міофіламентів і Z-тілець, які відповідають за ініціацію збирання саркомерів. Спостерігались ділянки саркоплазми, в яких групи дрібних мітохондрій з морфологічними ознаками помірної активності межували зі скупченнями актинових і міозинових філаментів, проте збирання саркомерів було обмеженим (рис. 3). Навпроти, у всіх зонах ЛШ у цей період відбувалось інтенсивне накопичення міофібрил з типовою поперечною посмугованістю, рівномірною довжиною саркомерів по всій протяжності міофібрил і характерною орієнтацією вздовж вісі скоротливої клітини. Після гіпоксичного впливу щільність міофібрил значно зростала відносно попереднього терміну експерименту, проте суттєво поступалась групі контролю.

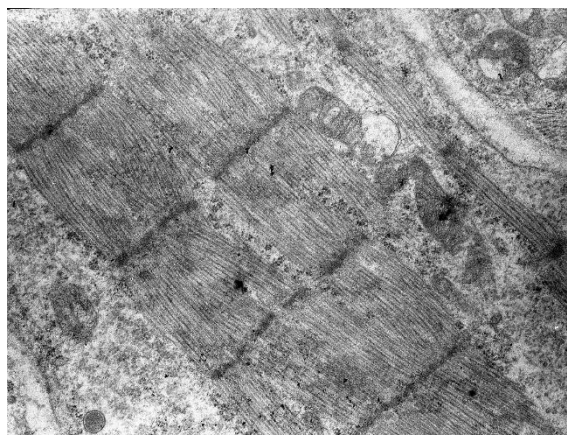


Рис. 3. Міофібрили кардіоміоцита інтрамуральної зони правого шлуночка серця щура на 30-ту добу постнатального онтогенезу після дії пренатальної гострої гіпоксії. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 10000$.

Мітохондрії типових КМЦ у всіх зонах ПШ і ПЧМП мали морфологічні ознаки обмеженої активності, а також слабкий ступінь внутрішньоклі-

тинного розподілу в саркоплазмі. У ЛШ переважна частина КМЦ містила мітохондрії з чіткою залежністю морфології органел від локалізації: органели поблизу ядра мали компактні розміри, округлу форму, розвинені кристи та значну електронну щільність; мітохондрії між міофібрилами мали великі розміри й ознаки значної функціональної активності.

Через 120 діб після народження щурів, які зазнали дії пренатальної ГГ, у міокарді СЕП і ІМЗ ПШ, а також у ПЧМП спостерігались значні стійкі ушкодження скоротливого апарату. Зокрема, типові КМЦ значно поступались контролю за кількістю та щільністю міофібрил, ступенем ультраструктурної однорідності телофрагм і мезофрагм саркомерів. Міофібрили містили різні за довжиною саркомери; на поздовжніх зрізах Z-лінії сусідніх міофібрил розташовувались на різних рівнях, що вказувало на відсутність поперечного зв'язку телофрагм за допомогою проміжних філаментів, як це характерно для контрольної групи. Значна кількість міофібрил відхилялась від паралельної орієнтації відносно довгої вісі КМЦ. Значна частина вставних дисків мала примітивну конфігурацію з невеликим вмістом нексусів. У всіх зонах ЛШ, ЛЧМП, а також у СЕН ПШ зрілого міокарда щурів після гіпоксичного впливу саркоплазма типових КМЦ містила зрілі міофібрили з чітким розподілом ізотропного й анізотропного матеріалу саркомерів, однорідну електронну щільність телофрагм і мезофрагм, рівномірну довжину саркомерів. Щільність і орієнтація міофібрил, а також їх просторова взаємодія з мітохондріями та елементами Т-системи не відрізнялись від характеристик контрольної групи, що свідчило про нормалізацію ультраструктурних характеристик скоротливого апарату шлуночкових КМЦ у даних зонах.

Дослідження морфологічних наслідків дії пренатальної ГГ у новонароджених щурів продовж постнатального розвитку міокарда передсердь не виявило фрагментації міофібрил, деструкції саркомерів, дисоціації міофіламентів, проте у складі вставних дисків спостерігалось ушкодження контактних мембран і структури десмосом. В обох передсердях кількість новоутворених міофібрил у саркоплазмі типових КМЦ після дії ГГ суттєво поступалась контрольному рівню, причому новоутворені міофібрили містили гетероморфні саркомери без характерного розподілу на анізотропні та ізотропні диски. Переважна частина телофрагм була представлена невпорядкованим осміофільним матеріалом на їх периферії. Міофібрили виглядали тоншими та коротшими, а їх розташування в саркоплазмі було менш упорядкованим, ніж у тварин контрольної групи.

Упродовж перших двох тижнів постнатального онтогенезу в саркоплазмі типових КМЦ обох передсердь спостерігалось суттєве обмеження но-

воутворення міофібрил на тлі пригнічення мітохондріального апарату. Зокрема, серцеві міоцити містили мітохондрії без істотних ознак деструкції, однак переважна більшість органел характеризувалась малими розмірами, низькою електронною щільністю матриксу, невеликою кількістю крист або взагалі їх відсутністю. Такі спрощені мітохондрії спостерігались поблизу невеличких осередків синтезу міофіламентів або їх збирання в первинні саркомери, причому морфологічних ознак деградації новоутворених міофібрил або їх фрагментів не спостерігалось (рис. 4). Тонкі новоутворені міофібрили або їх фрагменти виглядали слабо упорядкованими у внутрішньоклітинному просторі. Вставні диски мали примітивну лінійну конфігурацію; частина з них містила фрагментовані контактні мембрани.

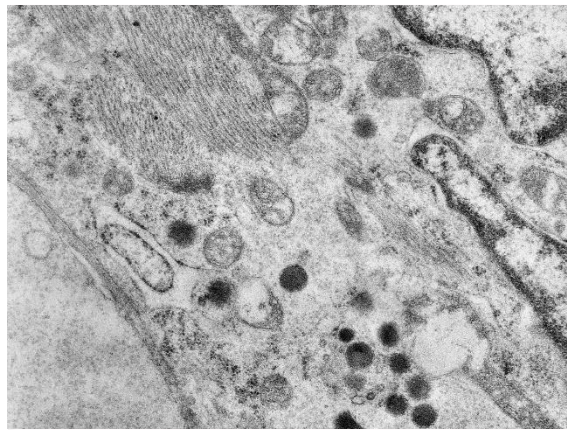


Рис. 4. Кардіоміоцити у лівому передсерді серця щура на 14-ту добу постнатального онтогенезу після дії пренатальної гострої гіпоксії. Трансмісійна електронна мікроскопія. $\times 12000$.

Через 30 діб після народження щурів, які зазнали дії пренатальної ГГ, КМЦ правого і лівого відділів передсердного міокарда виявляли неоднаковий характер перебудов скоротливого апарату. Зокрема, у ПП і ПВ серця спостерігалась стійка дезорієнтація міофібрил у саркоплазмі КМЦ, особливо поблизу примітивних вставних дисків з лінійною конфігурацією. Актинові і міозинові філаменти укладали правильну гексагональну конфігурацію, проте переважний об'єм саркоплазми був заповнений дрібнодисперсним неструктурованим матеріалом помірної електронної щільності. До 120-ї доби експерименту міофібрили КМЦ даної локалізації містили гетероморфні саркомери з різною довжиною, причому частина міофібрил не була структурно зв'язана з клітинними мембранами. Z-диски сусідніх міофібрил часто не утворювали поперечних зв'язків з бічними ділянками сарколеми. Насиченість саркоплазми КМЦ міофібрилами у ПП і ПВ серця після дії ГГ помітно поступалась їх вмісту в клітинах відповідної локалізації у тварин контрольної групи. Крім того, у зрілих КМЦ ПП і ПВ серця

компоненти гладкого ендоплазматичного ретикулу не утворювали типових структур поблизу незрілих Z-дисків, як це спостерігалось у контрольній групі, і були представлені поодинокими розширеними поліморфними мембранними утвореннями без певної упорядкованої локалізації в саркоплазмі. На відміну від ПП, КМЦ ЛП і ЛВ серця містили тонкі міофібрили, орієнтовані переважно паралельно довгій осі клітини. Щільність упакування міофібрил і ступінь їх анастомозування, а також ультраструктурна будова з типовим розподілом на А- і І-диски, суцільними телофрагмами рівномірної електронної щільності істотно не відрізнялись від групи контролю.

Обговорення

Висока інтенсивність гострого гіпоксичного ушкодження викликає каскад реакцій у міокарді, що призводять до широкого спектра морфологічних, молекулярно-біологічних, функціональних перебудов КМЦ [24]. У нашому дослідженні проведений аналіз впливу гострої пренатальної гіпоксії на ультраструктуру скоротливого апарату типових КМЦ у різних локалізаціях ембріонального міокарда щурів. Показано, що пряма альтерація КМЦ з боку ГГ призводить не лише до деструкції наявних внутрішньоклітинних скоротливих структур, але й впливає на подальший онтогенетичний розвиток міофібрил і інших пов'язаних зі скороченням елементів. Очевидно, що порядок цих пренатальних перебудов визначається двома протилежними процесами: гіпоксичним ушкодженням скоротливого апарату і його онтогенетичним удосконаленням під час розвитку серця.

Значну увагу багатьох дослідників привернули питання щодо гіпоксичного впливу на процеси клітинної проліферації та загибелі КМЦ у пренатальному або постнатальному серці [25, 26], проте основний напрямок сучасних робіт пов'язаний із аналізом скоротливих білків, синтетичної активності КМЦ за умов гіпоксії та їх значенню в компенсації порушень [27]. Раніше нами було показано [28], що упродовж пренатального розвитку після дії ГГ після фрагментації та лізису примітивних міофібрил відбувається блокування процесу залучення новоутворених міофіламентів до складу саркомерів, хоча при цьому у саркоплазмі актинових і міозинових філаментів накопичується багато. Крім того, локалізація рибосом на бічних поверхнях міофібрил або на їх торцевих ділянках свідчить про потенційну здатність скоротливих структур до зростання. На наш погляд, ГГ не здатна до прямого блокування синтезу скоротливих елементів, проте стримує процеси збирання саркомерів та росту міофібрил під час онтогенетичного розвитку, можливо, за рахунок пошкодження енергетичного профілю КМЦ.

З урахуванням сучасних наукових даних про гетерогенність мітохондрій, їх реакції на гіпоксію

та роль у розвитку КМЦ [8, 9, 29], можна припустити прямий зв'язок між характером ушкоджень мітохондрій і ступенем гальмування міофібрилогенезу. У використаній нами експериментальній моделі ГГ цей зв'язок спостерігався не лише під час масованої внутрішньоклітинної альтерації КМЦ, але й упродовж постнатального розвитку. Заслугує на увагу той факт, що деструктивний вплив ГГ реалізується нерівномірно в зонах міокарда шлуночків і передсердь і в постнатальному онтогенезі гальмування розвитку скоротливого апарату в ушкоджених КМЦ залежить від їх локалізації, що може пояснюватись навантаженням на міокард правого шлуночка під час народження відповідно до загальних гемодинамічних змін легеневого кровообігу [30, 31].

Висновки

1. Після народження щурів, які зазнали дії гострої гіпоксії на 13-ту добу ембріогенезу, в усіх зонах міокарда ПШ і ПЧМП відбувається блокування саркомерогенезу в типових КМЦ, а також деструкція міофібрил, вставних дисків і мітохондрій упродовж двох тижнів постнатального розвитку. У ЛШ у цей період деструктивні зміни скоротливого апарату не виявляються, проте в типових КМЦ ступінь зрілості саркомерів, щільність упакування міофібрил і ступінь їх орієнтації значно поступаються контрольному рівню.

2. Починаючи від 30-ї доби після народження в обох шлуночках відсутні ознаки фрагментації міофібрил, проте в усіх зонах ПШ і ПЧМП спостерігається значне гальмування міофібрилогенезу, яке зберігається в міокарді зрілого потомства. У всіх зонах ЛШ у цей період відбувається інтенсивне накопичення міофібрил, відновлення їх структури і просторової організації до нормального рівня.

3. У міокарді передсердь помірні ушкодження вставних дисків і мітохондрій, пригнічення саркомерогенезу та обмеження просторового упорядкування міофібрил внаслідок пренатальної дії гострої гіпоксії зберігаються до 14-ї доби постнатального розвитку. У зрілого потомства типові КМЦ ПП і ПВ серця містять варіативні за будовою незрілі міофібрили.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з визначенням онтогенетичних перетворень скоротливого апарату кардіоміоцитів у різних локалізаціях міокарда щурів після дії різних режимів пренатальної гіпоксії.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

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

Літературні джерела References

1. Bourdier G, Détrait M, Bouyon S, et al. Intermittent hypoxia triggers early cardiac remodeling and contractile dysfunction in the time-course of ischemic cardiomyopathy in rats. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e016369. doi: 10.1161/JAHA.120.016369
2. Hu K, Deng W, Yang J, et al. Intermittent hypoxia reduces infarct size in rats with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):422. doi: 10.1186/s12872-020-01702-y
3. Wooldridge AL, Hula N, Kirschenman R, Spaans F, Cooke CM, Davidge ST. Intergenerational effects of prenatal hypoxia exposure on uterine artery adaptations to pregnancies in the female offspring. *J Dev Orig Health Dis.* 2022;13(6):794-9. doi: 10.1017/S2040174422000216.
4. Jonker SS, Giraud GD, Espinoza HM, et al. Effects of chronic hypoxia on cardiac function measured by pressure-volume catheter in fetal chickens. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015; 308(8):R680–9. doi: 10.1152/ajpregu.00484.2014
5. Sun Y, Jiang C, Hong H, et al. Effects of hypoxia on cardiomyocyte proliferation and association with stage of development. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109391. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109391.
6. Sant'Ana PG, Tomasi LC, Murata GM, et al. Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha and Glucose Metabolism during Cardiac Remodeling Progression from Hypertrophy to Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6201. doi: 10.3390/ijms24076201.
7. Bakeeva L, Vays V, Vangeli I, Eldarov C, Holtze S, Hildebrandt T, Skulachev V. Delayed Onset of Age-Dependent Changes in Ultrastructure of Myocardial Mitochondria as One of the Neonatal Features in Naked Mole Rats (*Heterocephalus glaber*). *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):566. doi: 10.3390/ijms20030566.
8. Ivanchenko MV. [Quantitative ultrastructural characteristics of the mitochondria network of ventricular muscle cells during prenatal ontogeny under the chronic hypoxia]. *Pathologia.* 2013;3(29): 66–70. doi: 10.14739/2310-1237.2013. 3.22352.
9. Ivanchenko MV, Tverdokhlib I.V. [Formation of mitochondrial apparatus of contractile cardiomyocytes during normal and hypoxic injury of cardiogenesis]. *Morphologia.* 2013;7(1):5-20.
10. Kang PM, Haunstetter A, Aoki H, et al. Morphological and molecular characterization of adult cardiomyocyte apoptosis during hypoxia and reoxygenation. *Circ Res.* 2000;87(2):118–25. doi: 10.1161/01.res.87.2.118.
11. Petruk NS. [The influence of chronic prenatal hypoxia on the specialized contact apparatus of the rat heart ventricles in ontogenesis]. *Pathology.* 2014;2(31):30-33.
12. Chen XY, Wang JQ, Cheng SJ, et al. Diazoxide post-conditioning activates the HIF-1/HRE pathway to induce myocardial protection in hypoxic/reoxygenated cardiomyocytes. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:711465. doi: 10.3389/fcvm.2021.711465
13. Waleczek FJG, Cipriano G, Haas JA, et al. Prolonged hypoxia in rat living myocardial slices affects function, expression, and structure. *Int J Mol Sci.* 2025;26(1):218. doi: 10.3390/ijms26010218.
14. Duka TI, Chorna VI. Vplyv hemichnoi hypoksii na dynamiku kontsentratsii GFAP u strukturakh mozku ta syrovattsi krovi shchuriv [Effect of hemic hypoxia on dynamics of GFAP concentrations in the structures of the brain and blood serum of rats]. *Visnyk Dnipropetr Univ Biol Ekol.* 2016;24(1):143–150. Ukrainian. doi: 10.15421/011617.
15. Shevchenko KM. [Ultrastructural and tissue restructuring of the rat atrial myocardium under the influence of acute and chronic prenatal hypoxia]. *Morphologia.* 2015;9(3):99-110. doi: 10.26641/1997-9665.2015.3.99-110.
16. Kammerer T, Faihs V, Hulde N, et al. Hypoxic-inflammatory responses under acute hypoxia: In Vitro experiments and prospective observational expedition trial. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1034. doi: 10.3390/ijms21031034.
17. 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>.
18. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Off J Eur Union.* 2010;53(L276):33–79.
19. Kuo J. Electron microscopy: methods and protocols. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2007. doi: 10.1007/978-1-59745-294-6.
20. Hayat MA. Principles and techniques of electron microscopy: biological applications. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. doi: 10.1006/anbo.2001.1367.
21. Knoblaugh SE, Hohl TM, La Perle KMD. Pathology principles and practices for analysis of animal models. *ILAR J.* 2018;59(1):40–50. doi: 10.1093/ilar/ilz001.
22. Poslavska OV. [Determination of linear dimensions and areas of individual morphological objects on photomicrographs using the ImageJ program]. *Morphologia.* 2016;10(3):377–381. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2016.3.377-381.
23. Hruzieva TS, Lekhan VM, Ohniev VA, Haliienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI. Biostatystyka [Biostatistics]. Vinnytsia: Nova

Knyha; 2020. Ukrainian.

24. Shati AA, Zaki MSA, Alqahtani YA, et al. Intermittent short-duration re-oxygenation attenuates cardiac changes in response to hypoxia: histological, ultrastructural and oxidant/antioxidant parameters. *Br J Biomed Sci.* 2022;79:10150. doi: 10.3389/bjbs.2022.10150.

25. Bishop SP, Zhang J, Ye L. Cardiomyocyte Proliferation from Fetal- to Adult- and from Normal- to Hypertrophy and Failing Hearts. *Biology.* 2022;11(6):880. doi: 10.3390/biology11060880.

26. Popazova O, Belenichev I, Yadlovskiy O, Oksenyuk V, Kamysnyy A. Altered blood molecular markers of cardiovascular function in rats after intrauterine hypoxia and drug therapy. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(11):8704–15. doi: 10.3390/cimb45110547.

27. Sedmera D, Drobna KE, Nanka O, Eckhardt A. Proteomic analysis of chick embryonic heart in experimental hypoxia. *Dev Biol.* 2025;521:28-36. doi: 10.1016/j.ydbio.2025.02.006.

28. Kobeza PA, Tverdokhlib IV. Features of myofibrillogenesis in typical rat cardiomyocytes in a model of acute intrauterine hypoxia. *Reports of Morphology.* 2025;31(2):74-82. doi: 10.31393/morphology-journal-2025-31(2)-09.

29. Tverdokhleb IV. Heterogeneity of myocardial mitochondrial apparatus and mechanisms of its formation during early ontogenesis in rats. *Cytology and Genetics.* 1998;32(2):8-12.

30. Harki O, Boete Q, Pépin JL, et al. Intermittent hypoxia-related alterations in vascular structure and function: a systematic review and meta-analysis of rodent data. *Eur Respir J.* 2022;59(3):2100866. doi: 10.1183/13993003.00866-2021.

31. Belaidi E, Khouri C, Harki O, Baillieul S, Faury G, Briançon-Marjollet A, Pépin JL, Arnaud C. Cardiac consequences of intermittent hypoxia: a matter of dose? A systematic review and meta-analysis in rodents. *Eur Respir Rev.* 2022;31(164):210269. doi: 10.1183/16000617.0269-2021.

Кобеца П.А., Хачкевич-Лешняк К., Твердохліб І.В. Динаміка постнатальних змін скоротливого апарату кардіоміоцитів щурів після внутрішньоутробної дії гострої гіпоксії.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Існує широкий спектр публікацій, які аналізують різні аспекти впливу пренатальної гіпоксії на онтогенетичні перетворення міокарда, проте потребують детального дослідження топологічні особливості змін скоротливого апарату кардіоміоцита, що формується та розвивається за умов гострої пренатальної гіпоксії. **Метою** дослідження було визначення постнатальних перебудов скоротливого апарату типових кардіоміоцитів у різних локалізаціях міокарда щурів після дії гострої пренатальної гіпоксії. **Методи.** Досліджували серця потомства білих нелінійних щурів, які були розподілені на дві групи. До першої групи увійшло потомство щурів-самиць, які піддавалися впливу гострої гіпоксії шляхом введення нітриту натрію у дозі 90 мг/кг вагітним самкам на 13-ту добу гестації. Другу групу (контрольну) складало потомство щурів-мамиць, яким на 13-й день вагітності вводили 1 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Міокард ембріонів вивчали за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії. Статистичну обробку отриманих результатів проводили в ліцензійному програмному пакеті «Statistica v6.1» з використанням параметричних і непараметричних методів. **Результати та підсумок.** Показано, що після народження щурів, які зазнали дії гострої гіпоксії на 13-ту добу ембріогенезу, в усіх зонах міокарда правого шлуночка і правої частини міжшлуночкової перегородки відбувається блокування саркомерогенезу в типових кардіоміоцитах, а також деструкція міофібрил, вставних дисків і мітохондрій упродовж двох тижнів постнатального розвитку. У лівому шлуночку в цей період деструктивні зміни скоротливого апарату не виявляються, проте в типових кардіоміоцитах ступінь зрілості саркомерів, щільність упакування міофібрил і ступінь їх орієнтації значно поступаються контрольному рівню. Починаючи від 30-ї доби після народження в обох шлуночках відсутні ознаки фрагментації міофібрил, проте в правому шлуночку і правій частині міжшлуночкової перегородки спостерігається значне гальмування міофібрилогенезу, яке зберігається в міокарді зрілого потомства. У всіх зонах лівого шлуночка у цей період відбувається інтенсивне накопичення міофібрил, відновлення їх структури і просторової організації до нормального рівня. У міокарді передсердь помірні ушкодження вставних дисків і мітохондрій, пригнічення саркомерогенезу та обмеження просторового упорядкування міофібрил внаслідок пренатальної дії гострої гіпоксії зберігаються до 14-ї доби постнатального розвитку. У зрілого потомства типові кардіоміоцити правого передсердя і правого вухка серця містять варіативні за будовою незрілі міофібрили.

Ключові слова: гостра пренатальна гіпоксія, щури, онтогенез, серце, кардіоміоцити, скоротливий апарат, електронна мікроскопія.

О.Г. Кушч
А.С. Головацький

Запорізький національний університет
Ужгородський національний університет
Запоріжжя, Ужгород, Україна

Надійшла: 02.09.2025
Прийнята: 12.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.106-111>

УДК: 611.438.068:611.428:618.29–097.1:579.861.2]–092.9

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ РЕАКТИВНОСТІ ТИМУСУ І СЕРЕДОСТІННОГО ЛІМФАТИЧНОГО ВУЗЛА ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОПЛІДНОГО ВВЕДЕННЯ СТАФІЛОКОКОВОГО АНАТОКСИНУ В РАННЬОМУ ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Kushch O.G. , Holovatskyi A.S.  Morphofunctional patterns of thymus and mediastinal lymph node reactivity after intrauterine administration of staphylococcal toxoid in the early postnatal period in the experiment. Zaporizhzhia National University Uzhgorod National University Zaporizhzhia, Uzhhorod, Ukraine

ABSTRACT. Background. Recent years have been characterized by an increase in the incidence of infectious and allergic diseases. The **aim** of the study was to establish the patterns of morphofunctional restructuring of the primary lymphoid organ (thymus) and secondary mediastinal lymph node after intrauterine administration of staphylococcal anatoxin. **Methods.** Histological examination – light microscopy. The cellular composition of the mediastinal lymph nodes and thymus was studied under a microscope. The results were processed using statistical methods. **Results.** Intrauterine exposure to staphylococcal anatoxin leads to increased thymus lymphocyte proliferation during the early postnatal period. This is accompanied by changes in intra-thymic migration processes, accompanied by disorganization of positive and negative selection processes, leading to increased lymphocyte emigration from the organ to the periphery. Among these lymphocytes, there may be autoreactive clones, the release of which can lead to a breakdown of central tolerance. Intrauterine administration of staphylococcal anatoxin leads to a progressive increase in the number of lymphocytes. The results of the studies complement existing ideas about the mechanisms of intrauterine antigenic influence on the formation of the immunological status of newborns in the early period of ontogenesis. With its unique topography and against the backdrop of altered thymus morphogenesis, after intrauterine exposure to staphylococcal anatoxin, the structure of the mediastinal lymph node fully reproduces the reactive changes of all links of immunity, which allows predicting changes in the initial immunity of newborns with a complicated prenatal diagnosis. **Conclusions.** 1. Intrauterine exposure to staphylococcal anatoxin leads to an increase in the intensity of lymphocyte proliferation in the thymus parenchyma. This leads to changes in the processes of intratymic migration, accompanied by the disorganization of positive and negative selection processes, which leads to an increase in the proportion of lymphocytes capable of migrating from the organ to the periphery. Among these lymphocytes, there may be autoreactive clones, the release of which can lead to a breakdown of central tolerance. 2. Intrauterine administration of staphylococcal anatoxin leads to a progressive increase in the number of lymphocytes. Such changes can lead to increased reactivity of the secondary lymphoid organ, which can manifest itself in various allergic conditions.

Key words: thymus, lymph node, antigen, lymphocyte, prenatal period.

Kushch OG, Holovatskyi AS. [Morphofunctional patterns of thymus and mediastinal lymph node reactivity after intrauterine administration of staphylococcal toxoid in the early postnatal period in the experiment]. Morphologia. 2025;19(3):106-11. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.106-111>

 Kushch O.G. 0000-0003-3827-3752

 Holovatskyi A.S. 0000-0002-9908-5790

✉ sidorov0240@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Починаючи з 80-их років минулого сторіччя в імуноморфологію впроваджувалася провідна концепція професора Волошина М.А., що лімфоцит є фактором морфогенезу [2]. Дана концепція

і на сьогодні залишається викликом сучасності. На сьогодні існує достатньо фактичного матеріалу, що підтверджують цю концепцію, зокрема, що лімфоцит впливає на процес морфогенезу провізорних і дефінітивних органів [3, 5]. Роботи,

присвячені цій проблемі, проводилися з 80-их років минулого сторіччя по 2017 рік ХХІ сторіччя під керівництвом професора Волошина М.А., який очолював весь цей час Запорізьку школу морфологів (Україна). Особливу зацікавленість викликає поєднання фактів щодо морфо-функціонального стану первинного лімфоїдного органу – тимуса і таких вторинних лімфоїдних органів як середостінні лімфатичні вузли в нормі та після внутрішньоплідного уведення антигену, від функціонального стану яких залежить заселення органів лімфоцитами.

Погіршення екологічних умов, поява нових білкових та синтетичних полімерів, які широко застосовуються в різних сферах діяльності людей, сприяють збільшенню навантаження на імунну систему в пренатальному і постнатальному періодах розвитку організму [1]. Ось чому проведення досліджень в галузі імунотоморфології є пріоритетним напрямком науки.

Тимус є ключовим органом у системі імунотоморфологічної регуляції, виконуючи роль імунного органу й ендокринної залози, здійснюючи при цьому важливі функції, забезпечуючи структурне та функціональне дозрівання імунотоморфологічних клітин [10].

Вплив тимуса та його імунотоморфологічної взаємодії з іншими органами мають особливе значення в дитячому віці [4, 7], забезпечуючи нормальний розвиток дитини, підтримуючи імунну реактивність і сприяючи адаптації до різних факторів навколишнього середовища. А за умов антенатального несприятливого впливу антигенів на тимус, виникають зміни в темпах і строках розвитку та формування периферійної імунної системи та становленні морфотоморфологічних одиниць багатьох органів. Саме тому проблема антенатального здоров'я є одним із пріоритетних напрямків і основою Концепції Національного здоров'я.

Порушення дозрівання та диференціювання основних структур тимуса є провідною ланкою в розвитку імунотоморфологічних станів [4, 6, 8], а також дезадаптаційного синдрому у новонароджених і дітей першого року життя. Імунотоморфологічні стани пов'язані з порушенням морфогенезу як самого тимуса, так і зі змінами у морфотоморфологічному стані вторинних лімфоїдних органів, а саме лімфатичних вузлів [9]. Особливий інтерес викликає перебудова середостінного лімфатичного вузла після пренатального антигенного впливу.

Мета роботи – встановити закономірності морфотоморфологічної перебудови первинного лімфоїдного органу (тимуса) та вторинного – середостінного лімфатичного вузла, після внутрішньоплідного уведення стафілококового анатоксину.

Матеріали та методи

Робота виконана на 187 білих лабораторних

щурах лінії Вістар. Об'єктом дослідження був тимус і середостінний лімфатичний вузол щурів у динаміці упродовж 30 днів після народження. Тварин розділено на 3 групи. Перша група – інтактні тварини. Вагітним самкам другої групи через 18 днів вагітності моделювали вплив антигенів за методикою М.А. Волошина, шляхом введення плодам 0,05 мл розчину антигену: стафілококовий анатоксин (SA) очищений рідкий (10-14 одиниць зв'язування у 1 мл, розведений у 10 разів) [10]. Стафілококовий анатоксин обраний як антиген тому, що стафілококова мікрофлора належить до резидентної мікрофлори шкіри і слизових оболонок, і контамінація новонароджених відбувається саме представниками цієї мікрофлори. Третя група – контрольна, щурам, якої вводили фізіологічний розчин у еквівалентному об'ємі.

Враховуючи добові коливання популяції лімфоцитів, забій тварин проводили шляхом декапітації під загальним наркозом з 13.00 по 14.00 години через 1, 3, 7, 11, 14, 21, 30, 45 та 60 днів після народження. У ці терміни забирали для дослідження тимус і середостінний лімфатичний вузол, загальноприйнятим методом заливали їх у парафінові блоки. Всі експериментальні процедури проводили згідно загальноприйнятим біоетичним нормам з дотриманням вимог законодавства України (Директива 2010/63/63/EU та Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. №249), правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, 1986). Дослідження проводили у повній відповідності з вимогами Комісії з біоетики [11, 12]. Серійні гістологічні зрізи з парафінових блоків виготовляли на ротаційному мікротомі товщиною 5–7 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозинном [13]. Вивчали клітинний склад структур середостінних лімфатичних вузлів і тимуса під мікроскопом (окуляр х7, об'єктив х90). Кількість клітин підраховували за допомогою модифікованої сітки Глаголева у перерахунку на умовну одиницю площі – 1000 мкм² [14]. Статистичну обробку даних здійснювали з використанням стандартного пакету аналізу програми статистичної обробки результатів, версії «STATISTICA» for Windows 6.1 (StatSoftInc, № AXXR712D833214FAN5). Дані представлені у вигляді вибіркового середнього значення (M), стандартного відхилення (δ) та похибки середнього значення (m). Достовірність отриманих результатів оцінювали за методами непараметричної статистики за Манном-Уїтні – достовірною вважалася різниця при p<0,05 [15].

Результати та їх обговорення

Через 1 добу після народження у тварин інта-

ктної групи на долю малих лімфоцитів у субкапсулярній зоні кіркової речовини середостінного лімфатичного вузла припадає $(50,06 \pm 1,31) \%$, у прикірковій ділянці – $(74,00 \pm 1,45) \%$, а в мозкових тяжках мозкової речовини – $(46,95 \pm 1,25) \%$. Частка малих лімфоцитів контрольної групи майже не відрізняється від показників інтактної групи. На частку середніх лімфоцитів у субкапсулярній зоні інтактної групи тварин припадає $(14,46 \pm 1,04) \%$, у мозкових тяжках – $(21,93 \pm 0,70) \%$, при цьому, у прикірковій ділянці вони розташовані найменш щільно – $(8,27 \pm 1,02) \%$. Найбільше великих лімфоцитів та лімфобластів є у субкапсулярній зоні у всіх досліджуваних групах.

У кірковій речовині тимуса, через 1 добу після народження у тварин інтактної групи, вміст великих лімфоцитів становить $(2,07 \pm 0,36) \%$, а лімфобластів – $(0,99 \pm 0,21) \%$. У мозковій речовині часточки тимуса частка великих лімфоцитів становить $(3,55 \pm 0,32) \%$, їх кількість у тварин контрольної групи практично ідентична. Частка патологічно змінених лімфоцитів у субкапсулярній зоні даної групи складає $(1,90 \pm 0,67) \%$. Відносна кількість мітозів у субкапсулярній зоні складає $(4,56 \pm 0,52) \%$. У кірковій речовині кількість мітозів достовірно нижча $(3,23 \pm 0,22) \%$. У мозковій речовині відмічається аналогічна картина: частка мітозів у тимусі інтактної групи тварин становить $(2,17 \pm 0,34) \%$.

Через 1 добу післянаального розвитку у тварин інтактної групи у міжвузликів зоні кіркової речовини середостінного лімфатичного вузла переважають малі лімфоцити. Щільність малих лімфоцитів становить $9,10 \pm 0,48$ на площі 1000 мкм^2 . Кількість середніх лімфоцитів – $0,50 \pm 0,17$ на площі 1000 мкм^2 кіркової речовини середостінного лімфатичного вузла. Кількість великих лімфоцитів та макрофагів у даній структурі складає $0,20 \pm 0,13$ і $1,00 \pm 0,23$. Клітини з фігурами мітозу на умовну одиницю площі становлять $2,67 \pm 0,21$ клітин на площі 1000 мкм^2 . У прикірковій ділянці щільність малих та середніх лімфоцитів практично не відрізняється від аналогічних показників міжвузликової зони кіркової речовини – складає відповідно $8,00 \pm 0,47$ і $0,50 \pm 0,17$ лімфоцитів.

Мозкова речовина візуально світліша ніж кіркова. Це обумовлено тим, що щільність малих лімфоцитів у мозкових тяжках становить $2,10 \pm 0,23$, що у 4,3 рази менше за аналогічний показник міжвузликової зони кіркової речовини, але показники середніх і великих лімфоцитів перевищують аналогічні дані у міжвузликів зоні кіркової речовини. Вміст клітин з фігурами мітозу у мозкових тяжках – $1,34 \pm 0,21$, що у 2 рази менше ніж у кірковій речовині.

Внутрішньоплідне введення стафілококового антигену призводить до зменшення великих лімфоцитів у мозковій речовині часточки тимуса до $(2,70 \pm 0,24) \%$, $p < 0,05$. Частка патологічно змінених лімфоцитів в субкапсулярній зоні складає

$(3,40 \pm 0,58) \%$ ($p < 0,05$), що у двічі перевищує показник інтактної і контрольної груп тварин. Відносна кількість мітозів – $(7,84 \pm 0,74) \%$, що, у двічі більше, ніж у тварин інтактної групи. У кірковій речовині часточки тимуса кількість мітозів вища і становить $(6,87 \pm 0,34) \%$, ніж у тварин інтактної групи. У мозковій речовині часточки тимуса кількість мітозів достовірно вища $(4,73 \pm 0,52) \%$, ніж у тварин інтактної групи.

У групі новонароджених білих щурів, введення стафілококового анатоксину сприяло збільшенню кількості малих лімфоцитів у міжвузликів зоні кіркової речовини середостінного лімфатичного вузла до $14,10 \pm 0,67$ лімфоцитів, що в 1,5 рази більше, порівняно зі щурами інтактної групи. А також виявлено, що достовірно ($p < 0,05$) збільшується кількість клітин з фігурами мітозу у міжвузликів зоні, тварин піддослідної групи порівняно з тваринами інтактної групи і становить відповідно $3,66 \pm 0,21$ і $2,83 \pm 0,31$.

У прикірковій ділянці середостінного лімфатичного вузла щільність малих лімфоцитів при внутрішньоплідному введенні стафілококового анатоксину збільшується в 1,7 рази порівняно з тваринами інтактної групи.

Щільність малих лімфоцитів у мозкових тяжках мозкової речовини середостінного лімфатичного вузла у експериментальних тварин через 1 добу після введення стафілококового анатоксину, у 1,4 рази більша за аналогічний показник інтактної групи тварин. Щільність клітин з фігурами мітозу у щурів після внутрішньоплідного введення антигену достовірно ($p < 0,05$) зростає в 1,9 рази, порівняно з тваринами інтактної групи і складає $2,83 \pm 0,31$ клітин на площі 1000 мкм^2 . Кількість великих лімфоцитів зменшується порівняно з тваринами інтактної групи.

Після пренатального введення стафілококового анатоксину упродовж всіх термінів спостереження (з 1-ої доби по 60-у добу після народження) максимальне збільшення частки малих лімфоцитів у субкапсулярній зоні середостінного лімфатичного вузла спостерігалось через 5 діб експерименту на $20,5 \%$, у порівнянні з тваринами інтактної групи. Одночасно встановлено зменшення відносної кількості малих лімфоцитів з 1 по 9 добу експерименту у мозковій речовині часточки тимуса з мінімумом через 2 доби – на $14,6 \%$, у порівнянні з показниками тварин інтактної групи. При цьому достовірно ($p < 0,05$) встановлено збільшення частки лімфоцитів у фазі мітозу, зокрема в субкапсулярній зоні кори середостінного лімфатичного вузла з 1 по 14 добу (максимально на 1-у добу, у 1,7 рази), у прикірковій ділянці – до 3-ї доби (максимально через 1 добу, у 2,1 рази), а у мозкових тяжках мозкової речовини – до 9 доби (максимально через 1 добу, у 2,2 рази) у порівнянні з показниками тварин інтактної групи.

Упродовж всіх строків спостереження (з 1 до

60 доби після народження) у тварин після внутрішньооплідного уведення стафілококового анатоксину кількість малих, середніх і великих лімфоцитів у міжвузиковій зоні кіркової речовини прогресивно зростає. Максимальна кількість клітин з фігурами мітозів виявлена через 11 діб після народження і становить у тварин після введення стафілококового анатоксину – $7,5 \pm 0,43$, що в 1,7 рази ($p < 0,05$) більше ніж в нормі. Внутрішньооплідне

введення антигену призводило до формування додаткового максимального накопичення малих лімфоцитів у мозкових тяжах мозкової речовини, що збігається з даними інших науковців [16, 17].

Дані щодо зміни морфофункціонального стану тимуса і середостінного лімфатичного вузла після внутрішньооплідної дії стафілококового анатоксину схематично представлено на рисунку 1.

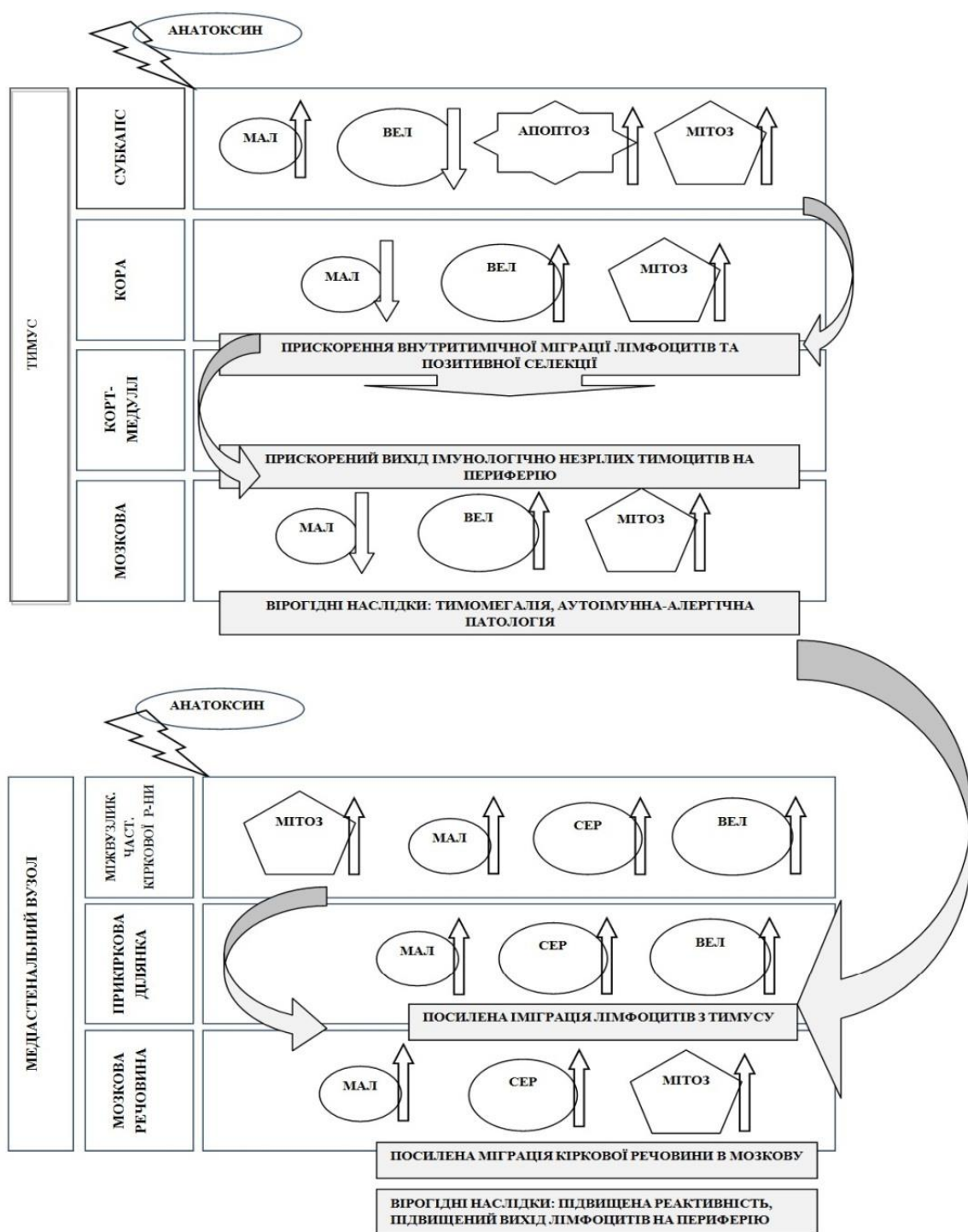


Рис. 1. Схема зміни клітинного складу в тимусі і середостінному лімфатичному вузлі після пренатального впливу стафілококового анатоксину. Примітка: МАЛ, СЕР, ВЕЛ – малі, середні і великі лімфоцити.

Висновки

1. Внутрішньоплідний вплив стафілококового анатоксину призводить до зростання інтенсивності проліферації лімфоцитів у паренхімі тимуса. Це призводить до змін у процесах внутрішньотимічної міграції, що супроводжується дезорганізацією процесів позитивної та негативної селекції, що призводить до збільшення частки лімфоцитів, що здатні до міграції з органу на периферію. Серед даних лімфоцитів можливі аутореактивні клони, вихід яких може призвести до зриву центральної толерантності.

2. Внутрішньоплідне уведення стафілококового анатоксину призводить до прогресивного зростання кількості лімфоцитів у міжвузликів зоні кіркової речовини, в прикірковій ділянці, в

мозкових тяжках мозкової речовини середостінного лімфатичного вузла в ранньому післянатальному періоді. Подібні зміни можуть призводити до підвищеної реактивності вторинного лімфоїдного органу, що може проявлятися різними алергічними станами.

Перспективи подальших досліджень

Для встановлення закономірності морфофункціонального зв'язку між первинними і вторинними лімфоїдними органами в ранньому післянатальному періоді після внутрішньоплідної дії антигенів і гормонів, проаналізувати реактивні зміни брижі і шкіри в експерименті.

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. Garapko TV, Holovatsky AS. [Morphofunctional state of the rat thymus under conditions of three-week and five-week exposure to nalbuphine]. Bulletin of Morphology. 2016;22(1):75-9. Ukrainian.

2. Voloshyn MA. [Development of the concept «Lymphocyte – factor of organ morphogenesis»]. In: [Abstracts of the VI Congress of anatomists, histologists, embryologists and topographic anatomists of Ukraine. Actual issues of anatomy, histology, embryology, topographic anatomy; 2015 Sep 16-18; Zaporizhzhia, Ukraine]. DZ Zaporizka medychna akademiia pisladyplomnoi osvity MOZ Ukrainy; 2015:21-23. Ukrainian.

3. Voloshyn MA, Kushch OG. [Relationship between morphofunctional condition of lymphoid tissue of newborn skin and placenta]. Svit medytsyny ta biolohii. 2009;3:92-4. Ukrainian.

4. Voloshyn MA, Bohdanov PV. [Features of the cellular composition of the rat liver from the first to the third month of postnatal life in normal and after intrauterine administration of antigen and glucocorticoid]. Aktualni pytannia med nauky ta praktyky. 2017;84(1):11-6. Ukrainian.

5. Kushch OG, Vasylychuk NH. [Influence of prenatal antigenic stimulation on the structure of mediastinal lymph node of the fetus]. Svit medytsyny ta biolohii. 2014;2:134-9. Ukrainian.

6. Bohdanov PV, Aravitskyi YO. [Development of a method for administering glucocorticoids in experimental modeling of their effects on the fetus]. In: [Achievements of theoretical medicine – in healthcare practice: All-Ukrainian scientific and practical conference of young scientists and students]. 2015; Zaporizhzhia, Ukraine. Zaporizhzhia; 2015:6. Ukrainian.

7. Tavrog ML, Syrtsov VK, Tavrog YI, Popovich YI, Grigorieva OA, Popovich TK, Zidrashko

GA. [Morphological, immunological and lectin-histochemical evaluation of the lymphoid apparatus of the human fetal appendix]. Zaporizhzhia Med J. 2022;24(2):205-11. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2022.2.238149.

8. Hryhorieva OA, Bohdanov PV, Guminskiy YY. Morphological features of liver reactivity after intranatal dexamethazone influenc. Acta Sci Gastrointest Disord. 2022;5(5):50-7. doi: 10.31080/asgis.2022.05.0414.

9. Solano ME, Holmes MC, Mittelstadt PR. Antenatal endogenous and exogenous glucocorticoids and their impact on immune ontogeny and long-term immunity. Immunopathol. 2016;38:738-9. doi: 10.1007/s00281-016-0575-z.

10. Voloshyn MA, Hryhorieva EA, Kushch OG, Vovchenko MB, Chuhin SV, Sviatlytskyi AO. [Lymphocyte - factor of organ morphogenesis]. In: [Morphological research – challenges of the present day; 2015 April 23-24; Sumy, Ukraine]. Sums'kyi derzhavnyi universytet; 2015:5. Ukrainian. Available from: <https://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/3944/1/Voloshyn.pdf>.

11. Kozhemiakin YM, Khromov OS, Filonenko MA, Saifetdinova HA. [Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them]. Kyiv: Avicena; 2002. 156 p. Ukrainian.

12. [For the prevention of animals of a harsh nature]. Zakon Ukrainy vid 21.02.2006 № 3447-IV. Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy. 2006;27:230. Ukrainian.

13. Suvana KS, Layton C. Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. China: Elsevier; 2019. 604 p. doi: 10.1016/C2015-0-00143-5.

14. Boyce JT, Boyce RW, Gundersen HJ. Choice of morphometric methods and consequences

in the regulatory environment. *Toxicol Pathol.* 2010;38(7):1128-33. doi: 10.1177/0192623310385141.

15. Kostiuk VO, Milkin IV, Slavuta OI. *Statystyka [Statistics]*. Kharkiv: KhNUMH im. O.M. Betketova; 2023. 204 p. Ukrainian.

16. Harapko TV. [Changes of structural components and blood vessels in lymph nodes at experimental obesity]. *Deutscher Wissenschaftsherald* –

German Sci Herald. 2019;1:29-34. Ukrainian. doi: 10.19221/201917.

17. Valko O, Holovatskyi A. [Changes in the cell squad of iliac lymph nodes of white rats in case of long-term influence of nalbufin]. *Eureka Health Sci.* 2018;2(14):8-16. Ukrainian. doi: 10.21303/2504-5679.2018.00573.

Куш О.Г, Головацький А.С. Морфофункціональні закономірності реактивності тимусу та середостінного лімфатичного вузла після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину в ранньому постнатальному періоді в експерименті.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Останні роки характеризуються збільшенням частки інфекційних та алергічних захворювань. **Мета** роботи – встановити закономірності морфофункціональної перебудови первинного лімфоїдного органу (тимуса) та вторинного – середостінного лімфатичного вузла, після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину. **Методи.** Гістологічний – оглядова мікроскопія. Вивчали клітинний склад структур середостінних лімфатичних вузлів і тимуса під мікроскопом. Результати обробляли статистичним методом. **Результати.** Внутрішньоплідний вплив стафілококового анатоксину призводить до зростання інтенсивності проліферації лімфоцитів тимусу протягом раннього постнатального періоду. Це супроводжується зміною процесів внутрішньотимічної міграції, супроводжується дезорганізацією процесів позитивної і негативної селекції, призводить до збільшення еміграції лімфоцитів з органу на периферію. Серед даних лімфоцитів можливі аутореактивні клони, вихід яких може призвести до зриву центральної толерантності. Внутрішньоплідне введення стафілококового анатоксину призводить до прогресивного зростання кількості лімфоцитів. Результати проведених досліджень доповнюють існуючі уявлення про механізми внутрішньоплідного антигенного впливу на становлення імунологічного статусу новонароджених у ранньому періоді онтогенезу. Встановлено зміни морфогенезу середостінного лімфатичного вузла після антенатальної антигенної стимуляції з достовірним подальшим формуванням розвитку імунodefіциту по гуморальній і клітинній ланці імунітету; можливим порушенням формування адаптивного імунітету і формуванням алергічного стану; порушенням морфогенезу органів, що має практичне значення в неонатології. Маючи особливу топографію і на тлі зміненого морфогенезу тимуса, після внутрішньоплідного впливу стафілококового анатоксину, будова середостінного лімфатичного вузла повноцінно відтворює реактивні зміни всіх ланок імунітету, що дозволяє передбачити зміни в стартовому імунітеті новонароджених з ускладненим пренатальним діагнозом. **Висновки.** 1. Внутрішньоплідний вплив стафілококового анатоксину призводить до зростання інтенсивності проліферації лімфоцитів у паренхімі тимуса. Це призводить до змін у процесах внутрішньотимічної міграції, що супроводжується дезорганізацією процесів позитивної та негативної селекції, що призводить до збільшення частки лімфоцитів, що здатні до міграції з органу на периферію. Серед даних лімфоцитів можливі аутореактивні клони, вихід яких може призвести до зриву центральної толерантності. 2. Внутрішньоплідне введення стафілококового анатоксину призводить до прогресивного зростання кількості лімфоцитів. Подібні зміни можуть призводити до підвищеної реактивності вторинного лімфоїдного органу, що може проявлятися різними алергічними станами.

Ключові слова: тимус, лімфатичний вузол, антиген, лімфоцит, пренатальний період.

R.M. Matkivska

Bogomolets National Medical University
Kyiv, Ukraine

Надійшла: 02.09.2025

Прийнята: 18.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.112-116>

UDC: 616-001.43;616-022.912/.913

MORPHOMETRIC STUDY OF THE STRUCTURE OF RAT KIDNEYS DURING THE FIRST HOUR OF EXPOSURE TO LEIURUS MACROCTENUS SCORPION VENOM

Matkivska R.M.   Morphometric study of the structure of rat kidneys during the first hour of exposure to *Leiurus macroctenus* scorpion venom.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Pathogens of external origin, entering the human body by various routes, can disrupt the typical structure of the kidneys and cause significant functional disorders. The degree of morphological changes depends on the strength, concentration and duration of exposure to the stimulus. Toxic compounds in animal venoms penetrate the victim's body and disrupt the stability of the internal environment. The primary mechanisms of pathological changes are linked to alterations in cellular structure, function, and the progression of biochemical reactions. During evolution, toxins have developed strategies for penetrating target organs, which leads to numerous pathological changes. **Objective.** Study of morphometric data of the structure of rat kidneys during the first hour of exposure to *Leiurus macroctenus* scorpion venom. **Methods.** The study used 10 white male laboratory rats weighing 200 g (± 10 g), grown in the vivarium of the Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko National University of Kyiv. The venom of scorpions of the species *Leiurus macroctenus* was administered to rats once intramuscularly (0.5 ml of venom solution previously dissolved in saline; 28.8 $\mu\text{g/ml}$; $\text{LD}_{50}=0.08$ mg/kg). Morphometric studies were conducted using the SEO ImageLabBio, ImageJ, and STATISTICA 10.0 programs. The studies were conducted at the specified experimental periods in preparations stained with hematoxylin and eosin. Arithmetic means (M), errors of arithmetic means (m), coefficients of variation, and standard deviations were calculated. Changes were considered significant at $p \leq 0.05$. **Results and conclusion.** When a scorpion stings, after 1 hour, toxic substances cause the onset of substantial hemodynamic disorders and the initiation of inflammatory processes in the organ, acute renal failure as a result of acute damage to the glomerular apparatus, which is confirmed by a statistically significant increase in their parameters. Intracellular oedema and epithelial dystrophy lead to a substantial increase in the morphometric parameters of the organ's tubules.

Keywords: venom, scorpions, kidneys, morphometry, morphology, endothelium, glomerular apparatus, rats.

Matkivska R.M. Morphometric study of the structure of rat kidneys during the first hour of exposure to *Leiurus macroctenus* scorpion venom. *Morphologia*. 2025;19(3):112-6.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.112-116>

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

 rujena011279@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Introduction

Pathogens of external origin that enter the human body through various means can disrupt the standard kidney structure and cause significant functional impairments. The extent of morphological changes depends on the stimulus's strength, concentration, and duration. Research shows that nearly all kidney structures are affected by such factors [1, 2, 3]. The kidneys' high vulnerability to harmful influences can lead to severe, destructive, and often irreversible damage. These conditions may result in disability or even death.

Toxic compounds in animal poisons penetrate

the victim's body and disrupt the stability of the internal environment. The underlying mechanisms of pathological changes are related to alterations in cellular structure, functions, and the course of biochemical reactions. The first line of defence against toxin effects is a family of cells that help restore homeostasis or develop specific adaptations to new conditions [4, 5, 6, 7, 8]. Toxins from different poisonous animals can damage cell morpho-functional parameters by destroying membranes, forming pores, or disrupting ion channel activity [9, 10, 11]. Over the course of evolution, these toxins have developed strategies to penetrate target organs, resulting in numerous

pathological changes. The nervous, immune and endocrine systems play crucial roles in the body's response and adaptation to venom, activating signalling pathways. Their coordinated activity maintains vital functions, while dysfunction in these systems can cause severe complications or death from animal bites.

Research advances into the proteome, peptidome, and biological activity of scorpion venom components offer valuable insights into the specific features of morpho-functional changes in victims' bodies after bites [12, 13, 14, 15]. Nonetheless, the vast diversity of scorpion species complicates and slows down efforts to study all their venom components. As a result, the pathophysiological mechanisms behind some complications, such as kidney damage—an especially severe consequence of scorpionism—remain poorly understood. Current data on this issue are limited, highlighting the need for comprehensive and detailed research.

The study aimed to investigate the morphometric data of the rat kidney structure during the first hour of exposure to the venom of the scorpion *Leiurus macroctenus*.

Materials and methods

The study was carried out in accordance with the scientific research plans of the O. O. Bogomolets National Medical University and is a fragment of the scientific research works of the Department of Descriptive and Clinical Anatomy: "Morphological Features of Rat Organs under Experimental Exogenous Influence" (state registration number 0122U000491).

The venom of scorpions of the species *Leiurus macroctenus* was administered to rats once intramuscularly (0.5 ml of venom solution previously dissolved in saline; 28.8 µg/ml; LD₅₀=0.08 mg/kg) [16, 17].

The study used 10 white male laboratory rats weighing 200 g (±10 g), raised in the vivarium of the Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine" of the Taras Shevchenko National University of Kyiv (agreement on scientific and practical cooperation between the Taras Shevchenko National University of Kyiv, the M. I. Pirogov Vinnytsia National Medical University and the I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, dated February 1, 2021. Rats were kept on a standard diet in an accredited vivarium in accordance with the "Standard Rules for the Arrangement, Equipment and Maintenance of Experimental Biological Clinics (Vivaria)". The experiments were conducted in accordance with the current regulatory documents regulating the organisation of work with experimental animals and compliance with the principles of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" [18, 19]. Also, all work with animals was carried out in accordance with the Law of Ukraine dated February 21, 2006, No. 3447-IV "On the Protection of Animals from

Cruelty and Ethical Norms and Rules for Working with Laboratory Animals". The rats selected for the experiment were divided into two groups: control - 5 rats, no poison was administered, material was collected one hour after the administration of saline; experimental - 5 rats, histological material was collected 3 hours after the administration of poison. Rats were euthanised by carbon dioxide inhalation. Kidneys were isolated from rats at 4 °C immediately after euthanasia.

Morphometric studies were performed using a visual analysis system for histological preparations. Images from histological preparations were displayed on a computer monitor using a MICROMed SEO SCAN microscope and a Vision CCD Camera. Morphometric studies were performed using SEO ImageLabBio, ImageJ, and STATISTICA 10.0 programs. The analyses were performed at specified times in hematoxylin and eosin-stained preparations.

The obtained digital material was processed by the variational statistics method using the Student's t-test. Arithmetic means (M), errors of arithmetic means (m), coefficients of variation, and standard deviations were calculated. Changes were considered significant at $p \leq 0.05$ [20].

Results and conclusion

Morphometric studies of the components of the renal corpuscle of intact white rats have established that the average value of the area of the renal corpuscle is $(5468.3 \pm 249.1) \mu\text{m}^2$, and the average value of the area of the vascular glomerulus is $(4325.6 \pm 208.2) \mu\text{m}^2$. In comparison, the average value of the location of the capsule lumen is $(1142.7 \pm 56.3) \mu\text{m}^2$ (Table 1).

The conducted morphometric studies have shown that the diameter of the proximal convoluted tubules of the kidneys of the intact group of animals is $(44.62 \pm 2.13) \mu\text{m}$, and the diameter of their lumen is $(23.94 \pm 1.17) \mu\text{m}$. The cross-sectional area of the tubule is $(1562.89 \pm 75.14) \mu\text{m}^2$, and the area of the lumen is $(449.90 \pm 20.49) \mu\text{m}^2$. The height of epithelial cells is $(12.35 \pm 0.54) \mu\text{m}$, and the width is $(14.71 \pm 0.62) \mu\text{m}$. The area of the cells is $(181.67 \pm 8.21) \mu\text{m}^2$. The area of the nuclei is $(27.08 \pm 1.26) \mu\text{m}^2$. The nuclear-cytoplasmic ratio is 0.149 (Table 2). Morphometric studies of the distal convoluted tubules showed that their diameter is $(42.11 \pm 1.94) \mu\text{m}$, and the area is $(1392.00 \pm 67.61) \mu\text{m}^2$. The diameter of the lumen of the tubule is $(20.73 \pm 1.01) \mu\text{m}$, while its cross-sectional area is $(322.54 \pm 14.34) \mu\text{m}^2$. The values of the height and width of epithelial cells are $(7.79 \pm 0.29) \mu\text{m}$ and $(13.26 \pm 0.64) \mu\text{m}$, respectively, and their area is $(103.30 \pm 5.14) \mu\text{m}^2$. The area of the nuclei of these cells is $(24.45 \pm 1.18) \mu\text{m}^2$. The nuclear-cytoplasmic ratio is 0.238 (Table 3).

The above data significantly change against the background of the effect of scorpion venom on the body of experimental animals. Morphometric studies of the cortical substance of the kidneys of white rats

after 1 hour of scorpion venom administration established that the average area of the renal corpuscles is $(5868.7 \pm 289.3) \mu\text{m}^2$, which is 1.07 times greater than the normal value. At the same time, the average values of the area of the vascular glomerulus and the

capsule cavity are equal to $(4618.1 \pm 221.9) \mu\text{m}^2$ and $(1250.6 \pm 60.5) \mu\text{m}^2$, respectively, which are 1.06 and 1.09 times greater than the similar parameters of the control group of animals (Table 1).

Table 1
Morphometric parameters of renal corpuscle components of rat kidneys 1 hour after scorpion venom administration, ($M \pm m$)

	Control	1 hour
Renal corpuscle area, μm^2	5468,3 $\pm$ 249,1	5868,7 $\pm$ 289,3
Glomerular area, μm^2	4325,6 $\pm$ 208,2	4618,1 $\pm$ 221,9
Capsule cavity area, μm^2	1142,7 $\pm$ 56,3	1250,6 $\pm$ 60,5

Morphometrically, it was established that the average diameter of the proximal renal tubules decreased insignificantly compared to the parameters of the control group of animals and amounted to $(43.98 \pm 1.96) \mu\text{m}$, respectively, but the average area of the tubules decreased by 0.97 times ($p < 0.001$) and equalled $(1518.38 \pm 73.90) \mu\text{m}^2$. The average values of the diameter and area of their lumen increased by 1.05 times and 1.10 times ($p < 0.001$) relative to the parameters of the animals of the control group, their values reaching $(25.06 \pm 1.21) \mu\text{m}$, $(492.98 \pm 22.64) \mu\text{m}^2$. The parameters of the epithelial cells of the

proximal nephron underwent changes consisting of a partial increase in the height and width of these cells, and are $(14.75 \pm 0.63) \mu\text{m}$ ($p < 0.05$) and $(16.28 \pm 0.74) \mu\text{m}$. Taking into account the specified changes in the height and width of the cells, their average area increases by 1.32 times ($p < 0.001$) relative to the norm and is $(240.13 \pm 11.05) \mu\text{m}^2$. The average value of the area of the epithelial cell nucleus increases by 1.04 times relative to the parameter of the control group. It is $28.35 \pm 1.39 \mu\text{m}^2$, and the nuclear-cytoplasmic ratio decreases insignificantly relative to the similar indicator and is equal to 0.118 ± 0.003 (Table 2).

Table 2
Morphometric parameters of proximal convoluted tubules of rat nephrons one hour after administration of scorpion venom, ($M \pm m$)

	Control	1 hour
Tubule diameter, μm	44,62 $\pm$ 2,13	43,98 $\pm$ 1,96
Tubule area, μm^2	1562,89 $\pm$ 75,14	1518,38 $\pm$ 73,90*
Tubule lumen diameter, μm	23,94 $\pm$ 1,17	25,06 $\pm$ 1,21
Tubule lumen area, μm^2	449,90 $\pm$ 20,49	492,98 $\pm$ 22,64*
Cell height, μm	12,35 $\pm$ 0,54	14,75 $\pm$ 0,63*
Cell width, μm	14,71 $\pm$ 0,62	16,28 $\pm$ 0,74
Cell area, μm^2	181,67 $\pm$ 8,21	240,13 $\pm$ 11,05*
Nucleus area, μm^2	27,08 $\pm$ 1,26	28,35 $\pm$ 1,39
Nuclear-cytoplasmic ratio	0,149 $\pm$ 0,006	0,118 $\pm$ 0,003

* – $p < 0.05$ compared to the control group

Morphometric studies showed that the average values of the diameter of the distal tubules are insignificantly reduced and are equal to $(41.43 \pm 1.86) \mu\text{m}$. Still, their area increased by 0.97 times ($p < 0.001$) compared to the similar indicator of the control group and is $(1347.41 \pm 66.37) \mu\text{m}^2$. The average value of the diameter of the lumen of the distal tubules increased by 1.10 times insignificantly compared to the control and is equal to $(22.85 \pm 1.08) \mu\text{m}$. It was established that the average value of the area of the lumen of the distal tubules increased by 1.26 times ($p < 0.001$) and is $(409.51 \pm 18.78) \mu\text{m}^2$. In this period of the experiment, it was found that the average values of the height of epithelial cells of the convoluted

distal tubules of the nephron increase and are respectively $(8.35 \pm 0.37) \mu\text{m}$, however, the average value of the cell width decreases insignificantly relative to the parameters of the control group of animals and is equal to $(12.90 \pm 0.63) \mu\text{m}$. The average value of the area of epithelial cells increases due to swelling of the cytoplasm and is equal to $(107.72 \pm 5.28) \mu\text{m}^2$. The average value of the area of epithelial cell nuclei increases by 1.07 times relative to the similar parameter of the group of animals that were not injected with poison, and is $(26.07 \pm 1.25) \mu\text{m}^2$. Violation of the structure of epithelial cells caused an increase in the nuclear-cytoplasmic ratio, which is 0.242 ± 1.25 (Table 3).

Table 3

Morphometric parameters of proximal convoluted tubules of rat kidneys 1 hour after administration of scorpion venom, ($M \pm m$)

	Control	1 hour
Tubule diameter, μm	42,11 $\pm$ 1,94	41,43 $\pm$ 1,86
Tubule area, μm^2	1392,00 $\pm$ 67,61	1347,41 $\pm$ 66,37 *
Tubule lumen diameter, μm	20,73 $\pm$ 1,01	22,85 $\pm$ 1,08
Tubule lumen area, μm^2	322,54 $\pm$ 14,34	409,51 $\pm$ 18,78 *
Cell height, μm	7,79 $\pm$ 0,29	8,35 $\pm$ 0,37
Cell width, μm	13,26 $\pm$ 0,64	12,90 $\pm$ 0,63
Cell area, μm^2	103,30 $\pm$ 5,14	107,72 $\pm$ 5,28
Nucleus area, μm^2	24,45 $\pm$ 1,18	26,07 $\pm$ 1,25
Nuclear-cytoplasmic ratio	0,238 $\pm$ 0,010	0,242 $\pm$ 0,011

* – $p < 0.05$ compared to the control group

Summary

When a scorpion stings, after 1 hour, toxic substances cause the onset of significant hemodynamic disorders and the initiation of inflammatory processes in the organ, acute renal failure as a result of acute damage to the glomerular apparatus, which is confirmed by a statistically significant increase in their parameters. Intracellular oedema and epithelial dystrophy lead to a substantial increase in the morphometric parameters of the organ's tubules.

Prospects for further development

are related to studying morphometric changes in rat kidneys under the influence of *Leiurus macroctenus* scorpion venom at later stages of the experiment.

Information on conflict of interest

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

References

1. Mazzeo A, Sincos A, Leite K, Góes M, Dos Pavao O, Kaufmann O. Study of kidney morphologic and structural changes related to different ischemia times and types of clamping of the renal vascular pedicle. *Int Braz J Urol.* 2019;45(4):754-62. doi: 10.1590/S1677-5538.
2. Mir M, Ercole C, Takagi T, Zhang Z, Velet L, Remer E, et al. Decline in renal function after partial nephrectomy: etiology and prevention. *J Urol.* 2015;193(6):1889-98. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.093.
3. Shu S, Wang Y, Zheng M, Liu Z, Cai J, Tang C, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in kidney injury and repair. *Cells.* 2019;8(3):207. doi: 10.3390/cells8030207.
4. Adi-Bessalem S, Hammoudi-Triki D, Laraba-Djebari F. Scorpion venom interactions with the immune system. *Toxinology.* 2015;4:87-107. doi: 10.1007/978-94-007-6404-0_3.
5. Avalo Z, Barrera M, Agudelo-Delgado M, Tobón G, Cañas C. Biological effects of animal venoms on the human immune system. *Toxins (Basel).* 2022;14(5):344. doi: 10.3390/toxins14050344.
6. Minutti-Zanella C, Gil-Leyva E, Vergara I. Immunomodulatory properties of molecules from animal venoms. *Toxicon.* 2021;191:54-68. doi: 10.1016/j.toxicon.2020.12.018.
7. Santhosh K, Pavana D, Thippeswamy N. Impact of scorpion venom as an acute stressor on the neuroendocrine-immunological network. *Toxicon.* 2016;122:113-8. doi: 10.1016/j.toxicon.2016.09.021.
8. Strbo N, Yin N, Stojadinovic O. Innate and adaptive immune responses in wound epithelialization. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(7):492-501. doi: 10.1089/wound.2012.0435.
9. Cohen G, Burks S, Frank J. Chlorotoxin – a multimodal imaging platform for targeting glioma tumors. *Toxins (Basel).* 2018;10(12):496. doi: 10.3390/toxins10120496.
10. Dardevet L, Rani D, Aziz T, Bazin I, Sabatier J, Fadl M, et al. Chlorotoxin: a helpful natural scorpion peptide to diagnose glioma and fight tumor invasion. *Toxins (Basel).* 2015;7(4):1079-101. doi: 10.3390/toxins7041079.
11. Wang D, Starr R, Chang W, Aguilar B, Alizadeh D, Wright S, et al. Chlorotoxin-directed CAR T cells for specific and effective targeting of glioblastoma. *Sci Transl Med.* 2020;12(533):eaaw2672. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw2672.

12. Haller H, Bertram A, Nadrowitz F, Menne J. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(1):42-9. doi: 10.1097/MNH.0000000000000186.
13. Movahed A, Fatemikia H, Tanha K, Esmaili A, Kim E, Mohammadpour Dounighi N, et al. Serological, pathological, and scintigraphic assessment of Hemiscorpius lepturus effects on renal dysfunction in rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2018;21(12):1221-5. doi: 10.22038/ijbms.2018.31426.7585.
14. Reis M, Elias-Oliveira J, Pastore M, Ramos S, Gardinassi L, Faccioli L. Interleukin-1 receptor-induced nitric oxide production in the pancreas controls hyperglycemia caused by scorpion envenomation. *Toxins (Basel)*. 2020;12(3):163. doi: 10.3390/toxins12030163.
15. Tran T, Hoang A, Nguyen T, Phung T, Nguyen K, Osipov A, et al. Anticoagulant activity of low-molecular weight compounds from Heterometrus laoticus scorpion venom. *Toxins (Basel)*. 2017;9(11):343. doi: 10.3390/toxins9110343.
16. Özkan Ö, Filazi A. The determination of acute lethal dose-50 (LD50) levels of venom in mice, obtained by different methods from scorpions, Androctonus crassicauda (Oliver 1807). *Turkiye Parazit Derg*. 2004;28(1):50-3.
17. Gunas V, Maievskiy O, Raksha N, Vovk T, Savchuk O, Shchypanskyi S, Gunas I. Study of the Acute Toxicity of Scorpion Leiurus macrotenus Venom in Rats. *The Scientific World Journal*. 2024;1:9746092. doi: 10.1155/2024/9746092.
18. 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>.
19. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. 2010;53(L276):33-79.
20. Hruziova TS, Lekhan VM, Ohniev VA, Halienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. [Biostatistics]. Vinnytsia: New Book; 2020. 384 p. Ukrainian. ISBN 978-966-382-857-2.

Матківська Р.М. Морфометричне дослідження структури нирок щурів упродовж першої години впливу отрути скорпіонів *Leiurus macrotenus*.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Патогени зовнішнього походження, що потрапляють в організм людини різними шляхами, можуть порушити нормальну структуру нирок і спричинити значні функціональні порушення. Ступінь морфологічних змін залежить від сили, концентрації та тривалості впливу подразника. Токсичні сполуки в отрутах тварин проникають в організм жертви та порушують стабільність внутрішнього середовища. Основні механізми патологічних змін пов'язані зі змінами в клітинній структурі, функціях та перебігу біохімічних реакцій. Протягом еволюції токсини виробили стратегії проникнення в органи-мішені, що призводить до численних патологічних змін. **Мета.** Вивчення морфометричних даних структури нирок щурів на протязі першої години впливу отрути скорпіонів *Leiurus macrotenus*. **Методи.** У дослідженні використано 10 білих лабораторних щурів-самців масою 200 г (± 10 г), вирощених у віварії Навчально-наукового центру "Інститут біології і медицини" Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Отруту скорпіонів виду *Leiurus macrotenus* вводили щурам одноразово внутрішньом'язово (0.5 мл розчину отрути попередньо розчиненому у фізіологічному розчині; 28.8 мкг/мл; ЛД₅₀=0.08 мг/кг). Морфометричні дослідження проведені за допомогою програм SEO ImageLabBio, ImageJ та STATISTICA 10.0. Дослідження проводили у визначені терміни дослідження в препаратах забарвлених гематоксиліном і еозином. Розраховували середні арифметичні величини (M), похибки середніх арифметичних (m), коефіцієнти варіації, а також середні квадратичні відхилення. Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$. **Результати та підсумок.** При укусі скорпіона через 1 годину токсичні речовини спричиняють початок розвитку значних гемодинамічних розладів та запуску запальних процесів в органі, гострої ниркової недостатності як наслідок гострого ураження гломерулярного апарату, що підтверджується статистично значущим зростанням їх параметрів. Інтрацелюлярний набряк та дистрофія епітелію призводить до достовірного зростання морфометричних параметрів каналців органу.

Ключові слова: отрута, скорпіони, нирки, морфометрія, морфологія, ендотелій, гломерулярний апарат, щури.

В.Д. Мішалов¹
О.Є. Маєвський²
С.В. Козлов³
В.С. Москаленко⁴

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

² Київський національний універси-
тет імені Тараса Шевченка

³ Дніпровський державний медичний
університет

⁴ ДСУ «Дніпровське обласне бюро
судово-медичної експертизи»
Київ, Дніпро, Україна

Надійшла: 13.09.2025

Прийнята: 11.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.117-121>

УДК 616-099:615.33-091.8

ГІСТОПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ВНУ- ТРІШНІХ ОРГАНІВ БІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВПЛИВУ КУРАРЕПОДІБ- НИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Mishalov V.D. , Maievsky O.Ye. , Kozlov S.V.  ✉, Moskalenko V.S.  Histopathological changes in inter-
nal organs of white rats after exposure to curare-like drugs.

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv;
Dnipro State Medical University, Dnipro; State specialized institution “Dnipropetrovsk regional bureau of forensic
medical examination”, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The relevance of the topic of diagnosing fatal poisoning with muscle relaxants in forensic medicine has emerged relatively recently and is due to an increase in the frequency of such cases in forensic medical practice. Analysis of the literature has shown that Suxamethonium chloride is most often used as a means of causing unlawful actions. **Objective.** Taking this into account, we set the goal of our study to determine the characteristic histopathological changes in internal organs of white rats after exposure to succinylcholine chloride in experimental conditions. **Methods.** To achieve the goal of the study, we conducted an experimental study on 32 sexually mature rats. All animals were randomly divided into three groups: group 1 consisted of intact rats (n=6), group 2 consisted of control rats (n=6), and group 3 consisted of experimental animals (n=20) (intramuscular injection of 0.5 ml of an aqueous solution of Suxamethonium chloride). After euthanasia, the rats' brains, lungs, hearts, livers, and kidneys were removed by postmortem autopsy for further pathohistological examination. **Results.** Histopathological analysis of acute blood supply disorders with multiple small-focal hemorrhages, pulmonary and cerebral edema detected in the internal organs of experimental animals pulmonary and cerebral edema after intramuscular administration of 0.5 ml of an aqueous solution of Suxamethonium chloride indicates sudden asphyxial death. Acute circulatory disorders with pericell and paravasal edema may also indicate the toxic effects of suxamethonium chloride. **Conclusion.** The problem of diagnosing fatal poisoning with muscle relaxants can be solved using modern morphological research methods. The changes in the internal organs of experimental animals obtained as a result of histopathological analysis indicate the acute toxic-hypoxic effect of Suxamethonium chloride, but cannot be considered specific to this drug alone. The histopathological picture revealed during autopsy in cases of unknown circumstances of death is the basis for further thorough toxicological analysis of the fluids and tissues of the deceased in order to establish the damaging chemical factor.

Key words: poisoning, Suxamethonium chloride, forensic medicine, histopathology of internal organs, experiment.

Mishalov VD, Maievsky OYe, Kozlov SV, Moskalenko VS. [Histopathological changes in internal organs of white rats after exposure to curare-like drugs]. Morphologia. 2025;19(3):117-21. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.117-121>

 Mishalov V.D. 0000-0002-7617-1709;  Maievsky O.Ye. 0000-0002-9128-1033;

 Kozlov S.V. 0000-0002-7619-4302;  Moskalenko V.S. 0000-0001-7570-9100

✉ tanatholog@i.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Проблема діагностики отруєнь лікарськими препаратами в судово-медичній практиці пов'язана не тільки з постійним оновленням та появою

нових лікарських засобів, індивідуальними особливостями метаболізму та біотрансформації, недостатнім оснащенням судово-токсикологічних лабораторій, але й з тим, що обставини смерті на

момент проведення автопсії як для лікаря судово-медичного експерта, так і для слідчого, невідомими [1-7].

Це все призводить до неправильного тлумачення категорії та виду смерті, припиненню кримінального провадження та відсутності покарання за злочин проти життя та здоров'я людини.

Як показує судова практика нерідко злочинці використовують в якості інструмента для у смертвінної особи лікарські речовини шляхом розчинення їх в напоях або в їжі, розпиленням у вдихуваному повітрі, накладання на відкритих ділянках шкірі, а також підшкірним, внутрішньом'язовим та внутрішньовенним введенням заздалегідь летальних концентрацій лікарської речовини [8-14].

До таких лікарських речовин відносяться лікарські препарати, які застосовуються в інтенсивній терапії, анестезіології, кардіології, що швидко можуть впливати на життєво важливі органи, зокрема головний мозок, серце та легені. Гальмування дихального, серцево-судинного центрів в стовбурі мозку, прискорення або гальмування імпульсів в провідниковій системі серця, гострий спазм бронхіального дерева призводять до розвитку загрозливих для життя явищ. В судовій токсикології такі отрути відносяться до функціональних, тобто таких, які після себе не залишають патоморфологічних змін. Для виявлення таких речовин при відомих обставинах смерті судові токсикологи використовують низку інструментів, зокрема газорідинну хроматографію-мас спектрометрію, за допомогою якої можливо виявити речовину та розрахувати її концентрацію [15].

Але серед цих лікарських засобів зустрічаються такі, що швидко деградують в організмі людини і перетворюються на молекули, які є звичайними для нормального життя забезпечення метаболічних процесів [16].

Представниками цієї групи отрут є міорелаксанти (МР) – речовини синтетичного походження, вибірково блокують проведення імпульсів у нервово-м'язових синапсах, що призводить до зниження тонуусу скелетних м'язів аж до їх повного паралічу. Актуальність теми діагностики смертельних отруєнь МР виникла порівняно недавно та обумовлена збільшенням частоти таких випадків у судово-медичній практиці [17-19].

Аналіз літератури показав, що суксаметонію хлорид найбільш часто використовується як засіб для спричинення протиправних дій. Після його застосування у людини спостерігаються м'язові посмикування, що змінюються нервово-м'язовим блоком. У людини суксаметонію хлорид у дозі 1-1,7 мг/кг через 1-1,5 хвилини призводить до повного розслаблення, апное триває протягом 5-7 хвилин [20]. Суксаметонію хлорид має короткий часний ефект за рахунок того, що препарат легко гідролізується бутирилхолінестеразою печінки і тому токсикологічний аналіз не дозволяє іденти-

фікувати цей препарат в біологічних рідинах людини [21-23].

Враховуючи це нами була визначена **мета** нашого дослідження – визначити характерні гістопатологічні зміни внутрішніх органів білих щурів після впливу суксаметонію хлориду в умовах експерименту.

Матеріали та методи

Для вирішення мети дослідження нами було проведене дослідження на 32 статевозрілих щурах, вагою 174-212 г, які перебували в стандартних умовах віварію ДДМУ. Всіх тварин було поділено на три групи: 1 групу склали інтактні щури (n-6), 2 – контрольні (внутрішньом'язове введення 0,5 мл фізіологічного розчину) (n-6), 3 – експериментальні тварини (n-20) (внутрішньом'язове введення 0,5 мл водного розчину суксаметонію хлориду). Евтаназію проводили шляхом декапітації під галотановим наркозом. Експериментальні тварини під галотановим наркозом загинули після введення водного розчину суксаметонію хлориду.

Всі дослідження на тваринах відповідали рекомендаціям Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [24].

Після евтаназії у щурів вилучали головний мозок, легені, серце, печінку та нирки шляхом посмертної автопсії. Після визначення маси тварини, абсолютної та відносної маси вилучених органів, з кожного органу вирізали шматочок розміром 0,5x0,5x0,5 см з подальшим зануренням його до 10% розчину нейтрального формаліну з експозицією 24 години. Після фіксації виготовляли парафінові блоки. З парафінових блоків виготовляли зрізи товщиною 3-5 мкм за допомогою мікротому Thermo HM 355S (Thermo Scientific, Німеччина). Перед фарбуванням, зрізи депарафінізували у ксилолі, регідратували у низхідних концентраціях ізопропанолу. Зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином у відповідності до загальноприйнятих стандартів патогістологічних процедур [25].

Результати та їх обговорення

Після внутрішньом'язового введення суксаметонію гідрохлориду у всіх досліджуваних нами експериментальних тварин при гістологічному дослідженні внутрішніх органів була виявлена картина характерна для гострої асфіктичної смерті. У головному мозку відзначали венозне повнокров'я, дрібновогнищеві геморагії, у легенях була виражена місцями бронхоконстрикція на рівні дрібних бронхів, набряк легень, у печінці та нирках спостерігали гостре венозне повнокров'я.

При дослідженні речовини головного мозку в групі тварин, які загинули після введення водного розчину суксаметонію хлориду, відмічали розлади кровообігу в ділянці мікроциркуляторного русла, які проявлялись різким повнокров'ям

капілярної та венозної його частин (рис. 1) з гострим набряком периваскулярних просторів. Структура кори головного мозку не зазнала суттєвих морфологічних перетворень та не містила реактивних змін зі сторони гліальних клітин.

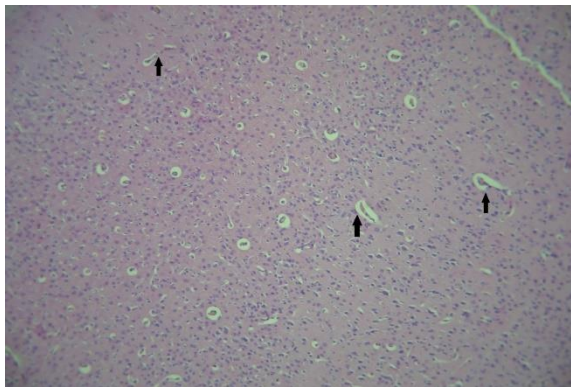


Рис. 1. Гістологічний препарат нирки щура експериментальної групи. Стрілочками позначено повнокровні капіляри з розширеними периваскулярними просторами. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

Гістологічна картина легень експериментальної групи тварин була представлена повнокровними розширеними судинами, в бронхіолах зустрічалися ділянки з десквамованим епітелієм, просвіти альвеол були з ознаками набряку, місцями з домішками еритроцитів (рис.2).

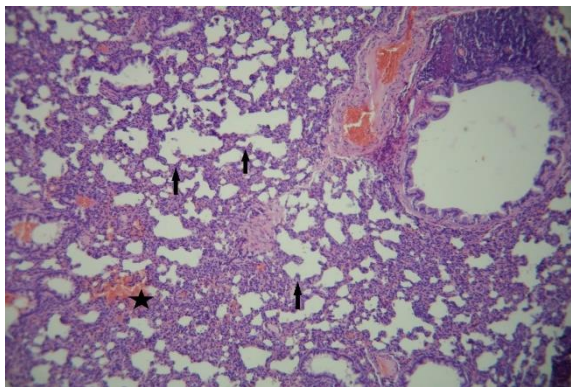


Рис. 2. Гістологічний препарат легень щура експериментальної групи. Стрілочками позначено розширені просвіти альвеол, зірочкою позначено ділянку крововиливу. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

Міокард експериментальної групи щурів не зазнав структурних змін, кардіоміоцити були упорядковані, між волокнами був помірно виражений інтерстиційний набряк (рис.3.)

Для мікроскопічних змін в печінці щурів після впливу суксаметонію хлориду було характерно нерівномірне кровонаповнення центральних вен печінкових часточок, загальне венозне повнокров'я синусоїдів. В периферічних відділах печінкових часточок зустрічалися дрібновогнищеві крововиливи (рис.4).

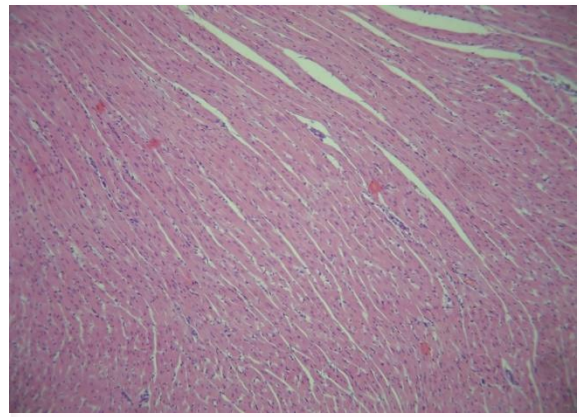


Рис. 3. Гістологічний препарат серця щура експериментальної групи. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

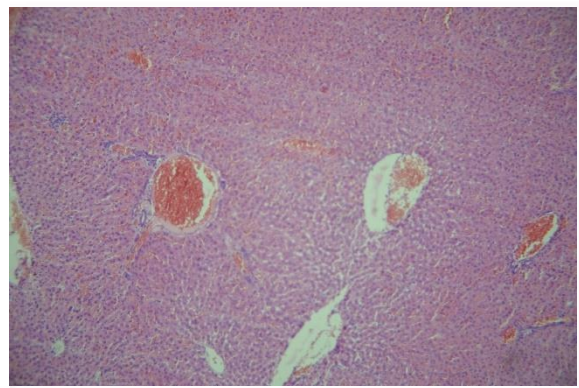


Рис. 4. Гістологічний препарат печінки щура експериментальної групи. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

У нирках щурів експериментальної групи при порівнянні з інтактною та контрольною групами було виявлено значне венозне повнокров'я, переважно на межі мозкового та коркового шарів. В корковому шарі був виявлений периваскулярний набряк. В мікроциркуляторному руслі були виявлені реактивні зміни в капілярах та венулах, що були представлені повнокров'ям та стазом формених елементів крові. В епітелії каналців зустрічаються клітини з дистрофічними змінами та перичелюлярним набряком. Між звивистими каналцями формувалися дрібновогнищеві крововиливи (рис.5).

Гістопатологічний аналіз виявлених у внутрішніх органах експериментальних тварин гострих порушень кровопостачання з множинними дрібновогнищевими крововиливами, набряком легень та головного мозку свідчить про раптовий асфіктичний характер смерті, що підтверджується відомими випадками, описаними в судово-медичних виданнях з достеменно встановленими обставинами подій [18,19].

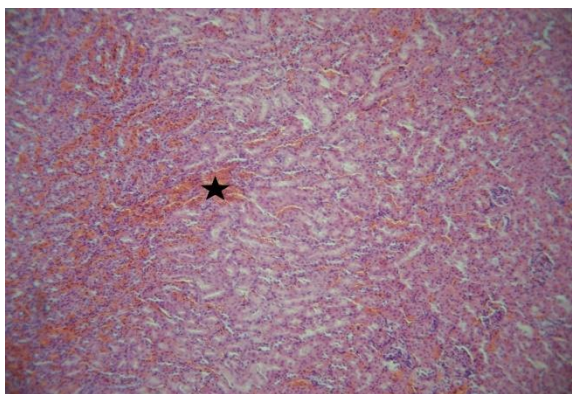


Рис. 5. Гістологічний препарат нирки щура експериментальної групи. Зірочкою позначено дрібновогнищевий крововилив. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

Гострі порушення кровообігу з явищами перичелюлярного та паравазального набряку можуть свідчити також про токсичний вплив суксаметонію хлориду, що також має своє підтвердження у випадках медичного застосування цього препарату в інтенсивній терапії [15].

Підсумок

Проблему діагностики смертельних отруєнь

МР можливо вирішити за допомогою сучасних морфологічних методів дослідження. Отримані в результаті гістопатологічного аналізу зміни у внутрішніх органах експериментальних тварин свідчать про гострий токсично-гіпоксичний вплив суксаметонію хлориду, але не можуть розглядатися як специфічні характерні тільки для цього лікарського засобу. Виявлена гістопатологічна картина під час автопсії при невідомих обставинах смерті є підґрунтям для подальшого ретельного токсикологічного аналізу рідин та тканин померлого з метою встановлення ушкоджуючого хімічного фактору.

Перспективи подальших розробок

Питання морфологічної діагностики отруєнь курареподібними лікарськими засобами потребують подальшого вивчення на ультраструктурному та молекулярному рівнях. Пошук достовірних патологічних маркерів дозволить покращити вірогідність судово-медичного висновку у випадках використання лікарських препаратів для немедичних цілей.

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. Skowronek R, Zielińska-Pająk E, Paleń P. Immunohistochemical detection of insulin at the injection site in a case of suspected murder with the suicide of the perpetrator. *Arch Med Sadowej Kryminol.* 2022;72(3):147-50. doi: 10.4467/16891716AMSIK.22.017.17395.
2. Loiseau M, Guerard P, Paraf F, François-Purcell I, Gilard-Pioc S. "Clandestine" home delivery with mifepristone. *Forensic Sci Med Pathol.* 2023;19:563-7. doi: 10.1007/s12024-022-00561-7.
3. Lihua L, Yuning W, Henghui H, Xiang L, Min J, Zehao L, Lianjie L, Qian L. Retrospective analysis of 217 fatal intoxication autopsy cases from 2009 to 2021: temporal trends in fatal intoxication at Tongji center for medicolegal expertise, Hubei, China. *Front Public Health.* 2023;11:1137649. doi: 10.3389/fpubh.2023.1137649.
4. Amaro-Hosey K, Castells X, Blanco-Silvente L, Loma-Orsorio P, Capellà D. Drug-induced Sudden Death: A Scoping Review. *Curr Drug Saf.* 2023;18(3):307-17. doi: 10.2174/1574886317666220525115232.
5. Ren G, Huang P, Zhang J, Liu J, Yan Z, Ma X. Drug-induced cardiac arrest: a pharmacovigilance study from 2004-2024 based on FAERS database. *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1498700. doi: 10.3389/fcvm.2025.1498700.
6. Ye W, Ding Y, Li M, Tian Z, Wang S, Liu Z. Drug-induced autoimmune-like hepatitis: A disproportionality analysis based on the FAERS database. *PLoS One.* 2025;20(2):e0317680. doi: 10.1371/journal.pone.0317680.
7. Zhang S, Xu HF, Zhang ZX, Wang Y, Zhu SH. Research on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity Mechanism and Its Forensic Application. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2025;41(2):120-6. doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2024.440404.
8. Shaw KP, Chen HT. Murder by Poisons: Cases in Taiwan, 1999-2008. *Forensic Sci Rev.* 2014;26(2):121-30.
9. García MG, Pérez-Cárceles MD, Osuna E, Legaz I. Drug-facilitated sexual assault and other crimes: A systematic review by countries. *J Forensic Leg Med.* 2021;79:102151. doi: 10.1016/j.jflm.2021.102151.
10. Love D, Jones NS. Interpol Review of Drug Analysis 2019-2022. *Forensic Sci Int Synerg.* 2023;6:100299. doi: 10.1016/j.fsisyn.2022.100299.
11. Wang X, Xiang P, Zhang S, Wang J, Zhang J, Wu H, Wang X. Retrospective analysis of forensic toxicology data from 2021 to identify patterns of various forensic cases. *Forensic Sci Int.* 2023;347:111683. doi: 10.1016/j.forsciint.2023.111683.
12. Volonnino G, La Russa R, Di Fazio N, Ottaviani M, Zamponi MV, Spadazzi F, Umani-Ronchi F. Z-Drugs and their use in Drug-Facilitated Crimes: a review of the literature. *Clin Ter.* 2023;174(5):451-

68. doi: 10.7417/CT.2023.2465.

13. Hessler MR, Kacinko SL, Logan BK. Drug-facilitated crime: A review of findings between 2019 and 2023. *J Forensic Sci.* 2025;1:70151. doi: 10.1111/1556-4029.70151.

14. Kintz P, Blanchot A, Farrugia A, Goullé JP. Aspects toxicologiques de la soumission chimique [Toxicological aspects of chemical submission]. *Rev Prat.* 2025;75(3):316-20. French.

15. Kuepper U, Jung G, Westphal F, Weber AA, Parr MK, Opfermann G, et al. Isotope-dilution HPLC-MS/MS for determination of succinylcholine and succinylmonocholine in serum and urine. *J Mass Spectrom.* 2008;43(10):1344-52. doi: 10.1002/jms.1444.

16. Jones AW. Insulin murder and the case of Colin Norris. *J Forensic Leg Med.* 2023;94:102483. doi: 10.1016/j.jflm.2023.102483.

17. Hess C, Krämer M, Wagner R, Madea B. Lethal injection with the muscle relaxant rocuronium. *Rom J Leg Med.* 2018;26:62-6. doi: 10.4323/rjlm.2018.62.

18. Xing J, Li W, Tong F, Liang Y, He G. Three homicides with darts tainted with succinylcholine: autopsy and toxicology. *Int J Legal Med.* 2016;130(6):1541-5. doi: 10.1007/s00414-016-1374-8.

19. Maeda H, Fujita MQ, Zhu BL, Ishidam K, Oritani S, Tsuchihashi H, Nishikawa M, Izumi M, Matsumoto F. A case of serial homicide by injection of succinylcholine. *Med Sci Law.* 2000;40(2):169-74. doi: 10.1177/002580240004000215.

20. Taggart K. Pharmacology Focus: Neuromuscular Blocking Agents: A Basic Overview. *S D Med.* 2020;73(12):588-90.

21. Kała M, Chudzik J, Zielińska-Psujka B, Kała D. Instability of pancuronium in postmortem blood and liver during storage. *Forensic Sci Int.* 2004;143(2-3):177-85. doi: 10.1016/j.forsciint.2004.03.025.

22. Kuepper U, Parr MK, Opfermann G, Westphal F, Jacobsen-Bauer A, Schänzer W, et al. Applicability of succinylmonocholine as a marker metabolite for succinylcholine in forensic cases. *Forensic Sci Int.* 2011;206(1-3):76-80. doi: 10.1016/j.forsciint.2010.06.011.

23. Frost J, Gundersen POM, Brede WR, Gjerde S, Pleym H, Slørdal L. Findings of the neuromuscular blocking agent rocuronium in blood from deceased subjects several months after exposure: A report of two cases. *Forensic Sci Int.* 2023;347:111680. doi: 10.1016/j.forsciint.2023.111680.

24. 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>

25. Bahrii MM, Dibrova VA, Popadynets OH, Hryshchuk MI; Bahrii MM, Dibrova VA, editors. *Metodyky morfologichnykh doslidzhen: monohrafiia* [Methods of morphological research: monograph]. Vinnytsia: Nova Knyha; 2016. 328 p. Ukrainian.

Мішалов В.Д., Маєвський О.С., Козлов С.В., Москаленко В.С. Гістопатологічні зміни внутрішніх органів білих щурів після впливу курареподібних лікарських засобів.

РЕФЕРАТ. Актуальність теми діагностики смертельних отруєнь міорелаксантами у судовій медицині виникла порівняно недавно та обумовлена збільшенням частоти таких випадків у судово-медичній практиці. Аналіз літератури показав, що суксаметонію хлорид найбільш часто використовується як засіб для спричинення протиправних дій. Враховуючи це нами була визначена **мета нашого дослідження** – визначити характерні гістопатологічні зміни внутрішніх органів білих щурів після впливу суксаметонію хлориду в умовах експерименту. **Методи.** Для вирішення мети дослідження нами було проведене експериментальне дослідження на 32 статевозрілих щурах. Всіх тварин випадковим шляхом було поділено на три групи: 1 групу склали інтактні щури (n-6), 2 – контрольні (n-6), 3 – експериментальні тварини (n-20) (внутрішньом'язове введення 0,5 мл водного розчину суксаметонію хлориду). Після евтаназії у щурів вилучали головний мозок, легені, серце, печінку та нирки шляхом посмертної автопсії для подальшого патогістологічного дослідження. **Результати.** Гістопатологічний аналіз виявлених у внутрішніх органах експериментальних тварин гострих порушень кровопостачання з множинними дрібновогнищевими крововиливами, набряком легень та головного мозку після внутрішньом'язового введення 0,5 мл водного розчину суксаметонію хлориду свідчить про раптовий асфіктичний характер смерті. Гострі порушення кровообігу з явищами перичелюлярного та паравазального набряку можуть свідчити також про токсичний вплив суксаметонію хлориду. **Підсумок.** Проблема діагностики смертельних отруєнь міорелаксантами можливо вирішити за допомогою сучасних морфологічних методів дослідження. Отримані в результаті гістопатологічного аналізу зміни у внутрішніх органах експериментальних тварин свідчать про гострий токсично-гіпоксичний вплив суксаметонію хлориду, але не можуть розглядатися як специфічні характерні тільки для цього лікарського засобу. Виявлена гістопатологічна картина під час автопсії при невідомих обставинах смерті є підґрунтям для подальшого ретельного токсикологічного аналізу рідин та тканин померлого з метою встановлення ушкоджуючого хімічного фактору.

Ключові слова: отруєння, суксаметонію хлорид, судова медицина, гістопатологія внутрішніх органів, експеримент.

К.В. Полковнікова
В.С. Коноплицький
Л.В. Фоміна
Ю.Є. Коробко

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

Надійшла: 29.08.2025

Прийнята: 12.09.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.122-128>

УДК: 612.79:615.84:611.08

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОРФОМЕТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ДЕРМИ ПІД ВПЛИВОМ ЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЕННЯ

Polkovnikova K.V. , Konopliitskyi V.S. , Fomina L.V. , Korobko Yu.Ye.  ✉ Experimental study of the energy impact of a single irradiation with standard laser power and duration parameters on the microcirculatory bed of the dermis.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

ABSTRACT. Topicality. The high efficacy and safety profile of laser therapy allows treatment to be initiated at the earliest stages of disease in patients of different age groups, including pediatric practice. **Objective.** To evaluate morphological alterations in the microcirculatory vessels of the dermis after session of laser irradiation with standard energy and exposure parameters, and to correlate these changes with the dynamics of skin purpura involution. **Object** of the study – morphometric changes of the dermal microcirculatory bed in guinea pigs and their alterations under the influence of laser irradiation. **Methods.** Histological structure and tissue responses of the skin were studied after sequential laser exposure at 30 minutes, 60 minutes, and 90 minutes. Experiments were carried out on guinea pigs, since the morphological structure of their skin is close to that of humans. The authors declare no conflict of interest. **Results.** The analysis of morphometric parameters of the dermal microcirculatory component revealed a direct correlation with the relative area of stromal edema, which represents one of the key morphological features of purpura. It was established that stromal edema increased despite the gradual reduction of visible purpura manifestations, indicating an inverse relationship between superficial clinical signs and deeper structural alterations. At 60 minutes after irradiation, more pronounced vascular congestion and perivascular edema with erythrocyte stasis were observed, accompanied by minor per diapedesis hemorrhages, reactive inflammatory infiltration, and damage to connective tissue elements. **Conclusion.** The comparison of purpura involution dynamics with morphological and morphometric vascular changes demonstrates rapid progression of pathological alterations into deeper dermal layers already at early observation periods following irradiation. The findings confirm the possibility of cyclic pathological changes in dermal structures, particularly in the microcirculatory and vascular compartments, during laser therapy sessions.

Key words: dermis, vascular lesions, laser therapy, treatment, experiment, skin morphology, pathological changes, microcirculatory bed.

Polkovnikova KV, Konopliitskyi VS, Fomina LV, Korobko YuYe. [Experimental study of the energy impact of a single irradiation with standard laser power and duration parameters on the microcirculatory bed of the dermis]. Morphologia. 2025;19(3):122-8. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.122-128>

 Polkovnikova K.V. 0009-0005-2601-9943;  Konopliitskyi V.S. 0000-0001-9525-1547;

 Fomina L.V. 0000-0001-8302-3520;  Korobko Yu.Ye. 0000-0002-3299-878X

✉ lundqist747@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Сьогоднішній спектр методів терапії судинних утворень шкіри є надзвичайно різноманітним — від хірургічного висічення, коагуляції, кріодеструкції, променевої та хіміотерапії до комбінованих підходів. Вибір оптимальної тактики визначається морфологічними та клінічними характерис-

тиками утворення, його типом, розмірами, топографією, а також віком і загальним станом пацієнта [1].

Найбільш радикальним варіантом лікування є повне хірургічне видалення з урахуванням зони відступу та частини інтактних тканин. Втім, такий підхід виправданий не завжди, особливо у випадках розташування новоутворення на косметично

чутливих ділянках або в зонах високої функціональної активності. У таких ситуаціях втручання може спричинити як анатомічні деформації, так і психологічні проблеми, знижуючи якість життя.

З огляду на це активно досліджуються менш травматичні альтернативи. Одним із найбільш перспективних напрямів вважається використання лазерного випромінювання. Сьогодні саме воно визнане «золотим стандартом» лікування поверхневих судинних уражень шкіри. Згідно з концепцією селективного фототермолізу (ТСФТ), світлова енергія вибірково поглинається аномальними судинами, що призводить до їх незворотної термічної деструкції з мінімальним впливом на оточуючі структури. Інтенсивне поглинання лазерного імпульсу гемоглобіном зумовлює локальне випаровування рідини та формування точкових крововиливів, клінічно відомих як пурпура — явище, що безпосередньо підтверджує ефективність механізму ТСФТ [2, 3].

Ряд сучасних досліджень демонструє: навіть у разі відсутності пурпури тканина зберігає перфузію, а темний відтінок ураженої ділянки зберігається протягом кількох тижнів. Тому наявність пурпури розглядається як ключовий прогностичний маркер ефективності терапії [3, 4].

Беручи до уваги припущення, що епідерміс та дерма мають відносно однорідну структуру з низьким вмістом води, їх термічні ушкодження можна застосовувати для оцінки безпечності процедури. Згідно з моделлю дорсальної шкірної камери (ДШК), площа пурпури корелює з об'ємом кровотечі і є пропорційною до кількості залучених судин у зоні впливу лазера [5, 6, 7, 8].

Універсальність і безпечність лазерної терапії дозволяють починати лікування вже на ранніх етапах хвороби, включно з дитячою практикою. Це підтверджує високу актуальність дослідження параметрів лазерного впливу: типу випромінювача, довжини хвилі, потужності та інших технічних характеристик.

Мета

Дослідити морфологічні зміни у судинах мікроциркуляторного русла дерми після впливу лазера зі стандартними параметрами потужності та експозиції й співвіднести їх із динамікою інволюції гіперемії.

Об'єкт дослідження – морфометричні зміни мікроциркуляторного русла дерми морських свинок та їх зміни під впливом лазерного опромінення.

Сьогоднішній спектр методів терапії судинних утворень шкіри є надзвичайно різноманітним — від хірургічного висічення, коагуляції, кріодеструкції, променевої та хіміотерапії до комбінованих підходів. Вибір оптимальної тактики визначається морфологічними та клінічними характеристиками утворення, його типом, розмірами, топографією, а також віком і загальним станом пацієнта [1, 9, 10, 11, 12].

Найбільш радикальним варіантом лікування є повне хірургічне видалення з урахуванням зони відступу та частини інтактних тканин. Втім, такий підхід виправданий не завжди, особливо у випадках розташування новоутворення на косметично чутливих ділянках або в зонах високої функціональної активності. У таких ситуаціях втручання може спричинити як анатомічні деформації, так і психологічні проблеми, знижуючи якість життя.

З огляду на це активно досліджуються менш травматичні альтернативи. Одним із найбільш перспективних напрямів вважається використання лазерного випромінювання. Сьогодні саме воно визнане «золотим стандартом» лікування поверхневих судинних уражень шкіри. Згідно з концепцією селективного фототермолізу (ТСФТ), світлова енергія вибірково поглинається аномальними судинами, що призводить до їх незворотної термічної деструкції з мінімальним впливом на оточуючі структури. Інтенсивне поглинання лазерного імпульсу гемоглобіном зумовлює локальне випаровування рідини та формування точкових крововиливів, клінічно відомих як пурпура — явище, що безпосередньо підтверджує ефективність механізму ТСФТ [2, 3, 13, 14, 15].

Ряд сучасних досліджень демонструє: навіть у разі відсутності пурпури тканина зберігає перфузію, а темний відтінок ураженої ділянки зберігається протягом кількох тижнів. Тому наявність пурпури розглядається як ключовий прогностичний маркер ефективності терапії [3, 4].

Беручи до уваги припущення, що епідерміс та дерма мають відносно однорідну структуру з низьким вмістом води, їх термічні ушкодження можна застосовувати для оцінки безпечності процедури. Згідно з моделлю дорсальної шкірної камери (ДШК), площа пурпури корелює з об'ємом кровотечі і є пропорційною до кількості залучених судин у зоні впливу лазера [5, 16, 17, 18, 19].

Універсальність і безпечність лазерної терапії дозволяють починати лікування вже на ранніх етапах хвороби, включно з дитячою практикою. Це підтверджує високу актуальність дослідження параметрів лазерного впливу: типу випромінювача, довжини хвилі, потужності та інших технічних характеристик.

Матеріали та методи

Нами досліджені зміни гістологічної структури та характер реакцій тканин шкіри після послідовного лазерного опромінення шкіри через 30 хвилин (ділянка № 1), 60 хвилин (ділянка № 2) та 90 хвилин (ділянка № 3). Всі статистичні дослідження проводились у співставних за кількісним та якісним складом групах пацієнтів клінічного аналізу. Належність пацієнтів до обох груп дослідження, з метою збереження принципів рандомізації визначалась "сліпим" методом, з метою запобігання впливу стратифікуючих факторів на результати обчислення. Аналіз отриманих результа-

тів, статистична обробка даних проведена за допомогою пакета прикладних комп'ютерних програм Statistica 6.0 for Windows та ліцензійної версії програми BioStat.

Експериментальна частина була виконана на морських свинках, масою 350,0 – 400,0 г та віком 6 – 8 тижнів. Вибір експериментальних тварин був зумовлений тим, що у ссавців даного виду морфологічна будова шкіри наближена до будови шкіри людини.

В якості контролю були обрані дві інтактні тварини, у яких забирались зразки шкіри в ділянці спини, аналогічно як і у решти тварин.

Концептуальні погляди на опромінення судинних пухлин шкіри знаходяться у площині доцільності використання лазерів, оскільки їх енергія максимально поглинається меланіном епідермісу, що було переконливо доведено дослідженнями Н. Яіа та співавторів [6, 20] (табл. 1).

Таблиця 1

Біотехнічні параметри при лазерному опроміненні шкіри

	Показник	Дерма	Кров
Оптичні властивості	Коефіцієнт поглинання, ($\mu\text{a}/\text{cm}^{-1}$)	20	49,3
	Коефіцієнт розсіювання, ($\mu\text{s}/\text{cm}^{-1}$)	460	466
	Індекс анізотропії, (g)	0,8	0,995
	Індекс заломлення, (n)	1,37	1,33
Теплові властивості	Щільність, ($\rho/\text{кг}\times\text{м}^{-3}$)	1090	1060
	Теплопровідність, ($k/\text{кВт}\times\text{м}^{-1}\times\text{K}^{-1}$)	0,41	0,55
	Питома теплоємність, ($c/\text{Дж}\times\text{кг}^{-1}\times\text{K}^{-1}$)	3500	3600

Енергетичне опромінення шкіри виконували за допомогою імпульсного лазера CandelaTM Vbeam Perfecta (USA) з довжиною хвилі 595 нм, тривалістю імпульсу 0,45 мс, потужністю 9,5 Дж. Тривалість сеансу опромінення в усіх випадках складала 15 хв., а розмір плями опромінення – 7 мм.

Тваринам виконувалась панч-біопсія шкіри в ділянці лазерного опромінення з трьох вище вказаних ділянках I, II та III, під час якої брали по 3 фрагменти шкіри з платизмою із зони енергетичного впливу лазерного опромінення, відступаючи по 0,5 см в сторони від її країв. Для оцінки гістологічної будови шкіри матеріал забирався одноразово та одночасно. Зібраний матеріал фіксували 10 % водним розчином нейтрального формаліну не менше 48 годин, потім його промивали, зневоднювали та заливали в парафін за стандартною схемою. Приготовлені зрізи товщиною 5 – 7 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином. Мікроскопію гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопу OLIMPUS BX 41 при збільшеннях в 40, 100, 200 і 400 разів. При мікроскопії оцінювали певні морфометричні параметри дерми: відносна площа стромального набряку; відносна площа судин мікроциркуляторного русла дерми; середня кількість судин дерми; діаметр судин мікроциркуляторного русла (капілярів, прекапілярів, посткапілярів); діаметр артеріол та венул дерми; кількість запальноклітинних елементів дерми (сегментоядерних лейкоцитів, плазматичних клітин, одноядерних клітин типу моноцитів крові, макрофагів) в 1 мм^2 ; щільність запальноклітинного інфільтрату [4, 7].

Для виведення на екран монітора кольорового зображення препаратів використовували плату відеозахоплення «Leadtek WinFast VC 100».

Отримували та обробляли знімки, проводили морфометрію та статистичну обробку за допомогою програми «Quick PHOTO MICRO 2.3» (ліцензійна згода № 925113924), що дозволяє проводити 2737 пікселей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Усі дослідження проведені відповідно до етичних норм, отримано інформовану згоду від батьків (опікунів) на участь у дослідженні.

Дослідження проведено з дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» згідно з директивою Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання постанов, законів, адміністративних положень Держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [21, 22].

Результати та їх обговорення

У ході експерименту проводили порівняльний аналіз морфометричних характеристик дерми.

Через 30 хвилин після лазерного впливу відносна площа перерізу мікросудин становила $8,14 \pm 0,12\%$, при середньому діаметрі судин $13,24 \pm 0,35\text{ мкм}$. У тканині виявлялися поодинокі запальні клітинні елементи — сегментоядерні лейкоцити, плазмоцити, моноцити крові та макрофаги. Їх чисельність становила відповідно: 9, 5, 8 і 3 клітини на 1 мм^2 . Загальна щільність інфільтрату дорівнювала $25\text{ клітин}/\text{мм}^2$. Судини мали ознаки ділатції, були наповнені кров'ю, ендотеліальний шар набряклий, реєструвався периваскулярний

набряк. У частині судин виявлявся сладж-феномен еритроцитів, проте тромбози та крововиливи не спостерігались. Середній діаметр артеріол і венул складав $20,18 \pm 0,61$ мкм, їх середня кількість — $17,2 \pm 0,27$. Подібні зміни характеризують лише помірні розлади мікроциркуляції в зоні опромінення.

Відносна площа стромального набряку на цьому етапі дорівнювала $14,03 \pm 0,52$ %, що свідчило про слабко виражену судинну реакцію з підвищенням проникності стінки.

Через 60 хвилин після опромінення площа мікросудинної сітки зросла до $9,15 \pm 0,16$ %, середній діаметр — до $15,45 \pm 0,46$ мкм. У дермі кількість запальних клітин була суттєво більшою: 13 сегментоядерних лейкоцитів, 9 плазматичних клітин, 15 моноцитів, 6 макрофагів на 1 мм^2 . Загальна щільність інфільтрату підвищилася до 43 клітин/ мм^2 . Судини мали помірну дилатацію, залишалися повнокровними, ендотелій був набряклим, спостерігався периваскулярний набряк. Тромбозів не виявлено, але реєструвалися поодинокі пердіapedезні крововиливи. Діаметр артеріол і венул становив $22,86 \pm 0,64$ мкм, їх кількість — $18,9 \pm 0,31$. Це вказувало на більш виражені порушення мікрогемоциркуляції порівняно з попереднім часовим інтервалом.

Площа стромального набряку у цей момент

складала $15,98 \pm 0,59$ %, що відповідає помірній судинній реакції з підвищенням проникності судинних стінок.

Через 90 хвилин площа мікросудин досягала $10,12 \pm 0,31$ %, а їх середній діаметр — $16,12 \pm 0,41$ мкм. У дермі з'являлися ділянки коагуляції колагенових волокон та значно більша кількість запальних клітин: 17 лейкоцитів, 14 плазматичних клітин, 18 моноцитів та 9 макрофагів на 1 мм^2 . Щільність інфільтрату досягла 58 клітин/ мм^2 .

Судини мікроциркуляторного русла були чітко дилатовані, з вираженим повнокрів'ям і набряком ендотелію. Фіксувався значний набряк дерми. У низці судин виявлявся сладж-феномен еритроцитів та ознаки тромбозу, відзначалися периваскулярні локальні крововиливи. Діаметр артеріол і венул становив $23,45 \pm 0,54$ мкм, середня кількість — $20,78 \pm 0,37$. Це підтверджувало формування тяжких порушень мікроциркуляції в зоні опромінення.

Відносна площа стромального набряку сягнула $16,87 \pm 0,55$ %, що є свідченням інтенсивної судинної відповіді й високої проникності стінок уражених дермальних шарів.

Отримані в експерименті морфометричні показники узагальнено в зведеній таблиці (табл. 2), що дозволило провести подальший порівняльний аналіз динаміки їх змін.

Таблиця 2
Динаміка змін морфометричних показників дослідження у експериментальних тварин

Морфометричні показники	Час визначення морфометричних показників				
	Через 30 хвилин	Через 60 хвилин	p*	Через 90 хвилин	p*
Відносна площа стромального набряку, (%)	$14,03 \pm 0,52$	$15,98 \pm 0,59$	<0.05	$16,87 \pm 0,55$	<0.05
Відносна площа судин мікроциркуляторного русла, (%)	$8,14 \pm 0,12$	$9,15 \pm 0,16$	<0.05	$10,12 \pm 0,31$	<0.05
Середня кількість судин дерми, (шт.)	$17,2 \pm 0,27$	$18,9 \pm 0,31$	<0.05	$20,78 \pm 0,37$	<0.05
Середній діаметр судин мікроциркуляторного русла, (мкм)	$13,24 \pm 0,35$	$15,45 \pm 0,46$	<0.05	$16,12 \pm 0,41$	<0.05
Середній діаметр артеріол та венул дерми, (мкм)	$20,18 \pm 0,61$	$22,86 \pm 0,64$	<0.05	$23,45 \pm 0,54$	<0.05
Кількість запальних клітинних елементів дерми в 1 мм^2 : сегментоядерні лейкоцити	9	13		17	
плазматичні клітини	5	9		14	
моноцити крові	8	15		18	
Макрофаги	3	6		9	
Щільність запальноклітинного інфільтрату, (мм^2)	25	43		58	

*— достовірність відмінності відносно показників 30 хвилин після опромінення шкіри.

Аналіз показника величини відносної площі судин мікроциркуляторного русла та середньої кількості судин дерми виявив їх практично подібну прямо пропорційну тенденцію до збільшення у залежності від часу. Крім цього дослідження динаміки змін відносної площі стромального набряку, показало, що вона в більшій ступені корелювала

із відповідними величинами відносної площі судин дерми (рис. 1).

Порівнюючи величини показників середнього діаметру судин мікроциркуляторного русла та середній діаметр артеріол і вену дерми з'ясовано наявність, в залежності від термінів експерименту, практично прямо пропорційної тенденції до їх одночасного зростання. При цьому, реперні

часові показники відносної площі стромального набряку також володіли позитивною тенденцією до свого збільшення (рис. 2).

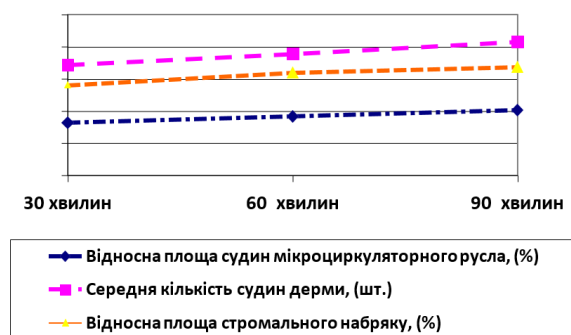


Рис. 1. Лінійні графіки залежності значень відносної площі судин мікроциркуляторного русла та середньої кількості судин дерми із показником відносної площі стромального набряку.

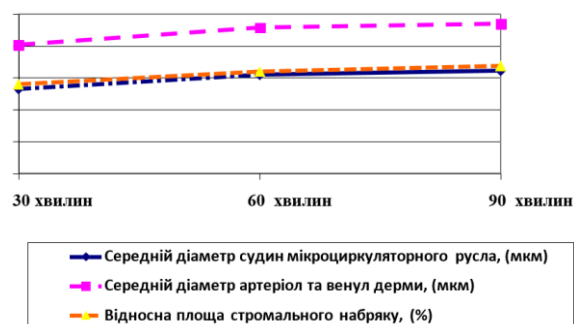


Рис. 2. Лінійні графіки залежності середнього діаметру судин мікроциркуляторного русла та середнього діаметру артеріол і венул із показником відносної площі стромального набряку.

Таким чином, збільшення середнього діаметра судин мікроциркуляторного русла, а також артеріол і венул дерми, супроводжувалося поступовим зростанням відносної площі стромального набряку впродовж експерименту. При цьому виявлено, що ступінь набряку значною мірою корелював саме з показниками діаметра мікросудин, що свідчить про більш виражений вплив лазерного випромінювання на периферичну частину судинного русла шкіри. Саме ця ділянка зазнавала незворотних морфологічних змін, зокрема утворення мікротромбів і облітерації просвіту, що посилювалося дією зовнішнього тиску внаслідок інтерстиціального набряку.

Дослідження динаміки відносної площі судин мікроциркуляторного русла та середнього діаметра його елементів показало майже лінійну тенденцію до їх зростання залежно від часу експерименту. Водночас, у всі проміжки спостереження величини стромального набряку більш тісно узгоджувалися саме з діаметром мікросудин, ніж з іншими морфометричними характеристиками (рис. 3).

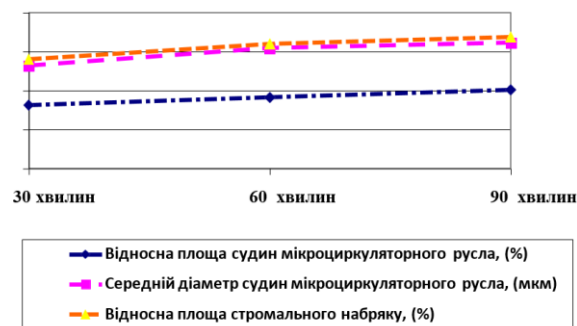


Рис. 3. Лінійні графіки залежності відносної площі судин мікроциркуляторного русла та середнього діаметру судин мікроциркуляторного русла із показником відносної площі стромального набряку.

Порівняння значень взаємного зростання показників середнього діаметру артеріол та венул дерми і середньої кількості судин дерми показало існування майже прямо пропорційної їх динаміки відповідно до термінів експерименту. Однак, важливим на наш погляд є факт відсутності близького співвідношення із показниками які досліджувались, величин відносної площі стромального набряку, хоча остання і мала більш наближений зв'язок, за своїми значеннями, із середньою кількістю судин дерми (рис. 4).

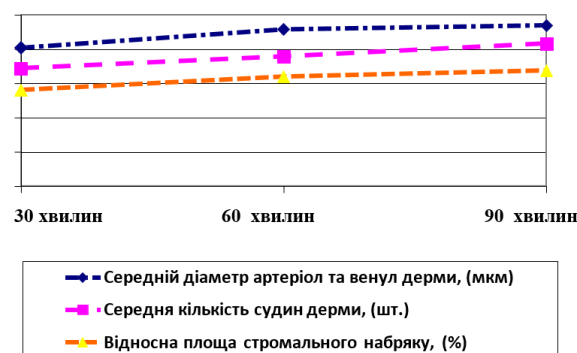


Рис. 4. Лінійні графіки залежності середнього діаметру артеріол та венул дерми і середньої кількості судин дерми із показником відносної площі стромального набряку.

Таким чином, аналіз динаміки морфометричних показників мікроциркуляторної ланки дерми дозволив встановити чітку лінійну залежність цих параметрів від величини відносної площі стромального набряку, яка є одним із ключових морфологічних маркерів пурпури шкіри у всі часові проміжки експерименту. При цьому площа набряку мала виражену тенденцію до зростання, навіть на тлі поступового зменшення видимих клінічних проявів пурпури під час спостереження.

Подібна розбіжність між зовнішніми симптомами та глибинними структурними змінами свідчить про зворотний характер взаємозв'язку між поверхневими ознаками пурпури та інтенсивністю морфологічних порушень у дермі. Уже через

60 хв після впливу лазера відзначалися більш виражене повнокрів'я та периваскулярний набряк, стаз еритроцитів у мікросудинах, дрібні пердіapedні крововиливи та осередки реактивної запальної інфільтрації зі структурними пошкодженнями сполучної тканини, у порівнянні з результатами 30-хвилинного інтервалу.

Ще глибші зміни відмічалися через 90 хв: з'являлися ділянки коагуляції в сполучнотканинних структурах, масивна інфільтрація сегментарних дермис нейтрофілами, виражений набряк дерми з нерівномірним повнокрів'ям мікросудин, явищами лейкопедезу та порушеннями мікроциркуляції. Епідермальний шар у цей період характеризувався ділянками локальної гіперкератозної ущільненості, витончення та вогнищевої десквамації. Судинна реакція шкіри проявлялася паралітичною дилатацією, застійним повнокрів'ям і навіть формуванням тромбів у судинах середнього та великого калібру, що зумовлювало прогресуюче збільшення площі стромального набряку в цілому.

Висновки

1. Феномен пурпури після одноразового лазерного опромінення слід розглядати як клінічно значущий маркер адекватності вибраних енергетичних параметрів впливу.

2. Співставлення інволютивних змін пурпури з морфологічними та морфометричними характе-

ристиками дерми свідчить про швидке поширення патологічних змін у її глибоких шарах уже на ранніх етапах після лазеротерапії.

3. Отримані результати підтверджують імовірність розвитку циклічних патологічних процесів у структурних компонентах дерми, зокрема у мікроциркуляторному та судинному руслі, при проведенні повторних сеансів лазерного лікування за індивідуальними терапевтичними схемами.

Перспективи подальших досліджень

У майбутньому доцільним є розширення експериментальної бази для визначення відмінностей морфологічних реакцій у дермі залежно від типу та параметрів лазерного опромінення. Подальші дослідження можуть бути спрямовані на розробку оптимальних протоколів лазеротерапії з урахуванням безпечності для глибших структур шкіри.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної теми «Розробка сучасних та вдосконалення існуючих методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації хірургічної патології у дітей» (номер державної реєстрації 0123U102436).

Літературні джерела References

1. Khamaysi Z, Jiryis B, Zoabi R, Avitan-Hersh E. Laser treatment of infantile hemangioma. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(2):1–7. doi: 10.1111/jocd.15671.

2. Nie J, Dong X, Tasimetri D, Zhu Y. Research trends and hotspots of laser therapy in hemangioma: a bibliometric and visualization analysis. *Lasers Med Sci.* 2025;40(1):107. doi: 10.1007/s10103-025-04312-2.

3. Chelleri C, Monzani NA, Gelmetti C, Milani GP, Fossali EF, Galeone C, et al. Residual lesions after pharmacological and dye-laser treatment of infantile hemangiomas: critical review of 432 cases. *Lasers Surg Med.* 2020;52(7):597–603. doi: 10.1002/lsm.23205.

4. DeHart AN, Richter GT. Laser treatment of vascular anomalies. *Dermatol Clin.* 2022;40(4):481–7. doi: 10.1016/j.det.2022.06.002.

5. Mesolella M, Allosso S, Mansueto G, Fuggi M, Motta G. Strategies and controversies in the treatment with carbon dioxide laser of laryngeal hemangioma: a case series and review of the literature. *Ear Nose Throat J.* 2022;101(5):326–31. doi: 10.1177/0145561320952191.

6. Nie J, Dong X, Tasimetri D, Zhu Y. Research trends and hotspots of laser therapy in hemangioma:

a bibliometric and visualization analysis. *Lasers Med Sci.* 2025;40(1):107. doi: 10.1007/s10103-025-04312-2.

7. Sebaratnam DF, Wong LCF, Wargon O. Infantile hemangioma. Part 2: management. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(6):1395–404. doi: 10.1016/j.jaad.2021.08.020.

8. Halevy S, Lubart R, Reuveni H, Grossman N. 780 nm low-power laser therapy for wound healing in vivo and in vitro studies. *Laser Ther.* 1997;9(3):159–64. doi: 10.5978/islm.9.159.

9. Filaj V, Jorgaqi E, Byzhiti M. Our experience in the treatment of hemangioma with intense pulsed light laser: a 10-year study in Albania. *Dermatol Ther.* 2021;34(3):e14880.

10. Shah SD, Mathes EF, Baselga E, Frieden IJ, Powell J, Garzon MC, et al. Multicenter retrospective review of pulsed dye laser in nonulcerated infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol.* 2023;40(1):28–34.

11. Bossini PS, Fangel R, Habenschus RM, et al. Low-level laser therapy (670 nm) on viability of random skin flap in rats. *Lasers Med Sci.* 2008;24(2):209–13. doi: 10.1007/s10103-008-0551-5.

12. Jia H, Chen B, Li D, Zhang Y. Boundary discretization in the numerical simulation of light propagation in skin tissue: Problem and strategy. *J Biomed*

Opt. 2015;20(2):025007.

13. Biletsky EV, Petrenko EV, Semeniuk DP. Method for calculating the dissipation energy during the flow of generalized-displaced fluid in the channels of technological equipment. *J Chem Technol.* 2023;31(2):376–84. doi: 10.18372/2411-2201.31.37684.

14. Passeron T, Maza A, Fontas E, et al. Treatment of port wine stains with pulsed dye laser and topical timolol: A multicenter randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1350–3. doi: 10.1111/bjd.12772.

15. Li D, Chen B, Wu WJ, Wang GX, He YL, Ying ZX. Experimental study on the vascular thermal response to visible laser pulses. *Lasers Med Sci.* 2015;30(1):135–45. doi: 10.1007/s10103-014-1631-3.

16. Schindl A, Heinze G, Schindl M, Pernstorfer-Schön H, Schindl L. Systemic effects of low-intensity laser irradiation on skin microcirculation in patients with diabetic microangiopathy. *Microvasc Res.* 2002;64(2):240–6. doi: 10.1006/mvre.2002.2429.

17. Schindl A, Schindl M, Schön H, et al. Low-intensity laser irradiation improves skin circulation in

patients with diabetic microangiopathy. *Diabetes Care.* 1998;21(4):580–4. doi: 10.2337/diacare.21.4.580.

18. Kanal J, Núñez M, et al. Effects of He-Ne laser on blood microcirculation during wound healing process. *Lasers Surg Med.* 2000;27(3):249–54. doi: 10.1002/lsm.1101.

19. Bixler JN, Hokr BH, Oian CA, et al. Assessment of tissue heating under tunable laser radiation from 1100 nm to 1550 nm. *arXiv.* 2015. doi: 10.48550/arXiv.1509.08022.

20. Lubashevsky IA, Gafiychuk VV, Priezzhev AV. Laser induced heat diffusion limited tissue coagulation: problem and general properties. *arXiv.* 2000. doi: 10.48550/arXiv.physics/0101002.

21. 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>.

22. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union.* 2010;53(L276):33-79.

Полковнікова К.В., Коноплицький В.С., Фоміна Л.В., Коробко Ю.Є. Порівняльний аналіз морфометричних характеристик дерми під впливом лазерного опромінення.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Високі показники ефективності та безпечності лазерної терапії дають можливість розпочинати лікування вже на ранніх етапах патологічного процесу в пацієнтів будь-якого віку, включно з дитячою практикою. **Мета.** Дослідити морфологічні зміни у судинах мікроциркуляторного русла дерми після впливу лазера зі стандартними параметрами потужності та експозиції й співвіднести їх із динамікою інволюції гіперемії. Об'єкт дослідження – морфометричні зміни мікроциркуляторного русла дерми морських свинок та їх зміни під впливом лазерного опромінення. **Методи.** Оцінювали гістологічні зміни та тканинні реакції шкіри після опромінення через 30 хв, 60 хв та 90 хв. Експерименти виконували на морських свинках, оскільки морфологічна структура їхньої шкіри близька до людської. **Результати.** Аналіз морфометричних показників мікроциркуляторного компоненту дерми продемонстрував прямолінійну залежність між ними та відносною площею стромального набряку — ключового морфологічного прояву пурпури. Встановлено, що площа набряку збільшувалася, незважаючи на поступове зменшення видимих проявів пурпури. Це свідчить про наявність оберненого зв'язку між зовнішніми клінічними ознаками та глибинними структурними порушеннями. Через 60 хв після опромінення спостерігалися більш виражене повнокрів'я та периваскулярний набряк із стазом еритроцитів, дрібні пердіapedезні крововиливи та осередки реактивної запальної інфільтрації, що супроводжувалося пошкодженням елементів сполучної тканини. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. **Підсумок.** Співставлення динаміки регресу пурпури з морфологічними та морфометричними характеристиками судинної перебудови дерми свідчить про швидке прогресування патологічних змін у глибші шари шкіри вже на ранніх етапах після опромінення. Отримані результати підтверджують можливість розвитку циклічних патологічних змін у структурних елементах дерми, зокрема в її мікроциркуляторному руслі, під час проведення сеансів лазерної терапії.

Ключові слова: дерма, судинні утворення, лазеротерапія, лікування, експеримент, морфологія шкіри, патологічні зміни, мікроциркуляторне русло.

Н.М. Ризюк
М.Д. Ризюк

Івано-Франківський національний
медичний університет,
Івано-Франківськ, Україна

Надійшла: 08.09.2025

Прийнята: 16.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.129-136>

УДК: 616.5-002-085.37:546.26

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ОКСИДУ ГРАФЕНУ У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ РАН (експериментальне дослідження)

Ryziuk N.M.  , Ryziuk M.D.   The potential of graphene oxide in the treatment of experimental chronic wounds.

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

ABSTRACT. Despite numerous studies, the issue of wound healing remains highly relevant in global medical practice due to the need for accessible and effective agents that accelerate this process. Therefore, the **aim** of our study was to evaluate the effectiveness of using graphene oxide in the treatment of experimental chronic wounds in rats compared to traditional methods. **Methods.** The study was conducted on 60 Wistar rats weighing 150–200 g, which were equally divided into six groups: in group 1, a paraffin mesh dressing was applied to the wound defect; in group 2, a polyurethane sponge; in group 3, a hydrogel dressing; in group 4, graphene oxide combined with a paraffin mesh dressing; in group 5, graphene oxide + polyurethane sponge; in group 6, graphene oxide + hydrogel dressing. Tissue samples were collected on days 3, 6 and 9. **Results.** Planimetric assessment on day 3 of wound healing demonstrated the smallest wound defect area was in group 4. In all groups, absence of epidermis and scab formation in the defect zone were noted. With traditional treatment methods, skin layers were not differentiated, and necrotic tissue infiltrated with segmented neutrophils was present beneath the scab. In contrast, the use of graphene oxide accelerated wound closure and improved the histological pattern at the defect site. The relative stromal edema area in groups 4–6 decreased by 10–15.6% compared to groups 1–3, accompanied by an increase in the relative granulation tissue area by 6–12 % and the relative dermal vascular area by 6–8.6%. By day 9, epithelialization predominated in all groups. In group 4, the wound defect area was the smallest among all treatment groups and twice as small as in group 1. Notably, the relative stromal edema area markedly decreased. **Conclusions.** Already by day 3, graphene oxide demonstrated a positive effect in groups 4–6 compared with traditional treatments. This trend intensified by day 9, with the most favorable outcomes observed following the combined application of paraffin mesh dressing and graphene oxide. This combination significantly accelerated wound epithelialization, normalized cutaneous microcirculation, and enhanced reparative processes, as evidenced by the smallest wound defect area among all treatment groups and the greatest reduction in the relative stromal edema area, accompanied by increases in the relative granulation tissue area and the relative dermal vascular area.

Key words: graphene oxide, skin, chronic wounds, histology.

Ryziuk NM, Ryziuk MD. [The potential of graphene oxide in the treatment of experimental chronic wounds]. *Morphologia*. 2025;19(3):129-36. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.129-136>

 Ryziuk N.M. 0000-0003-0364-666X;  Ryziuk M.D. 0000-0002-4235-9834

 nryziuk@ifnmu.edu.ua; mrezuk@ifnmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Незважаючи на значну кількість досліджень, проблема загоєння ран і надалі залишається актуальною у світовій медичній практиці. За сучасними даними ВООЗ, у 11 % пацієнтів після оперативних втручань на ранових поверхнях розвиваються інфекційні ускладнення [1]. Згідно з прогнозами Центру з контролю та профілактики захворювань США, до 2050 року смертність від інфекційних агентів перевищить показники онкологічної патології та може становити понад 10 мільйонів випадків на рік [2].

У зв'язку з цим ведеться пошук економічно доступних засобів, здатних ефективно впливати на процеси загоєння ран. Особливу увагу приділяють наноматеріалам на основі полімерів, ліпідів, целюлози, діоксиду кремнію тощо [3]. Водночас важливою групою перспективних засобів є наночастинки металів, які сприяють репаративним процесам та проявляють активність проти антибіотикорезистентних штамів бактерій [4].

Відповідно до сучасних вимог і патогенетичних стадій розвитку раневого процесу для його лікування використовують комплексний підхід.

Тому **метою** нашого дослідження було оцінити ефективність використання оксиду графену при лікуванні експериментальних хронічних ран у щурів порівняно з традиційними методами.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на 60 лабораторних білих щурах лінії Wistar з масою 150 - 200 г, які перебували в умовах віварію, зі сталими показниками температури, вологості повітря та освітлення. Робота виконана згідно положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей», «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I Національним конгресом з біоетики (2001), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» згідно з директивою Ради ЄС 2010/63/EU з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [5, 6].

Для створення експериментальної моделі хронічної рани, в усіх піддослідних тварин використана методика шинкування країв рани за допомогою адгезивних силіконових шин. [7].

Тварин порівну поділили на 6 груп: у 1-й групі на раневий дефект накладали парафінову сітку; у 2-й – поліуретанову губку; у 3-й – гідрогелеву пов'язку; у 4-й – наносили 2 мг суспензії графену оксиду і накладали парафінову сітку; у 5-й – наносили 2 мг суспензії графену оксиду і накладали поліуретанову губку; у 6-й – наносили 2 мг суспензії графену оксиду і накладали гідрогелеву пов'язку. Перев'язки проводили на 3-тю, 6-ту та 9-ту добу експерименту.

Планіметричне дослідження ран виконували шляхом фотографування ушкоджених ділянок шкіри з мікролінійкою відразу після нанесення

рани, а також на 3-тю, 6-ту та 9-ту добу. Обчислення площі ранового дефекту (мм²) та площі некротичних мас (%) проводили з використанням універсальної програми ImageJ software [8].

Виведення тварин з експерименту здійснювали шляхом передозування наркозу. Забір матеріалу проводили висікаючи шкірні рани, які фіксували в 10%-му нейтральному формаліні і заливали в парафінові блоки за стандартною методикою. Використовували гістологічний метод (забарвлення гематоксиліном та еозином) [9].

Для морфометричних досліджень використовували фотографії гістологічних зрізів (поле зору світлового мікроскопа Leica DM 750 фотографували за допомогою цифрової CCD – камери із розширенням 1200x1600 і зберігали у форматі tif). Морфометрію здійснювали за допомогою програми ImageJ версії 1.47t. Морфометрично досліджували відносну площу стромального набряку (ВПСН), відносну площу судин дерми (ВПСД) та відносну площу грануляційної тканини (ВПГТ) [10].

Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакета StatSoft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 12. Вибіркові параметри, наведені далі в таблицях і тексті, мають такі позначення: М – вибіркова середня, SD – стандартне відхилення, n – об'єм вибірки (чисельність групи, яка аналізується), p – досягнутий рівень статистичної значущості.

Результати та їх обговорення

На 3-тю добу при дослідженні планіметричних показників загоєння ран із застосуванням парафінової сітки без суспензії графену оксиду, площа ранового дефекту становила (17,3±1,2) мм², тоді як площа некротичних мас займала (21,47±1,18)% (табл. 1).

Таблиця 1
Планіметричні показники площі ранового дефекту (мм²) та некротичних мас (%) у різні терміни по групах експерименту

Терміни експерименту (доба)	Групи дослідження	Площа ранового дефекту (мм ²)	Площа некротичних мас (%)
3 доба	1	17,3±1,2	21,47±1,18
	2	21,1±1,8	22,78±1,21
	3	24,3±1,7	21,84±1,34
	4	14,8±0,8*	20,03±1,76*
	5	20,7±1,7*	19,49±1,34*
	6	20,0±1,5*	19,87±1,98*
9 доба	1	11,8±1,3 [#]	18,57±1,46 [#]
	2	19,0±1,8 [#]	19,43±1,43 [#]
	3	16,7±1,5 [#]	17,21±1,64 [#]
	4	6,9±0,7* [#]	18,15±1,23* [#]
	5	14,0±1,4* [#]	18,21±1,33* [#]
	6	12,3±1,2* [#]	17,01±1,67 [#]

Примітки: *p<0,05 – статистично вірогідна різниця між групами з комплексним лікуванням і традиційним в межах одного терміну спостереження; [#] p<0,05 – статистично вірогідна різниця між однаковими групами у різні терміни спостереження.

При гістологічному дослідженні у дефекті відмічається відсутність епідермісу, формування струпа. Шари шкіри в цій ділянці не диференціюються. Під струпом ще спостерігаються ознаки запалення, некротичні маси інфільтровані сегментоядерними лейкоцитами з утворенням лейкоцитарно-некротичного шару. Крім того, лейкоцити скопичувалися у вигляді «валу», відмежовуючи некротичні тканини від здорових. У дермі можна зустріти набрякові зміни у волокнах, із значним периваскулярним набряком. набряк спостерігався навколо волосяних фолікулів (рис. 1).

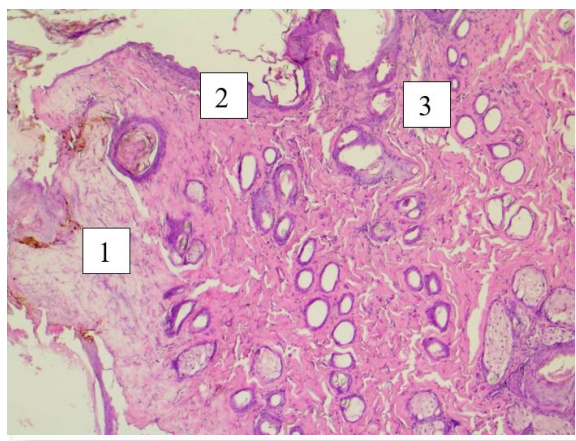


Рис. 1. Гістологічна будова ділянки рани при використанні пов'язки з парафіновою сіткою на 3 добу експерименту. Забарвлення гематоксилін і еозин. $\times 200$. Позначення: 1 – запальна інфільтрація; 2 – злущення епітелію; 3 – набряк дерми.

Зберігалися дрібні крововиливи навколо волосяних фолікулів. ВПСН становила $(23,78 \pm 5,45)\%$, ВПГТ – $(2,72 \pm 0,47)\%$. В кровоносних судинах відмічається набряклість стінки зі

значним звуженням просвіту. Однак в деяких ділянках видно повнокровні судини різного діаметру, оточених молодими колагеновими волокнами. ВПСД становив $(7,89 \pm 0,32)\%$. У глибоких шарах відмічались набрякові зміни з вогнищевими крововиливами. Також були помітно змінені м'язові волокна з явищами лізису ядер. Сполучна тканина з ознаками набряку. На дні рани та по краях можна зауважити інфільтрацію клітинами макрофагально-фагоцитарного ряду, тобто з'являються ознаки переходу до фази проліферації. При цитологічному дослідженні серед клітин нами виявлено значну кількість нейтрофільних лейкоцитів $(93,67 \pm 2,48)\%$. Також в цей термін дослідження нараховується $(3,56 \pm 0,13)\%$ лімфоцитів. З'являються поодинокі макрофаги $(2,47 \pm 0,18)\%$. Про початок формування грануляційної тканини свідчить наявність в рані поодиноких ендотеліоцитів $(0,49 \pm 0,55)\%$ (рис. 2). По краях рани відмічається помірне зростання активності ядер епітеліальних клітин в базальному шарі та їх початкова міграція до центру рани.

При дослідженні раневого процесу під час накладання поліуретанової губки без використання суспензії графену оксиду картина майже ідентична з попередньою групою дослідження. Площа дефекту становила $(21,1 \pm 0,18)$ мм², площа некротичних мас займала $(22,78 \pm 1,21)\%$.

Гістологічно в дефекті також відмічається формування струпа. Під струпом ще спостерігаються ознаки запалення з інфільтрацією лейкоцитами. Кількість нейтрофільних лейкоцитів становить $(94,89 \pm 2,56)\%$, кількість лімфоцитів – $(3,84 \pm 0,35)\%$. В ділянці рани та маргінально також видно макрофаги. Їх кількість – $(1,97 \pm 0,23)\%$. З'являються поодинокі ендотеліоцити $(0,34 \pm 0,67)\%$ (див. рис. 2).

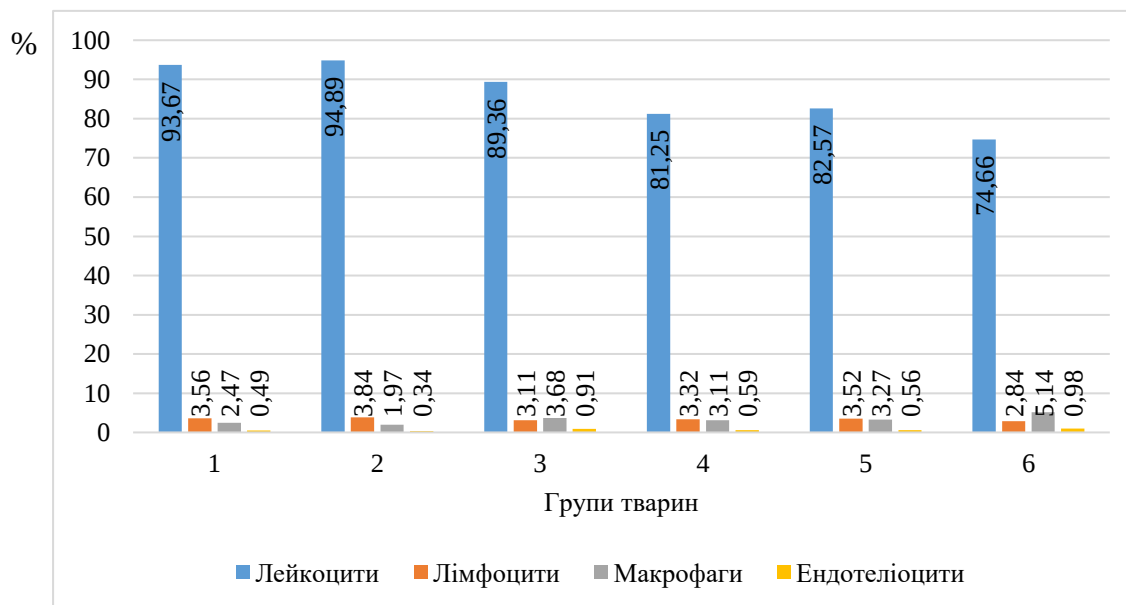


Рис. 2. Зміна кількості лейкоцитів, лімфоцитів, макрофагів, ендотеліоцитів у клітинному пулі раневої поверхні щура в різних групах дослідження на 3 добу експерименту.

По краях рани відмічається значна активність ядер епітеліальних клітин в базальному шарі та їх міграція до центру рани. В дермі ще відмічається набряклість сполучної тканини та периваскулярний набряк з дрібними вогнищами крововиливів (рис. 3). Однак вже можна бачити повнокрівні судини, що свідчить про початок регенеративних процесів. ВПСН становила $(25,43 \pm 4,43)\%$, ВПГТ – $(2,76 \pm 0,67)\%$, ВПСД – $(7,13 \pm 0,74)\%$ (табл. 2).

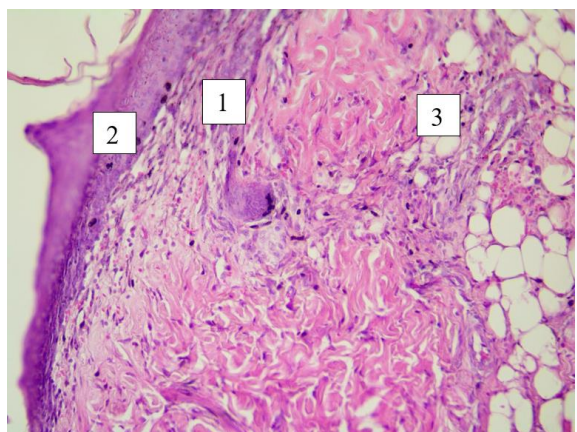


Рис. 3. Гістологічна будова раневого дефекту на 3 добу експерименту при використанні поліуретанової губки. $\times 200$. Позначення: 1 – лейкоцитарна інфільтрація; 2 – епітелій; 3 – набряк дерми.

При наступній фазі дослідження з використанням гідрогелевої пов'язки, як основного фактору для заживлення ран, не застосовуючи графен,

ми відмітили дещо іншу візуальну і гістологічну картину. Площа раневого дефекту була дещо більшою, порівнюючи з попередніми групами і становила $(24,3 \pm 1,7)$ мм² (див. табл. 1), тоді як площа некротичних мас статистично вірогідно не відрізнялась від 1-ї групи ф становила $(21,84 \pm 1,34)\%$.

Гістологічно в зоні раневого дефекту зберігався гнійно-некротичний вміст, з інфільтрацією лейкоцитарно-лімфоцитарним пулом та набряклими навколишніми тканинами, що різко виступали по краях рани та над струпом (рис. 4). На поверхні рани відмічалася ще значна кількість лейкоцитів, (див. рис.2). Також мікроскопічно дещо знизилось число лімфоцитів. Під некротичними масами з'явилася певна кількість макрофагально-гістоцитарних елементів. Кількість макрофагів зростала до $(3,68 \pm 0,87)\%$, ендотеліоцитів – до $(0,91 \pm 0,45)\%$. ВПСН дещо знижувалася, порівняно з попередніми групами і становила $(23,14 \pm 3,25)\%$, а значення показників ВПГТ і ВПСД навпаки зросли до $(3,06 \pm 0,98)\%$, $(7,98 \pm 0,32)\%$ відповідно (див. табл. 2).

При проведенні етапу експерименту по заживленню ран із використанням парафінової сітки з додаванням суспензії графену оксиду, ми могли спостерігати дещо іншу картину з вираженим зменшенням площі раненого дефекту до $(14,8 \pm 0,8)$ мм² та площі некротичних мас до $(20,03 \pm 1,76)\%$, що на 14,4 % і 6 % є нижчою від відповідних показників попередньої групи експерименту з застосуванням парафінової сітки (див. табл. 1). При цьому площа раневого дефекту була найменшою серед всіх досліджуваних груп.

Таблиця 2
Показники відносної площі стромального набряку (ВПСН), відносної площі судин дерми (ВПСД), відносної площі грануляційної тканини (ВПГТ) у різні терміни по групах експерименту

Терміни експерименту (доба)	Групи дослідження	ВПСН (%)	ВПГТ (%)	ВПСД (%)
3 доба	1	$23,78 \pm 5,45$	$2,72 \pm 0,47$	$7,89 \pm 0,32$
	2	$25,43 \pm 4,43$	$2,76 \pm 0,67$	$7,13 \pm 0,74$
	3	$23,14 \pm 2,25$	$3,06 \pm 0,98$	$7,98 \pm 0,32$
	4	$20,06 \pm 5,45^*$	$3,50 \pm 0,76$	$8,37 \pm 0,51^*$
	5	$22,85 \pm 5,83^*$	$2,99 \pm 0,34$	$7,64 \pm 0,76^*$
	6	$20,28 \pm 4,76^*$	$3,24 \pm 0,98^*$	$8,57 \pm 0,34^*$
9 доба	1	$18,78 \pm 4,74^{\#}$	$3,20 \pm 0,38^{\#}$	$9,82 \pm 0,32$
	2	$20,81 \pm 5,15^{\#}$	$3,15 \pm 0,34$	$9,92 \pm 0,38$
	3	$18,73 \pm 5,65^{\#}$	$3,29 \pm 0,64$	$10,54 \pm 0,75^{\#}$
	4	$14,15 \pm 5,34^{* \#}$	$6,04 \pm 0,37^{* \#}$	$11,61 \pm 0,62^{\#}$
	5	$15,01 \pm 5,15^{* \#}$	$5,04 \pm 0,34^{* \#}$	$11,32 \pm 0,38^{* \#}$
	6	$14,23 \pm 4,45^{* \#}$	$6,35 \pm 0,67^{* \#}$	$11,57 \pm 0,81^{\#}$

Примітки: * $p < 0,05$ – статистично вірогідна різниця між групами з комплексним лікуванням і традиційним в межах одного терміну спостереження; # $p < 0,05$ – статистично вірогідна різниця між однаковими групами у різні терміни спостереження.

При використанні поліуретанової губки з одночасним нанесенням суспензії оксиду графену, вищеописані показники також зменшувалися на

8,67% і 7,32% порівняно з попередньою групою дослідження з використанням губки.

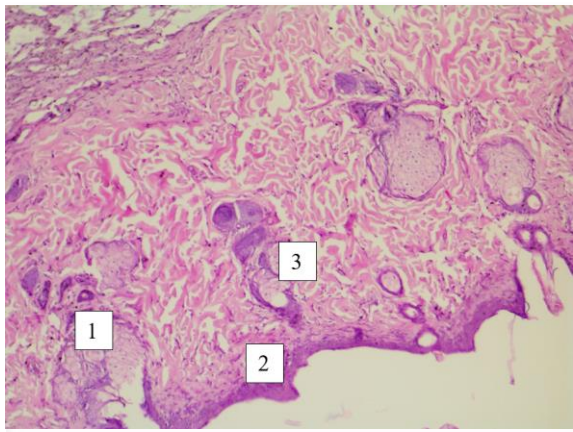


Рис. 4. Гістологічна будова раневого дефекту на 3 добу експерименту при використанні гідрогелевої пов'язки. $\times 200$. Позначення: 1 – запальна інфільтрація; 2 – скупчення базаліоцитів; 3 – набряк дерми.

При проведенні експериментального нанесення гідрогелевої пов'язки з одночасним застосуванням суспензії графену оксиду площа раневого дефекту зменшувалася до $(20,0 \pm 1,5) \text{ мм}^2$, що є на 17,7% меншою від попереднього показника з використанням тільки гідрогелю. Площа некротичних мас зменшується на 9,03%, порівняно з 3-ю групою.

Гістологічно у 4-6 групах все ще відмічається значна інфільтрація лімфоцитарно-нейтрофільним пулом в усіх групах дослідження. Кількість нейтрофільних лейкоцитів залишається великою, однак спостерігається тенденція до деякого спадіння (на 13,26% відповідно до першої групи дослідження, на 12,98% порівняно з другою групою та на 16,45% порівнюючи з третьою групою) (див. рис. 1). Також нараховується дещо менше лімфоцитів відповідно на 6,73%, 8,12%, 8,78%. Залишається вираженим нейтрофільно-лімфоцитарний вал, який відмежовує здорову тканину. Порівняно з попередніми групами дослідження активність ядер епітеліальних та базальних клітин є досить високою (рис. 5). Зростає кількість макрофагів до $(3,11 \pm 0,57)\%$ в першій експериментальній групі, $(3,27 \pm 0,17)\%$ – в другій групі та $(5,14 \pm 0,31)\%$ – у третій. Кількість ендотеліоцитів навпаки зростає до $(0,56 \pm 0,28)\%$, $(0,56 \pm 0,57)\%$ і $(0,987 \pm 0,34)\%$ відповідно до попередніх дослідних груп. В дермі відмічається ще значні набрякові зміни колагенових волокон з вогнищевими крововиливами та периваскулярним набряком. Показники ВПСН у 4-6 групах знижувалася на 15,6 %, 10,1%, 12,3%, порівняно з попередніми групами з одночасним зростанням показників ВПГТ на 12%, 8,4%, 6,1% і ВПСД на 6,1%, 7,1% та 8,6% (див. табл. 2), що свідчить про початкові регенераторні процеси в ранах.

На 9 добу в усіх групах експерименту переважають епітелізуючі процеси. Особливо хороша регенерація відмічається при поєднаному викори-

станні наночастинок графену з парафіновою сіткою. У даній групі дослідження площа раневого дефекту скорочується на 41,5% порівняно з 1-ю групою і є найменшою серед всіх досліджуваних груп (див. табл. 1). Одночасно з даним показником найбільше зменшується площа некротизованої тканини, проте статистично значуще не відрізняється від 6-ї групи (див. табл.1).

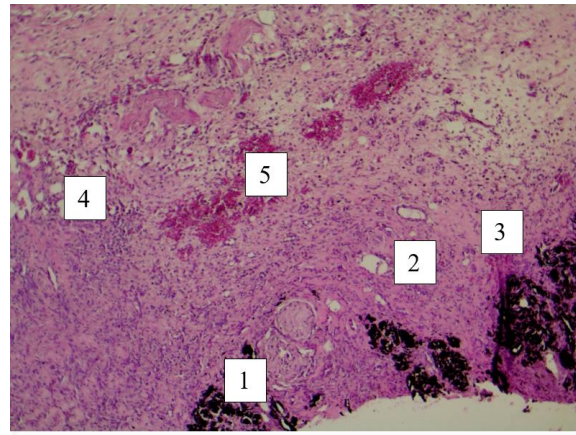


Рис. 5. Гістологічна будова раневого дефекту на 3 добу експерименту при використанні гідрогелевої пов'язки в комплексі з суспензією графену оксиду. $\times 200$. Позначення: 1 – включення наночастинок графену; 2 – запальна інфільтрація; 3 – скупчення активних базаліоцитів; 4 – набряк дерми; 5 – вогнищеві крововиливи.

У поверхневих шарах шкіри значно знижуються набрякові процеси, що свідчить про поступове відновлення гемодинаміки. Особливо знижується показник ВПСН при застосуванні гідрогелевої пов'язки і оксиду графену та парафінової сітки і оксиду графену (див. табл. 2). Про посилення репаративних процесів свідчить зменшення некрозу тканин та розвиток значної кількості грануляційної тканини. В даних групах дослідження ВПГТ зріс майже вдвічі (див.табл. 2) порівняно як з попередніми термінами, так і з вищеописаними групами експерименту на 9 добу. Одночасно про позитивне заживлення ран свідчить майже відсутність нейтрофільно-лімфоцитарної реакції, з переважанням макрофаго-гістоцитарного пулу клітин (рис. 6). У грануляційній клітині можна побачити велику кількість фібробластів. З периферичної частини рани відбувається значна епітелізація, внаслідок чого над раною формується тонкий епітеліальний шар (рис. 7). В судинах шарів шкіри нормалізується кровообіг, внаслідок чого поновлюється судинний рисунок.

Результати нашого дослідження показали, що заживлення ран проходить відповідно до класичного варіанту, згідно з яким загоєння гострої рани являє собою складний динамічний процес, що складається з чотирьох основних послідовних регульованих декількома факторами етапів: гемостаз, запалення, проліферації та ремоделювання [11]. Однак перебіг цих фаз суттєво відрізняється

залежно від методу лікування. Так, за результатами нашого планіметричного аналізу, площа рани швидше зменшувалася у випадках, коли поряд із традиційними методами (парафінова сітка, поліуретанова губка, гідрогелева пов'язка) застосовувалася суспензія оксиду графену. Найбільш

виражений ефект спостерігався при комбінованому використанні парафінової сітки та наночастинок графену: у цієї групи відмічалася значне зменшення площі ранової поверхні.

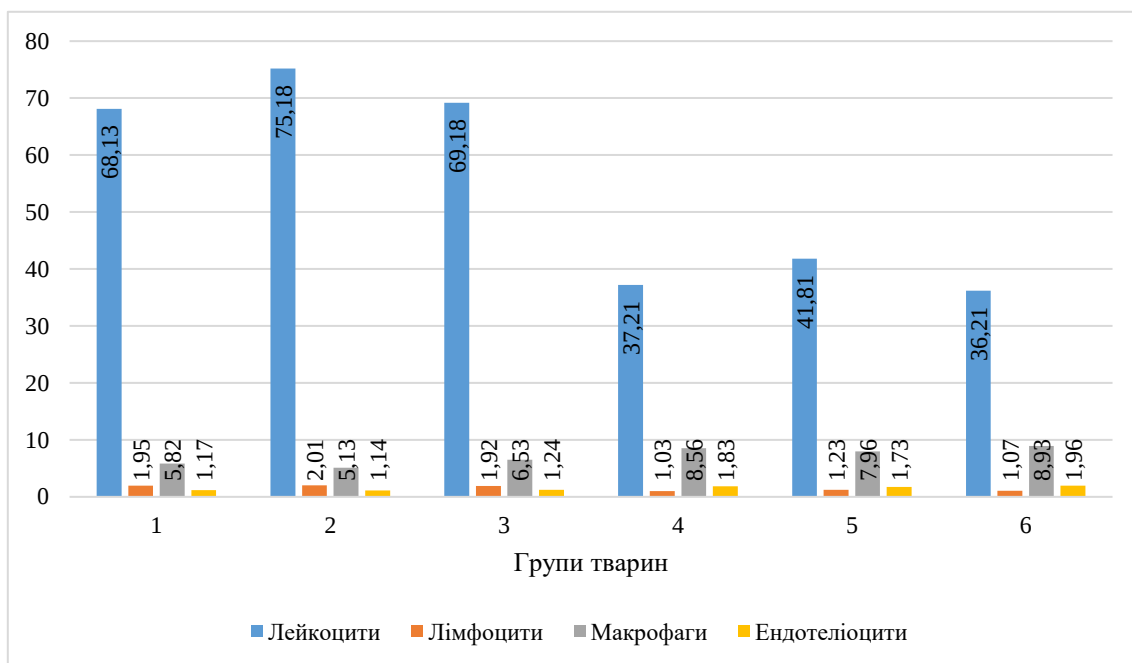


Рис. 6. Зміна кількості лейкоцитів, лімфоцитів, макрофагів, ендотеліоцитів в клітинному пулі ранової поверхні щура в різних групах дослідження 9 добу експерименту.

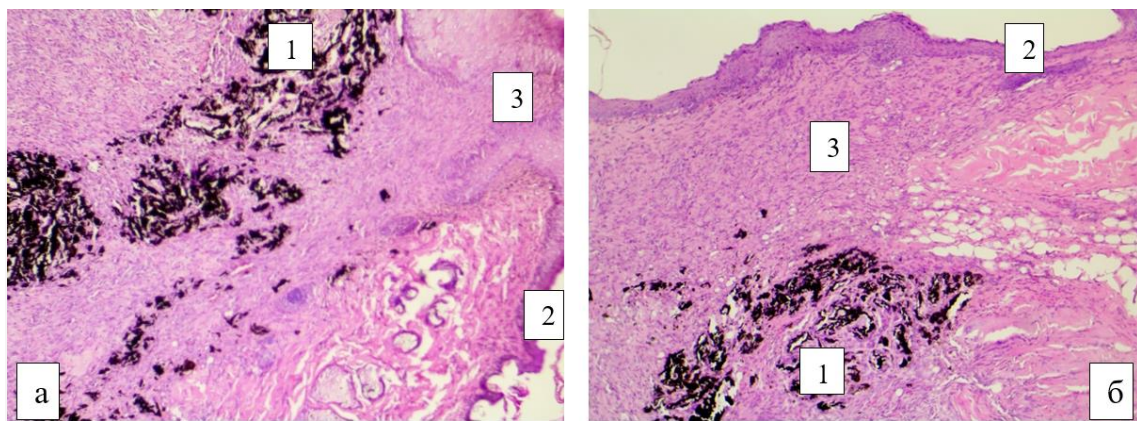


Рис. 7. Гістологічна будова ранового дефекту на 9 добу експерименту при поєднаному використанні суспензії оксиду графену та парафінової сітки (а), оксиду графену і гідрогелевої пов'язки (б). Зб.: а-б) $\times 200$. Позначення: 1 – включення наночастинок графену; 2 – епітеліальний шар; 3 – грануляційна тканина.

Гістологічно на ранніх етапах (3-тя доба) в ранах виявлялися сегментоядерні лейкоцити, які є основними клітинами запальної відповіді. Запалення розпочиналося з активації системи комплементу та класичного каскаду, що сприяло інфільтрації рани поліморфноядерними лейкоцитами. Вони мігрували в зону пошкодження протягом 24–48 годин після травми під дією кількох агентів

(C5a, тромбоцитарні фактори, форміл-метіонілпептиди бактерій, TGF- β) [12]. Завдяки діapedезу ці клітини проникали з кровоносного русла в навколишні тканини, де активно фагоцитували бактерії та продукти тканинного розпаду, руйнуючи їх лізосомними ферментами та активними формами кисню [13]. Нейтрофіли забезпечували первинне очищення рани, а за ними прибували моноцити, що диференціювалися у макрофаги. Останні не

лише фагоцитували сторонні частинки та некротизовані клітини, але й виділяли TGF- β та інші цитокіни, стимулюючи міграцію фібробластів і епітеліоцитів у зону ушкодження [14].

У пізні терміни (9-та доба) у всіх групах переважали процеси епітелізації, проте найкращі результати спостерігалися за комбінованого використання парафінової сітки та оксиду графену, гідрогелевої пов'язки і оксиду графену. Епітелізація включала відшарування, міграцію, проліферацію та диференціювання клітин епітелію. Медіаторами, що стимулювали ці процеси, виступали фактори росту EGF, KGF і TGF- α [15]. Проліферативну активність виявляли лише клітини базального шару, а міграція тривала доти, доки клітини не формували суцільний шар. Важливу роль у цьому процесі відігравали матриксні металопротеїнази: MMP-2 і MMP-9, що руйнували колаген IV та VII типів; MMP-1, який забезпечував рух клітин крізь мережу колагену I та III типів; стромелізини-1 і -2, які полегшували міграцію крізь фібронектин, ламініни й глікозаміноглікани [16-17]. Єдиним фактором росту, який прискорював дозрівання шарів епітелію, був TGF- β [18].

Підсумок

Уже 3-я доба демонструє позитивний ефект оксиду графену в 4-6 групах спостереження порівняно з традиційними методами лікування. Ця тенденція наростає до 9-ї доби спостереження,

проте найкращі результати спостерігалися за умови комбінованого використання парафінової сітки та оксиду графену. Таке поєднання значно пришвидшує епітелізацію рани, нормалізує кровообіг в шкірі та посилює репаративні процеси в ній, що підтверджується найменшою серед всіх досліджуваних груп площею дефекту ранової поверхні та найбільшим зниженням відносної площі стромального набряку та тлі зростання відносної площі грануляційної тканини і відносної площі судин дерми.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення особливостей молекулярних механізмів впливу оксиду графену на регенерацію шкіри за різних типів лікування дозволить глибше зрозуміти їхній лікувальний ефект та розробити критерії найбільш оптимального лікування хронічних ран з залежності від типу та величини раневого дефекту.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної теми «Комплексне лікування хірургічних захворювань із врахуванням індивідуалізованого підходу до пацієнта» (номер державної реєстрації 0121U111666).

Літературні джерела References

1. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277399>.
2. O'Neill J, Antimicrobial resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. In Wellcome Collection; UK Government: London, UK, 2014. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
3. Stoica AE, Chircov C, Grumezescu AM. Nanomaterials for Wound Dressings: An Up-to-Date Overview. *Molecules*. 2020;25(11):2699. doi: 10.3390/molecules25112699.
4. Wang W, Lu KJ, Yu CH, Huang QL, Du YZ. Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration. *J Nanobiotechnology*. 2019;17(1):82. doi: 10.1186/s12951-019-0514-y.
5. 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>
6. 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. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>.
7. Grada A, Mervis J, Falanga V. Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound Healing. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138:2095e2105. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.005.
8. Wanchai A, Supaporn P, Suchanya P. Comparison of Three Wound Area Measurement Methods: Photoshop, ImageJ, and Visitrak. *The Royal Thai Army Nurses Journal*. 2018;19(3):284-93.
9. Suvana SK, Layton C, Bancroft GD. (Eds.) *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*, 8th Edition. Elsevier; 2019. 558 p. doi: 10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6.
10. Myronov P, Bugaiov V, Holubnycha V, Sikora V, Deineka V, Lyndin M, Opanasyuk A, Romaniuk A, Pogorielov M. Low-frequency ultrasound increase effectiveness of silver nanoparticles in a purulent wound model. *Biomed Eng Lett*. 2020; 10(4):621-31. doi: 10.1007/s13534-020-00174-5.
11. Shiroky J, Lillie E, Muaddi H, Seigny M, Choi WJ, Karanicolas PJ. The impact of negative pressure wound therapy for closed surgical incisions

on surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2020;167(6):1001-9. doi: 10.1016/j.surg.2020.01.018.

12. Baiu I, Staudenmayer K. Necrotizing Soft Tissue Infections. *JAMA*. 2019;321(17):1738. doi: 10.1001/jama.2019.2007.

13. Tubre DJ, Schroeder AD, Estes J, Eisenga J, Fitzgibbons RJ Jr. Surgical site infection: the "Achilles Heel" of all types of abdominal wall hernia reconstruction. *Hernia*. 2018;22(6):1003-13. doi: 10.1007/s10029-018-1826-9.

14. Javed AA, Teinor J, Wright M, Ding D, Burkhart RA, Hundt J, et al. Negative Pressure Wound Therapy for Surgical-site Infections: A Randomized Trial. *Ann Surg*. 2019;269(6):1034-40. doi: 10.1097/sla.0000000000003056.

15. Enoch S, Price PE. Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of

healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged. *World Wide Wounds*. 2004. Available from: <https://orca.cardiff.ac.uk/id/eprint/31867>.

16. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(20):3861-85. doi: 10.1007/s00018-016-2268-0.

17. Johnson-Jahangir H, Agrawal N. Perioperative Antibiotic Use in Cutaneous Surgery. *Dermatol Clin*. 2019;37(3):329-40. doi: 10.1016/j.det.2019.03.003.

18. Chen L, Zheng Q, Chen X, Wang J, Wang L. Low-frequency ultrasound enhances vascular endothelial growth factor expression, thereby promoting the wound healing in diabetic rats. *Exp Ther Med*. 2019;18(5):4040-8. doi: 10.3892/etm.2019.8051.

Ризюк Н.М., Ризюк М.Д. Перспективи використання оксиду графену у лікуванні хронічних ран (експериментальне дослідження).

РЕФЕРАТ. Незважаючи на численні дослідження, проблема загоєння ран залишається актуальною у світовій медичній практиці через потребу в доступних і ефективних засобах, що пришвидшують цей процес. Тому **метою** нашого дослідження було оцінити ефективність використання оксиду графену при лікуванні експериментальних хронічних ран у щурів порівняно з традиційними методами. **Методи.** Дослідження проведено на 60 щурах лінії Wistar з масою тіла 150 - 200 гр., які порівну поділялися на 6 груп: у тварин 1-ї групи на рановий дефект накладали парафінову сітку; 2-ї – поліуретанову губку; 3-ї – гідрогельову пов'язку; 4-ї – парафінова сітка + оксид графену; 5-ї поліуретанова губка + оксид графену; 6-ї – гідрогель + оксид графену. Забір матеріалу проводили на 3-тю, 6-ту та 9-у доби. **Результати.** При дослідженні планіметричних показників на 3-ю добу загоєння ран найменша площа ранового дефекту була у 4-ї групи тварин. У всіх групах відмічається відсутність епідермісу, формування струпа у ділянці дефекту шкіри. При використанні традиційних методів лікування шари шкіри не диференціюються, а під струпом спостерігаються некротичні маси інфільтровані сегментоядерними лейкоцитами. Натомість використання оксиду графену у всіх випадках пришвидшувало швидкість загоєння рани та покращувало гістологічну картину в ділянці ранового дефекту. Показники відносної площі стромального набряку у 4-6 групі знижувалася на 10-15.6 %, порівняно з відповідними 1-3 групами з одночасним зростанням показників відносної площі грануляційної тканини на 6-12 % і відносної площі судин дерми на 6-8.6 %. На 9-у добу у всіх групах переважали процеси епітелізації. У 4-й групі площа ранового дефекту була найменшою серед всіх груп із комбінованим лікуванням і в 2 рази меншою порівняно з 1-ю групою. Особливо знижується показник відносної площі стромального набряку. **Підсумок.** Уже 3-я доба демонструє позитивний ефект оксиду графену в 4-6 групах спостереження порівняно з традиційними методами лікування. Ця тенденція наростає до 9-ї доби спостереження, проте найкращі результати спостерігалися за умови комбінованого використання парафінової сітки та оксиду графену. Таке поєднання значно пришвидшує епітелізацію рани, нормалізує кровообіг в шкірі та посилює репаративні процеси в ній, що підтверджується найменшою серед всіх досліджуваних груп площею дефекту ранової поверхні та найбільшим зниженням відносної площі стромального набряку та тлі зростання відносної площі грануляційної тканини і відносної площі судин дерми.

Ключові слова: оксид графену, шкіра, хронічні рани, гістологія.

Л.О. Святоцька
Л.Р. Матешук-Вацеба

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

Надійшла: 05.09.2025

Прийнята: 28.09.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.137-142>

УДК 611.441-018:612.392.9

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЩИТО- ПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ТРИВАЛО- МУ ВПЛИВІ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ ТА ЙОГО ВІДМІНИ

Svyatotska L.O.  , Mateshuk-Vatseba L.R.   Ultrastructural changes in the thyroid gland under prolonged monosodium glutamate exposure and after its withdrawal.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The thyroid gland is an endocrine organ whose hormones regulate metabolism, growth, development, thermoregulation, and the functions of the nervous, cardiovascular, and reproductive systems. Monosodium glutamate (MSG; E621) is widely used as a flavor enhancer and, although generally considered safe, prolonged or high-dose consumption may exert toxic effects on various organs, including the thyroid gland. **Objective.** To evaluate the ultrastructural changes in thyroid follicular cells (thyrocytes) of Wistar rats under prolonged MSG exposure and after its withdrawal in an experimental setting. **Materials and methods.** Male Wistar rats were divided into seven experimental groups with different durations of MSG administration (4, 8, 10, 10+2, 12, 10+4, and 14 weeks) and a control group. MSG was administered orally at a dose of 0.07 g/kg/day. Thyroid glands were fixed in OsO₄, contrasted with uranyl acetate, polymerized in epoxy resin, and ultrathin sections were prepared for examination using a PEM-100 electron microscope at magnifications of 3200–8000×. The ultrastructural features of nuclei, mitochondria, endoplasmic reticulum, Golgi apparatus, secretory granules, and microvilli were analyzed. **Results.** Prolonged MSG exposure caused progressive ultrastructural alterations in thyrocytes, including mitochondrial swelling, cytoplasmic vacuolization, deformation of microvilli, expansion and vacuolization of endoplasmic reticulum cisternae and Golgi apparatus, and reduction in the number of secretory granules. The severity of these changes increased with the duration of MSG exposure, reaching marked dystrophic manifestations in groups with 12–14 weeks of treatment. Following MSG withdrawal, partial restoration of cellular structure was observed; however, signs of sublethal damage persisted. **Conclusions.** Prolonged MSG administration induces significant ultrastructural changes in thyroid follicular cells. MSG withdrawal contributes to partial recovery, but the persistence of subcellular damage indicates potential long-term functional impairments. These findings highlight the need for further assessment of MSG safety and investigation of its long-term effects on endocrine organs.

Key words: thyroid gland, thyrocyte, ultrastructure, monosodium glutamate, Wistar rats, electron microscopy.

Svyatotska LO, Mateshuk-Vatseba LR. [Ultrastructural changes in the thyroid gland under prolonged monosodium glutamate exposure and after its withdrawal]. Morphologia. 2025;19(3):137-42. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.137-142>

 Svyatotska L.O. 0009-0006-7499-7001

 Mateshuk-Vatseba L.R. 0000-0002-3466-5276

 lilysvyatotska@gmail.com; lvatseba@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Щитоподібна залоза – один з найважливіших органів ендокринної системи, який забезпечує регуляцію метаболізму, росту, розвитку, терморегуляції та функцій нервової, серцево-судинної й репродуктивної систем [1]. Патологічні зміни її структури або функції можуть викликати тяжкі медико-соціальні наслідки. Однією з потенційно ризикованих харчових добавок є глютамат натрію (monosodium glutamate, MSG; E621), що широко використовується як підсилювач смаку. Хоча офіційно він вважається безпечним, низка сучасних

досліджень свідчить про його можливу токсичну дію при тривалій або високій експозиції [2, 3]. Зокрема, дослідження у щурів демонструють гістологічні зміни в печінці, нирках, серці, головному мозку та порушення репродуктивної функції [3-5].

У контексті щитоподібної залози було продемонстровано, що MSG здатен викликати морфологічні зміни, такі як гіперплазія фолікулярного епітелію, пікноз ядер та деструкція органел, особливо мітохондрій та ендоплазматичної сітки [6].

Інші дослідження вказують на зміни гормонального балансу – зокрема підвищення рівня Т3 і Т4 – за контексту макроскопічної морфометрії та гістологічних порушень [7].

Однак більшість наявних досліджень обмежується гістологією або функціональними параметрами, дані щодо ультраструктурних змін тироцитів при дії MSG (особливо з подальшою відміною) залишаються вкрай обмеженими [8]. Ультраструктурний аналіз дозволяє деталізувати субклітинні зміни, важливі для розуміння механізмів токсичної дії. Крім того, вплив MSG на HPA-вісь, запальні маркери та стрес-мікроРНК (наприклад, miR-155, miR-218) у молодих щурів показав активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, системну запальну реакцію і окислювальний стрес [9], що може впливати на ендокринні функції включаючи щитоподібну залозу.

Разом із цим, спроби фармакологічної або харчової корекції MSG-індукованої токсичності (наприклад, антиоксиданти, природні речовини) показують потенціал захисту для різних органів [10], але дані щодо щитоподібної залози залишаються недостатніми.

Тому доцільність дослідження ультраструктурних змін щитоподібної залози при тривалому впливі MSG, а також вивчення потенціалу відновлення після його відміни, залишається актуальною і мало вивченою темою. Завдяки електронній мікроскопії можна отримати зображення клітинних структур щитоподібної залози і виявити потенційні відхилення.

Мета

Встановити особливості змін ультраструктурної організації тироцитів щитоподібної залози білого щура при тривалому впливі глютаму натрію та після його відміни в експерименті.

Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження слугувала щитоподібна залоза білих щурів самців лінії Вістар. Загальну кількість піддослідних тварин було розділено на 7 груп: I – введення глютаму впродовж 4 тижнів, II – введення глютаму терміном 8 тижнів, III – введення глютаму терміном 10 тижнів, IV – введення глютаму терміном 10 тижнів та відміна 2 тижні, V – введення глютаму впродовж 12 тижнів, VI – введення глютаму терміном 10 тижнів та відміна 4 тижні, VII – введення глютаму 14 тижнів. Окремо проводився забір для контрольної групи тварин.

Щурам самцям репродуктивного віку вводили глютамат натрію в дозі 0,07 г/кг/добу перорально через піпетку один раз на добу з подальшим вільним до ступом до їжі та води впродовж доби. Виведення тварин з досліду проводили шляхом передозування ефірного наркозу. Шматочки щитоподібної залози фіксували 2 % розчином Os_2O_4 з наступним контрастуванням у 2 % розчині ураніл-ацетату, виготовленому на 70° спирті. Полімеризували в епоксидних смолах. Ультратонкі

зрізи, отримані на ультрамікротомі «Tesla BS-492» («Tesla», Чехія), монтували на мідні блєнди діаметром 1 мм, контрастували розчином ураніл-ацетату із сумішшю Рейнольдса та вивчали за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-100 (BAT «SELMi», Україна) з наступним фотографуванням при збільшеннях 3200-8000 разів [11].

Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини [12], наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 616 від 03.08.2012 і «Порядку вилучення біологічних об'єктів від померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей», вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.) [13].

Результати

Проведене електронно-мікроскопічне дослідження через 4 тижні експерименту показало у щитоподібній залозі тварин 1 групи набрякові зміни. Ядро тироцита низької електронної щільності, нуклеолема в окремих полях зору не має чіткого контура. Канальці та цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки біля базального полюса тироцита розширені. Секреторні гранули та лізосоми дифузно розподілені в цитоплазмі. Цитоплазма ендотеліоцитів просвітлена. У просвіті кровоносних судин виявляється складж еритроцитів (рис. 1).

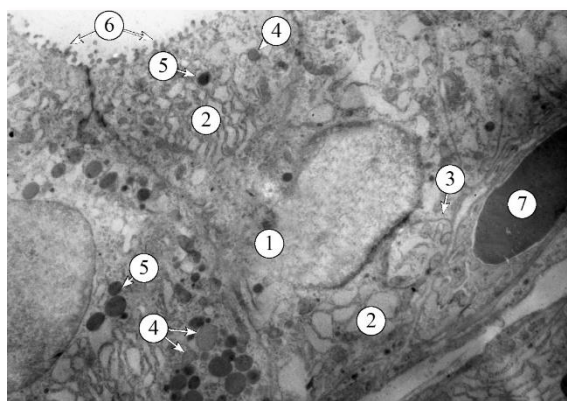


Рис. 1. Щитоподібна залоза тварин 1 групи. 1 – ядро, 2 – гранулярна ендоплазматична сітка, 3 – секреторний вміст у розширених цистернах гранулярної ендоплазматичної сітки, 4 – секреторні гранули, 5 – лізосоми, 6 – мікроворсинки, 7 – еритроцит. Електроннограма. $\times 4000$.

Через 8 тижнів експерименту в щитоподібній залозі тварин 2 групи спостерігали оптичні просвітлення в цитоплазмі тироцитів. Гранулярна ендо-

плазматична сітка розширена, її каналці та цистерни мішечкоподібно деформовані. Цитоплазма ендотеліоцитів низької електронної щільності. Їх люменальна плазма пролабує у просвіт, в якому помітні лімфоцитарно-еритроцитарні асоціації. Паравазально виявляються фібробласти в аморфній речовині міжфолікулярних сполучнотканинних прошарків (рис. 2).

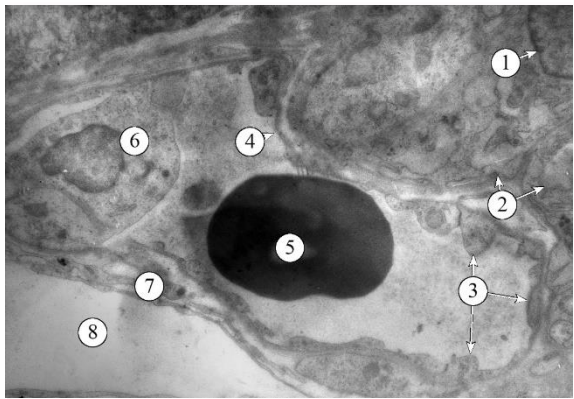


Рис. 2. Щитоподібна залоза тварин 2 групи. 1 – ядро тироцита, 2 – гранулярна ендоплазматична сітка, 3 – цитоплазма ендотеліоцита, 4 – фенестри, 5 – еритроцит у просвіті, 6 – лімфоцит у просвіті, 7 – фібробласт, 8 – основна аморфна речовина міжфолікулярних сполучнотканинних прошарків. Електроннограма. $\times 4800$.

Через 10 тижнів експерименту у щитоподібній залозі тварин 3 групи виражені набряково-дистрофічні зміни. На апікальному полюсі тироцитів знаходяться деформовані вкорочені мікроворсинки. Мембранні органи розширені, вакуолізовані. Секреторні гранули поодинокі розсіяні по цитоплазмі. Ядро займає базальне положення. Стінка гемокапілярів набрякла (рис. 3).

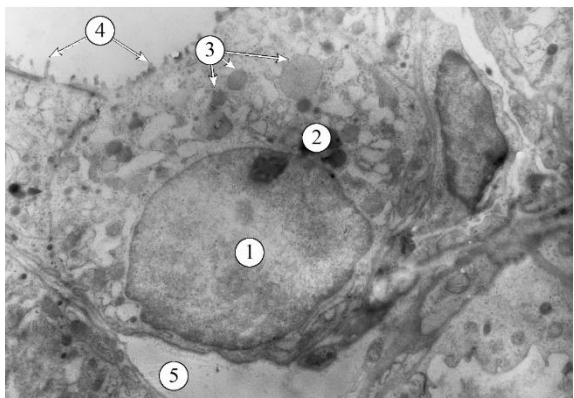


Рис. 3. Щитоподібна залоза тварин 3 групи. 1 – ядро, 2 – гранулярна ендоплазматична сітка, 3 – секреторні гранули, 4 – мікроворсинки, 5 – просвіт гемокапіляра. Електроннограма. $\times 4800$.

Через 12 тижнів експерименту у щитоподібній залозі тварин 4 групи помітні множинні лізосоми, які дифузно розподілені у цитоплазмі тиро-

цитів. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені. Мішечки апарата Гольджі округлі із вмістом середньої електронної щільності. У видовжених мітохондріях диференціюються кристи та матрикс. Мікроворсинки на апікальному полюсі оточені тонкими резорбційними смужками. Фібробласти із розвиненими органами синтетичного апарата знаходяться біля базальних полюсів тироцитів (рис. 4).

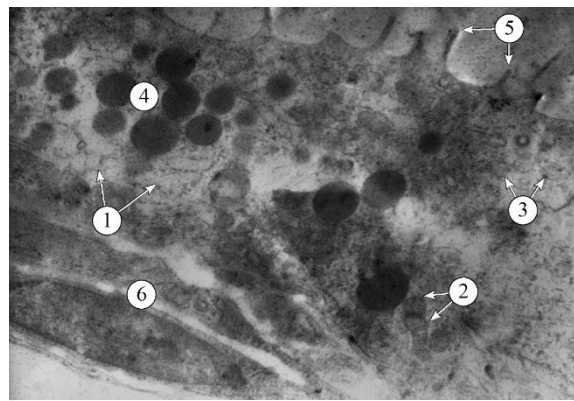


Рис. 4. Щитоподібна залоза тварин 4 групи. 1 – гранулярна ендоплазматична сітка, 2 – мітохондрії, 3 – апарат Гольджі, 4 – лізосоми, 5 – мікроворсинки, 6 – фібробласт. Електроннограма. $\times 8000$.

Через 12 тижнів експерименту у тварин 5 групи у тироцитах виражені дистрофічні зміни. На апікальному полюсі знаходяться деформовані мікроворсинки. Тяжко диференціюються мембранні органи синтетичного апарата. Гранулярна ендоплазматична сітка представлена сплюсненими каналцями, які продовжуються у вакуолізовані конгломерати. Мітохондрії округлі з деформованими кристами та просвітленим матриксом. Секреторні гранули поодинокі (рис. 5).

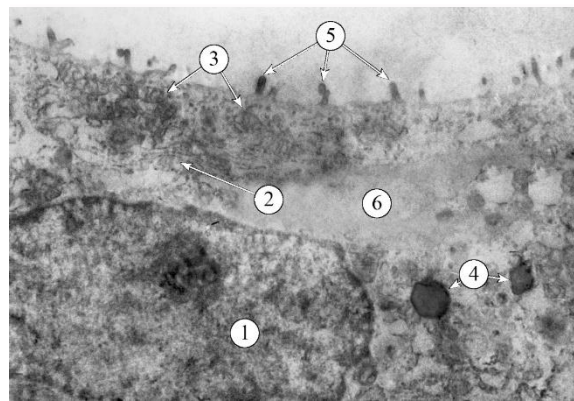


Рис. 5. Щитоподібна залоза тварин 5 групи. 1 – ядро, 2 – гранулярна ендоплазматична сітка, 3 – мітохондрії з дисконфигурованими кристами, 4 – секреторні гранули, 5 – мікроворсинки, 6 – вакуолізована цитоплазма тироцита. Електроннограма. $\times 8000$.

Через 14 тижнів експерименту у тироцитах

тварин 6 групи диференціюються базально розміщені ядра округлої форми та органели і включення у цитоплазмі. Розширені каналці та цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, мішечки апарата Гольджі займають увесь об'єм тироцита. Секреторні гранули середньої електронної щільності та лізосоми дифузно розподілені. Апікальний полюс рельєфний завдяки численним мікроворсинкам. У стінці гемокапілярів диференціюється базальна мембрана, зовні якої знаходиться перицит, а зсередини ендотеліоцити із сформованими фенестрами. Добре виражені міжфолікулярні сполучнотканинні прошарки, в яких домінує аморфна основна речовина та фібробласти (рис. 6).

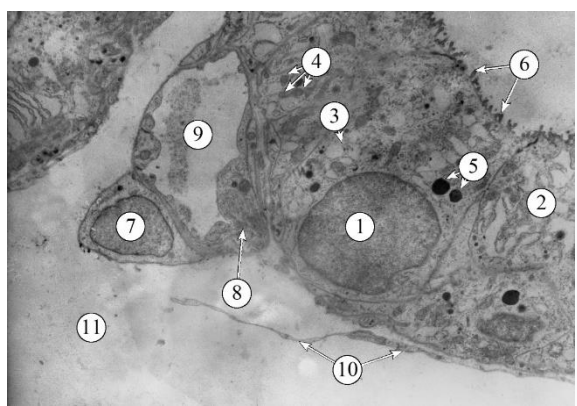


Рис. 6. Щитоподібна залоза тварин 6 групи. 1 – ядро тироцита, 2 – гранулярна ендоплазматична сітка, 3 – апарат Гольджі, 4 – секреторні гранули, 5 – лізосоми, 6 – мікроворсинки, 7 – ядро перицита, 8 – ендотеліоцит, 9 – просвіт гемокапіляра, 10 – фібробласт, 11 – основна аморфна речовина міжфолікулярних сполучнотканинних прошарків. Електронорама. $\times 3200$.

Через 14 тижнів експерименту у щитоподібній залозі тварин 7 групи помітні набряково-дистрофічні зміни. Мікроворсинки на апікальному полюсі деформовані, базальна плазмолема інвагінована. Канальці та цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширені. Мітохондрії різномірні із неупорядкованими кристами. Секреторні гранули поодинокі, низької електронної щільності. Цитоплазма ендотеліоцитів просвітлена, містить вакуолізовані органели. Паравазально знаходиться набрякла аморфна основна речовина із лімфоцитарною інфільтрацією (рис. 7).

Обговорення

Отримані результати тривалого дослідження вказують, що в тварин контрольної групи структура щитоподібної залози відповідає видовій нормі, тривала експозиція глутамату натрію щурам в експерименті веде до виражених ультраструктурних змін у тироцитах щитоподібної залози. Виявлені явища включали набухання мітохондрій, вакуолізацію цитоплазми, деструкцію мембранних структур та зменшення кількості мікроворсинок на апікальній поверхні клітин. Після відміни

глутамату спостерігалось часткове відновлення архітекtonіки тироцитів, однак зберігалися ознаки сублетальних ушкоджень, що свідчить про неповну зворотність морфологічних змін. Схожі результати спостерігали в інших дослідженнях де описано деструктивний вплив глутамату натрію на тканину щитоподібної залози щурів, що проявлявся вакуолізацією та зменшенням секреторної активності клітин. Водночас дослідження [14] інших авторів показали, що використання антиоксидантів може частково запобігати токсичним ефектам глутамату, що підтверджує провідну роль оксидативного стресу у механізмах ушкоджень.

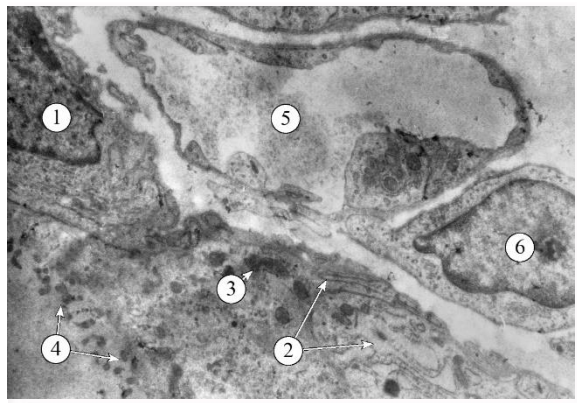


Рис. 7. Щитоподібна залоза тварин 7 групи. 1 – ядро, 2 – гранулярна ендоплазматична сітка, 3 – мітохондрія, 4 – мікроворсинки, 5 – гемокапіляр, 6 – лімфоцит. Електронорама. $\times 6400$.

Встановлені нами зміни узгоджуються із сучасними уявленнями про молекулярні механізми токсичності глутамату, які включають індукцію оксидативного стресу, активацію апоптозу та порушення енергетичного метаболізму клітин. Часткове відновлення ультраструктури після відміни MSG підтверджує здатність тиреоїдної тканини до репарації, однак збереження окремих деструктивних ознак свідчить про ризик довготривалих функціональних порушень [15]. Відмічено зміни при дослідженні структур селезінки на ультраструктурному рівні при тривалому впливі глутамату натрію, де розширюються міжклітинні проміжки та каналці ендоплазматичної сітки [16]. Під час морфологічного дослідження каротидного синуса спостерігається деструктивний вплив на ядра клітин [17]. Описано вплив глутамату натрію на лімфоцити, що містять каріолему з глибокими інвагінаціями, розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки в клітинах з ознаками набряку, просвітлену цитоплазму та набряк пошкоджених мітохондрій [18]. Відмічено вплив глутамату натрію на нейроцити сірого горба гіпоталамуса у вигляді деструктивних змін, набряку нейроплазми та деструкцію мембранних органел [19]. Таким чином, результати нашого дослі-

дження підтверджують дані літератури щодо негативного впливу глутамату натрію на органи та доповнюють їх новими доказами ультраструктурних змін у тироцитах. Це має значення для оцінки безпечності харчових добавок і підкреслює необхідність подальших досліджень щодо віддалених наслідків їх тривалого споживання.

Підсумок

Тривале застосування MSG викликає значні ультраструктурні зміни тироцитів щитоподібної залози, зокрема набухання мітохондрій, вакуолізацію цитоплазми, деформацію мікроворсинок, розширення і вакуолізацію каналців ендоплазматичної сітки та апарату Гольджі, зменшення секреторних гранул. Вираженість змін зростала з тривалістю експозиції, досягаючи значних дистрофічних проявів у групах із 12–14 тижнів. Відміна речовини сприяє частковому відновленню, але збереження субклітинних ушкоджень вказує на можливі тривалі функціональні порушення.

Перспективи подальших досліджень

З огляду на виявлені ультраструктурні зміни тироцитів під дією глутамату натрію, подальші дослідження важливі для оцінки довгострокових

ризиків його споживання. Необхідно вивчати механізми відновлення тиреоїдної тканини після відміни MSG та можливі шляхи фармакологічної чи харчової корекції ушкоджень. Отримані нами дані можуть стати основою для розробки безпечних норм споживання глутамату натрію та створення превентивних стратегій для запобігання дисфункції щитоподібної залози. Крім того, результати досліджень відкривають перспективи для моделювання токсичних ефектів MSG на клітинному і субклітинному рівнях, що сприятиме пошуку ефективних методів профілактики та лікування патологічних станів ендокринної системи.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної теми «Морфо-функціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» (номер державної реєстрації 0120U002129).

Літературні джерела References

1. Abd Allah AL. Prophylactic effect of Spirulina versus monosodium glutamate-induced thyroid disorders in experimental rats. *Egypt J Nutr Health*. 2021;16(1):45-59. doi: 10.21608/ejnh.2021.194461.
2. Mekawy AM, Ahmed YH, Khalaf AAA, El-Sakhawy MA. Ameliorative effect of Nigella sativa oil and vitamin C on the thyroid gland and cerebellum of adult male albino rats exposed to monosodium glutamate (histological, immunohistochemical and biochemical studies). *Tissue Cell*. 2020;66:101391. doi: 10.1016/j.tice.2020.101391.
3. Hamad SR. Histopathological and immunohistochemical studies on the influence of orally administered monosodium glutamate, a food additive, dependent on time in vivo. *J Basic Appl Zool*. 2022;83:59. doi: 10.1186/s41936-022-00322-6.
4. Arafa MHF-S, Gharib AF, Asker MSE. Monosodium glutamate induces hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivation, glucocorticoid receptor downregulation, and systemic inflammatory response in young male rats: impact on miR-155 and miR-218. *Open Chem*. 2024;22(1):20240101. doi: 10.1515/chem-2024-0101.
5. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. World-wide flavor enhancer monosodium glutamate combined with high-lipid diet provokes metabolic alterations and systemic anomalies: an overview. *Toxicol Rep*. 2021;8:938-61. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.04.014.
6. Shosha HM, Ebaid HM, Toraih EA, Abdelrazek HMA, Elrayess RA. Effect of monosodium glutamate on fetal development and progesterone level in pregnant Wistar albino rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023;30(17):49779-97. doi: 10.1007/s11356-023-27940-4.
7. Hazzaa SM, El-Roghy ES, Abd Eldaim MA, Elgarawany GE. Monosodium glutamate induces cardiac toxicity via oxidative stress, fibrosis, and p53 proapoptotic protein expression in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020;27(16):20014-24. doi: 10.1007/s11356-020-08460-9.
8. Moldovan OL, Rusu A, Tanase C, Vari CE. Glutamate a multifaceted molecule: endogenous neurotransmitter, controversial food additive, design compound for anti-cancer drugs. A critical appraisal. *Food Chem Toxicol*. 2021;153:112290. doi: 10.1016/j.fct.2021.112290.
9. Nnadozie JO, Chijioke UO, Okafor OC, Ezejindu DN, Anyaeji PS. Chronic toxicity of low-dose monosodium glutamate in albino Wistar rats. *BMC Res Notes*. 2019;12:593. doi: 10.1186/s13104-019-4611-7.
10. Khalaf HA, Arafat EA. Effect of different doses of monosodium glutamate on the thyroid follicular cells of adult male albino rats: a histological study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(12):15498-510. PMID: 26884820.
11. Bahrii MM, Dibrova VA, Popadynets OH, Hryshchuk MI. Methods of morphological research: a monograph. Bahrii MM, Dibrova VA, editors. Vinnytsia: Nova Knyha; 2016. 328 p. Ukrainian.
12. 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.

13. 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>.

14. Mekawy AM, Khalaf AAA, Ahmed YH, El-Sakhawy MA. Ultrastructural changes in thyroid follicles of albino rats exposed to monosodium glutamate: an electron microscopy study. Micron. 2022;157:103198. doi: 10.1016/j.micron.2022.103198.

15. Hamad SR, El-Bialy KA. Reversibility of MSG-induced ultrastructural thyroid alterations in adult rats after cessation of exposure. Histo Histo-pathol. 2021;36(10):1111-25. doi: 10.14670/HH-18-580.

16. Harapko T, Mateshuk-Vatseba L. Submicroscopic Changes of Structural Components of the Spleen Due to the Action of Monosodium Glutamate. International Academy Journal Web of Scholar. 2020;6(48). doi: 10.31435/rsglobalwos/30062020/7126.

17. Sodomora O, Mateshuk-Vatseba L, Harapko T, Kovalyshyn V, Kolishetska M. Morphology of Carotid Sinus Wall under the Influence of Monosodium Glutamate and Following Its Withdrawal: an Experimental Study. European Journal of Anatomy. 2023;27(4):401-15.

18. Harapko T. Electron microscopic changes of lymph nodes during correction of sodium glutamate action by melatonin. Rep. of Morph. 2020;26(1):59-64.

19. Vashcheniuk M, Mateshuk-Vatseba L. Ultrastructural changes of hypothalamic nuclei under long-term influence of monosodium glutamate and its absence. Morphologia. 2024;18(3):26–33. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2024.3.26-33.

Святоцька Л.О., Матешук-Вацеба Л.Р. Ультраструктурні зміни щитоподібної залози при тривалому впливі глутамату натрію та його відміни.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Щитоподібна залоза – один з найважливіших органів ендокринної системи, гормони якого забезпечують регуляцію метаболізму, росту, розвитку, терморегуляції та функцій нервової, серцево-судинної й репродуктивних систем. Глутамат натрію (MSG; E621) широко використовується як підсилювач смаку і, хоча загалом вважається безпечним, при тривалому або високому вживанні може викликати токсичний вплив на різні органи, включаючи щитоподібну залозу. **Мета.** Встановити особливості ультраструктурних змін тироцитів щитоподібної залози білих щурів при тривалому впливі MSG та після його відміни в експерименті. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь самці щурів лінії Вістар, розділені на сім груп із різною тривалістю введення MSG (4, 8, 10, 10+2, 12, 10+4 та 14 тижнів) та контрольну групу. MSG вводили перорально у дозі 0,07 г/кг/добу. Щитоподібну залозу фіксували OsO₄, контрастували ураніл-ацетатом, полімеризували в епоксидних смолах, виготовляли ультратонкі зрізи та досліджували електронним мікроскопом ПЕМ-100 при збільшеннях 3200–8000×. Оцінювали структуру ядер, мітохондрій, ендоплазматичної сітки, апарату Гольджі, секреторних гранул та мікроворсинок тироцитів. **Результати.** Тривалий вплив MSG спричиняв прогресуючі ультраструктурні зміни тироцитів: набухання мітохондрій, вакуолізацію цитоплазми, деформацію мікроворсинок, розширення і вакуолізацію каналців ендоплазматичної сітки та апарату Гольджі, зменшення секреторних гранул. Вираженість змін зростала з тривалістю експозиції, досягаючи значних дистрофічних проявів у групах із 12–14 тижнів. Після відміни MSG спостерігалось часткове відновлення структури клітин, проте залишалися ознаки сублетального ушкодження. **Висновки.** Тривале застосування MSG викликає значні ультраструктурні зміни тироцитів щитоподібної залози. Відміна речовини сприяє частковому відновленню, але збереження субклітинних ушкоджень вказує на можливі тривалі функціональні порушення. Результати підкреслюють необхідність подальшої оцінки безпечності MSG та дослідження його тривалого впливу на ендокринні органи.

Ключові слова: щитоподібна залоза, тироцит, ультраструктура, глутамат натрію, щури Вістар, електронна мікроскопія.

М.Н. Цитовський
О.В. Дудок

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

Надійшла: 02.09.2025

Прийнята: 22.09.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.143-148>

УДК: 611.134:576.31/.32:578.6

ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАСТРУКТУР- НОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ СТІНКИ АОРТИ (експериментальне дослідження)

Tsytoivskyi M.N.  , Dudok O.V.  Features of the ultrastructural organization of the aortic wall (experimental study).

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. The full-scale Russian-Ukrainian war has caused severe medical consequences, intensifying the need for comprehensive awareness within Ukraine and the global community regarding the scale of these challenges and pathways to overcome them, including scientific approaches. Vascular pathologies commonly encountered in daily medical practice, stemming from injuries and infectious diseases, pose a serious threat to patients' lives. A crucial prerequisite for effective diagnosis and treatment of vascular diseases is a thorough understanding of normal vascular anatomy. **Objective.** To study the features of the ultrastructural organization of the wall of the normal white rat aorta. **Methods.** The study material consisted of sexually mature male white rats (n=10), weighing 160-200 g. To achieve the stated objective and study the ultra-morphology of the normal rat aorta wall, the method of electron microscopy was used. Animals were euthanized by overdose of ether anesthesia, and material was collected. Ultrastructural examination was performed using a generally accepted methodology. Biopsies of the ascending aorta, aortic arch, and descending aorta served as the material for the study. **Results.** The conducted research allowed us to establish the ultrastructural morphological features of the white rat aorta wall structure and perform its comparative anatomical analysis with the human aorta. **Conclusion.** Despite the existence of numerous comparative studies dedicated to the normal anatomy of the aorta, the results of our research will help to systematize and supplement existing scientific information for further investigations by morphologists and clinicians regarding the microanatomy of the aorta, from the perspective of developing new methods for the diagnosis, prevention, and treatment of vascular pathologies.

Key words: rat, ultrastructure, morphology, aorta, hemodynamics, endothelial cells, hemomicrocirculatory bed.

Tsytoivskyi MN, Dudok OV. [Features of the ultrastructural organization of the aortic wall (experimental study)]. Morphologia. 2025;19(3):143-8. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.143-148>

 Tsytoivskyi M.N. 0000-0002-2183-4624

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

 Tsytoivsky@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Повномасштабна російсько-українська війна спричинила серйозні медичні наслідки, що посилюють актуальність всебічної обізнаності України та світової спільноти щодо масштабів цих викликів та шляхів їх подолання, включаючи наукові підходи [1]. Поширені в щоденній лікарській практиці судинні патології при травмах та інфекційних захворювань становлять серйозну загрозу для життя пацієнтів. Однією з необхідних умов ефективної діагностики та лікування судинних захворювань є досконале розуміння нормальної мікро- та макроанатомії судин. Порушення гемодинаміки кровоплину в аорті та її основних гілках

призводить до гострих порушень мозкового та серцевого кровообігу, артеріальної гіпертензії при ураженні ниркових артерій, наднирниковій недостатності при порушенні їх гемодинаміки та мезентеріальних тромбозів. Своєчасна діагностика та лікування цих захворювань може запобігти втраті життя та працездатності пацієнтів.

Тому, виправданим є прагнення до вивчення динаміки ультраструктурних змін органів з використання експериментальних моделей [2]. Дослідження ультраструктурної організації стінки аорти в нормі є актуальним питанням експериментальної морфології.

Матеріал і методи

Дослідження було проведено на 10 статевозрілих, безпородних щурах-самцях, вагою 160 – 200 г. Усі процедури, що стосувалися питань утримання, догляду, маркування тварин та всі інші маніпуляції проводилися із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Закону України 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 [3, 4]. Для досягнення поставленої мети та вивчення ультраморфології стінки аорти щура в нормі ми використовували метод електронної мікроскопії. Тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефірного наркозу, здійснювали забір матеріалу. Матеріалом для дослідження слугували біоптати аорти висхідного відділу, дуги та низхідного відділів. Для ультраструктурного дослідження зразки аорти фіксували при температурі +2 °C протягом 3–4 годин у 2,5% розчині глутаральдегіду в 0,2 М фосфатному буфері (pH = 7,4) з подальшою постфіксацією протягом 1 години в 1% забуференому (pH = 7,4) розчині чотириокису осмію («SPI», США), дегідратацією в спиртах зростаючої концентрації та оксиді пропілену, а також виготовленням епоксидних блоків з використанням епон-аральдитової композиції [5]. Ультратонкі зрізи розміщували на мідних референтних сітках Mesh Regular Grid 200 («SPI», США). Подвійне контрастування проводили за методом Рейнольдса. Дослідження проводили за допомогою просвічуючого електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMI», Україна) при напрузі прискорення 75 кВ та первинних збільшеннях від 1500 до 25000 за стандартною схемою.

Результати та їх обговорення

Проведене дослідження морфологічної організації стінки аорти білого щура і людини на ультраструктурному рівні відповідає даним вітчизняних та зарубіжних наукових джерел [6]. Отже, внутрішня оболонка стінки аорти, інтима, представлена ендотеліальним та підендотеліальними шарами. Ендотелій – одношаровий пласт полігональних сплюснених клітин, що лежать на базальній мембрані, характеризується варіабельністю своєї форми та розмірів, та формує два типи контактів – щільний та щілиноподібний.

При ультраструктурному дослідженні ми спостерігали наявність чотирьох структурно-функціональних зон ендотеліоцитів: ядерну, зону органел, периферичну та контактні зони, а також три поверхні: люменальну, базальну і контактну.

Ядро розташоване у ядерній зоні і, як правило, містить одне ядерце (рис. 1).



Рис. 1. Стінки аорти білого щура. Електронна мікрофотографія. $\times 4000$. 1 – ядро ендотеліоцита; 2 – ядерце; 3 – еритроцит; 4 – середня оболонка стінки аорти.

Форма ядер характеризується своєю варіабельністю, від овальної до лапатої, з численними інвагінаціями ядерної оболонки, що в свою чергу залежить від натягу судинної стінки. Над ядром розташований комплекс Гольджі, який складається з сплюснених мішечків та цистерн, великих вакуолей та невеликих везикул. Поруч розташований клітинний центр.

Елементи гранулярної ендоплазматичної сітки, мітохондрії з світлим матриксом та невеликою кількістю крист, переважно сконцентровані в зоні органел. Крім того, наявні паличкоподібні тільця Вейбеля-Паладе – осмофільні гетерогенні структури, що містять в своєму складі речовини (фактор VWF), які безпосередньо беруть участь в процесах гемокоагуляції та, за даними літератури, є похідними комплексу Гольджі [6,7].

Спеціалізовані транспортні структури ендотеліоцита в основному, сконцентровані в периферичній зоні. Це насамперед мікропіноцитозні везикули та трансендотеліальні канали, які є найбільш характерними структурами клітин ендотеліального шару та на 30-40% вповнюють об'єм цитоплазми. Мікропіноцитозні везикули фіксовані, оточені мембраною, забезпечують транспорт речовин, які рецепторно зв'язані з поверхнею ендотеліоцита. При злитті мікропіноцитозних міхурців утворюються трансендотеліальні канали. Згідно літературних джерел, піноцитозні міхурці відіграють активну участь в накопиченні та транспорті ліпопротеїдів низької щільності і фібриногену у внутрішню оболонку судини. В свою чергу, накопичені ліпопротеїди низької щільності підлягають процесам окислення вільними радикалами, що продукуються самими ендотеліальними

клітинами. Такі модифіковані ліпопротеїди захоплюються макрофагами та перетворюються в “пінисті” клітини, поява яких є типовою ознакою атеросклеротичної бляшки [8, 9, 10, 11]. Поруч з вище описаними структурами, в поле зору потрапляють фенестри, які є редукованими трансендотеліальними каналами, діаметром 30-80 нм, закритими одношаровою діафрагмою, і локалізуються кластерами в стоншених ділянках ендотеліоцита, займаючи до 20% площі поверхні, та пори – люки, які у вигляді наскрізних отворів у стоншених ділянках ендотеліоцита забезпечують зв’язок просвіту судини з періендотеліальним простором.

Дослідження цитоскелету ендотеліоцита показало варіабельність розподілу та орієнтації мікротрубочок, мікрофіламентів, якірних фібрил, що з’єднують фібрилярні елементи цитоплазми з цитолемою та ядерною оболонкою. Форма, рухомість та контактне гальмування забезпечується комплексом білків (тубулін, актин, виментин тощо) [10, 12].

Ультраструктура люменальної поверхні ендотеліоцита показала її тришарову будову: надмембранний комплекс або глікокалікс, біомембрана та підмембранний (кортикальний). Наявні мікрровирости, складки та поодинокі мікроворсинки. Згідно літературних даних, люменальна поверхня відіграє значну роль в рецепції та селекції переносимих сполук, регуляції транспортних властивостей поверхні ендотеліоцита, а також визначає зміну її конфігурації [7, 9, 10]. Контактні поверхні ендотеліальних клітин вкриті адгезивним матеріалом надмембранного шару і містять спеціалізовані міжклітинні зв’язки, на які припадає до 10% поверхні ендотелію. Вони є інтегруючими компонентами моноендотеліального шару в тканину, що, в свою чергу, створює стійкий пласт для крові- і лімфотоків та можливості транспорту речовин. Базальна поверхня контактує з періцистами, гладкими міоцитами та фібрилярними структурами сполучної тканини.

Базальна мембрана ендотелію аорти білого щура стоншена, подекуди уривчаста, має пори та перфорації полігональних форм. Основним компонентом електронно-щільного шару базальної мембрани є колагеном IV типу, глікопротеїни та гепаринсульфатовмісні протеогліканами.

Форма та будова ендотеліального шару в ділянці дуги аорти характеризується найбільшою варіабельністю та поліморфністю будови, що має вигляд чергування різних і плавних переходів з ділянками мономорфної будови. Візуалізується велика кількість веретеноподібних ендотеліоцитів, безліч У-подібних ендотеліоцитів, між якими добре видно веретеноподібні ендотеліоцити. У висхідному відділі аорти рельєф люменальної поверхні ендотеліоцитів найбільш глибокий, часто має зморшкуватий характер. Ядровмісні підвищення різко випинаються в просвіт судини.

З огляду на вищеописані нами особливості будови ендотеліального шару стінки аорти білого щура в нормі можна стверджувати, що такий тип ендотелію належить соматичному (закритому) типу. Він характеризується своєю щільністю, щільними контактами, рідше десмосомами, та численними мікропіноцитозними везикулами, безперервною базальною мембраною.

З пухкої сполучної тканини, багаті на гладкі міоцити, макрофаги, лімфоцити та фібробласти, побудований підендотеліальний шар. Він займає до 20% товщини стінки судини. В міжклітинній речовині внутрішньої оболонки аорти, за даними фахової літератури, виявляється значна кількість глікозаміногліканів та фосфоліпідів, а також накопичення холестерину та жирних кислот, що характерно для людей старшого віку [12, 13, 14, 15].

Внутрішня еластична мембрана розташована глибше підендотеліального шару. Має вигляд масивного сплетення з повздожньою та циркулярною орієнтацією шарів еластичних волокон. Еластичні вікончасті мембрани представляють середню оболонку стінки аорти (рис. 2).

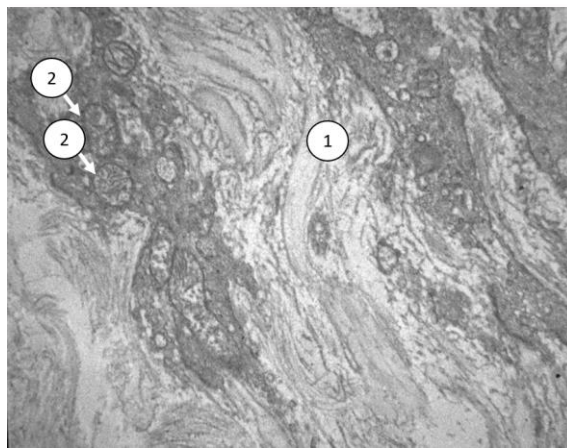


Рис. 2. Середня оболонка стінки аорти білого щура. Електронна мікрофотографія. $\times 4000$. 1 – еластичні волокна; 2 – мітохондрії.

Щільні контакти еластичних вікончастих мембран з колагеновими та еластичними волокнами, формують єдиний, так званий еластичний каркас з еластичними волокнами інших оболонок. Існує три типи еластичних мембран: гомогенні, волокнисті та змішані [6, 12]. Нами встановлено, що в середньому шарі стінки аорти білого щура наявні гомогенні та змішані типи еластичних мембран, що складаються з гомогенного та декількох волокнистих шарів. Для еластичних вікончастих мембран притаманний принцип, так би мовити, двовекторної контактності, коли з одного боку, еластичні волокна міцно влітаються в еластичні мембрани, а з іншого – поздовжньо спрямованими еластичними волокнами, оточують гладкі міоцити зі всіх боків. По відношенню до еластичних мембран гладкі міоцити розташовані косо.

Колагенові волокна в міжмембранному просторі створюють «футляр» довкола еластичних вікончастих мембран, а також з'єднують сусідні вікончасті мембрани. Вище описані особливості будови середньої оболонки стінки аорти сприяють більшій міцності та еластичності стінки, що забезпечує пом'якшення поштовхів потоків крові [6].

Еластичні вікончасті мембрани, колагенові та еластичні волокна, гладкі міоцити є зануреними в аморфну речовину, багату на гліко- та протеоглікани. Цитоплазма гладких міоцитів багата на численні проміжні філаменти, які побудовані з білка виментина, на відміну від інших судин. На думку науковців, такі особливості білкового складу гладких міоцитів пов'язані з невеликим ізотонічним вкороченням, на відміну від інших судин, які беруть участь в перерозподілі крові, гладкі міоцити яких скорочуються значно інтенсивніше [12, 15]. До білкового складу останніх входять виментин та десмін [7]. В аморфній речовині описані так звані «матриксні везикули» та «грануло-везикулярні тільця», що містять кристали гідроксиапатитів, що може свідчити про можливий розвиток процесів звапнування середньої оболонки стінки аорти [6, 12, 13, 14, 15].

Зовнішня оболонка побудована з пухкої сполучної тканини, з повздовжньо орієнтованими еластичними та колагеновими волокнами. Такий тип будови обумовлює міцність стінки судини та запобігає її перерозтягненню.

Досліджуючи ультрамікроскопічну структуру стінки аорти білого щура, а саме її *vasa vasorum* в нормі, ми встановили, що до їхнього складу традиційно входять артеріоли, передкапілярні артеріоли, капіляри, закапілярні венули, венули, артеріоло-артеріолярні та венуло-венулярні анастомози.

Артеріоли визначаються як типові судини м'язового типу, дрібних розмірів, з характерним збереженням всіх трьох шарів їхньої стінки (рис. 3).

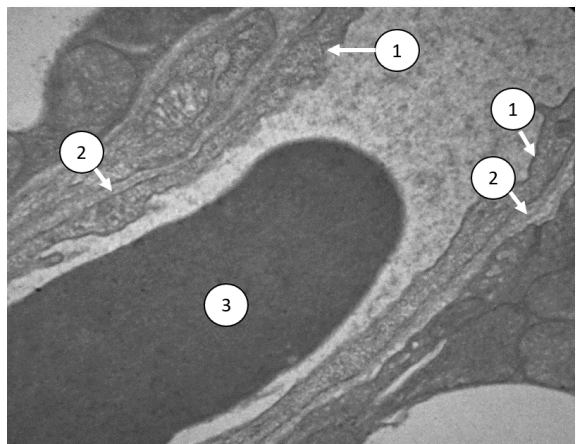


Рис. 3. Артеріола адвентиційної оболонки стінки аорти білого щура. $\times 4000$. 1 - ендотеліальний шар; 2 – базальна мембрана; 3 – еритроцит.

Ендотеліальний шар артеріол розташований на тонкій та суцільній базальній мембрані, хоча в деяких ділянках спостерігається її перервність. Внутрішня еластична мембрана є тонкою, має нерівний хвилюватий хід. Саме завдяки такій, дещо перфорованій будові базальної мембрани та внутрішнього еластичного шару, відбувається безпосередній контакт ендотеліоцитів з гладкими міоцитами. На поперечних зрізах ендотеліоцити видовженої форми, подекуди з випинами в просвіт артеріоли. Черепицеподібне перекриття суміжних ендотеліоцитів сприяє формуванню десмосом та інтердигітацій. Плазмолема формує численні мікрорости. Електроннооптична щільність цитоплазми є середньою, з візуалізацією значної кількості органел та мікропіноцитозних міхурців. Ядра видовженої форми з переважанням деконденсованого хроматину, в свою чергу периферійний конденсований хроматин біля ядерної оболонки має чіткі контури у вигляді смужки.

Середня оболонка стінки артеріол побудована з одного шару гладких міоцитів. Суміжні гладкі міоцити мають десмосомальні контакти. Їх електронноосвітлена цитоплазма містить ядра довгастої форми. На всьому протязі плазмолемі проглядається чітка локація прикріплення міофібрил.

Тіла периваскулярних фіброblastів та їх відростки, пучки колагенових волокон беруть участь у формуванні адвентиційної оболонки артеріол стінки аорти. В просвіті артеріол виявляються клітини крові (тромбоцити, еритроцити).

Капіляри, що входять до складу ГМЦР стінки аорти білого щура належать до неперервного, або соматичного типу. Це так звані нефенестровані капіляри. Останні характеризуються варіабельністю свого просвіту, причому в одній частині судин з вузьким просвітом спостерігається відсутність формених елементів крові, і навпаки – в капілярах з широким просвітом зустрічаються еритроцити. Ендотеліоцити капілярів розташовані суцільним шаром на базальній мембрані, яка має чітко виражені контури, формуючи між суміжними клітинами ендотеліального шару міжклітинні контакти, а саме десмосоми та інтердигітації. Подекуди плазмолема утворює невеликі мікрорости. Цитоплазма ендотеліоцитів містить органели. Ядра довгастої форми, з переважанням у своєму складі деконденсованого хроматину, а також периферійного конденсованого хроматину у вигляді тонкої смужки. Останній, в незначній кількості, рівномірно залягає в каріоплазмі. Крім того, відмічаються тісні контакти базальної поверхні ендотеліоцитів з суцільною базальною мембраною, між поверхнями якої розташовані перипіцити. Відростки фіброblastів формують зовнішню оболонку капілярів (рис. 4).

Венозна ланка ГМЦР представлена вену-

лами, які в порівнянні з артеріолами мають широкий просвіт неправильної форми. Будова стінки типова, складається з одного шару ендотеліальних клітин, розташованих на базальній мембрані (рис. 5).

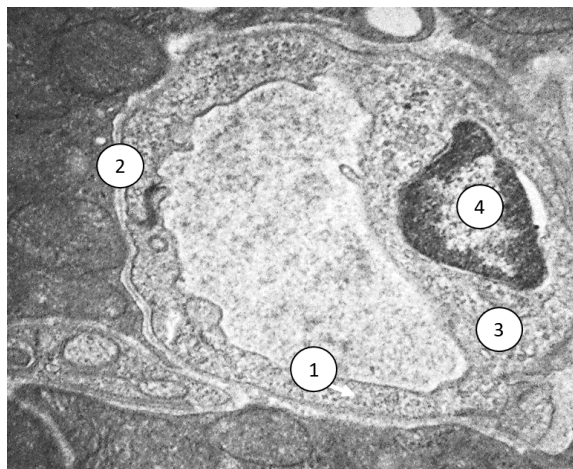


Рис. 4. Капіляр адвентиційної оболонки стінки аорти білого щура. $\times 4000$. 1 – ендотеліальний шар; 2 – базальна мембрана; 3 – цитоплазма; 4 – ядро ендотеліоцита.

Будова стінки типова, складається з одного шару ендотеліальних клітин, розташованих на базальній мембрані. Цитоплазма електроннопрозорова, з невеликою кількістю органел. Ззовні оточені відростками фіброblastів та шаром колагенових волокон.

Підсумок

В результаті проведеного нами дослідження були встановлені морфологічні особливості будови стінки аорти білого щура на ультрамікроскопічному рівні та проведено порівняльну анатомію

з аортою людини.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з ідентифікацією факторів росту, цитокінів та інших молекул, які можуть стимулювати регенерацію пошкодженої стінки аорти та відновлення її ультраструктури.

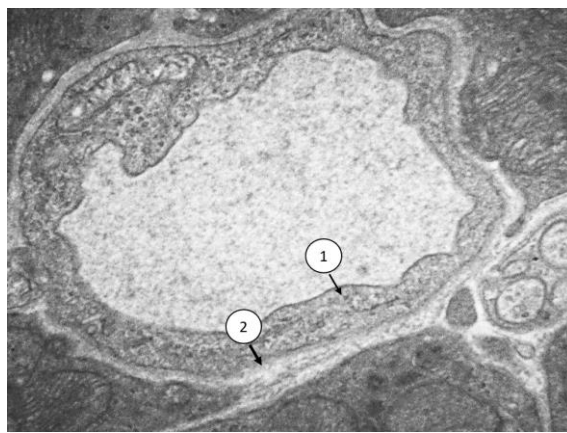


Рис. 5. Венола адвентиційної оболонки стінки аорти білого щура. $\times 4000$. 1 – ендотеліальний шар; 2 – базальна мембрана.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

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

Літературні джерела References

1. Zayachkivska O, Fass R., Coenen A, Gonskowski S, Liashenyk, Bekesevych, et al. Looking ahead to 2026. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2025;1(77). doi: 10.25040/ntsh.
2. Martín-Carro B, Donate-Correa J, Fernández-Villabrille S, Martín-Vírgala J, Panizo S, Carrillo-López N, Martínez-Arias L, Navarro-González JF, Naves-Díaz M, Fernández-Martín JL, Alonso-Montes C, Cannata-Andía JB. Experimental Models to Study Diabetes Mellitus and Its Complications: Limitations and New Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):10309. doi: 10.3390/ijms241210309.
3. 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>.
4. 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.
5. Glauert AM. Recent advances of high voltage electron microscopy in biology. *J Microsc.* 1979;117(1):93-101. doi: 10.1111/j.1365-2818.1979.tb00233.x
6. Havrylenko YuV, Laiko AA, Syniachenko VV, Kyianytsia MA, Osadcha TM. [Morphofunctional features of tissues and blood in rats against the background of experimental diabetes mellitus]. *Modern Pediatrics. Ukrainian.* 2023;1(129):99-104. doi: 10.15574/SP.2023.129.99.
7. Shmidt O, Prylutska K, Gritsay A. Aortic dissection as one of the leading causes of death in Marfan syndrome: a clinical case. *EM [Internet].* 2020;16(1):95-9. Available from: <https://emergency.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/>

view/1216.

8. Topchii II, Kirienko AN, Kirienko DA, Yakovtsova II, Gavriluk AA, Danyliuk SV, Ivakhno IV, Tovazhnianska VD. Features of endothelium morphological structure in kidney vessels, coronary arteries and aorta during chronic kidney disease. *Wiad Lek.* 2019;72(7):1269-73.

9. Ortug G, Ignak S, Ortug A. Characteristics of lingual papillae in diabetic rats. *Morphology.* 2018;102(339):250-4. doi: 10.1016/j.morpho.2018.08.003.

10. Zakharova VP, Siromakha SO, Roos-Hesselink JW, Kravchenko VI, Davydova YV, Lazoryshynets VV, Thoracic Aortic Aneurysm in Pregnancy: Morphological Analysis of 6 Cases. *Pathologia* [Internet]. 2021;18:356-364. Available from: <https://pat.zsmu.edu.ua/article/view/242822>.

11. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA.* 2000;283(7):897-903. doi: 10.1001/jama.283.7.897.

12. Backer JDe, Haugaa KH, Hasselberg NE,

Hosson M, Brida M, Castelletti S, et al. ESC Scientific Document Group, 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease and pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG). *European Heart Journal*, 2025; doi: 10.1093/eurheartj/ehaf193.

13. Cury M, Zeidan F, Lobato AC. Aortic disease in the young: genetic aneurysm syndromes, connective tissue disorders, and familial aortic aneurysms and dissections. *Int J Vasc Med.* 2013;3:267215. doi: 10.1155/2013/267215.

14. Wang L, Zhang J, Fu W, Guo D, Jiang J, Wang Y. Association of smooth muscle cell phenotypes with extracellular matrix disorders in thoracic aortic dissection. *J Vasc Surg.* 2012;56(6):1698-709. doi: 10.1016/j.jvs.2012.05.084.

15. Buja L, Zhao B, Vela D. et al. Pathobiology of Aortic Aneurysms and Dissections: Synthesis of Recent Investigations and Evolving Insights. *JACC Adv.* 2025;4(5). doi: 10.1016/j.jacadv.2025.101682.

Цитовський М.Н., Дудок О.В. Особливості ультраструктурної організації стінки аорти (експериментальне дослідження).

РЕФЕРАТ. Актуальність. Повномасштабна російсько-українська війна спричинила серйозні медичні наслідки, що посилюють актуальність всебічної обізнаності України та світової спільноти щодо масштабів цих викликів та шляхів їх подолання, включаючи наукові підходи. Поширені в щоденній лікарській практиці судинні патології при травмах та інфекційних захворювань становлять серйозну загрозу для життя пацієнтів. Однією з необхідних умов ефективної діагностики та лікування судинних захворювань є досконале розуміння нормальної макро- та мікроанатомії кровоносних судин. **Мета.** Вивчити особливості ультраструктурної організації стінки аорти білого щура в нормі. **Методи.** Матеріалом дослідження слугували статеві зрілі білі щури-самці (10), вагою 160 – 200 г. Для досягнення поставленої мети та вивчення ультраморфології стінки аорти щура в нормі використовували метод електронної мікроскопії. Тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефірного наркозу, здійснювали забір матеріалу. Ультраструктурне дослідження проводили за загальноприйнятою методикою. Матеріалом для дослідження слугували біоптати аорти висхідного відділу, дуги та низхідного відділів. **Результати.** Проведене дослідження дозволило встановити ультраструктурні морфологічні особливості будови стінки аорти білого щура та здійснити її порівняльно-анатомічний аналіз з аортою людини. **Підсумок.** Незважаючи на наявність численних порівняльних досліджень, присвячених анатомії аорти в нормі, результати нашого дослідження допоможуть систематизувати та доповнити існуючу наукову інформацію для подальших досліджень морфологів і клініцистів щодо мікроанатомії аорти з точки зору розробки нових методів діагностики, профілактики та лікування судинних патологій.

Ключові слова: щур, ультраструктура, морфологія, аорта, гемодинаміка, ендотеліальні клітини, гемомікроциркуляторне русло.

М.М. Шевчук

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

Надійшла: 20.09.2025
Прийнята: 15.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.149-157>

УДК 616.36:611.13/.14:582.635.38]:616.155.32]-018-078.73-076-092.9

ГІСТОТОПОГРАФІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІМФОМАКРОФАГАЛЬНОГО ІНФІЛЬТРАТУ В СТРОМАЛЬНО-СУДИННОМУ КОМПАРТМЕНТІ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВИ ДОВГОСТРОКОВОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВПЛИВУ ОЛІЇ КАНАБІДІОЛУ

Shevchuk M.M.  Histotopographic and immunohistochemical characteristics of the lympho-macrophage infiltrate in the stromal-vascular compartment of the rats liver under the conditions of long-term experimental exposure to cannabidiol oil.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Lviv Regional Bureau of Forensic Medical Examination, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Cannabidiol (CBD) is a non-psychotropic phytocannabinoid from the cannabis plant that is increasingly being used to treat various diseases. Analysis of immune system cells in liver studies with experimental use of CBD is important to establish its safety. **Objective:** to determinate of histotopographic and immunohistochemical features of lympho-macrophage infiltrate in the stromal-vascular compartment of rats liver under long-term experimental exposure to 10% CBD oil. **Methods.** Experimental studies were conducted on 40 sexually mature white non-linear male rats weighing 180-230 g, aged 5-7 months at the beginning of the experiment. Depending on the duration of CBD oil application, the animals of the experimental group were divided into 2 subgroups (series) of 14 rats in each series. Rats of the first series were orally dripped with 10% CBD oil (dose 10 mg/kg/day) once a day for 8 weeks, rats of the second series were also orally dripped with 10% CBD oil (dose 10 mg/kg/day) once a day for 10 weeks. The control group included 12 sexually mature white male rats, 6 individuals in each series of the experimental study. At the end of the experiment, after euthanasia, the livers removed for morphological examination. Histological, immunohistochemical studies were performed using monoclonal antibodies for macrophages and Kupffer cells CD68 (Clone KP1, Dako), T-lymphocytes CD3 (Clone SP7, Thermo Fisher scientific), B-lymphocytes CD20 (Clone Ab-1, Thermo Fisher scientific), NK-lymphocytes CD56 (Clone 123C3, Dako) according to the manufacturer's protocol with necessary controls. When comparing the indicators, the minimum level of significance was $p < 0.05$. **Results.** As a result of the study, the histotopographic and immunohistochemical features of the lympho-macrophage infiltrate in the stromal-vascular compartment of the liver of rats were established under the condition of long-term experimental exposure to 10% cannabidiol oil (at a dose of 10 mg/kg/day) for 8 and 10 weeks. The stromal component of the liver was found to contain an increased number of immune cells without destruction of the marginal plate and without spread of the infiltrate into the adjacent liver parenchyma, without signs of dystrophy or necrosis of adjacent hepatocytes. In both series of experiments, the cell population was diverse, but mononuclear cells of the lymphoid and macrophage series prevailed. The most numerous populations among the cells of the infiltrate were macrophages and Kupffer cells in both series of the experiment ($p < 0.05$). A significant predominance of the expression of the total population of T-lymphocytes in both series compared to the control ($p < 0.05$) and a significant predominance of the expression of T-lymphocytes over the expression of B-lymphocytes ($p < 0.05$) were established. Immunohistochemical typing using the CD56 marker allowed visualization of NK-cells located in sinusoids on endothelial cells or between them. **Conclusion.** A comprehensive study of lympho-macrophage infiltrate in the stromal-vascular compartment of rat livers under long-term experimental exposure to 10% CBD oil (at a dose of 10 mg/kg/day) for 8 and 10 weeks indicates the safety of CBD oil use.

Key words: Cannabidiol, CBD, rats, liver, microcirculation, histology, lympho-macrophage infiltrate, histology, immunohistochemistry.

Shevchuk MM. [Histotopographic and immunohistochemical characteristics of the lympho-macrophage infiltrate in the stromal-vascular compartment of the rats liver under the conditions of long-term experimental exposure to cannabidiol oil]. *Morphologia*. 2025;19(3):149-57. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.149-157>

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

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Проблема вивчення механізмів регуляції та корекції метаболізму в печінці залишається важливим напрямом сучасної експериментальної та клінічної медицини [1, 2]. Оскільки імунна система здійснює інтеграцію регуляторних процесів, то, враховуючи центральну роль печінки в організмі, стає зрозумілою увага дослідників до вивчення хронічного впливу на печінку різних екзогенних та ендогенних чинників, в тому числі безконтрольного вживання нутрієнтів, біологічно-активних добавок, медикаментозних лікарських препаратів, що може призводити до ураження печінки і порушення функцій всього організму [3]. Печінка регулює гомеостаз, включаючи антигенну сталість. При цьому активну участь беруть клітини імунної системи – лімфоцити, макрофаги, клітини Купфера, клітини Іто [3]. Будь-яке пошкодження тканини печінки або надмірний окислювальний стрес із пошкодженням клітинних структур запускає запальну відповідь з активацією резидентних макрофагів і лімфоцитів [4, 5]. При тому, лімфоцити вступають у тісний контакт з антигенами, представляючи їх ендотеліоцитам, клітинам Купфера і дендритним клітинам, а клітини Купфера можуть набувати різних фенотипів, які впливають на результати захворювань печінки [6, 7]. Клітини Купфера є резидентними макрофагами і становлять близько 20% всіх клітин печінки, відіграють важливу роль у її нормальній фізіології та гомеостазі, а також беруть участь в гострій і хронічній відповіді печінки на різні сполуки [4]. Вони локалізуються в судинному просторі синусоїдів, переважно в перипортальній ділянці, також проходять через простір Діссе, здійснюючи прямий контакт із гепатоцитами. Результатом може бути не тільки гостре пошкодження гепатоцитів, а й хронічне ураження тканини печінки [8]. Хронічний вплив на печінку різних речовин призводить до морфологічних, біохімічних та ультраструктурних змін [9].

Протягом останніх років набули популярності екстракти конопель, отримані з *Cannabis sativa* L., які вживаються перорально різними способами, включаючи ліки, добавки, продукти харчування, напої. Найпоширенішим канабіноїдом є канабідіол (КБД), який характеризується багатьма терапевтичними ефектами, включаючи знеболення, зниження тривожності, покращення сну. Важливо, що КБД не має психотропної дії та не викликає ейфорії. Ефективність КБД доведена у лікуванні рідкісних форм дитячої епілепсії Леннокса-Гастро і Драве [10, 11]. КБД також входить до складу лікарських препаратів для лікування розсіяного склерозу. Зростаючий суспільний інтерес до потенційної корисності КБД сприяв продажу нефармацевтичних продуктів КБД. Продажі КБД продовжують щорічно зростати у Сполучених Штатах та інших країнах [12]. Однак такі про-

блеми, як недоведені корисні ефекти та відсутність інструкцій щодо тестування та контролю якості продукції, викликають особливе занепокоєння щодо використання споживачами нефармацевтичного КБД [13]. Дослідження на тваринах і людях показали, що КБД може сприяти безлічі токсикологічних ефектів, включаючи зміну ваги органів, порушення розвитку плода, репродукції, функції печінки, артеріального тиску, функції імунної системи та генотоксичності [14-16]. Аномалії печінки були задокументовані в дослідженнях на людях, а ураження печінки, пов'язане з КБД, є однією з проблем американського управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) щодо КБД [13]. Аналіз клітин імунної системи при дослідженні печінки за умови експериментального використання КБД є важливим для встановлення безпечності його використання.

Метою роботи було визначення гістотопографічних та імуногістохімічних особливостей лімфо-макрофагального інфільтрату в стромально-судинному компартменті печінки щурів за умови довгострокового експериментального впливу 10% олії канабідіолу.

Матеріали та методи

Експеримент проведений в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини. У якості об'єкта дослідження було використано 40 статевозрілих білих нелінійних щурів-самців масою 180-230 г, віком 5–7 місяців на початок експерименту. Залежно від тривалості застосування олії КБД тварин дослідної групи розподілили на 2 підгрупи (серії) по 14 особин у кожній серії. Щурам першої серії впродовж 8 тижнів один раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу), щурам другої серії впродовж 10 тижнів також один раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу). Дозу КБД визначали з використанням даних, де 10 мг/кг у щура відповідає ефективній та безпечній дозі КБД, що використовується у людей [17, 18].

До контрольної групи увійшли 12 статевозрілих білих щурів-самців, по 6 особин у кожній серії. Впродовж проведення експерименту щоденно спостерігали за загальним станом щурів, поведінкою, поїданням корму. Усі щури мали стандартний раціон, призначений для лабораторних тварин, і вільний доступ до води. Масу тіла щурів щодня контролювали протягом усього експерименту. Утримання, догляд, годування, маркування, експеримент та евтаназію здійснювали з дотриманням вимог Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи

2010/63/ EU, Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження», етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2000 року (протокол №7 від 29 серпня 2022 року) [19, 20].

Наприкінці кожної серії експерименту після евтаназії усім досліджуваним тваринам проводили забір матеріалу для морфологічного дослідження. Матеріалом для дослідження була печінка щурів контрольної та дослідної груп обидвох серій. За загальноприйнятою методикою виготовляли парафінові блоки, гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм, які фарбували гематоксиліном-еозином [21]. Крім загальногістологічних, нами були проведені імуногістохімічні дослідження печінки. Для цього з парафінових блоків виготовляли зрізи товщиною 5 ± 1 мкм, які наносили на високоадгезивні скельця «Super Frost», в подальшому висушували за стандартною методикою. Демаскування проводили у цитратному буфері, pH-6,0. Візуалізацію ІГХ реакції виконували за допомогою системи детекції DAKO EnVision+ System з хромогеном DAB (діамінобензидин) [22, 23]. Нами були використані моноклональні антитіла для макрофагів і клітин Купфера CD68 (Клон KP1, Dako), Т-лімфоцитів CD3 (Клон SP7, Thermo Fisher scientific), В-лімфоцитів CD20 (Клон Ab-1, Thermo Fisher scientific), NK-лімфоцитів CD56 (Клон 123C3, Dako). Дослідження проводили відповідно до протоколу виробника з необхідними контролюями. Використано бібліосемантичний метод, методи системного аналізу й описової статистики. Під час порівняння показників мінімальний рівень значущості становив $p < 0,05$ [24].

Результати

При дослідженні тканини печінки щурів після довгострокового (8 і 10 тижнів) експериментального застосування 10% олії КБД встановлено, що макро- і мікроскопічна структура печінки у двох серіях не порушена. Макроскопічно тканина печінки еластична, темного коричнево-червоного кольору. На розрізі печінка однорідна, судини розвинені в межах варіантної норми. Мікроскопічно тканина представлена часточками, які є структурними і функціональними одиницями печінки. Печінкові часточки характеризувалися формою у вигляді шестиграних призм. Часточки не відокремлювалися прошарками сполучної тканини, тому уявними межами були портальні тракти, в яких проходили судини. Часточки складалися з печінкових балок з двох рядів гепатоцитів. Між балками гепатоцитів розташовувалися синусоїдні гемокапіляри від периферії до центральної вени, окремі з них були помірно дилатовані, повнокровні. Синусоїди печінки були вистелені ендотеліальними клітинами. Загалом гістоструктура класичної часточки печінки у щурів після 8 і 10 тижнів експериментального застосування олії КБД була подібною до печінки тварин контрольної групи, тобто часточкова і трабекулярна будова порушена

не була.

Мікроскопічно пухка сполучна тканина була слабо виражена і виявлялася тільки в ділянці портальних трактів, навколо судин і жовчних проток, представлена тоненькими колагеновими волокнами, що і зумовлювало нечітке контурування печінкових часточок. Звертала на себе увагу наявність клітинного інфільтрату у складі стромального компонента печінки. За складом клітинна популяція при мікроскопії виглядала різноманітною, проте в переважній більшості гістологічних препаратів переважали імунні клітини, які являли собою обидві ланки імунітету, і також макрофагальну систему. Для диференціювання інфільтрату нами було проведено імуногістохімічне дослідження і типовано основні клони імунних клітин. Частіше імунні клітини розташовувались в міжчасточковому стромальному компартменті печінки, периваскулярних просторах і в просвітах судин. Проте у контрольній групі нами також виявлялася мінімальна кількість імунних клітин. У дослідних серіях клітинний інфільтрат не проникав у паренхіму печінки, але, не зважаючи на це, нами детально досліджувалися гепатоцити пограничної пластинки печінкових часточок на предмет пошуку ознак дистрофічного їх ушкодження. Прицільне гістотопографічне дослідження межі між триадами печінки і паренхімою, пограничних пластинок не виявило пошкоджених гепатоцитів, які належать до пограничних пластинок. Гістотопографічними особливостями клітинної інфільтрації був ступінь вираженості від слабкого до помірного без ознак пограничної активності (рис. 1, 2).



Рис. 1. Печінка щура після 8 тижнів експериментального застосування олії КБД. Виражена гіперемія міжчасточкової вени триади печінки з агрегацією еритроцитів, наявність у складі стромального компонента печінки імунних клітин. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$.

Серед імунних клітин інфільтрату при імуногістохімічному дослідженні нами виявлено Т-лімфоцити, В-лімфоцити, макрофаги. Популяція Т-лімфоцитів експресувала рецептори до CD3, В-лімфоцитів – до CD20, макрофаги – до CD68 (рис. 3-5).

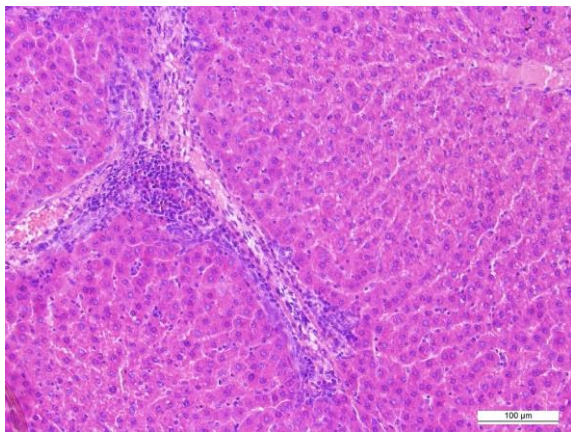


Рис. 2. Печінка щура після 10 тижнів експериментального застосування олії КБД. Тріада печінки. Підвищена кількість імунокомпетентних клітин у складі стромального компонента тріади без інтерфейсної активності. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 200$.

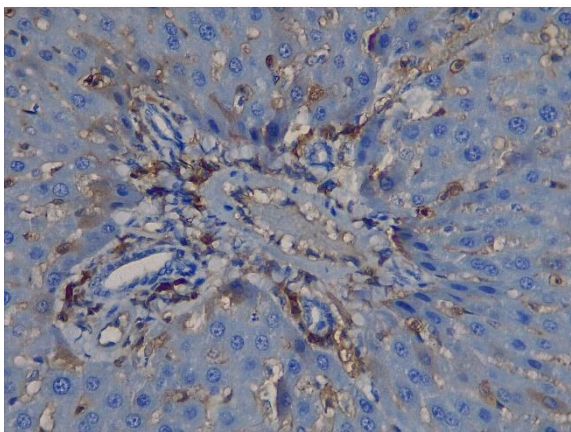


Рис. 3. Тканина печінки щура після 10 тижнів експериментального застосування олії КБД. Тріада печінки. Репрезентативні результати імуногістохімії для CD3. Наявність у складі стромального компонента печінки загальної популяції Т-лімфоцитів. Імуногістохімічне фарбування на CD3 (Клон SP7, Thermo Fisher scientific), $\times 400$.

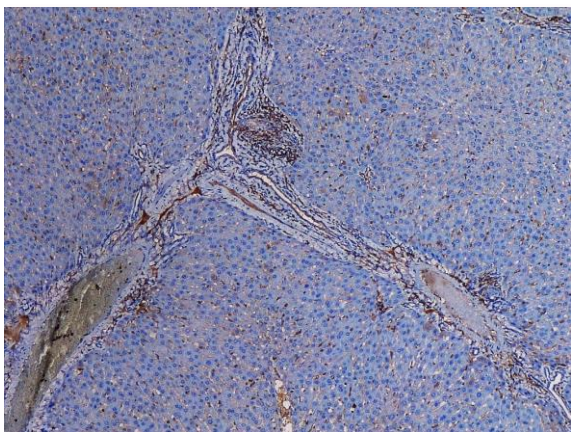


Рис. 4. Тканина печінки щура після 10 тижнів експериментального застосування олії КБД. Тріада печінки. Наявність у складі стромального компонента печінки загальної популяції Т-лімфоцитів. Імуногістохімічне фарбування на CD3 (Клон SP7, Thermo Fisher scientific), $\times 100$.

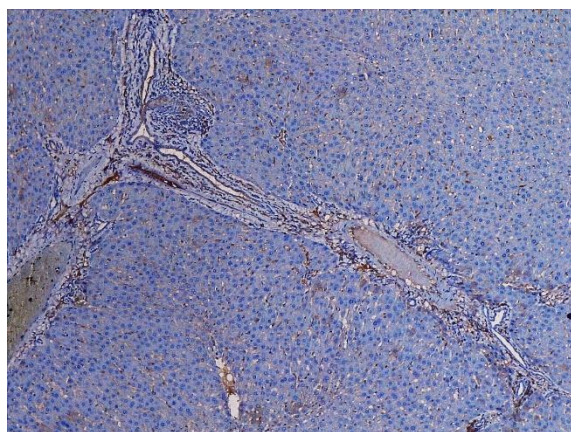


Рис. 5. Тканина печінки щура після 10 тижнів експериментального застосування олії КБД. Тріади печінки. Наявність у складі стромального компонента печінки популяції В-лімфоцитів. Імуногістохімічне фарбування на CD20 (Клон Ab-1, Thermo Fisher scientific), $\times 100$.

Після 10 тижнів експериментального застосування олії КБД при гістологічному дослідженні печінки судини тріад звичайної будови, наявність у складі стромального компонента печінки помірної кількості імунних клітин без руйнування пограничної пластинки та без поширення інфільтрату в прилеглу паренхіму печінки, ознак дистрофії або некрозу прилеглих гепатоцитів у таких ділянках не виявлено (рис. 2).

При статистичному аналізі було встановлено достовірне переважання імунокомпетентних клітин у дослідних серіях в порівнянні з контролем ($p < 0,05$), але при порівняльному аналізі між серіями достовірність встановлено не було ($p > 0,05$). При імуногістохімічному типуванні і статистичному аналізі нами встановлено достовірне переважання експресії загальної популяції Т-лімфоцитів в обидвох серіях в порівнянні з контролем ($p < 0,05$) і достовірне переважання експресії Т-лімфоцитів над експресією В-лімфоцитів ($p < 0,05$). Проте, переважаючою популяцією були макрофаги і клітини Купфера в обидвох серіях експерименту (рис. 6, 7).

Найвищі середні показники CD68-позитивних клітин у зоні тріади печінки можна обґрунтувати ключовою роллю клітин Купфера в імунній регуляції, захисті печінки від різних впливів, токсинів, шкідливих речовин, що можуть потрапити із кишківника у кровообіг. Серед CD68-позитивних клітин в інфільтраті, ймовірно були і клітини Купфера, і похідні циркулюючих моноцитів.

Так, у серії експериментального дослідження після 8 тижнів застосування олії КБД ми звернули увагу на гіпертрофію клітин Купфера не тільки навколо порталних трактів, але й у проміжній, і центральній зонах часточки. Гіперплазія клітин Купфера також була помітною у всіх випадках серії експериментального дослідження, в той час, як у контрольній групі клітини Купфера локалізувалися переважно навколо порталних трактів, а в

проміжній і центральній частині часточки їх значно менше

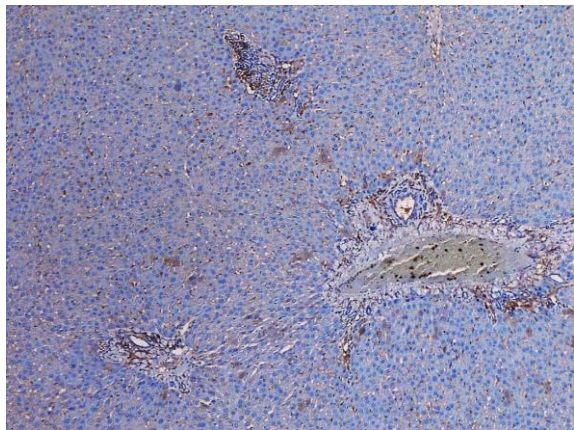


Рис. 6. Тканина печінки щура після 8 тижнів експериментального застосування олії КБД. Тріади печінки. Наявність у складі стромального компонента печінки серед клітин інфільтрату макрофагів. Імуногістохімічне фарбування на CD68 (Клон KP1, Dako), $\times 100$.

Відмінності в експресії CD68 не були статис-

тично значущими в обидвох серіях, проте достовірно відрізнялися від контрольної групи ($p < 0,001$). В обидвох експериментальних серіях довгострокового впливу олії КБД найвищий середній показник клітин Купфера на площі $0,01 \text{ мм}^2$ ($100 \text{ мкм} \times 100 \text{ мкм}$) був визначений у зоні триади печінки і становив $5,65 \pm 0,15$ (8 тижнів) і $6,12 \pm 0,13$ клітин (10 тижнів) та достовірно ($p < 0,001$) переважав відповідний показник контрольної групи ($3,88 \pm 0,10$ клітин). Також середній показник клітин Купфера в обидвох серіях у зоні триади печінки при порівняльному аналізі переважав показник у проміжній зоні $4,77 \pm 0,13$ (8 тижнів) і $5,22 \pm 0,06$ клітин (10 тижнів) і навколо центральної вени $2,75 \pm 0,15$ (8 тижнів) і $3,42 \pm 0,13$ клітин (10 тижнів) відповідно.

Як і в зоні триади, у проміжній зоні часточки і навколо центральної вени середні показники клітин CD68 достовірно перевищували відповідні показники у контрольній, що пояснюється гіперплазією спеціалізованих макрофагів і важливим значенням для імунної функції печінки (рис. 7).

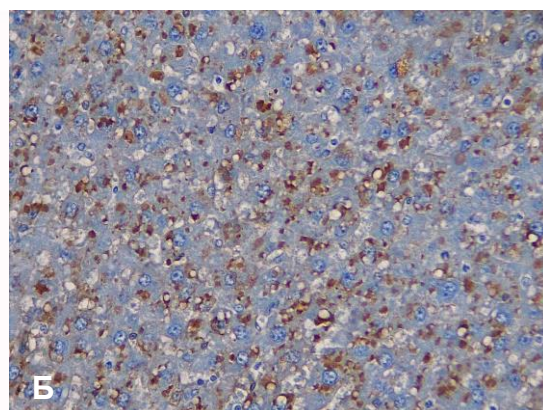
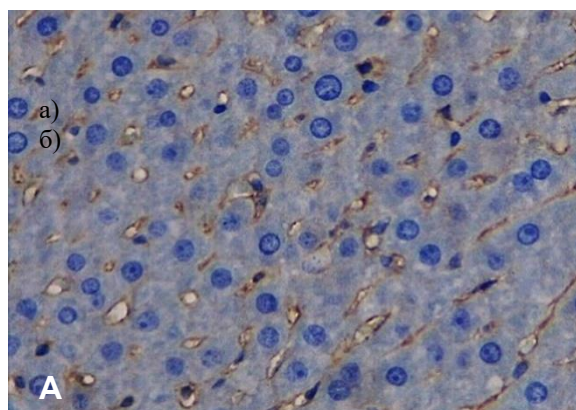


Рис. 7. Тканина печінки щура в контролі і після 10 тижнів експериментального застосування олії КБД: а) контроль; б) 10 тижнів експерименту; гіперплазія і гіпертрофія клітин Купфера в синусоїдах проміжної зони печінкової часточки. ІГХ типкування клітин Купфера за допомогою маркера CD68. а) $\times 600$, б) $\times 200$.

Крім ендотеліоцитів і клітин Купфера, з боку просвіту синусоїд візуалізувалися НК-клітини і їх різновиди – специфічні Pit-клітини, відомі як ямкові клітини, які виконують функцію натуральних кілерів печінки. Pit-клітини є важливим компонентом вродженої імунної системи печінки, взаємодіють з клітинами Купфера і гепатоцитами. Мікроскопічно були представлені великими зернистими лімфоцитами, розташовувалися в синусоїдах на ендотеліальних клітинах або між ними. Імуногістохімічне типкування за допомогою маркера CD56 дозволило візуалізувати НК-клітин (рис. 8). В кількісному співвідношенні CD56 позитивних клітин було найменше порівняно з іншими типованими клітинами ($p < 0,05$).

Таким чином, на підставі проведеного дослідження визначено гістотопографічні та імуногі-

стохімічні особливості лімфо-макрофагального інфільтрату в стромально-судинному компартменті печінки щурів за умови довгострокового експериментального впливу 10% олії канабідіолу впродовж 8 і 10 тижнів. В обидвох серіях експерименту клітинна популяція була різноманітною, проте переважали мононуклеарні клітини лімфоїдного і макрофагального ряду. Частіше імунні клітини розташовувались в міжчасточковому стромальному компартменті печінки, периваскулярних просторах і в просвітах судин.

У дослідних серіях клітинний інфільтрат не проникав у паренхіму печінки, проте нами детально досліджувалися гепатоцити пограничної пластинки печінкових часточок на предмет пошуку ознак дистрофічного їх ушкодження. Прицільне гістотопографічне дослідження межі між

тріадами печінки і паренхімою, пограничних пластинок не виявило пошкодження гепатоцитів.

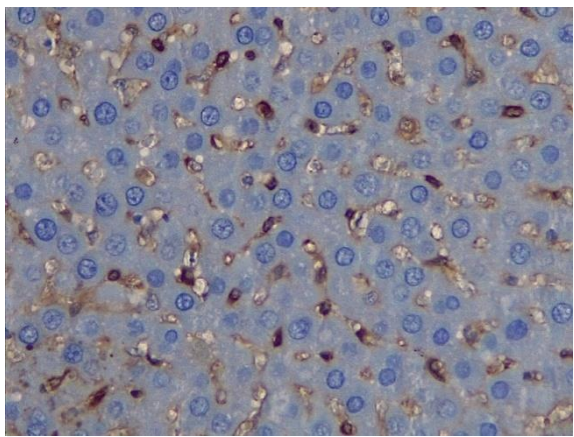


Рис. 8. Тканина печінки щура після 8 тижнів експериментального застосування олії КБД. НК-клітини з високою експресією CD56 в синусоїдах проміжної зони печінкової часточки. ІГХ типування НК-клітин за допомогою маркера CD56, $\times 400$.

Гістотопографічними особливостями клітинної інфільтрації був різний ступінь вираженості без ознак пограничної активності. Після 10 тижнів експериментального застосування олії КБД при гістологічному дослідженні печінки судини тріад звичайної будови, наявність у складі стромального компонента печінки збільшеної кількості імунних клітин без руйнування пограничної пластинки та без поширення інфільтрату в прилеглу паренхіму печінки, ознак дистрофії або некрозу прилеглих гепатоцитів у таких ділянках не виявлено. При статистичному аналізі було встановлено достовірне переважання імункомпетентних клітин у дослідних серіях в порівнянні з контролем ($p < 0,05$), але при порівняльному аналізі між серіями достовірність встановлено не було ($p > 0,05$). При імуногістохімічному типуванні і статистичному аналізі нами встановлено достовірне переважання експресії загальної популяції Т-лімфоцитів в обидвох серіях в порівнянні з контролем ($p < 0,05$) і достовірне переважання експресії Т-лімфоцитів над експресією В-лімфоцитів ($p < 0,05$). Найчисленнішою популяцією були макрофаги і клітини Купфера в обидвох серіях експерименту. Імуногістохімічне типування за допомогою маркера CD56 дозволило візуалізувати НК-клітини, які розташовувалися в синусоїдах на ендотеліальних клітинах або між ними. Таким чином, отримані результати вказують на безпеку 10% олії КБД у дозі 10 мг/кг/день впродовж 8 і 10 тижнів застосування.

Дискусія

КБД – непсихотропний фітоканабіоїд з рослини конопель, все частіше використовується для лікування різних захворювань [25]. Клінічні випробування КБД зосереджені на ефективності

препарату Епідіолекс, який схвалений американським управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (Food and Drug Administration), що відповідає за регуляцію та нагляд над безпекою і ефективністю харчових продуктів, ліків, дієтичних добавок, косметики, медичних приладів, ветеринарної продукції та інших продуктів препарату [26]. Епідіолекс призначається для лікування судом, асоційованих з синдромами Леннокса-Гасто (Lennox-Gastaut) з частими нападами у дитячому віці і Драве (Dravet) з важкою міоклонічною епілепсією дитячого віку у пацієнтів від 2 років життя [10, 11].

Крім фармацевтичного препарату Епідіолекс, КБД доступний у вигляді олії (КБД олія). КБД став перспективним терапевтичним засобом завдяки своїм різноманітним фармакологічним властивостям, включаючи потужний протизапальний, нейропротекторний та імуномодулюючий ефект. КБД модулює імунні реакції, включаючи регуляцію активності Т-клітин, індукцію апоптозу макрофагів, пригнічення прозапальних цитокінів та модуляцію сигнальних шляхів, що беруть участь у запаленні та імунному гомеостазі. Доклінічні та клінічні дослідження демонструють його ефективність у лікуванні аутоімунних захворювань, таких як діабет 1 типу, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит та запальні захворювання кишечника, а також його потенціал у лікуванні нейропатичного болю та раку. За даними К. Mujaheed і співавтор. (2025), нещодавні досягнення в системах доставки на основі нанотехнологій ще більше посилили терапевтичний потенціал КБД, покращивши його розчинність, біодоступність та цілеспрямовану доставку, що дозволяє використовувати інноваційні підходи до загоєння ран, лікування запалення та лікування раку. Однак, такі проблеми, як мінливість імунних реакцій, обмежені дані про довгострокову безпеку та потенційна лікарська взаємодія, залишаються невирішеними [27].

Крім того, КБД може спричиняти дозозалежну гепатотоксичність. Відомо, що одночасне застосування КБД та інших препаратів, включаючи лефлуномід, ломітапід, міпомерсен, пексидартиніб, терифлуномід та вальпроат, спричиняє пошкодження печінки. Згідно з рекомендаціями Американського товариства клінічної онкології (ASCO), гепатотоксичність спостерігається переважно при пероральному застосуванні КБД у добових дозах 300 мг або більше [28] Припинення прийому КБД або припинення одночасного застосування зменшує це підвищення. У пацієнтів з помірним або тяжким ураженням печінки рекомендується повільне титрування та корекція дози [29, 30]. У нашому експериментальному дослідженні застосовували КБД в дозі 10 мг/кг згідно даних, в яких доза 10 мг/кг у щура відповідає ефективній та безпечній дозі КБД, що використовується у лю-

дей [17, 18]. Після довгострокового експериментального застосування олії КБД (доза 10 мг/кг) при гістологічному та імуногістохімічному дослідженні нами встановлено наявність у складі стромального компонента печінки зпомірної кількості імунних клітин без руйнування пограничної пластинки та без поширення інфільтрату в прилеглу паренхіму печінки, ознак дистрофії або некрозу прилеглих гепатоцитів у таких ділянках виявлено не було.

Наші результати узгоджуються із представленими в літературі спостереженнями щодо оцінки довгострокової переносимості здоровими собаками перорального застосування КБД впродовж 36 тижнів у дозах 5 та 10 мг/кг/день. Було встановлено достовірне підвищення активності лужної фосфатази в обидвох групах, які отримували КБД ($p < 0,0001$), решта показників крові були в межах референтного діапазону. Автори у висновках наголошували, що хронічне введення КБД здоровим собакам у дозі 5 мг/кг/день переносилося краще, ніж 10 мг/кг/день, проте обидві дози викликали підвищення активності лужної фосфатази. Загалом отримані авторами результати на пошкодження печінки не вказують, але рекомендується контролювати функцію печінки у тварин, які хронічно отримують КБД [31].

Висновки

У результаті проведеного дослідження встановлені гістотопографічні та імуногістохімічні особливості лімфо-макрофагального інфільтрату в стромально-судинному компартменті печінки щурів за умови довгострокового експериментального впливу 10% олії канабідіолу (в дозі 10

мг/кг/день) впродовж 8 і 10 тижнів.

У складі стромального компонента печінки встановлено наявність помірної кількості імунних клітин без руйнування пограничної пластинки та без поширення інфільтрату в прилеглу паренхіму печінки, без ознак дистрофії або некрозу прилеглих гепатоцитів.

В обидвох серіях експерименту клітинна популяція була різноманітною, проте переважали мононуклеарні клітини лімфоїдного і макрофагального ряду. Найчисельнішою популяцією серед клітин інфільтрату були макрофаги і клітини Купфера в обидвох серіях експерименту ($p < 0,05$). Встановлено достовірне переважання експресії загальної популяції Т-лімфоцитів в обидвох серіях в порівнянні з контролем ($p < 0,05$) і достовірне переважання експресії Т-лімфоцитів над експресією В-лімфоцитів ($p < 0,05$). Імуногістохімічне типування за допомогою маркера CD56 дозволило візуалізувати NK-клітини, які розташовувалися в синусоїдах на ендотеліальних клітинах або між ними.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є порівняльний аналіз клітинного інфільтрату в стромально-судинному компартменті печінки щурів за умови короткострокового впливу 10% олії КБД (в дозі 10 мг/кг/день) впродовж 2 і 4 тижнів експерименту і довгострокового впливу.

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. Alamri ZZ. The role of liver in metabolism: an updated review with physiological emphasis. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2018;7(11):2271–6. doi: 10.18203/2319-2003.ijbcp20184211.
2. Daniels LJ, Kay D, Marjot T, Hodson L, Ray DW. Circadian regulation of liver metabolism: experimental approaches in human, rodent, and cellular models. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2023;325(5):C1158-C1177. doi: 10.1152/ajpcell.00551.2022.
3. Allameh A, Niayesh-Mehr R, Aliarab A, Sebastiani G, Pantopoulos K. Oxidative Stress in Liver Pathophysiology and Disease. *Antioxidants*. 2023;12(9):1653. doi: 10.3390/antiox12091653.
4. Woltman AM, Boonstra A, Naito M, Leenen PJM. Kupffer Cells in Health and Disease. In: Biswas S.K., Mantovani A., editors. *Macrophages: Biology and Role in the Pathology of Diseases*. Springer; Cham, Switzerland; 2014:217–247. https://books.google.com.ua/books?id=g_RWBQAAQBAJ&printsec=copyright&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
5. Liaskou E, Wilson DV, Oo YH. Innate immune cells in liver inflammation. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:949157. doi: 10.1155/2012/949157.
6. Williams M., Scott C.L. Liver macrophages in health and disease. *Immunity*. 2022;55:1515–29. doi: 10.1016/j.immuni.2022.08.002.
7. Gracia-Sancho J, Caparros E, Fernandez-Iglesias A, Frances R. Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2021;18:411–31. doi: 10.1038/s41575-020-00411-3.
8. Girish V, Mousa OY, Syed K. Acute on Chronic Liver Failure. [Updated 2025 Jun 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499902/>
9. Malhi H, Gores GJ. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1641-54. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.002.

10. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2018;39(3):403-14. doi: 10.1007/s10072-017-3188-y.
11. He Z, Li Y, Zhao X, Li B. Dravet syndrome: Advances in etiology, clinical presentation, and treatment. *Epilepsy Res.* 2022;188:107041. doi: 10.1016/j.eplesyres.2022.107041.
12. Smith T, Majid F, Eckl V, Reynolds CM. Herbal supplement sales in US increase by record-breaking 17.3% in 2020. *HerbalGram.* 2021;131:52–65. <https://cimasci.com/wp-content/uploads/2021/09/Herbal-Supplement-Sales-in-US-Increase-by-Record-Breaking-17.3-in-2020.pdf>.
13. FDA. What You Need to Know (And What We're Working to Find Out) About Products Containing Cannabis or Cannabis-derived Compounds, Including CBD. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-need-know-and-what-were-working-find-out-about-products-containing-cannabis-or-cannabis>. 2020.
14. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, et al. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2019;17:974–89. doi: 10.2174/1570159X17666190603171901.
15. Gingrich J, Choudhuri S, Cournoyer P, Downey J, Muldoon Jacobs K. Review of the oral toxicity of cannabidiol (CBD). *Food Chem Toxicol.* 2023;176:113799. doi: 10.1016/j.fct.2023.113799.
16. Madeo G, Kapoor A, Giorgetti R, Busardo FP, Carlier J. Update on Cannabidiol Clinical Toxicity and Adverse Effects: a Systematic Review. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2023. doi: 10.2174/1570159X21666230322143401.
17. Jadoon KA, Tan GD, O'Sullivan SE. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight.* 2017;2(12):e93760. doi: 10.1172/jci.insight.93760.
18. Kicman A, Toczek M. The effects of Cannabidiol, a non-intoxicating compound of Cannabis, on the Cardiovascular System in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6740. doi: 10.3390/ijms21186740.
19. 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>.
20. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Off J Eur Union.* 2010;53(L276):33–79.
21. Suvarna SK, Layton C, Bancroft GD. (Eds.). *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*, 8th Edition. Elsevier; 2019. 558 p. doi: 10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6.
22. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol.* 2019;1897:289–98. doi: 10.1007/978-1-4939-8935-5_25.
23. Nguyen T. *Immunohistochemistry: A Technical Guide to Current Practices*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. 272 p.
24. Hruziova TS, Lekhan VM, Ohniev VA, Halienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. [Biostatistics]. Vinnytsia: New Book; 2020. 384 p. ISBN 978-966-382-857-2 [in Ukrainian].
25. Silmore LH, Willmer AR, Capparelli EV, Rosania GR. Food effects on the formulation, dosing, and administration of cannabidiol (CBD) in humans: A systematic review of clinical studies. *Pharmacotherapy.* 2021;41(4):405-20. doi: 10.1002/phar.2512.
26. Epidiolex® (cannabidiol) oral solution – access data fda.gov. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/210365s015lbl.pdf.
27. Mujahid K, Rasheed MS, Sabir A, Nam J, Ramzan T, Ashraf W, Imran I. Cannabidiol as an immune modulator: A comprehensive review. *Saudi Pharm J.* 2025;33(3):11. doi: 10.1007/s44446-025-00005-7.
28. Braun IM, Bohlke K, Abrams DI, Anderson H, Balneaves LG, Bar-Sela G, Bowles DW, Chai PR, Damani A, Gupta A, Hallmeyer S, Subbiah IM, Twelves C, Wallace MS, Roeland EJ. Cannabis and Cannabinoids in Adults With Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2024;42(13):1575-93. doi: 10.1200/JCO.23.02596.
29. Chen JW, Borgelt LM, Blackmer AB. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. *Ann Pharmacother.* 2019;53(6):603-11. doi: 10.1177/1060028018822124.
30. Brown JD, Winterstein AG. Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med.* 2019;8(7):989. doi: 10.3390/jcm8070989.
31. Corsato Alvarenga I, Wilson KM, McGrath S. Tolerability of long-term cannabidiol supplementation to healthy adult dogs. *J Vet Intern Med.* 2024;38(1):326-35. doi: 10.1111/jvim.16949.

Шевчук М.М. Гістотопографічна та імуногістохімічна характеристика лімфо-макрофагального інфільтрату в стромально-судинному компартменті печінки щурів за умови довгострокового експериментального впливу олії канабідіолу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Канабідіол (КБД) – непсихотропний фітоканабіноїд з рослини конопель, все частіше використовується для лікування різних захворювань. Аналіз клітин імунної системи при дослідженні печінки за умови експериментального використання КБД є важливим для встановлення безпеч-

ності його використання. **Мета.** Визначення гістотопографічних та імуногістохімічних особливостей лімфо-макрофагального інфільтрату в стромально-судинному компартменті печінки щурів за умови довгострокового експериментального впливу 10% олії КБД. **Методи.** Експериментальні дослідження проведені на 40 статевозрілих білих нелінійних щурів-самців масою 180-230 г, віком 5–7 місяців на початок експерименту. Залежно від тривалості застосування олії КБД тварин дослідної групи розподілили на 2 підгрупи (серії) по 14 особин у кожній серії. Щурам першої серії впродовж 8 тижнів один раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу), щурам другої серії впродовж 10 тижнів також один раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу). До контрольної групи ввійшли 12 статевозрілих білих щурів-самців, по 6 особин у кожній серії експериментального дослідження. Наприкінці експерименту після евтаназії проводили забір печінки для морфологічного дослідження. Здійснили гістологічне, імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл для макрофагів і клітин Купфера CD68 (Клон KP1, Dako), Т-лімфоцитів CD3 (Клон SP7, Thermo Fisher scientific), В-лімфоцитів CD20 (Клон Ab-1, Thermo Fisher scientific), NK-лімфоцитів CD56 (Клон 123C3, Dako) відповідно до протоколу виробника з необхідними контролюями. Під час порівняння показників мінімальний рівень значущості становив $p < 0,05$. **Результати.** У результаті проведеного дослідження визначені гістотопографічні та імуногістохімічні особливості лімфо-макрофагального інфільтрату в стромально-судинному компартменті печінки щурів за умови довгострокового експериментального впливу 10% олії канабідіолу (в дозі 10 мг/кг/день) впродовж 8 і 10 тижнів. У складі стромального компонента печінки встановлено наявність збільшеної кількості імунних клітин без руйнування пограничної пластинки та без поширення інфільтрату в прилеглу паренхіму печінки, без ознак дистрофії або некрозу прилеглих гепатоцитів. В обидвох серіях експерименту клітинна популяція була різноманітною, проте переважали мононуклеарні клітини лімфоїдного і макрофагального ряду. Найчисельнішою популяцією серед клітин інфільтрату були макрофаги і клітини Купфера в обидвох серіях експерименту ($p < 0,05$). Встановлено достовірне переважання експресії загальної популяції Т-лімфоцитів в обидвох серіях в порівнянні з контролем ($p < 0,05$) і достовірне переважання експресії Т-лімфоцитів над експресією В-лімфоцитів ($p < 0,05$). Імуногістохімічне типування за допомогою маркера CD56 дозволило візуалізувати NK-клітини, які розташовувалися в синусоїдах на ендотеліальних клітинах або між ними. **Підсумок.** Комплексне дослідження лімфо-макрофагального інфільтрату в стромально-судинному компартменті печінки щурів за умови довгострокового експериментального впливу 10% олії КБД (в дозі 10 мг/кг/день) впродовж 8 і 10 тижнів вказує про безпечність застосування.

Ключові слова: Канабідіол, КБД, CBD, щури, печінка, лімфо-макрофагальний інфільтрат, гістологія, імуногістохімія.

П.В. Богданов

Запорізький державний
медико-фармацевтичний
університет
Запоріжжя, Україна

Надійшла: 17.09.2025

Прийнята: 13.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.158-161>

УДК 616-001.5-089.843-77-003.93-018.1:577.354.26]-092.9

ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ РЕЦЕПТО- РІВ ДО ЛЕКТИНУ АРАХІСУ НА КЛІТИ- НАХ РЕГЕНЕРАТУ У ЩУРІВ З МОДЕ- ЛЮВАНИМ ПЕРЕЛОМОМ ЗА УМОВ ВИ- КОРИСТАННЯ ІМПЛАНТІВ З РІЗНОГО МАТЕРІАЛУ

Bohdanov P.V.  ✉ Features of the distribution of peanut lectin receptors on regenerated cells in rats with simulated fractures using implants made of different materials.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Lectin receptors include carbohydrate-containing biopolymer molecules of cells and extracellular matrix that are capable of selectively interacting with lectins to form lectin-receptor complexes. Due to these properties, lectins play an important role in cell recognition and intercellular interaction processes. Lectins are involved in inflammatory processes. Determining the histotopography of lectin receptors and its changes allows us to establish the dynamics of morphogenesis, immune response, and intercellular interactions in tissues. **Objective.** The aim of the study was to establish the characteristics and dynamics of the distribution of peanut lectin receptors on regenerated cells in rats with a modeled fracture using implants made of different materials. **Methods.** The study examined the regenerated tibia of 48 white rats. The animals were divided into 4 groups of 6 each. The experimental three groups included 36 rats with a simulated tibial fracture with intramedullary implantation of implants made of different materials (group 1 – carbon composite, group 2 – magnesium alloy MS-10, group 3 – medical stainless steel). Group 4 consisted of control rats that underwent incomplete transverse diaphyseal fracture modeling without intramedullary fixation. The study was conducted on days 7 and 14. The removed bones were fixed in 10% formalin with subsequent decalcification, dehydration in an ascending alcohol battery, and poured into paraffin. Histological preparations were made. To detect carbohydrate residues β -D-Gal receptors, a lectin histochemical reaction was performed with peanut lectin (PNA) produced by Lektintest (Lviv). The results were evaluated using a semi-quantitative method. Results and discussion. The nature of changes in the density of receptors for β -D-Gal residues in connective tissue elements of regenerated bone tissue in rats with intramedullary implantation of implants made of different materials was established. **Results.** The highest density of receptors for peanut lectin (PNA) was observed on lymphocytes and connective tissue cells of the regenerate in animals with intramedullary implantation of carbon-carbon composite and magnesium alloy, indicating a pronounced reaction from the immune system. **Conclusions.** The nature of changes in the density of receptors for β -D-Gal residues in connective tissue elements of bone tissue regenerate in rats with intramedullary implantation of different materials was established. The highest density of receptors to peanut lectin (PNA) was observed on lymphocytes and connective tissue cells of the regenerate in animals with intramedullary implantation of carbon-carbon composite and magnesium alloy, indicating a pronounced immune system response.

Key words: experimental model, fracture, regenerate, implant, osteosynthesis.

Bohdanov P.V. [Features of the distribution of peanut lectin receptors on regenerated cells in rats with simulated fractures using implants made of different materials]. *Morphologia*. 2025;19(3):158-61. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.158-161>

 Bohdanov P.V. 0000-0002-1533-6370

✉ Pavel_bogdanov@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Лектини представляють собою білки або глікопротеїни, що мають неімунне походження та

виявляють специфічність до термінальних або субтермінальних залишків вуглеводів [1, 2]. Вони

представляють особливий інтерес в сучасній імуноморфології адже є високочутливими, стабільними та простими у використанні інструментами вивчення змін у глікозилуванні та експресії вуглеводів на клітинах та екстрацелюлярних структурах різних типів тканин, як на різних етапах онтогенезу, так і при виникненні та в динаміці розвинення різних патологічних станів [3]. Зазвичай специфічність лектину визначається моносахаридом, однак його олігосахаридна специфічність, в окремих випадках, відіграє не менш вагому роль у вуглеводних взаємодіях. Так, спорідненість лектину арахісу (PNA) до вуглеводного рецептору-ліганду β -D-Gal дозволяє виявляти імунологічно незрілі $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити, а його олігосахаридна специфічність до $\text{Gal}\beta 1,3\text{GalNAc} > \alpha$ та β Gal дозволяє виявляти вуглеводний компонент фібронектину. Наявність рецепторів до лектину арахісу на поверхні клітин визначає їх адгезивні властивості [4]. Вуглеводи забезпечують специфічні взаємодії в процесах клітинного розпізнавання в яких лектини відіграють фундаментальну роль [5]. Забезпечення взаємодії глікокон'югатів з біополімерними молекулами здійснюється системами комплементу в поєднанні з іншими, як вродженими, та і набутими системами розпізнавання, в яких лектиновий шлях відіграє ключову роль.

Мета

Дослідити особливості та динаміку розподілу рецепторів до лектину арахісу на клітинах регенерату у щурів з модельованим переломом за умов використання імплантів з різних матеріалів.

Матеріали та методи

В роботі було досліджено регенерат великогомілкової кістки 48 білих лабораторних щурів лінії Вістар після змодельованого перелому. Всіх тварин умовно поділили на 4 групи по шість тварин в кожній. До першої групи увійшли 12 тварин, яким в асептичних умовах під загальною анестезією розчином тіопентал натрію («Тіопенат») в дозуванні 30 мг/кг внутрішньоочеревинно, був змодельований неповний поперечний діафізарний перелом великогомілкової кістки задньої лівої кінцівки з наступним атеградним введенням (через окремо створений отвір в ділянці горбистості великогомілкової кістки) в кістково-мозкову порожнину імплантата з вуглець-вуглецевого композиційного матеріалу (УУКМ ТУ У 33.1-13312223-004:2007) виробництва АТ «Мотор Січ». Після виконання гемостазу рану пошарово зашивали.

В другу групу увійшли 12 тварин, яким за аналогічною методикою було змодельовано неповний поперечний діафізарний перелом великогомілкової кістки задньої лівої кінцівки з подальшою антеградною фіксацією уламків з використанням стрижня з іржостійкої медичної сталі.

До третьої експериментальної групи увійшли 12 щурів, яким після моделювання перелому фіксацію кісток здійснювали з інтрамедулярним використанням імплантів з магнієвого сплаву МС-

10 (ТУ У 32.5-14307794-275:2018 виробництва АТ «Мотор Січ».

Четверту групу тварин склали 12 щурів, яким в асептичних умовах під загальним знеболенням моделювали неповний поперечний перелом діафіза великогомілкової кістки задньої лівої кінцівки без подальшої фіксації [6]. Після досягнення гемостазу рану пошарово зашивали. Остання група була використана в якості групи контролю. Тваринам всіх чотирьох груп дослідження інтраопераційно та на кожному етапі спостереження здійснювали рентгенологічний контроль з використанням апарату X-MIND Unity (Італія).

При роботі з тваринами на всіх етапах дослідження дотримувались відповідності принципам біоетики викладеним в Декларації Гельсінській, Директиви 2010/63/ЄС Європейського парламенту та Ради від 22 вересня 2010 року щодо захисту тварин, що використовуються в наукових цілях та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009) [7, 8].

Щурів виводили з експерименту на 7 та 14 добу після операції шляхом передозування наркозу. Вилучали великогомілкову кістку та фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Декальцинацію проводили у 5% розчині мурашиної кислоти протягом 3 діб. Контроль досягнення достатнього рівня декальцинування кісток проводили шляхом проколювання голкою. В подальшому препарати промивали та зневоднювали у висхідній батареї спиртів від 40 до 100%. Заливали у парафін. На ротаційному мікроскопі НМ 340е виготовляли серійні зрізи завтовшки 5-6 мкм [9, 10]. Для виявлення рецепторів вуглеводних залишків β -D-Gal а також для специфічного виявлення вуглеводного компоненту фібронектину використовували лектин арахісу (Peanut agglutinin (PNA)), який має характерну специфічність до зв'язування $\text{Gal}\beta 1,3\text{GalNAc} > \alpha$ та β Gal. Використаний лектин виробництва «Лектинтест» (м. Львів). Для візуалізації зв'язування рецепторів з лектином використовували систему 3,3-діамінбензидин тетрагідрохлорид-перекис водню [11]. Препарати вивчали використовуючи мікроскоп Primo Star (Zeiss, Німеччина), камера AxioCam ERc 5s та програмне забезпечення Zen 2.6. Результати дослідження оцінювали напівкількісним методом: +++ - інтенсивна реакція, темно-коричневі відкладення; ++ - помірна реакція – коричневі відкладення; + - слабка реакція – світло-коричневі відкладення; 0 – відсутність реакції.

Результати та їх обговорення

Результати проведеного морфологічного дослідження показують, що на 7 добу після оперативного втручання у тварин контрольної групи найбільша щільність розподілу рецепторів до лектину арахісу (PNA) в клітинах регенерату спостерігалась на лімфоцитах (PNA^+ -лімфоцити), що виявляють помірне (++) зв'язування рецепторів з

лектином. На фіброцитах та фібробластах, остеобластах та остеокластах реакція зв'язування – слабка (+). По краях кісткових уламків в інтермедіарній зоні спостерігається збільшена афінність зв'язування рецепторів до лектину (++/+), що свідчить про активну клітинну адгезію в межах даної ділянки регенерату.

В групі тварин з інтрамедулярним введенням вуглець-вуглецевого композитного матеріалу найбільша щільність рецепторів спостерігається на лімфоцитах та фібробластах та ендотеліоцитах судин (+++). Інші клітини виявляють слабку реакцію (+) – світло-коричневі відкладення бензидину.

В групі тварин після інтрамедулярного введення магнієвого сплаву МС-10 виявляється найбільша афінність рецепторів порівняно з іншими групами спостереження. На лімфоцитах, фібробластах, ендотеліоцитах судин, остеобластах та крайових ділянках кісток виявляється інтенсивне забарвлення (+++), що свідчить про активні імунні клітинні реакції та виражену адгезію клітин в інтермедіарній зоні регенерату та по краях кісткових уламків.

Щільність розподілу рецепторів лектину арахісу у тварин з інтрамедулярним введенням стрижня з медичної іржостійкої сталі не відрізняється від контрольної групи.

На 14 добу дослідження в групі контрольних тварин найбільша щільність рецепторів спостерігається на фіброцитах, фібробластах, остеобластах та лімфоцитах (++) – коричневе забарвлення.

У щурів з інтрамедулярним введенням вуглець-вуглецевого композитного матеріалу інтенсивна реакція спостерігається на лімфоцитах (+++), на фіброцитах, остеокластах та ендотеліальних клітинах судин виявляється помірна реакція (++) – коричневе забарвлення. На інших клітинах – слабка реакція, світло-коричневе забарвлення (+).

В групі тварин після інтрамедулярного введення магнієвого сплаву МС-10 виявляється найбільша щільність рецепторів виявляється на лімфоцитах, ендотеліоцитах судин, фіброцитах (+++/++). На фібробластах та остеобластах – менш інтенсивна реакція зв'язування (++).

Найменша щільність рецепторів в порівнянні з іншими групами спостерігалась у тварин з інтрамедулярним введенням медичної сталі (+) – світло-коричневе забарвлення.

Підсумок

Таким чином встановлено характер змін щільності рецепторів до залишків β -D-Gal у сполучнотканинних елементах регенерату кісткової тканини у щурів з інтрамедулярним введенням імплантів з різних матеріалів. Найбільша щільність рецепторів до лектину арахісу (PNA) спостерігалась на лімфоцитах та сполучнотканинних клітинах регенерату у тварин з інтрамедулярним введенням вуглець вуглецевого композиту та магнієвого сплаву, що свідчить про виражену реакцію з боку імунної системи.

Перспективи подальших розробок

Планується продовжити вивчення морфологічних особливостей регенерації кісток у щурів з модельованим переломом та за умов використання різних типів імплантів для остеосинтезу.

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 «Морфологічні особливості перебудови кісток в умовах їх полісегментарного ушкодження та хірургічної корекції» (номер державної реєстрації 0120U103164), а також виконувалось в рамках договору про спільну науково-дослідну діяльність між АТ «Мотор Січ» та ЗДМУ № 6125/19-к (УЕУ и ГПА).

Літературні джерела References

1. Kaltner H, Abad-Rodríguez J, Corfield AP, Kopitz J, Gabius H. The sugar code: letters and vocabulary, writers, editors and readers and biosignificance of functional glycan–lectin pairing. *Biochemical Journal*. 2019;476(18):2623-55. doi: 10.1042/bcj20170853.
2. Zhao T, Terracciano R, Becker J, Monaco A, Yilmaz G, Becer CR. Hierarchy of Complex Glycomacromolecules: From Controlled Topologies to Biomedical Applications. *Biomacromolecules*. 2022;23(3):543-75. doi: 10.1021/acs.biomac.1c01294.
3. Li M, Abeyrathne C, Langley DP, Cossins LR, Samudra AN, Green GW, et al. Highly specific

- lubricin-lectin electrochemical sensor for glycoprotein cancer biomarker detection. *Electrochimica Acta*. 2023;457:142508. doi: 10.1016/j.electacta.2023.142508.
4. Hinz B, Pittet P, Smith-Clerc J. Myofibroblast development is characterized by specific cell-cell adherens junctions. *Mol. Biol. Cell*. 2004;15:4310–20.
5. Kusch AG. [Lectins in imunomorfologiyi]. *World of Medicine and Biology*. 2014;4(47):150-7. Ukrainian. <https://womab.com.ua/ua/smb-2014-04-2/4734>.
6. Bohdanov PV. [Development of a method for experimental modeling of tubular bone fractures

in rats]. *Morphologia*. 2024;18(3):145-148. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2024.3.145-148.

7. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.

8. 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):2367-77. doi: 10.3390/

ani13142367.

9. Yuehuei H, Martin KL, editors. *Handbook of Histology Methods for Bone and Cartilage*. Totowa: Humana Press Inc.; 2003. 587 p.

10. Hewitson TD, Darby IA, editors. *Histology Protocols. Methods in Molecular Biology*. Totowa: Humana Press; 2010. doi: 10.1007/978-1-60327-345-9.

11. Rhodes JM, Milton JD, editors. *Lectin methods and protocols*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc.; 1998. 572 p.

Богданов П.В. Особливості розподілу рецепторів до лектину арахісу на клітинах регенерату у щурів з моделюваним переломом за умов використання імплантів з різного матеріалу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. До рецепторів лектинів відносять вуглеводовмісні біополімерні молекули клітин та позаклітинного матриксу, що здатні вибірково взаємодіяти з лектинами з утворенням лектин-рецепторних комплексів. Завдяки таким властивостям лектини відіграють важливу роль в процесах клітинного розпізнавання та міжклітинної взаємодії. Лектини беруть участь у запальних процесах. Визначення гістотопографії рецепторів до лектинів та її змін дозволяє встановити динаміку морфогенезу, імунної відповіді та міжклітинної взаємодії в тканинах. **Метою** дослідження було встановити особливості та динаміку розподілу рецепторів до лектину арахісу на клітинах регенерату у щурів з моделюваним переломом за умов використання імплантів з різних матеріалів. **Методи.** В роботі досліджено регенерат великогомілкової кістки 48 білих щурів. Тварин було поділено на 4 групи по 6 в кожній. В експериментальні три групи увійшли 36 щурів, яким було змодельовано перелом великогомілкової кістки з інтрамедулярним введенням імплантів з різних матеріалів (1 група – вуглець вуглецевий композит, 2 група – магнієвий сплав МС-10, 3 група – медична іржостійка сталь). 4 група – контрольні щури, яким моделювали неповний поперечний діафізарний перелом без інтрамедулярної фіксації. Дослідження проводили на 7 та 14 добу. Вилучену кістку фіксували у 10% формаліні з подальшою декальцинацією, зневодненням у висхідній батареї спиртів та заливали у парафін. Виготовляли гістологічні препарати. Для виявлення рецепторів вуглеводних залишків β -D-Gal ставили лектингістохімічну реакцію з лектином арахісу (PNA) виробництва «Лектинтест» (м. Львів). Отримані результати оцінювали напівкількісним методом. **Результати.** Було встановлено характер змін щільності рецепторів до залишків β -D-Gal у сполучнотканинних елементах регенерату кісткової тканини у щурів з інтрамедулярним введенням імплантів з різних матеріалів. Найбільша щільність рецепторів до лектину арахісу (PNA) спостерігалась на лімфоцитах та сполучнотканинних клітинах регенерату у тварин з інтрамедулярним введенням вуглець вуглецевого композиту та магнієвого сплаву, що свідчить про виражену реакцію з боку імунної системи. **Підсумок.** Встановлено характер змін щільності рецепторів до залишків β -D-Gal у сполучнотканинних елементах регенерату кісткової тканини у щурів з інтрамедулярним введенням імплантів з різних матеріалів. Найбільша щільність рецепторів до лектину арахісу (PNA) спостерігалась на лімфоцитах та сполучнотканинних клітинах регенерату у тварин з інтрамедулярним введенням вуглець вуглецевого композиту та магнієвого сплаву, що свідчить про виражену реакцію з боку імунної системи.

Ключові слова: експериментальна модель, перелом, регенерат, імплант, остеосинтез.

В.В. Жеребкін ¹, Д.М. Шиян ¹,
В.М. Чеверда ², І.В. Борзенкова ³,
І.М. Лодяна ¹

¹ Приватний вищий навчальний заклад
«Харківський міжнародний медичний університет»

² КНП Мереф'янської міської ради «Мереф'янська центральна районна лікарня»

³ КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»
Харків, Мерефа, Україна

Надійшла: 20.09.2025

Прийнята: 15.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.162-166>

УДК:616-091.8

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СУГЛОБОВИХ ТКАНИН ВНАСЛІДОК ІН'ЄКЦІЙ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ В ДРІБНІ СУГЛОБИ (експериментальне дослідження)

Zherebkin V.V. , Shiyana D.N. , Cheverda V.M. , Borzenkova I.V. , Lodyana I.M.  Morphological changes in articular tissues due to injections of glucocorticoids into small joints (experimental study). Private Institution of Higher Education «Kharkiv International Medical University», Kharkiv; Meref Central District Hospital, Meref; Kharkiv Regional Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Intra-articular injections of glucocorticoids have been used for many years as an effective and safe method of eliminating inflammatory manifestations and pain in osteoarthritis of large joints, primarily the knee. At the same time, it is believed that intra-articular injections should not be used in osteoarthritis of the hand in general, but may be considered in patients with painful interphalangeal joints, however, how this will affect the further course of the disease is currently unknown. Guided by ethical considerations, it is advisable to investigate the effect of intra-articular injections of glucocorticoids on the tissues of small joints in an animal experiment. **Aim.** Determination of the effect of glucocorticoid injections into small joints on the condition of articular tissues. **Methods.** Histological studies of the tissues of the knee joints of 12 rats of the Wistar line, which were previously injected with dexamethasone into the knee joints, were carried out. **Results.** Microscopic examination of tissue samples of knee joints revealed the phenomena of synovitis, severe subchondral osteoporosis and pathological changes in articular cartilage of varying severity. It can be assumed that such changes in articular tissues are due to the creation of too high a local concentration of dexamethasone, if it is injected into a small joint, which has a very small cavity and, accordingly, contains a very small amount of synovial fluid, so the dose of the drug is delayed for a long time and it turns out to be toxic to all joint tissues. **Conclusion.** Based on the results of this study, it can be concluded that intra-articular injections of glucocorticoids into the interphalangeal joints in osteoarthritis of the hands carry the risks of traumatization of articular tissues and cause their pathological changes similar to those caused by OA itself. Therefore, for the treatment of pain in the interphalangeal joints in osteoarthritis of the hands, it is proposed to use other anti-inflammatory and analgesic drugs and not to consider intra-articular administration of glucocorticoids.

Key words: osteoarthritis of the hand, glucocorticoids, intra-articular injections, synovitis, dystrophic changes in articular cartilage, subchondral osteoporosis.

Zherebkin VV, Shiyana DN, Cheverda VM, Borzenkova IV, Lodyana IM. [Morphological changes in articular tissues due to injections of glucocorticoids into small joints (experimental study)]. Morphologia. 2025;19(3):162-6. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.162-166>

 Zherebkin V.V. 0000-0001-7025-9462;  Shiyana D.N. 0000-0002-3755-7051;

 Cheverda V.M. 0000-0003-0095-1095;  Borzenkova I.V. 0000-0003-3976-7084;

 Lodyana I.M. 0009-0007-8616-1233

✉ v.zherebkin@khimu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів впродовж багатьох років застосовуються як

ефективний та безпечний метод усунення запальних проявів та болю при остеоартрозі (ОА) великих суглобів, передусім, колінного [1]. В той же

час, вважається, що при ОА кисті внутрішньосуглобові ін'єкції загалом не мають застосовуватись, але можуть бути розглянуті у пацієнтів із болючими міжфаланговими суглобами [2, 3], втім, як це вплине на подальший перебіг ОА, наразі невідомо. Значна поширеність ОА кистей із залученням дистальних та проксимальних міжфалангових суглобів серед осіб старших вікових груп обумовлює потребу у вивченні впливу ін'єкцій глюкокортикоїдів на морфологічні зміни в цих суглобах та, відповідно, визначення доцільності застосування такого методу симптоматичного лікування [4]. Керуючись етичними міркуваннями досліджувати вплив внутрішньосуглобових ін'єкцій глюкокортикоїдів на тканини дрібних суглобів доцільно в умовах експерименту на тваринах.

Мета

Визначення впливу ін'єкцій глюкокортикоїдів в дрібні суглоби на стан суглобових тканин.

Матеріали та методи

Для моделювання впливу ін'єкцій глюкокортикоїдів в міжфалангові суглоби людини обрано виконання однократних ін'єкцій дексаметазону в обидва колінні суглоби білим щурам лінії Вістар. В дослідження взяті 12 тварин (6 самиць і 6 самців), дексаметазон (виробник - KRKA) вводився в колінні суглоби інсуліновими шприцями в дозі 0,1 мл (0,4 мг) з дотриманням вимог асептики. Через тиждень після виконання ін'єкцій щури виводились з експерименту під ефірним наркозом і колінні суглоби вилучались для подальшого гістологічного дослідження. При поводженні з лабораторними тваринами дотримувались норми чинного законодавства, Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких або інших наукових цілей та відповідної директиви Євросоюзу [5 - 8].

Зразками для дослідження були фрагменти колінних суглобів розміром 0,3 x 0,3 x 0,2 см. Зразки фіксувалися в 10 % нейтральному формаліні, а потім піддані гістологічній проводці в етанолі, після чого готувалися послідовні парафінові секції товщиною 5 мкм.

Препарати фарбувалися гематоксилін-еозином. Гістологічне дослідження проводилося на стандартному світлопольному мікроскопі Carl Zeiss Primo Star при збільшенні x 100 (окуляр x 10, лінза x 10), мікрофото зйомка проводилася за допомогою фотоапарату Canon PowerShot A640 з адаптером Soligor Adapter Tube for Canon A610/A620 52 mm Tele. В гістологічних препаратах оцінювалась будова капсули суглобу, суглобового хряща та субхондральної кістки [9, 10].

Результати та їх обговорення

При зовнішньому огляді колінних суглобів та макроскопічній оцінці патологічні зміни в усіх зразках відсутні.

При мікроскопічному дослідженні зразків тканин колінних суглобів виявлені явища синовіту, вираженого субхондрального остеопорозу та

різного ступеня вираженості патологічні зміни суглобового хрящу (рис. 1-8).

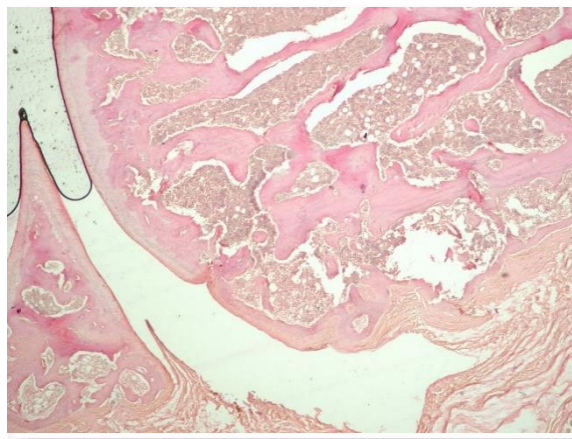


Рис. 1. Виражений субхондральний остеопороз та дистрофія суглобового хряща. Гематоксилін-еозин. x120.

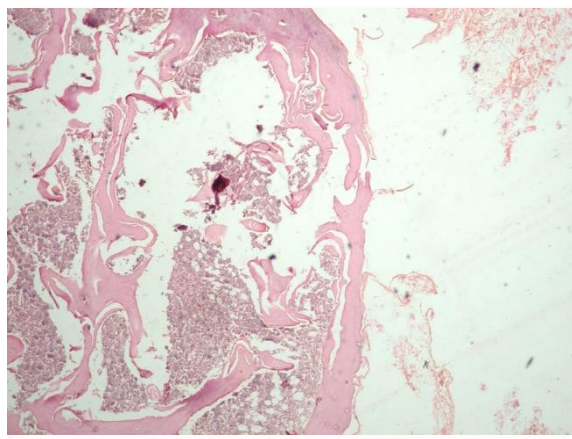


Рис. 2. Виражений субхондральний остеопороз із численними трабекулярними мікропереломами. Гематоксилін-еозин. x120.

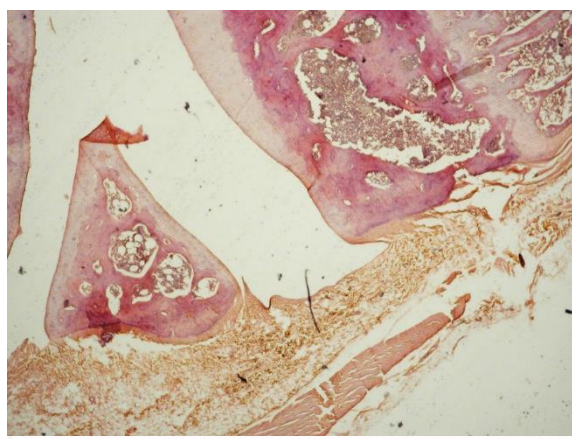


Рис. 3. Гематома, що організується в порожнині суглоба. Гематоксилін-еозин. x120.

Патологічні зміни суглобового хрящу виявлені в усіх досліджуваних зразках і включали про-

яви дистрофії від помірних до виражених, в окремих зразках зустрічались явища вогнищевої деструкції суглобового хряща.

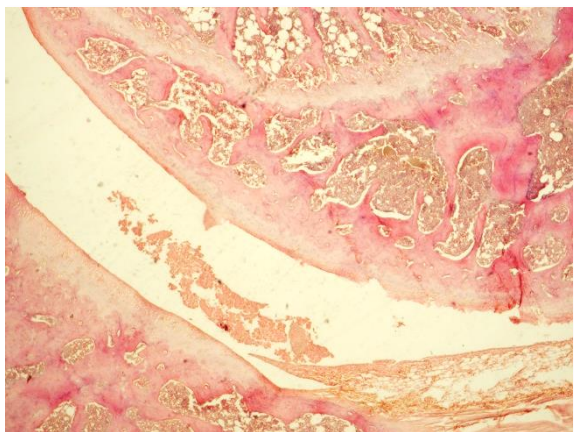


Рис. 4. Осередок руйнування суглобового хрящу. Гематоксилін-еозин. $\times 120$.

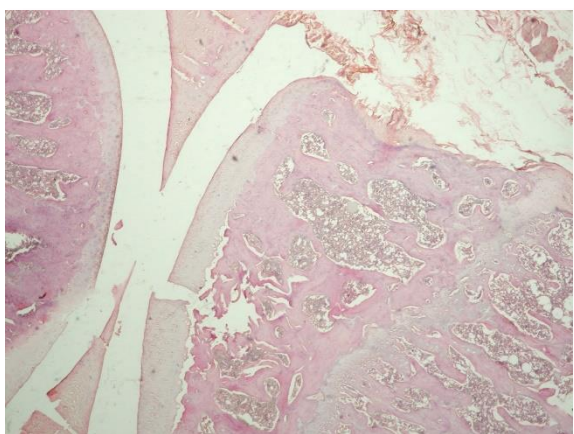


Рис. 5. Дистрофія суглобового хрящу. Гематоксилін-еозин. $\times 120$.

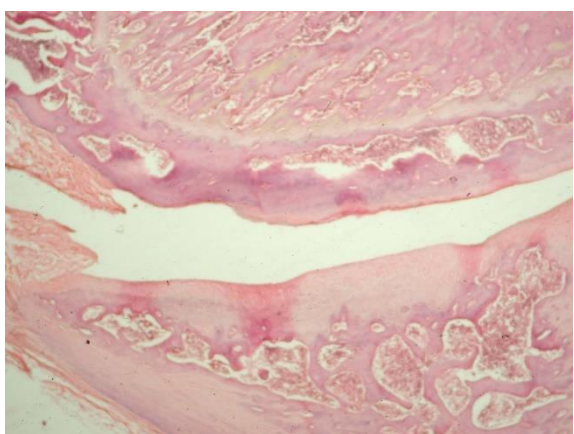


Рис. 6. Вогнищева деструкція хряща. Гематоксилін-еозин. $\times 120$.

В синовіальній оболонці в усіх зразках виявлені ознаки запалення, в окремих зразках – крововиливи.

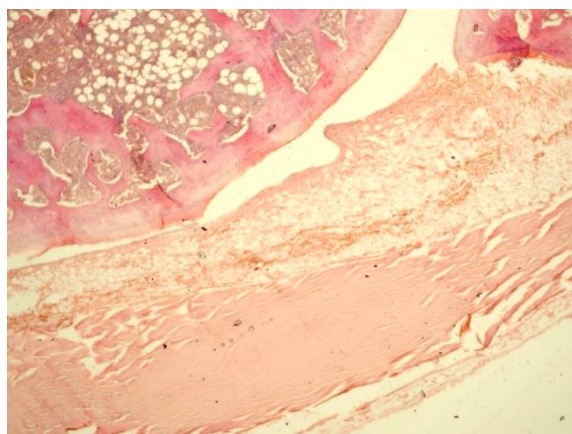


Рис. 7. Синовіт з осередками крововиливів, виражений субхондральний остеопороз. Гематоксилін-еозин. $\times 120$.

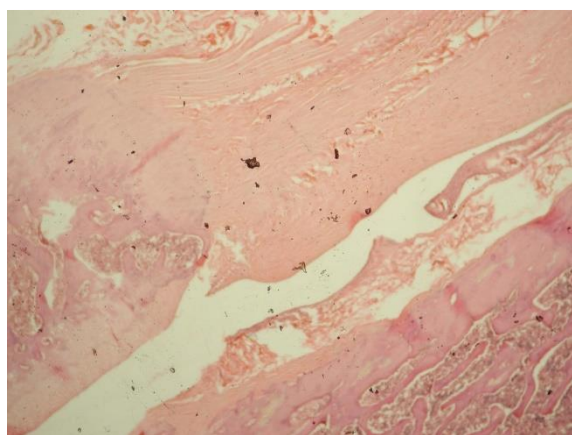


Рис. 8. Виразена дистрофія суглобового хряща, виражений субхондральний остеопороз. Гематоксилін-еозин. $\times 120$.

В усіх досліджуваних зразках виявлений виражений субхондральний остеопороз, в окремих зразках – тяжкий остеопороз з трабекулярними мікропереломами.

На теперішній час відсутні загальноприйняті підходи як до вибору певного препарату глюкокортикоїдів для внутрішньосуглобового введення, так і до його дозування та кратності виконання ін'єкцій. Дана обставина може обумовлювати розвиток побічних ефектів, якщо дозування і кратність внутрішньосуглобових глюкокортикоїдів не оптимальні для певних клінічних випадків і певних суглобів.

Виявлені зміни гістологічної будови тканин колінних суглобів щурів можна охарактеризувати як початкові прояви ОА [11-13].

Вочевидь, що характерні для ОА зміни суглобових тканин щурів виникли внаслідок внутрішньосуглобових ін'єкцій, проте, залишається питання: чи зумовлені вони травматизацією суглобових тканин під час виконання ін'єкцій, чи викликані власне дією дексаметазону?

Певні морфологічні прояви, зокрема, гема-тома, що організується, в порожнині суглоба, во-гнища деструкції суглобового хрящу в окремих зразках можна розцінити як наслідок травматиза-ції капсули суглоба при виконанні самої ін'єкції.

Втім, звертає на себе увагу, що в усіх зразках наявні ознаки синовіту, дистрофії суглобового хрящу і субхондральний остеопороз без ознак ло-кальних механічних ушкоджень суглобових тка-нин. Дана обставина свідчить на користь того, що введений внутрішньосуглобово дексаметазон ви-кликає притаманні ОА зміни суглобових тканин.

Можна припустити, що такі зміни суглобо-вих тканин зумовлені створенням надто високої локальної концентрації дексаметазону, якщо його вводили в дрібний суглоб, який має дуже малу по-рожнину і, відповідно, містить дуже малу кіль-кість синовіальної рідини, тож доза препарату за-тримується надовго і виявляється токсичною для всіх суглобових тканин.

Зазвичай, різні препарати глюкокортикоїдів вводяться в колінний суглоб пацієнтам з гонарт-розом за наявності виражених запальних проявів для їх швидкого усунення. Колінний суглоб лю-дини має велику порожнину і велику площу сино-віальної оболонки, що зумовлює накопичення значної кількості синовіальної рідини коли гонарт-роз обтяжується синовітом. Тому, концентрація будь-якого препарату глюкокортикоїда в синові-альній рідині при введенні в запалений колінний суглоб при гонартрозі буде набагато меншою, ніж в його розчині для ін'єкцій і він буде швидко ви-водитись крізь велику площу синовіальної оболо-нки в системний кровообіг, що запобігає тривалій дії високої концентрації на суглобові тканини.

Тим не менше, такої локальної концентрації глю-кокортикоїда та такої тривалості його місцевої дії достатньо для досягнення протизапального ефе-кту.

При введенні дексаметазону в дрібний суг-лоб із малою порожниною і малою кількістю си-новіальної рідини його концентрація залишається практично такою ж, як і в розчині для ін'єкцій, а потрапляння в системний кровообіг через малу площу синовіальної оболонки відбувається пови-льно. Відповідно, всі суглобові тканини цього дрі-бного суглобу зазнають тривалої дії високої кон-центрації дексаметазону, що і зумовлює виявлені в дослідженні їх морфологічні зміни.

Підсумок

На підставі результатів цього дослідження можна зробити висновок, що внутрішньосугло-бові ін'єкції глюкокортикоїдів в міжфалангові су-глоби при ОА кистей несуть ризики травматизації суглобових тканин та викликають їх патологічні зміни подібні до тих, що викликає сам ОА. Тому, для лікування болю в міжфалангових суглобах при ОА кистей пропонується застосовувати інші протизапальні та знеболюючі засоби і не розгля-дати внутрішньосуглобове введення глюкокорти-коїдів.

Перспективи подальших розробок

З метою уточнення впливу внутрішньосугло-бового введення глюкокортикоїдів пропонуються подальші експериментальні морфологічні дослі-дження суглобових тканин.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Літературні джерела References

1. Uson J, et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies Ann Rheum Dis. 2021;80:1299–305. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220266.
2. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the manage-ment of hand osteoarthritis: report of a task force of the EULAR standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2007;66:377–88. doi: 10.1136/ard.2006.062091.
3. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2019;78:16–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
4. Favero M, Hoxha A, Frallonardo P, Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Belluzzi E, Doria A, Ra-monda R. Efficacy and Safety of Ultrasound-Guided Intra-articular Glucocorticoid Injection in Erosive

Hand Osteoarthritis. Pain Med. 2021;22(5):1229-32. doi: 10.1093/pm/pnaa261.

5. 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>.

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

7. Directive 2010/63/EU of the European Parlia-ment 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.

8. Marinou KA, Dontas IA. European Union Legislation for the Welfare of Animals Used for Sci-

entific Purposes: Areas Identified for Further Discussion. *Animals*. 2023;13(14):2367–7. doi: 10.3390/ani13142367.

9. Pritzker KPH. et al. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis and cartilage*. 2006;14(1):13-29. doi: 10.1016/j.joca.2005.07.014.

10. Kraus VB et al. The OARSI Histopathology Initiative - Recommendations for Histological Assessments of Osteoarthritis in the Guinea Pig. *Osteoarthritis and cartilage*. 2010;18(3):S35–S52. doi: 10.1016/j.joca.2010.04.015.

11. Zhrebkin VV, Shiyan DN, Borzenkova IV, Tkachenko PV. [Features of morphological changes in articular tissues in vascular diseases of the lower

extremities]. *Morphologia*. 2021;15(3):84-8. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2021.3.84-88.

12. Zhrebkin VV, Shiyan DM, Borzenkova IV, Tkachenko PV. [Mechanisms of morphogenesis of marginal osteophytosis in osteoarthritis]. *Morphologia*. 2022;16(3):143-7. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2022.3.143-147.

13. Zhrebkin VV, Shiyan DN, Borzenkova IV, Tkachenko PV. [Some aspects of the correlation of morphological changes in the vessels of the articular capsule, subchondral bone and articular cartilage in cardiovascular diseases with damage to the lower extremities]. *Morphologia*. 2023;17(3):40-4. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2023.3.40-44.

Жеребкін В.В., Шиян Д.М., Чеверда В.М., Борзенкова І.В., Лодяна І.М. Морфологічні зміни суглобових тканин внаслідок ін'єкцій глюкокортикоїдів в дрібні суглоби (експериментальне дослідження).

РЕФЕРАТ. Актуальність. Внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів впродовж багатьох років застосовуються як ефективний та безпечний метод усунення запальних проявів та болю при остеоартрозі великих суглобів, передусім, колінного. В той же час, вважається, що при остеоартрозі кисті внутрішньосуглобові ін'єкції загалом не мають застосовуватись, але можуть бути розглянуті у пацієнтів із болючими міжфаланговими суглобами, втім, як це вплине на подальший перебіг захворювання, наразі невідомо. Керуючись етичними міркуваннями досліджувати вплив внутрішньосуглобових ін'єкцій глюкокортикоїдів на тканини дрібних суглобів доцільно в умовах експерименту на тваринах. **Мета.** Визначення впливу ін'єкцій глюкокортикоїдів в дрібні суглоби на стан суглобових тканин. **Методи.** Проведені гістологічні дослідження тканин колінних суглобів 12 щурів лінії Вістар, яким в колінні суглоби попередньо введений дексаметазон. **Результати.** При мікроскопічному дослідженні зразків тканин колінних суглобів виявлені явища синовіту, вираженого субхондрального остеопорозу та різного ступеня вираженості патологічні зміни суглобового хрящу. Можна припустити, що такі зміни суглобових тканин зумовлені створенням надто високої локальної концентрації дексаметазону, якщо його вводити в дрібний суглоб, який має дуже малу порожнину і, відповідно, містить дуже малу кількість синовіальної рідини, тож доза препарату затримується надовго і виявляється токсичною для всіх суглобових тканин. **Підсумок.** На підставі результатів цього дослідження можна зробити висновок, що внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів в міжфалангові суглоби при остеоартрозі кистей несуть ризики травматизації суглобових тканин та викликають їх патологічні зміни подібні до тих, що викликає сам ОА. Тому, для лікування болю в міжфалангових суглобах при остеоартрозі кистей пропонується застосовувати інші протизапальні та знеболюючі засоби і не розглядати внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдів.

Ключові слова: остеоартроз кисті, глюкокортикоїди, внутрішньосуглобові ін'єкції, синовіт, дистрофічні зміни суглобового хряща, субхондральний остеопороз.

В.А. Пастухова
Г.В. Лук'янцева
С.П. Краснова

Національний університет
фізичного виховання і спо-
рту України
Київ, Україна

Надійшла: 20.09.2025

Прийнята: 12.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.167-171>

УДК 611.637 + 572.7 + 611.161 + 616.-089.583

УЛЬТРАСТРУКТУРА СІМ'ЯНИХ ПУХИРЦІВ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Pastukhova V.A.  , Lukyantseva H.V. , Krasnova S.P.  Ultrastructure of the seminal vesicles after chronic hyperthermia exposure in experiment.

National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The increasing prevalence of male infertility highlights the importance of studying factors that disrupt the morphofunctional state of accessory sex glands. Heat stress is considered a key pathogenic factor capable of impairing reproductive function at cellular and subcellular levels. Despite extensive data on the effects of hyperthermia on spermatogenesis, ultrastructural changes in seminal vesicles remain insufficiently characterized. **Objective.** To determine the ultrastructural features of seminal vesicles in rats after chronic whole-body hyperthermia. **Methods.** The study was conducted on sexually mature male albino rats exposed to hyperthermia at 39.6–40.9°C for 5 hours daily over 60 days. Tissue samples were collected immediately after the experiment. Ultrastructural analysis was performed using transmission electron microscopy with standard fixation, dehydration, embedding, and contrasting procedures. **Results.** Marked epithelial damage was observed, including plasma membrane disintegration, reduction of biosynthetic organelles, mitochondrial injury, decreased Golgi cisternae, and secretory granule loss. Cytoplasmic clearing, heteromorphism of epithelial cells, and increased lysosomes and phagosomes indicated enhanced autolytic activity. Cells with necrotic and pro-apoptotic features were identified. The submucosa exhibited fibrosis, edema, and impaired microcirculatory integrity with hypoxic signs. **Conclusion.** Chronic hyperthermia induces profound ultrastructural remodeling of seminal vesicles characterized by membrane disruption, organelle damage, reduced secretory capacity, and microcirculatory disorders. These changes reflect morphological mechanisms underlying the decline in seminal vesicle function in response to heat stress.

Key words: seminal vesicles, chronic hyperthermia, ultrastructure, rats.

Pastukhova VA, Lukyantseva HV, Krasnova SP. [Ultrastructure of the seminal vesicles after chronic hyperthermia exposure in experiment]. *Morphologia*. 2025;19(3):167-71. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.167-171>

 Pastukhova V.A. 0000-0002-4091-913X

 Lukyantseva H.V. 0000-0002-8054-0108

 Krasnova S.P. 0000-0001-8592-5624

 Pastuhova_V@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Актуальність дослідження ультраструктури сім'яних пухирців після впливу хронічної гіпертермії зумовлена зростаючим інтересом до вивчення факторів, що порушують репродуктивне здоров'я чоловіків [1, 2]. Відомо, що температура є одним із ключових фізичних агентів, який здатен модифікувати функціональний стан органів статеві системи, спричиняючи зміни на клітинному та субклітинному рівнях. Сім'яні пухирці як важливий компонент чоловічої статеві залози беруть участь у формуванні складу еякуляту, а

їхня секреторна активність тісно пов'язана з фертильністю. В умовах тривалого теплового стресу виникають порушення у співвідношенні структурних елементів органел, що може призводити до дисбалансу у синтезі та секреції біологічно активних сполук [3]. Незважаючи на наявність даних щодо впливу гіпертермії на сперматогенез, ультраструктурні зміни допоміжних статевих залоз досліджені недостатньо [4-6]. Це обмежує розуміння механізмів порушення чоловічої репродуктивної функції під дією несприятливих температурних факторів. Дослідження в цьому напрямі дозволить уточнити патогенетичні ланки теплової

інфертильності та створити основу для подальших пошуків профілактичних і корекційних заходів. Таким чином, вивчення ультраструктурних особливостей сім'яних пухирців в умовах хронічної гіпертермії має як теоретичне, так і практичне значення для сучасної андрології та репродуктології.

Метою даного дослідження було встановлення особливостей ультраструктури сім'яних пухирців щурів в умовах впливу загальної хронічної гіпертермії.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на білих беспородних щурах-самцях статевозрілого віку, які протягом 60 діб утримувалися по 5 годин щоденно при температурі 39,6 - 40,9°C в провітрюваній камері, стінки якої виконані з двох шарів листового заліза, простір між якими заповнений термоізолюючим матеріалом. По закінченню досліду тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом згідно з «Методичними рекомендаціями по виведенню тварин із експерименту» і відразу забирали матеріал на дослідження.

Для електронномікроскопічного дослідження брали шматочки сім'яних пухирців, розміром 1 мм³, занурювали спочатку до глютаральдегідного фіксатора (на 24 години) по Карновському, потім матеріал перекладали в 1% тетроксид осмію по Паладе на 1 годину. В подальшому матеріал відмивали у 0,1 М фосфатному буфері з рН 7,4 з наступною дегідратацією в етанолі зростаючої концентрації. Шматочки досліджуваної тканини послідовно просочували у сумішах епоксидних смол з абсолютним ацетоном у різних співвідношеннях, після чого заливали чистою епоксидною смолою і полімеризували при температурі +60°C протягом 36 годин. Обробка матеріалу здійснювалась за загальноприйнятою методикою [7]. Отримані на ультрамікромомі УМТП-4 Сумського виробничого об'єднання «Електрон» зрізи контрастували 2% розчином уранілацетату і цитраті свинцю по Рейнольдсу.

Результати та їх обговорення

Ультраструктурні зміни в паренхімі сім'яних пухирців статевозрілих щурів відразу після закінчення впливу хронічної гіпертермії проявляються порушенням цілісності мембран епітеліальних клітин. Плазматичні мембрани втрачають структурованість, не можливо розрізнити їх двошаровість. З одного боку, вони розширені, з іншого – в результаті розмитості порушується чіткість мембрани (рис. 1). Порушені міжклітинні контакти. Характерною особливістю є збільшення кількості мікроворсинок на апікальній поверхні.

Ультраструктурні зміни в цитоплазмі епітеліальних клітин сім'яних пухирців спостерігаються в двох напрямках: по-перше, спостерігається посвітлення електронно-щільної цитоплазми, по-друге, повсюдно зменшується кількість

органелл біосинтетичного плану. Загалом зменшується кількість каналців комплексу Гольджі. Секрет накопичується в апікальній частині клітин і разом з фрагментами цитоплазми і мікроворсинками виділяється в просвіт сім'яних пухирців. Досить часто спостерігається гетероморфність клітин: в більшості каналці гранулярної ендоплазматичної сітки патологічно розширені, проте подекуди вони чітко сформовані, сплюснені.

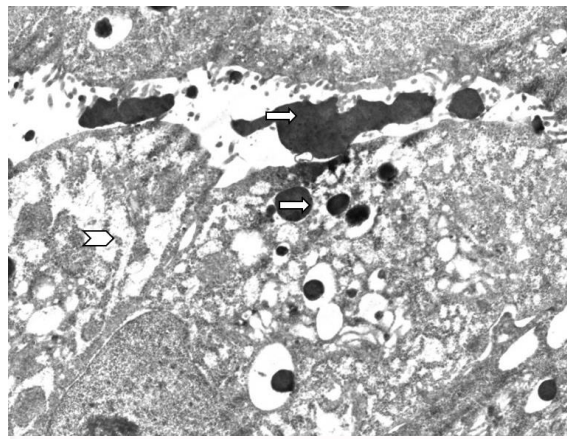


Рис. 1. Епітеліальні клітини сім'яного пухирця статевозрілого щура через 60 діб впливу гіпертермії середнього ступеня. Розширені каналці ендоплазматичної сітки (), секреторні гранули (). Мікроворсинки на апікальній поверхні. Електронномікроскопічне фото

Частина мітохондрій зменшена в розмірах, в них не візуалізується зовнішня мембрана та кристи, матрикс дещо підвищеної електронної щільності. В інших клітинах мітохондрії мають матрикс помірної електронної щільності із залишками крист.

Зменшення каналців комплексу Гольджі призводить до зменшення кількості секреторних гранул в епітеліоцитах. На відміну від контрольної серії тварин, гранули спостерігаються в основному у просвіті і практично не спостерігаються між латеральними поверхнями клітин. Подекуди секреторні гранули утворюють між собою великі конгломерати (рис. 1).

Збільшується кількість лізосом, фагосом, що свідчить про активацію аутолітичних процесів. В окремих клітинах деструктивні процеси набувають виразності, що свідчить про те, що клітина знаходиться на заключних етапах некротичних змін. На апікальній поверхні спостерігаються мікроплазматичні вирости різної величини (рис. 2). Подекуди спостерігається відшарування ділянок цитоплазм з мукозними гранулами, які десквамуються в просвіт.

Іноді в просвіті сім'яних пухирців крім мікроплазматозних виростів цитоплазми епітеліальних клітин можна спостерігати десквамацію епітелію з ядром, цитоплазмою і гранулами секрету.

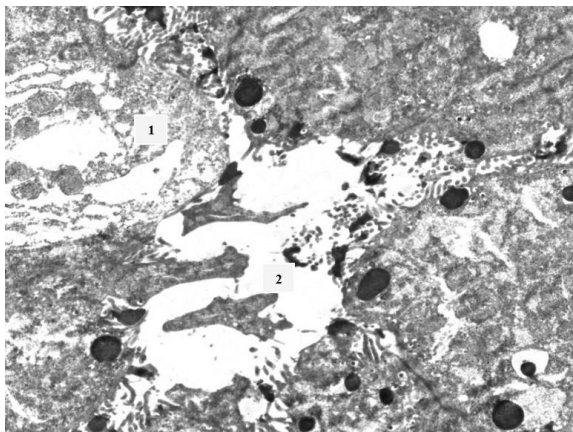


Рис. 2. Епітеліальні клітини сім'яного пухирця статевозрілого щура через 60 днів впливу гіпертермії середнього ступеня. Некротично змінена клітина (1). Мікроклазматозні вирости (2). Електронномікроскопічне фото.

Поряд з некротично-зміненими клітинами подекуди спостерігаються епітеліоцити, змінені за темним типом. Такі клітини мають пікноморфне ядро з маргінальним розташуванням гетерохроматину та електронно-ущільнену цитоплазму. Вони, як правило, втрачають контакт з сусідніми клітинами, зменшуються в розмірах, набувають неправильної форми. Ендокринні клітини страждають в меншій мірі, ніж секреторні. Вони мають ядро, нуклеолема якого формує малочисельні інвагінації та значну кількість ядерних пор. В навколядерній зоні спостерігаються гранули неправильної форми, які знаходяться на різних стадіях секретії (рис. 3).

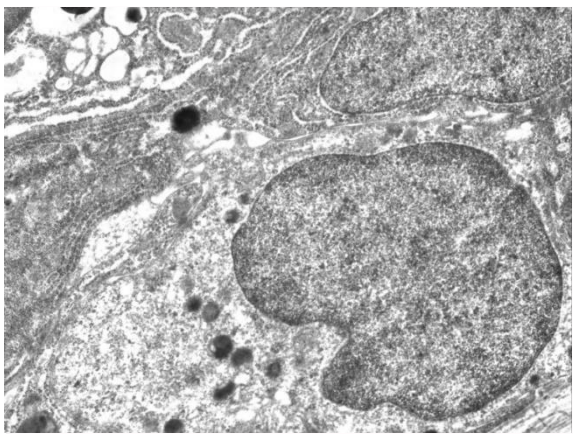


Рис. 3. Ендокринна клітина сім'яного пухирця статевозрілого щура через 60 днів впливу гіпертермії середнього ступеня. Електронномікроскопічне фото.

В підслизовій основі міститься значна кількість колагенових волокон, клітинний склад сполучної тканини представлений фібробластами та фіброцитами (рис. 4), що свідчить про склерозування. Спостерігається периваскулярний набряк, залишки лімфатичних судин. Зустрічаються незначні витоки, подекуди відсутня базальна мембрана. В розширеному інтерстиційному просторі

спостерігаються секвестри цитоплазми та окремі еритроцити, що свідчить про порушення цілісності гемомікроциркуляторного русла. Причиною цього може бути як венозне повнокрів'я, ознаки якого спостерігаються на світлооптичному рівні, так і зниження осмотичної резистентності мембран ендотеліоцитів.



Рис. 4. Фрагмент підслизової основи слизової оболонки сім'яного пухирця статевозрілого щура через 60 днів впливу гіпертермії середнього ступеня. Кровоносний капіляр (1). Лімфатичний капіляр (2). Вирости фібробластів (3). Колагенові волокна (4). Електронномікроскопічне фото.

Кровоносні капіляри мають розширений просвіт, який містить дрібнодисперсний вміст, ймовірно коагульованих білків плазми, що свідчить про гіпоксичний стан судин. Стоншення ендотеліальної вистелки периферичної зони свідчить про компенсаторну направленість змін при впливі толуолу з метою покращення трансендотеліального переносу речовин. Спостерігається чергування темних і світлих ендотеліоцитів. Матрикс цитоплазми в темних клітинах містить набряклі мітохондрії з деструктованими кристами, поодинокі каналці гранулярної ендоплазматичної сітки і діктіосоми комплексу Гольджі, в світлих клітинах органели присутні в невеликій кількості (рис. 5). Звертає на себе увагу значне зменшення кількості транспортних везикул в безядерній частині. Просвіт обтурований дрібнодисперсним матеріалом. Базальна мембрана гемокапілярів розпушена, виявляються ділянки, де вона розширена (рис. 5). Спостерігаються клітини з електронно-ущільненими ядром та цитоплазмою, що може бути ознакою проапоптозних змін.

Підсумок

Хронічна гіпертермія зумовлює виражені ультраструктурні порушення в паренхімі сім'яних пухирців статевозрілих щурів. Виявлено деструкцію плазматичних мембран, зменшення кількості органел біосинтетичного плану та мітохондріальні пошкодження, що супроводжуються редукцією секреторних гранул. Посилення аутолітичних процесів та поява клітин із некротичними й проапоптозними ознаками свідчать про

глибоку дестабілізацію епітелію. У підслизовій основі та мікроциркуляторному руслі фіксуються склеротичні та гіпоксичні зміни. Сукупність цих змін відображає морфологічні механізми зниження секреторної функції сім'яних пухирців у відповідь на тепловий стрес.

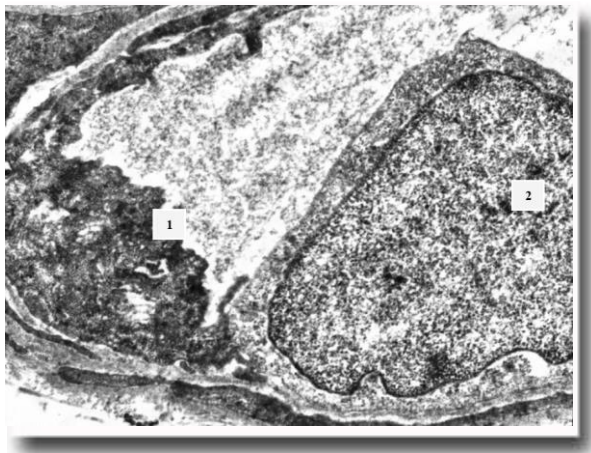


Рис. 5. Кровоносний капіляр сім'яного пухирця статевозрілого щура через 60 діб впливу гіпертермії середнього ступеня. Ендотеліоцит з електронноушільненою цитоплазмою (1). Ендотеліоцит з ядром та цитоплазмою помірної електронної щільності (2). Електронномікроскопічне фото.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні відновлювальних процесів у сім'яних пухирцях після припинення дії гіпертермії та пошуку можливостей їх фармакологічної чи фізіотерапевтичної корекції. Важливим напрямом є порівняльний аналіз ультраструктурних змін у різних статевих залозах для комплексної оцінки впливу теплового стресу на чоловічу репродуктивну систему. Подальшого вивчення потребує взаємозв'язок між морфологічними перебудовами та біохімічними маркерами секреторної активності, що дозволить уточнити патогенетичні механізми гіпертермічного ушкодження. Перспективним напрямом виступає пошук ефективних засобів профілактики негативних наслідків гіпертермії, зокрема за допомогою антиоксидантних та адаптогенних препаратів.

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 «Вплив хронічної гіпертермії та фізичного навантаження на морфогенез органів імунної, ендокринної та кісткової систем організму» (номер державної реєстрації 0107U004485).

Літературні джерела

References

1. Montorsi F, Guazzoni G, Colombo R, Bulfamante G, Galli L, Matozzo V. Transrectal hyperthermia-induced histological and ultrastructural changes of human benign prostatic hyperplasia tissue. *Eur Urol*. 1992;22(1):74-8. doi: 10.1159/000474726.
2. Pastukhova VA, Lukyantseva GV, Krasnova SP. [Morphometric study of tortuous seminiferous tubules of testes of rats of different ages]. *Morphologia*. 2024;18(3):82-5. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2024.3.82-85.
3. Kanter M, Aktas C, Erbogha M. Heat stress decreases testicular germ cell proliferation and increases apoptosis in short term: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Toxicol Ind Health*. 2013;29(2):99-113. doi: 10.1177/0748233711425082.
4. Tabatabaee F, Darabi S, Soltani R, Aghajanzpour F, Afshar A, Abbaszadeh H, Rajabi-Maham H. Therapeutic Effects of Exosome Therapy and Photobiomodulation Therapy on the Spermatogenesis Arrest in Male Mice After Scrotum Hyperthermia. *J Lasers Med Sci*. 2024;3:15. doi: 10.34172/jlms.2024.03.
5. Maghraoui S, Florea A, Ayadi A, Mate H, Tekaya L. Histological and ultrastructural changes observed in testicles, epididymides, seminal vesicles and liver of rat after intraperitoneal administration of aluminum and indium. *J Trace Elem Med Biol*. 2022;73:126997. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.126997.
6. Ziaepour S, Norouzian M, Abbaszadeh HA, Aliaghaei A, Nazarian H, Karamian A, Tabeie F. Photobiomodulation therapy reverses spermatogenesis arrest in hyperthermia-induced azoospermia mouse model. *Lasers Med Sci*. 2023;38(1):114. doi: 10.1007/s10103-023-03780-8.
7. Kelly DF. Liquid-Electron Microscopy and the Real-Time Revolution. *Annual Review of Biophysics*. 2025;54(1):1-15. doi: 10.1146/annurev-biophys-071624-095107.

Пастухова В.А., Лук'янцева Г.В., Краснова С.П. Ультраструктура сім'яних пухирців після впливу хронічної гіпертермії в експерименті.

РЕФЕРАТ Актуальність. Зростаюча поширеність чоловічого безпліддя актуалізує вивчення факторів, що порушують морфофункціональний стан статевих залоз. Тепловий стрес розглядається як важливий патогенний чинник, що здатний зумовлювати дисфункцію допоміжних статевих органів на клітинному та

субклітинному рівнях. Незважаючи на наявність даних щодо впливу гіпертермії на сперматогенез, ультраструктурні перебудови сім'яних пухирців залишаються недостатньо дослідженими. **Мета:** встановити особливості ультраструктури сім'яних пухирців щурів після впливу загальної хронічної гіпертермії. **Методи.** Дослідження виконано на статевозрілих білих щурах-самцях, які протягом 60 діб піддавалися щоденній експозиції температури 39,6–40,9°C протягом 5 годин. Збір матеріалу проводили відразу після експерименту. Ультраструктуру тканин аналізували методом трансмісійної електронної мікроскопії з використанням стандартних протоколів фіксації, дегідратації та контрастування. **Результати.** Виявлено виражені ушкодження епітеліальних клітин: порушення цілісності плазматичних мембран, зниження кількості органел біосинтетичного плану, мітохондріальні порушення, редукція комплексу Гольджі та секреторних гранул. У цитоплазмі спостерігалось посвітлення та гетероморфність епітеліоцитів, зростання кількості лізосом і фагосом, що відображало активацію аутолітичних процесів. Виявлені клітини з ознаками некрозу та апоптозу. У підслизовій основі зафіксовано склерозування, набряк та порушення цілісності гемо-мікроциркуляторного русла з ознаками гіпоксії. **Підсумок.** Хронічна гіпертермія зумовлює глибоку ультраструктурну перебудову сім'яних пухирців, що проявляється деструкцією мембран, пошкодженням органел, зменшенням секреторної активності та порушенням мікроциркуляції. Сукупність змін свідчить про морфологічні механізми зниження функціональної спроможності сім'яних пухирців у відповідь на тепловий стрес.

Ключові слова: сім'яні пухирці, хронічна гіпертермія, ультраструктура, щури.

Г.О. Сакал¹
Н.І. Горголь²
С.М. Потапов¹
О.В. Наумова¹
В.О. Волощук²

¹ Харківський національний медичний університет
² КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»
Харків, Україна

Надійшла: 15.09.2025
Прийнята: 09.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.172-177>

УДК: 616.24-002.828:582.282.123]-036-091.8

ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ АСПЕРГІЛЬОЗ (клініко-морфологічні спостереження)

Sakal H.O. , Horhol N.I. , Potapov S.M. , Naumova O.V. , Voloschuk V.O.  Generalized aspergillosis (clinico-morphological observations).

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

ABSTRACT. Background. Generalized aspergillosis is a severe invasive mycosis with high lethality and complex intravital diagnostics. The causative agents are mainly *Aspergillus fumigatus*, less often *A. niger*, *A. flavus* and others. Infection occurs mainly by the airborne transmission, affecting the lungs with subsequent hematogenous dissemination and development of multiple organ failure. **Objective.** By the example of clinical and morphological observations to attract attention and raise the awareness of pathologists concerning generalized aspergillosis. **Methods.** Pathomorphological examination of the generalized aspergillosis using histological methods. **Results.** The main problems of diagnostics are low informativity of standard X-ray and bacteriological methods, a lengthy wait of the cultural studies results and frequent false negative serologic tests. The most informative modern methods are considered to be high-resolution spiral computer-aided tomography, determination of the galactomannan antigen level, bacteriological examination of sputum or biopsy material. The article presents two clinical and morphological cases of generalized aspergillosis with involvement of the lungs, kidneys, stomach, myocardium and brain. In both cases pathology was not diagnosed, what led to the ineffectiveness of treatment and fatal outcome. Pathomorphological studies confirmed *A. fumigatus* infection. **Conclusions:** 1. Doctors of any specialty who encounter diagnostically difficult cases of antibiotic-resistant diseases (diseases of the bronchopulmonary system, diseases of the ENT organs, septic conditions, etc.) must be alert for possible aspergillosis. 2. The existing problems of the antemortem clinico-laboratory diagnostics of aspergillosis require its improvement with the obligatory use of serological tests with determination of the galactomannan antigen level, bacteriology and microscopy of sputum, high-resolution spiral computer-aided tomography of organs of the chest and abdominal cavity which are the most informative modern examination methods for detecting generalized aspergillosis. 3. It is necessary to conduct a more in-depth study of biopsy and autopsy material with a detailed study of aspergillosis morphology.

Key words: generalized aspergillosis, clinical and laboratory diagnostics, pathomorphological examination.

Sakal HO, Horhol NI, Potapov SM, Naumova OV, Voloschuk VO. [Generalized aspergillosis (clinico-morphological observations)]. Morphologia. 2025;19(3):172-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.172-177>

 Sakal H.O. 0000-0002-1648-0585;  Horhol N.I. 0000-0003-2735-0310;
 Potapov S.M. 0000-0002-5718-3341;  Naumova O.V. 0000-0003-3222-5426;
 Voloschuk V.O. 0000-0003-1210-7764

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Цвілеві гриби роду *Aspergillus* мають широке розповсюдження в природі – їх знаходять у воді, ґрунті, пилу, у рослинах, що зазнають гниття, а також у вологих приміщеннях, підвалах, системах

вентиляції та водопостачання, харчових продуктах, на домашніх рослинах та квітах у горщиках. Серед десятків видів різноманітних грибів, що виділяються з пилу та повітря лікарняних приміщень, *Aspergillus* займає одне з перших місць.

Можливою є контамінація медичних інструментів (апарати штучної вентиляції легень, небулайзери та ін.) [1, 2].

Аспергіллез – мікотичне захворювання людини, яке спричиняють окремі види цвілевих грибів роду *Aspergillus*. Даний вид грибів нараховує більш ніж 100 різних видів [3], але лише 20 з них є патогенними для людини: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger* та інші [4, 5]. Найбільше значення серед збудників аспергіллезу має *Aspergillus fumigatus* [5], *Aspergillus niger* [6], *Aspergillus flavus* [7].

Аспергіллез є однією з найчастіших мікотичних інфекцій [8]. У разі інфікування грибами роду *Aspergillus* вони можуть стати джерелом поверхневих та глибоких уражень органів або систем. Оскільки зараження спорами *Aspergillus* здійснюється переважно аерогенним шляхом, найчастішою мішенню ураження стають легені [2, 3, 9].

Генералізований аспергіллез, відомий як дисемінований, є інвазійною формою аспергіллезу, при якій грибок роду *Aspergillus* (найчастіше *Aspergillus fumigatus*) поширюється гематогенним шляхом за межі будь-якого ураженого органу з розвитком специфічного ураження багатьох органів. Генералізація відбувається внаслідок алергічної перебудови або деструктивного інфекційного процесу, що становить серйозну загрозу для життя пацієнтів [3, 10].

Зростання випадків генералізованого аспергіллезу, який зазвичай має тяжкий перебіг, схильність до генералізації, високі, за відсутності своєчасного етіотропного лікування, показники летальності та певні труднощі прижиттєвої діагностики інфекції спонукають до удосконалення як клініко-рентгенологічної та лабораторної діагностики захворювання, так і поглибленого і детального вивчення морфології даної патології.

Мета

На прикладі клініко-морфологічних спостережень привернути увагу та підвищити обізнаність лікарів-патологоанатомів стосовно генералізованого аспергіллезу.

Матеріали та методи

В статті представлено два випадки генералізованого аспергіллезу. Отриману упродовж аутопсії тканину уражених органів було зафіксовано в 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал піддавали стандартній проводці через спирти зростаючої концентрації, після чого заливали парафіном. З приготованих таким чином блоків робили серійні зрізи товщиною $4-5 \times 10^{-6}$ м, які забарвлювали гематоксиліном та еозином. Гістологічні методики виконували за прописами, що викладені в інструкціях з гістологічної техніки [11]. Проаналізовано недоліки клініко-лабораторної діагностики, визначено провідне значення спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) високої роздільної здатності, серологічної діагностики, бактеріологічного та біопсійного дослідження з

метою прижиттєвої діагностики захворювання. Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації (2013) та з урахуванням положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей [12].

Результати та їх обговорення

За короткий час в прокуратурі Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» нами вивчено два випадки генералізованого аспергіллезу. Наводимо перший з них.

Хвору Ч., 64 років, було доставлено до КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» зі скаргами на загальну слабкість, біль в горлі та тілі, фебрильну температуру тіла. З анамнезу захворювання відомо, що впродовж тривалого періоду у жінки відзначались запаморочення зі втратою свідомості, з приводу яких невропатолог призначав інфузійну терапію. Після чергової внутрішньовенної інфузії хвора відчувала погіршення стану. При надходженні в стаціонар загальний стан хворої тяжкий через інтоксикаційний синдром. Функція зовнішнього дихання – субкомпенсована, при самостійному диханні сатурація 75%, після інсуфляції зволуженим киснем – 95%. Аускультативно відзначалось жорстке дихання, послаблене в нижніх відділах. Антитіла до ВІЛ не виявлені. Кров стерильна. Результат аналізу на лептоспіроз негативний. Бактеріологічне дослідження мазку з зіву та сечі – виділений *Staphylococcus aureus*.

Рентгенологічно у нижньо-медіальному відділі лівої легені виявлений пневмофіброз. Комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку не виявила вогнищевих змін. КТ органів черевної порожнини виявила ознаки гепатоспленомегалії, портальної гіпертензії, жирового гепатозу, хронічного панкреатиту, пієлонефриту. Консультація лікаря-інфекціоніста – сепсис, невропатолога – дисциркуляторна енцефалопатія. Незважаючи на лікування, яке проводили у відповідності до призначень, загальний стан поступово погіршувався, відбулась зупинка ефективного кровообігу, була констатована клінічна смерть.

Дані патоморфологічного дослідження свідчать про те, що у хворої за життя мав місце генералізований аспергіллез (В 44.7) у формі септикопіємії з проявами деструктивної бронхопневмонії (рис. 1, 2), апостематозного нефриту, гнійно-некротичного гастриту, мікроабсцесів головного мозку (рис. 3, 4). При культуральному дослідженні була отримана культура *Aspergillus fumigatus*.

Причиною смерті стала поліорганна недостатність. І хоча клінічно було встановлено діагноз сепсису, однак не було визначено етіологію патологічного стану, і через це лікування було неефективним. Ні один з допоміжних методів дослідження не виявив характерних для аспергіллезу змін внутрішніх органів.

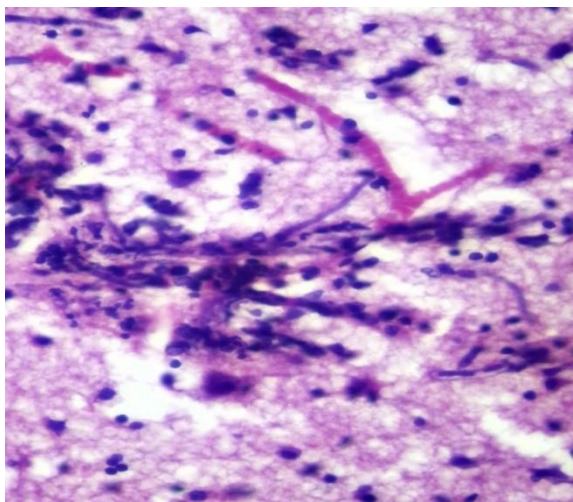


Рис. 1. Гіллястий міцелій *A. fumigatus* в легеневій тканині. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$.

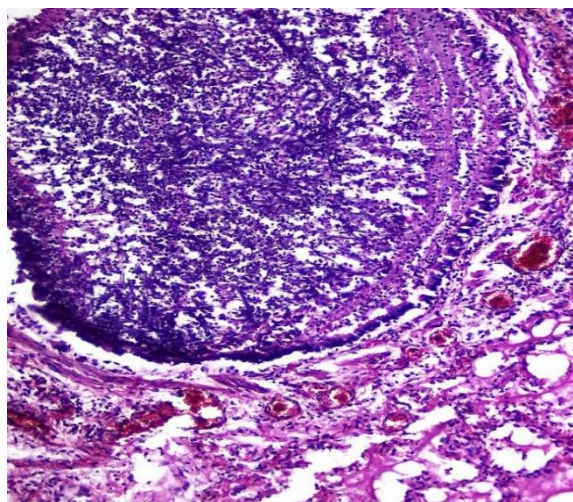


Рис. 2. Гіфи міцелію *A. fumigatus* в просвіті дрібного бронху. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$.

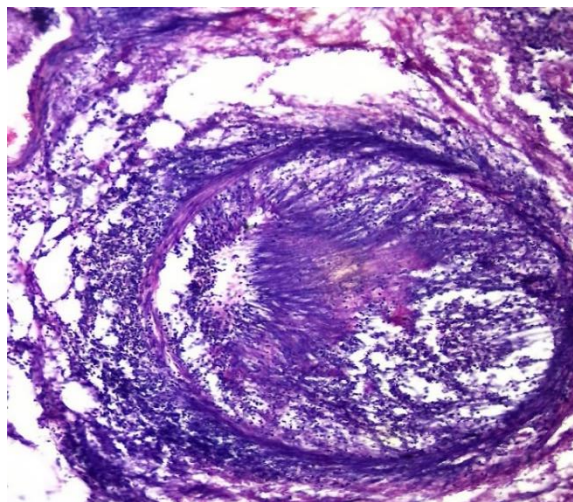


Рис. 3. Гіфи міцелію *A. fumigatus* в стінці шлунку. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 1000$.

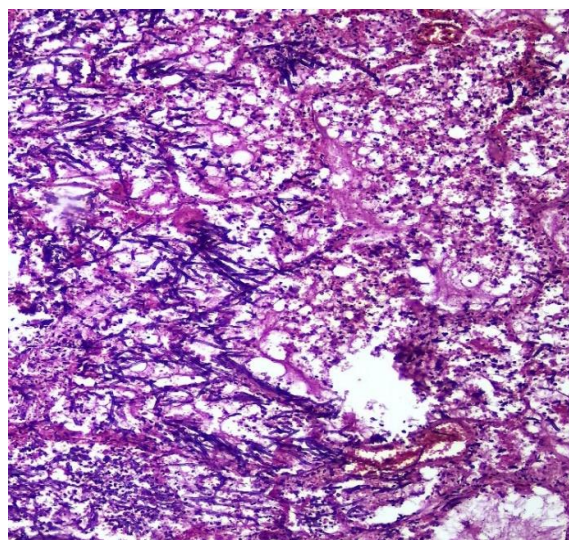


Рис. 4. Гіфи міцелію *A. fumigatus* в тканині головного мозку. Забарвлення гематоксиліном і еозином $\times 1000$.

Другий випадок генералізованого аспергільозу.

Хвора С., 71 рік, поступила зі скаргами на кашель, задишку, загальну слабкість, підвищення температури. Протягом 4 тижнів лікувалась в районній міській лікарні з короточасним поліпшенням стану. Через тиждень після виписки стан хворої погіршився. Направлена до пульмо-алергологічного відділення Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» для обстеження та лікування. Об'єктивно: загальний стан хворої середньої тяжкості, шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді, стопи та гомілки пастозні. Аускультативно – дихання жорстке, вологі дрібно-пухирчасті хрипи в нижніх відділах обох легень.

Рентгенологічно у нижніх частках обох легень – інфільтративні зміни; ознаки дифузного пневмофіброзу, дифузної емфіземи; внутрішньогрудна лімфаденопатія. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини виявила ознаки жирового гепатозу, хронічного пієлонефриту. Маркери вірусних гепатитів HBsAg і HCV – негативні. ШОЕ – 51 мм/год. Консультація невропатолога – дисциркуляторна енцефалопатія. Незважаючи на лікування, стан хворої погіршувався, на 8 день перебування у стаціонарі настала зупинка серцевої діяльності та була констатована біологічна смерть. Заключний клінічний діагноз: «Негоспітальна пневмонія, період розпалу. Хронічне обструктивне захворювання легень. Легенева недостатність».

Під час аутопсії виявлені ознаки хронічного обструктивного захворювання легень; також у нижніх частках множинні неправильної форми осередки темно-червоного і чорного кольору, щільної консистенції (рис. 5). Серце збільшене (маса 440,0 г) за рахунок обох шлуночків; міокард в'ялий, бурий, з дрібними сіруватими прошарками;

на поверхні нирок рубцеві западання та велика кількість дрібних жовтувато-зеленуватих горбиків діаметром 0,1-0,3 см. При культуральному дослідженні була отримана культура *Aspergillus fumigatus*.



Рис. 5. Масивні крововиливи і сіро-чорні осередки некрозу в легенях.

При гістологічному дослідженні: в легенях – великі ділянки некрозу і крововиливів, в яких виявляється міцелій гриба *Aspergillus fumigatus* (рис. 6) і дифузна змішано-клітинна запальна інфільтрація. Міокард: множинні осередки некрозу, в яких виявляється міцелій гриба *Aspergillus fumigatus* та змішано-клітинна запальна інфільтрація. Нирки: в осередках некрозу виявляється міцелій гриба *Aspergillus fumigates* та осередкова помірно виражена лімфогістіоцитарна інфільтрація.

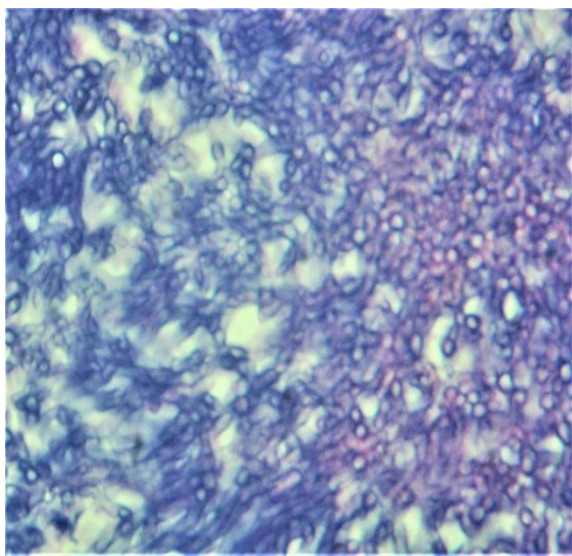


Рис. 6. Міцелярний гриб *A. fumigatus* в легеневої тканині. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$.

На підставі даних патоморфологічного дослідження встановлено діагноз генералізованого аспергильозу (В 44.7) з ураженням легень, міокарду та нирок. Як і в попередньому, в наведеному випадку клінічно діагноз не був встановлений. Ні один з допоміжних методів дослідження не був інформативним.

Оскільки аспергильоз є життєво небезпечним захворюванням, при підозрі на нього та для підтвердження діагнозу лікарю будь-якої спеціальності необхідно чітко слідувати стандартам діагностики. Основними сучасними методами діагностики аспергильозу є: СКТ органів високої роздільної здатності (не можна обмежуватися рентгенографією та КТ, які досить часто не виявляють патологічний процес), серологічна діагностика (виявлення аспергілус-антигену – галактоманану в бронхоальвеолярному змиві, в сироватці крові або біопсійному матеріалі); бактеріологічне дослідження, мікроскопія і посів мокротиння або біопсійного матеріалу [9, 13-15].

У випадках підтвердженого аспергильозу найголовніше – адекватно призначати антимікотичну терапію та прагнути якнайшвидше відновлювати рівень гранулоцитів і скасовувати імуносупресивну терапію [13, 14].

Водночас слід підкреслити, що діагностика захворювань, обумовлених грибами роду *Aspergillus*, є надскладною [9]. Так, при проведенні культурального дослідження бронхіальних змивів гриби *Aspergillus* висівають тільки в 8-34% випадках, а визначення культури гриба займає досить тривалий час (3-5 доби). Тому керуватися тільки отриманням культури для початку терапії представляє відомий ризик для життя хворого. Метод визначення антитіл до аспергіл дає суперечливі і часто помилково негативні результати [16]. Виходячи з цього, незважаючи на відсутність переконливих доказів на користь інвазійного аспергильозу, лікарям доводиться призначати лікування, ґрунтуючись на припущення про дане захворювання у тяжких хворих з імунологічними порушеннями [17, 18].

Висновки

1. Лікарям будь-якої спеціальності, що стикаються зі складними в діагностичному сенсі випадками антибіотикорезистентних захворювань (хвороби бронхолегеневої системи, хвороби ЛОР-органів, септичні стани і т.і.) необхідно мати настороженість у відношенні можливого аспергильозу.

2. Існуючі проблеми прижиттєвої клініко-лабораторної діагностики аспергильозу потребують її удосконалення з обов'язковим застосуванням серологічного дослідження із визначенням рівня антигену галактоманану, бактеріології та мікроскопії мокротиння, СКТ високої роздільної здатності органів грудної і черевної порожнини, які є найбільш інформативними сучасними методами

обстеження для виявлення генералізованого аспергільозу.

3. Необхідно поглиблювати дослідження біопсійного і аутопсійного матеріалу з детальним вивченням морфології аспергільозу.

Перспективи подальших досліджень поля-

гають у поглибленому патоморфологічному вивченні випадків генералізованого аспергільозу.

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. Inglot A, Gniadek A, Tokarz Z, Krzyściak W, Papież M, Krzyściak P. Monitoring the Occurrence of *Aspergillus* in the Air of Intensive Care Units. *Microorganisms*. 2025;13(5):1099. doi: 10.3390/microorganisms13051099.
2. Krivets VA, Gavrysyuk IV. Pulmonary aspergillosis: clinical forms, diagnosis, treatment. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2015;(4):69-74.
3. Nezgodina OP, Tchirovsky MA. Invasive aspergillosis – an issue of the day. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2008;(4):59-72.
4. Kauffman CA, Mandel GL. *Atlas of Fungal Infection*. 2nd ed. Hamilton: Current Medicine LLC; 2006. 280 p.
5. Paulussen C, Hallsworth JE, Álvarez-Pérez S, Nierman WC, Hamill PG, Blain D, Rediers H, Lievens B. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. *Microb Biotechnol*. 2017;10(2):296-322. doi: 10.1111/1751-7915.12367.
6. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, Safdar A, Raad II, Kontoyiannis DP. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*. 2006;91(7):986-9. PMID: 16757415.
7. Bertin-Biasutto L, Paccoud O, Garcia-Hermoso D, et al. Features of Invasive Aspergillosis Caused by *Aspergillus flavus* in France, 2012-2018. *Emerg Infect Dis*. 2025;31(5):1392. doi: 10.3201/eid3105.241392.
8. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(7):e428-e438. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00692-8.
9. Dyachenko VV, Bychkova SA, Taranukhin SS, Petukhova IP, Tumarova EM, Parkhotyk LI, et al. Clinical case of chronic necrotizing aspergillosis of the lungs in military man during hostilities. *Current Aspects of Military Medicine*. 2023;30(2):106-14.
10. Jayagopal AL, Shirani A, Cawcutt K, Chen J, Yuil-Valdes A, Zabad R. Disseminated Aspergillosis in a Patient With Neurosarcoidosis: Persistent Contrast Enhancement in CNS Despite Prolonged Antifungal Treatment: A Case Report. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2023;15:11795735231195756. doi: 10.1177/11795735231195756.
11. Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD. *Bancroft's theory and practice of histological techniques*. 8th ed. Oxford: Elsevier; 2019.
12. 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.
13. Gashynova KYu, Kolisnyk NS, Dmytrychenko VV, Kaplan PY, Kuzhevskiy IV, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: the state of art and the clinical case. *Medicni perspektivi*. 2018;23(1):27-37. doi: 10.26641/2307-0404.2018.1(part1).127204.
14. Steinmetz HT, Cornely OA. Pilzinfektionen bei neutropenischen Patienten. In: *Proceedings of the 5th International Symposium "Controversies in Diagnosis Mykosen"*; 2001:14-32.
15. Pueringer J, Stephens P, Pandya NK, Zaidi S. A Case of Invasive Pulmonary Aspergillosis vs. Pulmonary Aspergilloma in Immunocompromised Patient With Preexisting Lung Cavity. *Cureus*. 2022;14(8):e28073. doi: 10.7759/cureus.28073.
16. Potapov SN, Gorhol NI, Galata DI. Invasive pulmonary aspergillosis: clinical-morphological observations. *Experimental and Clinical Medicine*. 2017;2:27-9.
17. Henao-Martínez AF, et al. Invasive pulmonary aspergillosis real-world outcomes: Clinical features and risk factors associated with increased mortality. *Med Mycol*. 2023;61(9):1092-9. doi: 10.1093/mmy/myad086.
18. Peresada LA. Invasive pulmonary aspergillosis: a clinical observation. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2005;1:56-8.

Сакал Г.О., Горголь Н.І., Потапов С.М., Наумова О.В., Волощук В.О. Генералізований аспергільоз (клініко-морфологічні спостереження).

РЕФЕРАТ. Актуальність. Генералізований аспергільоз є тяжким інвазійним мікозом із високою летальністю та складною прижиттєвою діагностикою. Збудниками виступають переважно *Aspergillus fumigatus*, рідше *A. niger*, *A. flavus* та інші. Інфікування відбувається головним чином аерогенним шляхом, уражаються легені з подальшою гематогенною дисемінацією та розвитком поліорганичних уражень. **Мета:**

на прикладі клініко-морфологічних спостережень привернути увагу та підвищити обізнаність лікарів-патологоанатомів стосовно генералізованого аспергільозу. **Методи.** Патоморфологічне дослідження генералізованого аспергільозу із застосуванням гістологічних методів дослідження. **Результати.** Основними проблемами діагностики є низька інформативність стандартних рентгенологічних та бактеріологічних методів, тривале очікування результатів культуральних досліджень і часті хибнонегативні серологічні тести. Найбільш інформативними сучасними методами вважаються спіральна комп'ютерна томографія високої роздільної здатності, визначення антигену – галактоманнану, бактеріологічне дослідження мокротиння або біопсійного матеріалу. У статті наведено два клініко-морфологічні випадки генералізованого аспергільозу з ураженням легень, нирок, шлунку, міокарду та головного мозку. В обох випадках клінічно діагноз не був встановлений, що зумовило неефективність лікування та летальний наслідок. Патоморфологічні дослідження підтвердили інфекцію *A. fumigatus*. **Висновки:** 1. Лікарям будь-якої спеціальності, що стикаються зі складними в діагностичному сенсі випадками антибіотикорезистентних захворювань (хвороби бронхолегеневої системи, хвороби ЛОР-органів, септичні стани і т.і.) необхідно мати настороженість у відношенні можливого аспергільозу. 2. Існуючі проблеми прижиттєвої клініко-лабораторної діагностики аспергільозу потребують її удосконалення з обов'язковим застосуванням серологічного дослідження із визначенням рівня антигену галактоманнану, бактеріології та мікроскопії мокротиння, спіральної комп'ютерної томографії високої роздільної здатності органів грудної і черевної порожнини, які є найбільш інформативними сучасними методами обстеження для виявлення генералізованого аспергільозу. 3. Необхідно поглиблювати дослідження біопсійного і аутопсійного матеріалу з детальним вивченням морфології аспергільозу.

Ключові слова: генералізований аспергільоз, клініко-лабораторна діагностика, патоморфологічне дослідження.

І.А. Танчин
М.В. Подолук
І.І. Савка

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

Надійшла: 07.09.2025
Прийнята: 14.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.178-182>

УДК 617. 72 - 005. 2 - 085.849.19 - 073.65

ТЕРМОТОПОГРАФІЯ РОГІВКИ ОЧ- НОГО ЯБЛУКА КРОЛЯ ПРИ ПОРУ- ШЕННІ ВЕНОЗНОЇ ГЕМОДИНАМІ- КИ ТА ЛАЗЕРОТЕРАПІЇ

Tanchyn I.A.  , Podolyk M.V.  , Savka I.I.   Thermotopography of the rabbit eyeball cornea in case of impaired venous hemodynamics and laser therapy.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. Thermometric and thermographic research methods play an important role in the diagnosis of ophthalmological diseases. Thermometry and thermography have become one of the screening diagnostic methods that allow determining the degree of activity of the pathological process, detecting relapses of the disease at different stages, predicting its course and assessing the effectiveness of conservative treatment. **Aim.** To study the possibility of using the thermometric method of research for early diagnosis and monitoring the effectiveness of laser therapy for venous stasis in the eyeball. **Methods.** The experiments were conducted on 45 rabbits of different sexes, aged 7–8 months, with a body weight of 2.5–3.0 kg, in which venous stasis was induced by diathermocoagulation of the vortex veins of the eye under thiopental anesthesia. Endovascular irradiation was performed daily using the universal laser irradiation device ALOU-2. Corneal temperature was measured with a point sensor of a medical semiconductor electrothermometer TEMP-61. **Results.** It has been established that temperature control allows for indirect, quantitative and dynamic assessment of morphofunctional changes vascular bed of the eye. The temperature of the cornea, measured with an electrothermometer at various points under the same measurement conditions, can serve as an indicator of changes in the intensity of blood circulation in the eyeball under conditions of venous stasis and laser therapy. **Conclusion.** Thermometric control is highly sensitive and sufficiently informative for assessing the effectiveness of laser therapy in conditions of venous congestion in the eyeball. **Key words:** thermometry, venous haemostasis, laser radiation.

Tanchyn IA, Podolyk MV, Savka II. [Thermotopography of the rabbit eyeball cornea in case of impaired venous hemodynamics and laser therapy]. Morphologia. 2025;19(3):178-82. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.178-182>

 Tanchyn I.A. 0000-0002-0863-4732

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

 Savka I.I. 0000-0002-2061-032X

 tanchynigor@gmail.com; mariapodolyk1979@gmail.com; irynasavka05@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Термографічний та термометричний методи дослідження відіграють важливу роль в діагностиці офтальмологічних захворювань. Зміна температурного балансу є одним з інтегральних феноменів, що відображає інтенсивність трофічних та біохімічних процесів [1].

Патологія органу зору, яка спричинена порушенням венозної гемодинаміки внаслідок тромбозу венозного русла зустрічається в офтальмології досить часто [2, 3]. Тому вивчення морфофункціональних основ компенсаторно-адаптаційних процесів, які можуть мати місце при порушенні

відтоку венозної крові, та питання ранньої діагностики, контролю ефективності лікування та профілактики цієї патології, заслуговує відповідної уваги.

Термографія стала одним із методів скринінг-діагностики, які дозволяють визначити ступінь активності патологічного процесу, виявити рецидиви захворювання на різних етапах, прогнозувати його перебіг і оцінювати ефективність консервативного лікування. Термографія часто застосовується як засіб диференціальної діагностики судинних невритів від банальних невритів зорового нерву [4], як додатковий критерій оцінки ступеня активності і поширеності увеїту у дітей [5].

Термографія характеризується високою точністю, чутливістю і не потребує великих затрат часу.

Значного застосування в офтальмології набув і термометричний метод дослідження [6]. Термометрія ока використовується для діагностики та контролю ефективності лікування увеїтів та спазмів акомодатії [7], в профілактиці післяопераційних ускладнень після екстракції катаракти [8]. Але в доступній літературі ми не виявили даних про те, чи можливим є застосування термометричного методу для ранньої діагностики, контролю ефективності лазеротерапії венозного застою в очному яблуці.

З метою вивчення цього питання і проведене дане дослідження.

Матеріали та методи

Експерименти проведені на 45 кролях різної статі, віком 7 - 8 місяців, масою тіла 2,5 - 3,0 кг, у яких венозний застій викликали методом діатермокоагуляції вихрових вен ока під тіопенталовим наркозом. Тварини отримані з віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і робота з ними проводилась із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), Закону України №3447-4 «Про захист тварин від жорстокого поводження» згідно з директивою Ради ЄС 2010/63EU про дотримання постанов, законів, адміністративних положень Держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою [9,10].

Ендоваскулярне опромінення проводили щоденно за допомогою універсального апарату лазерного опромінювання АЛОУ-2 з потужністю на виході 2мВт/см² Тривалість опромінення - 10 хвилин, кількість сеансів - 7.

Температуру рогівки вимірювали точковим датчиком медичного напівпровідникового електротермометра ТЕМП-61. Виміри проводили в 5 точках: в центрі і в 4 точках безпосередньо біля лімба — дорсально, вентрально, медіально і латерально. Термотопографію вивчали протягом 4 днів підряд до операції, безпосередньо після неї з наступним щоденним вимірюванням температури рогівки у перші десять післяопераційних днів, а далі на 12, 15, 20, 25, 30 добу після операції. Усі виміри проводились під місцевою анестезією в строгій послідовності точок виміру в одному і тому ж приміщенні з температурою повітря 20–22 градуси при однаковому освітленні. Перед початком виміру температури датчик прогрівали на шкірі повіки. Для контролю використано 8 тварин (16 очей). Контрольним тваринам проводили аналогічну операцію і виміри температури з тією різницею, що діатермокоагуляцію склери проводили, відступаючи на 3–4 мм від вихрових вен. Отримані цифрові дані опрацьовували статистично з використанням критерію Стюдента.

З метою проведення забору матеріалу дослідження, тварин присипляли внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу (з розрахунку 25 мг/кг) у різні терміни після операції з наступним заповненням їх судинного русла сумішшю гліцерин-коларгол (1:1) з метою вивчення морфологічної картини судин ока в післяопераційному періоді.

Результати та їх обговорення

На підставі проведених досліджень і отриманих результатів встановлено, що за фізіологічних умов температура рогівки ока кроля знаходиться в таких межах: лімба (30,6±0,8) градусів, в центрі рогівки (29,4±0,5) градусів. Температура лімба перевищує температуру центра рогівки на (1,2±0,3) градуса. Таку особливість термотопографії ока інтактних тварин, на нашу думку, можна пояснити різницею між добре забезпеченою судинами склерою поблизу лімбу і безсудинним центром, де на температуру рогівки впливає рух камерної вологи. За умов експериментального венозного застою в динаміці термотопографії рогівки можна виділити чотири періоди : 1 - період різкого підвищення температури рогівки відразу ж після операції; 2 - період прогресивного зниження температури рогівки з 1 до 6–7 доби післяопераційного періоду; 3 - відновлювальний період з 7–8 до 12 доби після операції; 4 - період стабілізації температури рогівки на тому чи іншому рівні, що відповідає новим умовам кровообігу в очному яблуці (табл.1).

Зразу ж після коагуляції вихрових вен ока різко зростала температура як в ділянці лімба, так і в центрі рогівки, що пов'язано, на нашу думку, з гострим порушенням відтоку венозної крові. Починаючи з першої і до сьомої доби післяопераційного періоду, спостерігалось зниження температури рогівки. Проведені в цей час морфологічні дослідження виявили зміни, які в основному характеризувались значною деструкцією судинного русла переднього сегменту очного яблука. Судинна сітка всієї райдужної оболонки значно розріджувалась, просвіт її судин, навіть великих, звужувався, практично атрофувались артеріоло-венозні петлі біля її знічного краю. Різного ступеня атрофії зазнають і війкові відростки, набувши атипічної форми. Найбільшої інтенсивності деструктивні процеси досягають у вентральній та дорсальній частині райдужки. В цих ділянках капілярне русло війкових відростків виявилось повністю атрофованим. Вище описані деструктивні зміни в судинному руслі переднього сегменту очного яблука, можливо, стали причиною зниження інтенсивності утворення камерної вологи. Таким чином, зниження температури рогівки у другому періоді обумовлено, на нашу думку, двома факторами: первинним -зниженням інтенсивності кровотоку в судинах райдужки та війкового тіла і вторинним- зниженням інтенсивності руху камерної

Таблиця 1

Динаміка температурних показників переднього сегменту очного яблука за умов експериментального
венозного застою та лазеротерапії

Трива- лість спосте- режень	Кількість очей			Середня температура лімбу, M±m			Температура в центрі рогівки, M±m		
	венозний застій	лазеротерапія	контроль	венозний застій	Лазеротерапія	Контроль	венозний застій	лазеротерапія	контроль
До опе- рації	60	30	16	30,6°±0,8	30,6°±0,6	30,7°±0,8	29,4°±0,5	29,4°±0,4	29,4°±0,1
Після операції	60	30	16	36,2°±0,4*	36,4°±0,7*	30,8°±0,9	33,2°±0,3*	33,6°±0,1*	29,7°±0,8
1 доба	60	30	16	32,2°±0,6*	32,1°±0,3*	30,8°±0,6*	29,0°±0,7*	29,1°±0,1*	29,4°±0,4
2 доба	60	30	16	29,4°±0,3*	29,7°±0,7*	30,7°±0,1	28,4°±0,1*	28,6°±0,3*	29,4°±0,3
3 доба	60	30	16	29,1°±0,1*	29,3°±0,4*	30,6°±0,8	26,3°±0,6*	27,8°±0,3*	29,4°±0,9
4 доба	60	30	16	29,0°±0,2*	29,3°±0,5*	30,7°±0,7	26,4°±0,7*	27,8°±0,3*	29,4°±0,1
5 доба	60	30	16	28,6°±0,1*	29,4°±0,4*	30,7°±0,1	26,0°±0,3*	27,9°±0,6*	29,4°±0,7
6 доба	60	30	16	28,4°±0,7*	29,4°±0,6*	30,6°±0,6	26,1°±0,3*	27,9°±0,3*	29,4°±0,1
7 доба	60	30	16	28,4°±0,1*	29,7°±0,1*	30,6°±0,8	25,1°±0,8*	27,8°±0,8*	29,5°±0,1
8 доба	60	30	16	28,5°±0,6*	29,7°±0,3*	30,6°±0,8	25,8°±0,5*	28,2°±0,6*	29,4°±0,8
9 доба	60	30	16	28,9°±0,6*	30,2°±0,1*	30,8°±0,1	25,8°±0,7*	28,6°±0,3*	29,5°±0,8
10 доба	60	30	16	28,7°±0,9*	30,3°±0,3*	30,6°±0,4	26,5°±0,2*	29,1°±0,1*	29,4°±0,3
12 доба	60	30	16	29,2°±0,5*	30,3°±0,1*	30,6°±0,1	27,4°±0,9*	28,9°±0,3*	29,4°±0,5
15 доба	60	30	16	29,3°±0,5*	30,1°±0,7*	30,7°±0,3	27,5°±0,4*	29,0°±0,3*	29,3°±0,1
20 доба	60	30	16	29,3°±0,1*	30,2°±0,1*	30,6°±0,8	27,5°±0,7*	29,0°±0,2*	29,4°±0,1
25 доба	60	30	16	29,1°±0,5*	30,2°±0,4*	30,6°±0,3	27,4°±0,5*	28,9°±0,4*	29,5°±0,1
30 доба	60	30	16	29,2°±0,6*	30,2°±0,1*	30,6°±0,7	27,4°±0,8*	28,9°±0,3*	29,4°±0,3

Подальші морфологічні дослідження на 8-12 добу після операції не виявили значного поглиблення деструктивних процесів в судинному руслі переднього сегменту очного яблука. Компенсаторні ж процеси, що характеризуються розвитком колатеральних шляхів відтоку венозної крові та розширенням усіх компонентів судинного русла райдужки і війкових відростків, в цей період набувають інтенсивного розвитку. В першу чергу колатеральні шляхи розвиваються в ділянці лімбу рогівки. При цьому настає різке розширення трансклеральних анастомозів та всього венозного сплетення лімбу. Пов'язане з цим збільшення інтенсивності кровотоку в даній ділянці приводить до підвищення температури в передньому сегменті очного яблука (відновлювальний період). Новоутворені колатералі, на нашу думку, до певної міри сприяють нормалізації кровообігу в судинному руслі переднього сегменту очного яблука, але це не приводить до відновлення вже зруйнованих та атрофованих ділянок судинного русла райдужки та війкових відростків і тому те-

мпература рогівки у період її стабілізації в жодному з експериментів не досягла доопераційного рівня.

За умов щоденного проведення сеансів ендovasкулярного лазерного опромінення крові після коагуляції вихрових вен ока в динаміці термотопографії рогівки також спостерігались чотири періоди. Але тривалість другого періоду, тобто періоду прогресивного зниження температури рогівки, зменшувалась на 3-4 доби. Морфологічні дослідження судинного русла проведені за вказаних умов підтвердили явну перевагу компенсаторних процесів над деструктивними в судинному руслі переднього сегменту очного яблука вже в ранні терміни експерименту. Компенсаторні процеси в першу чергу проявлялись збільшенням кількості та діаметру трансклеральних анастомозів в ділянці лімбу рогівки. Великі трансклеральні анастомози стали основними шляхами відтоку венозної крові вже в ранні терміни експериментального венозного застою, що сприяло нормалізації кровообігу в судинному руслі переднього сегменту оч-

ного яблука і попередило розвиток значних деструктивних змін в його судинному руслі. Це зумовило відновлення нормальної продукції водянистої вологи війковими відростками і тому термотопографія рогівки в період стабілізації наближалась в наших дослідках до фізіологічних показників. Контрольне введення наркозу та контрольна коагуляція склери не приводили до зміни температури рогівки очного яблука.

Наведені нами данні дозволяють стверджувати, що температура рогівки, виміряна електро-термометром в її різних точках при дотриманні однакових умов виміру, може служити показником зміни інтенсивності кровообігу в очному яблуці за умов венозного застою та лазеротерапії. Визначення температури рогівки має свої переваги перед визначенням її на інших ділянках в зв'язку з відсутністю тут великих судин. Останнє усуває похибки, пов'язані з встановленням датчика в ділянці більш чи менш наближеній до великих судин. Крім цього, доступність вимірів не

приводить до травмування ока і дозволяє проводити багаторазові дослідження

Підсумок

Термометричний контроль дозволяє опосередковано, кількісно, в динаміці оцінити морфофункціональні зміни в судинному руслі очного яблука. Температурний контроль є високочутливим і достатньо інформативним для оцінки ефективності лазеротерапії за умов венозного застою в очному яблуці:

Перспективи подальших розробок пов'язані з вивченням ефективних методів скринінг-діагностики, які дозволяють визначити ступінь активності патологічного процесу при венозному застою в очному яблуці, прогнозувати його перебіг і оцінювати ефективність консервативної терапії з метою розробки безпечніших протоколів лікування.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Літературні джерела References

1. Guliás-Cañizo R, Alonso-Caneiro D. Applications of Infrared Thermography in Ophthalmology. *Life*. 2023;13(3):723. doi: 10.3390/ life13030723.
2. Leshno A, Rosen S, et al. Ocular surface temperature differences in glaucoma. *European Journal of Ophthalmology*. 2022;32(1):67–72. doi: 10.1177/11206721211023723.
3. Pidvalna UE. [Morphological features of the organ of vision under pathological conditions]. *Scientific Bulletin of Uzhgorod University. Series: Medicine*. 2013;(3):244–8. Ukrainian.
4. Modrzejewska A, Wierzbowska J. Thermography in clinical ophthalmic oncology. *Arq Bras Oftalmol*. 2025;88(2):120–7. doi: 10.5935/0004-2749.20210004.
5. Kawali A, Mahendradas P, et al. Quantitative and comparative analysis of thermography parameters in posterior scleritis, choroiditis, and controls. *Indian J Ophthalmol*. 2024;72(1):55–61. doi: 10.4103/IJO.IJO_2830_23.
6. Veyssat D, Bouchard A. Interferometric

thermometry of ocular tissues for retinal laser therapy. *Biomed Opt Express*. 2022;13(12):4820–35. doi: 10.1364/BOE.475705.

7. Manna P, Karmakar S. Accommodative spasm and its different treatment approaches: A systematic review. *Eur J Ophthalmol*. 2023. doi: 10.1177/11206721221136438.

8. Guliás-Cañizo R, López-López M. Infrared thermography in cataract surgery: postoperative evaluation and complication prevention. *Life*. 2023;13(3):725. doi: 10.3390/ life13030725.

9. 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>.

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.

Танчин І.А., Подолук М.В., Савка І.І. Термотопографія рогівки очного яблука кроля при порушенні венозної гемодинаміки та лазеротерапії.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Термометричні та термографічні методи дослідження відіграють важливу роль в діагностиці офтальмологічних захворювань. Термометрія та термографія є одним із методів скринінг-діагностики, які дозволяють визначити ступінь активності патологічного процесу, виявити рецидиви захворювання на різних етапах, прогнозування його перебіг і оцінювати ефективність консервативного лікування. **Мета.** Вивчити можливість застосування термометричного методу дослідження для ранньої діагностики, контролю ефективності лазеротерапії венозного застою в очному яблуці. **Методи.** Експерименти проведено на 45 кролях різної статі, віком 7–8 місяців, масою тіла 2,5–3,0 кг, у яких венозний застій викликали методом діатермокоагуляції вихрових вен ока під тіопенталовим наркозом. Ендоваскулярне

опромінення проводили щоденно за допомогою універсального апарату лазерного опромінення АЛОУ-2. Температуру рогівки вимірювали точковим датчиком медичного напівпровідникового електротермометра ТЕМП-61. **Результати.** Встановлено, що температурний контроль дозволяє опосередковано, кількісно, в динаміці оцінити морфо- функціональні зміни в судинному руслі ока. Температура рогівки, виміряна електротермометром в її різних точках при дотриманні однакових умов виміру, може служити показником зміни інтенсивності кровообігу в очному яблуці за умов венозного застою та лазеротерапії. **Висновки.** Термометричний контроль є високочутливим і достатньо інформативним для оцінки ефективності лазеротерапії за умов венозного застою в очному яблуці.

Ключові слова: венозний застій, термометрія рогівки, лазеротерапія.

В.С. Школьніков
С.О. Приходько
Л.Л. Залевський
В.П. Данилевич
Р.В. Радьога

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

Надійшла: 02.09.2025
Прийнята: 22.09.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.183-185>

УДК: 611.05:612.646

МАКРОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СПИННОГО МОЗКУ ЕМБРІОНІВ ЛЮ- ДИНИ

Shkolnikov V.S. , Prykhodko S.O.  ✉, Zalevsky L.L. , Danylevych V.P. , Radoha R.V.  **Macrometric features of the human embryonic spinal cord.**

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Embryology is among the most current and widely studied fields of medicine. It can rightly be regarded as one of the key branches of both medicine and biology. Advances in embryology have enabled a deeper understanding of organismal development, the origins of congenital anomalies, and potential approaches to infertility treatment. The central nervous system plays a fundamental role in regulating and coordinating the functions of all physiological systems within the human body. As the principal regulatory and integrative structure, the central nervous system underpins the harmonious functioning of the organism, maintaining its integrity as a single, unified system. **Objective** of our study was to establish the macrometric parameters of the human embryonic spinal cord in the prenatal period. **Methods:** morphometric, anatomical and statistical. The object of the study was 10 human embryos aged 5-9 weeks of prenatal ontogenesis without malformations. The **results** of our study indicate that during the embryonic period, the development of the spinal cord is characterized by uneven growth across its different regions. Additionally, periods of both gradual and accelerated growth were observed. Notably, the most pronounced rapid growth occurred in embryos at 8–9 weeks of gestation. We **concluded** that the development of the spinal cord is characterized by an uneven rate of growth.

Key words: prenatal period, spinal cord, macrometric parameters, neuron, embryo.

Shkolnikov VS, Prykhodko SO, Zalevsky LL, Danylevych VP, Radoha RV. [Macrometric features of the human embryonic spinal cord]. *Morphologia*. 2025;19(3):183-5. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.183-185>

 Shkolnikov V.S. 0000-0001-8233-1863;  Prykhodko S.O. 0000-0002-3701-5332;

 Zalevsky L.L. 0000-0001-8353-0063;  Danylevych V.P. 0009-0000-6736-2397;

 Radoha R.V. 0000-0002-3531-8399

✉ e-mail: wieworka1990@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Останнім часом спостерігається інтенсивне зростання зацікавленості міжнародної та вітчизняної наукової спільноти до вивчення особливостей розвитку нервової системи у пренатальному періоді [1]. Така тенденція зумовлена кількома чинниками: з одного боку, стрімким прогресом у сфері сучасних методів візуалізації, які відкривають нові можливості для детального дослідження морфогенезу; з іншого — технічним ускладненням і водночас удосконаленням методик виконання внутрішньоутробних оперативних втручань [2]. Однозначно, ембріологія посідає одне з

ключових місць, викликає неприхований інтерес у науковців та, як показує досвід, є рушійною силою у розумінні багатьох патологій. Однозначно, вивчення спинного мозку не втрачають своєї актуальності, особливо у світлі останніх подій на теренах України [3]. Варто зазначити, що дані матеріали дослідження є важливими для розуміння базових моментів реабілітації. Тому, з клінічної точки зору, результати цих досліджень є цінними, оскільки створюють наукове підґрунтя для вдосконалення методів пренатальної діагностики, прогнозування перебігу патологій та розробки сучасних хірургічних і консервативних підходів до

їх корекції, а також реабілітації. Перспективи дослідження спинного мозку залишаються надзвичайно широкими та багатограними [4]. Інтеграція сучасних методів візуалізації, молекулярно-генетичного аналізу та біоінженерних підходів створює умови для формування нових концепцій лікування [5].

Мета: дослідити макрометричні особливості спинного мозку ембріонів людини у пренатальному періоді онтогенезу.

Матеріали та методи

Дане дослідження проведено на 10 ембіонах людини без мальформацій, гестаційним терміном 5-9 тижнів, на базі Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри анатомії людини: «Встановлення морфологічних змін утворів центральної нервової системи людини протягом пренатального періоду онтогенезу (макроскопічне, гістологічне, морфометричне та імуногістохімічне дослідження)", номер державної реєстрації 0118U001043. Морфологічні дослідження не суперечать біотичним нормам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, що була прийнята Генеральною асамблеєю ВМА

(Гельсінкі, 1964 р.) та переглянута Генеральною асамблеєю ВМА у 2008 році [6]. На базі Вінницького обласного патологоанатомічного бюро на основі договору про науково-практичне співробітництво між Вінницьким національним медичним університетом ім. М.І. Пирогова і Вінницьким обласним патологоанатомічним бюро проводився забір секційного матеріалу спинного мозку. Загалом провели комплексне дослідження та оцінку отриманого матеріалу із застосуванням анатомічних, макрометричних, морфометричних методів із подальшим статистичним аналізом отриманих даних [7].

Результати

При дослідженні ембріонів людини гестаційним терміном 5-6 тижнів встановлено наступне: при середньому значенні ТКД – $14,1 \pm 0,5$ мм (рис. 1.А) довжина спинного мозку склала $7,8 \pm 0,3$ мм, у відсотковому співвідношенні становить 55,3% від ТКД. Слід зазначити, що у порівнянні із шийним стовщенням, попереково-крижове є у рази вираженішим. Також паралельно із попереково-крижового стовщення починає формуватися мозковий конус.

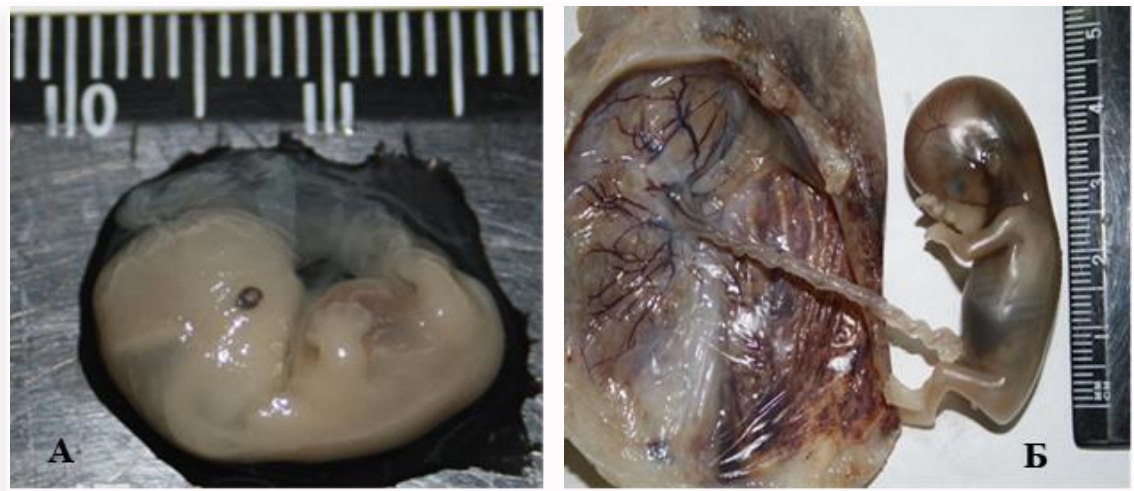


Рис.1. А. Ембріон людини віком 5-6 тижнів внутрішньоутробного періоду. ТКД – 15,1 мм; Б. Загальний вигляд плоду людини віком 8-9 тижнів внутрішньоутробного періоду. Фото – EOS 1000D.

У період 7-8 тижня внутрішньоутробного розвитку загальна довжина спинного мозку, в середньому, дорівнювала $17,7 \pm 0,8$ мм, що у відсотковому співвідношенні становить 60,6% від середнього значення ТКД даного вікового періоду. При цьому, шийне стовщення відносно більше виражене, ніж попереково-крижове.

У плодів людини 8-9 тижнів внутрішньоутробного періоду при середньому значенні ТКД – $46,3 \pm 2,6$ мм (рис.1Б) довжина спинного мозку склала $29,4 \pm 1,0$ мм, що становить 63,5% від ТКД. У даному віковому періоді шийне стовщення відносно більш виражене за попереково-крижове. Мозковий конус має вигляд цілком сформованого

утвору спинного мозку.

Підсумок

Для макроскопічної структури спинного мозку, характерним є рівномірний розвиток з максимальними показниками, які припадають на етап завершення ембріонального періоду. Починаючи із 5-6 тижня до середини ембріонального періоду довжина спинного мозку збільшується у 2,3 рази ($p < 0,01$), що становило майже 61% від ТКД. Починаючи з 8-9 тижня до народження довжина спинного мозку збільшується у 8 разів ($p < 0,01$). Таким чином бачимо, що основний активний етап росту, впродовж ембріонального періоду, припадає на 8-9 тижнів гестації.

Перспективи подальших розробок полягають у подальшому дослідженні спинного мозку ембріонів та плодів із глибоким аналізом та використанням для профілактики і лікування вад розвитку структур центральної нервової системи.

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 «Встановлення морфологічних змін утворів центральної нервової системи людини протягом пренатального періоду онтогенезу (макроскопічне, гістологічне, морфометричне та імуногістохімічне дослідження)» (номер державної реєстрації 0118U001043).

Літературні джерела References

1. Shkolnikov VS, Tyholaz VO, Holod LP, Stelmaschuk PO, Halunko GM. [Structure of causes of late abortions and stillbirths in Vinnytsia region for 2010-2014]. Current issues of medical science and practice. 2015;82:211-20. Ukrainian.
2. Mavropulo TK, Bujalskiy OC, Ostromezka VM. [Ultrasound examination of spinal cord structures in premature infants]. Neonatology, surgery and perinatal medicine. 2011;1(1):50-2. Ukrainian.
3. Prykhodko SO, Shkolnikov VS. [Comparative characteristics of the macrometric parameters of the human spinal cord in the prenatal period of ontogenesis with fetuses with malformations]. Morphologia. 2020;14(3):65-9. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2020.3.65-69.
4. Rahimi-Balaei M, Bergen H, Kong J, and Marzban H. Neuronal Migration During Development of the Cerebellum. Front. Cell. Neurosci.

2018;484. doi: 10.3389/fncel.2018.00484.

5. Volpe J. Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. Child Neurol. 2009;24(9):1085-104. doi: 10.1177/0883073809338067.

6. World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, 1964; amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul, 2008. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

7. Dragun VL. Statystychni metody analizu v biolohii ta medytsyni: navch posib. [Statistical methods of analysis in biology and medicine]. Kyiv: Vyshcha shkola; 2010. 350 p. Ukrainian.

Школьніков В.С., Приходько С.О., Залевський Л.Л., Данилевич В.П., Радьога Р.В. Макрометричні особливості спинного мозку ембріонів людини.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Ембріологія, на сьогоднішній день, є одним із найпопулярніших напрямків медицини. У біологічних та медичних напрямках вона є чи не одною із ключових галузей. Дослідження у сфері ембріології дають можливість глибше та досконаліше зрозуміти етапи розвитку людського організму, механізми розвитку аномалій, а також, як наслідок, можливі шляхи лікування та профілактики цих вроджених проблем. Центральна нервова система відіграє глибинну роль у регуляції та координації функцій усіх фізіологічних процесів людського тіла. Вона посідає провідну роль у процесах інтеграції та регуляції, таким чином забезпечуючи гармонію у всьому організмі та функціонування його, як єдиної цілісної одиниці. **Метою** нашого дослідження є дослідити макрометричні параметри спинного мозку людських ембріонів у пренатальному періоді розвитку. **Методи:** макрометричний, анатомічний та статистичний. Об'єктом дослідження були 10 людських ембріонів без мальформацій з гестаційним терміном 5-9 тижнів. За **результатами** нашого дослідження стало зрозуміло, що в ембріональний період для спинного мозку є характерним нерівномірний розвиток різних відділів спинного мозку. Крім того, спостерігалися періоди рівномірного росту, а також стрибкоподібного. При чому найбільший такий стрімкий ріст спостерігався у плодів на 8-9 тижні гестації. Ми дійшли **висновків**, що для розвитку спинного мозку притаманний нерівномірний темп.

Ключові слова: пренатальний період, спинний мозок, макрометричні параметри, нейрон, ембріон.

Р.В. Яковець
Д.В. Проняєв

Буковинський державний
медичний університет
Чернівці, Україна

Надійшла: 20.09.2025

Прийнята: 13.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.186-190>

УДК 611.94.013

ЕМБРІОГЕНЕЗ УТВОРІВ ГРУДНИННО-КЛЮЧИЧНО-СОСКОПОДІБНОЇ ДІЛЯНКИ

Yakovets R.V. ✉, Proniaiev D.V.  ✉ Embryogenesis of formations of the sternoclavicular-mastoid region. Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ABSTRACT. Introduction. During the embryonic period of morphogenesis, the primary laying and rudimentary differentiation processes of the structures of the sternoclavicular-mastoid region occur: muscles, vessels and nerves. Violation of the processes of laying muscle elements leads to the occurrence of congenital defects, including: agenesis or abnormality in the attachment of the sternoclavicular-mastoid muscle, congenital torticollis, change in the number of abdomens. **Purpose** of the study: to establish the features of embryonic development and formation of components of the sternoclavicular-mastoid region during the embryonic period of human ontogenesis. **Methods.** The study was conducted on preparations of 30 embryos. Histological study of the sternoclavicular-mastoid region of human embryos was performed by making and studying under a microscope a series of consecutive sections. A series of histological sections 5-10 µm thick were made from paraffin blocks on a rotary microtome. Histological sections were performed in one of three mutually perpendicular planes (frontal, sagittal, horizontal), which made it possible to accurately determine the structure of different parts of the sternoclavicular-mastoid region. The preparations were stained with hematoxylin and eosin. **Results.** At the end of the 4th week of intrauterine development, vascular networks gradually form on the ventral surface of the rudiment of the rhomboid brain, which subsequently give rise to long neuronal arteries - the precursors of the main artery. Parallel to the first aortic arch, a trigeminal artery is formed, anastomoses with the previous ones. In the process of growth and differentiation of the structures of the neck, the trigeminal artery gradually integrates into the system of the internal carotid artery. At the beginning of the 5th week of intrauterine development, the division of the distal part of the internal carotid artery into cranial and caudal branches is noted. The cranial branch forms the olfactory artery, which supplies blood to the forebrain, in particular to the anterior artery of the choroid plexus, the anterior and middle cerebral arteries and the anterior communicating artery. The caudal branch forms the posterior communicating and posterior cerebral arteries, providing blood supply to the posterior structures of the brain. Our own studies of embryonic serial sections have shown that the topographic location of the ventral aortic sac and the third aortic arch correlates with the localization of the mesenchymal rudiments of the sternoclavicular-mastoid muscle. This suggests that early vascular structures play the role of anatomical landmarks for the growth of the accessory nerve and the formation of the future neurovascular bundle of the neck. **Conclusions:** 1. Study demonstrated that the development and differentiation of the structures of the sternoclavicular-mastoid region and the trapezius muscle occurs in parallel with the formation of the ventral aortic sac and the internal carotid artery, which primarily emphasizes the close relationship between the processes of development of the muscle elements of the sternoclavicular-mastoid region and angiogenesis. 2. The location of the first and third aortic arches has a close correlation and relationship with the localization of mesenchymal condensations of the sternoclavicular-mastoid muscle and the trapezius muscle, as well as with the formation of the fibers of the accessory nerve, which indicates the role of early rudiments of large vessels as anatomical landmarks for the formation of the neurovascular bundle of the neck. The internal carotid artery is formed by the interaction of the aortic sac, the third aortic arch, and the dorsal aorta. 3. Progressive elongation and increase in the volume of the sternocleidomastoid muscle and trapezius muscle correlates with the growth of the internal carotid artery and the formation of its branches, which indicates the integrative development of the structures of the neurovascular bundle of the neck.

Key words: sternocleidomastoid muscle, jugular veins, carotid arteries, neck, embryo, embryogenesis, morphogenesis.

Yakovets RV, Proniaiev DV. [Embryogenesis of formations of the sternoclavicular-mastoid region]. Morphologia. 2025;19(3):186-90. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.186-190>

 Proniaiev D.V. 0000-0001-8096-4640

✉ proniaiev@bsmu.edu.ua; ruslanyakovec@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Виявлення особливостей морфогенезу структур груднинно-ключично-соскоподібної ділянки впродовж ембріонального періоду онтоге-

незу є надзвичайно важливим завданням, що постає перед вченим-морфологом. З анатомічної та фізіологічної точки зору дана ділянка включає в себе інтегральні гемодинамічні та нервові

утвори, які у людини представлені у вигляді судинно-нервового пучка ший, що включає в себе три основні структури: загальну сонну артерію, внутрішню яремну вену та блукаючий нерв [1-2].

Впродовж ембріонального періоду морфогенезу відбувається первинна закладка та зачаткові диференційні процеси структур груднинно-ключично-соскоподібної ділянки: м'язів, судин та нервів. Порушення процесів закладки м'язових елементів призводить до виникнення природжених вад, серед яких: агенезія чи аномальність у прикріпленні груднинно-ключично-соскоподібного м'яза (ГКСМ), природжена кривошия, зміна у кількості черевців. Природжені вади судинно-нервового пучка ший проявляють себе в патологічних варіантах розвитку судин, їх аплазії, дуплікації, аневризмах, патологічних шунтах. Присутність таких аномалій значно ускладнює діагностику проблеми та хірургічні втручання в ділянці ший. Додатково, дані аномалії призводять до порушення нормальних гемодинамічних умов ЦНС, компресії нервових структур та застійними гемодинамічними процесами в судинах [3-5].

Мета дослідження: встановити особливості ембріонального розвитку та становлення компонентів груднинно-ключично-соскоподібної ділянки впродовж зародкового періоду онтогенезу людини.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на препаратах 30 зародків, безпосередньо в комунальній медичній установі «Чернівецьке патологоанатомічне бюро» згідно договору про співпрацю. Дослідження виконані з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), ICH GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), директиви ЄС №609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., №944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 6 від 20.12.2024 р.) не виявлено порушень морально-правових норм при проведенні науково-дослідної роботи [6].

Гістологічне дослідження груднинно-ключично-соскоподібної ділянки зародків людини виконували за допомогою виготовлення та вивчення під мікроскопом серій послідовних зрізів. Фіксовані в забуференому нейтральному формаліні фрагменти органно-комплексів груднинно-ключично-соскоподібної ділянки промивали проточною водою впродовж однієї доби. Також

обробляли 5 % розчином сірчаноокислого натрію. Зневоднення препаратів здійснювали проведенням їх через батарею етилового спирту зростаючої концентрації (від 30° до абсолютного спирту включно). Заливали препарати у парафін. Проміжне середовище – хлороформ. Із парафінових блоків на ротаційному мікротомах виготовляли серії гістологічних зрізів завтовшки 5-10 мкм. Гістологічні зрізи проводили в одній із трьох взаємно перпендикулярних площин (фронтальній, сагітальній, горизонтальній), що давало змогу точно визначити будову різних частин груднинно-ключично-соскоподібної ділянки. Препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином. Після забарвлювання зрізи поміщали у бальзамуюче середовище та покривали покривними скельцями [7].

Результати

У ембріонів 4-го та 5-го тижнів внутрішньоутробного розвитку (ВУР), в ділянці другої глоткової дуги щільні мезенхімальні конденсації що розташовуються на дистальній частині волокон додаткового нерва являють собою мезенхімальні зачатки ГКСМ та трапецієподібного м'яза. Впродовж цього етапу розвитку дані ділянки розташовуються латерально по відношенню до потиличної кістки та хребців шийного відділу, що обумовлено активним зростанням та постійними процесами ремоделювання структур ділянок голови та ший. Саме впродовж даного періоду ембріонального росту відбувається закладка топографоанатомічних співвідношень ГКСМ, трапецієподібного м'яза із кістковими елементами.

Протягом 6-го тижня ВУР, нами виявлено, що ГКСМ та трапецієподібний м'яз являють собою більш ущільнені ділянки мезенхіми, що симетрично розташовуються по обидва боки від ділянки зачатка нижнього чутливого нервового вузла блукаючого нерва. Спостерігається поступове розмежування м'язових зачатків обох м'язів у напрямку від центральної осі ембріона назовні та дистально.

Волокна додаткового нерва, що пролягають латерально від зазначеного вузла, активно інкорпуються в ділянки мезенхімальних конденсацій, визначаючи ранню іннервацію та напрямок подальшого росту майбутніх м'язових структур. Така взаємодія нервової та мезенхімальної тканини свідчить про координацію нейрогенезу й міогенезу в шийній області.

Протягом 7-го та 8-го тижнів ВУР спостерігається більш чітке відмежування ГКСМ та трапецієподібного м'яза. Останні починають простягатися та видовжуватися у задньому напрямку, при цьому, верхні їх відділи оточені фасціальними структурами, формуючи первинні топографічні фасціальні відношення структур ділянки ший та голови.

Проте в нижній половині обидва м'язи відзначаються масами недиференційованої м'язової

тканини що розташовується попереду та дозадую відношенню до центральної осі ембріона. Конденсації мезенхімальної тканини, які відзначені як ділянки зачатка заднього черевця двочеревцевого м'яза, розташовуються між другим глотковим хрящем (хрящем Рейхерта) та ділянкою зачатка ГКСМ. В даній ділянці обидві конденсації зачатків м'язів не мають взаємодій та зазнають окремого розвитку.

Динаміка росту трапецієподібного м'яза у цей період характеризується поступовим розширенням його дистальної межі: якщо на 7-му тижні вона сягає рівня V шийного хребця, то вже на 8-му тижні доходить до рівня VII грудного хребця. Паралельно із цим ГКСМ зазнає вираженого видовження та стовщення, його волокна набувають більш чіткого просторового напрямку – з передньо-присередньої орієнтацією у бік зачаткових кісткових структур ключиці та ручки груднини (рис. 1).

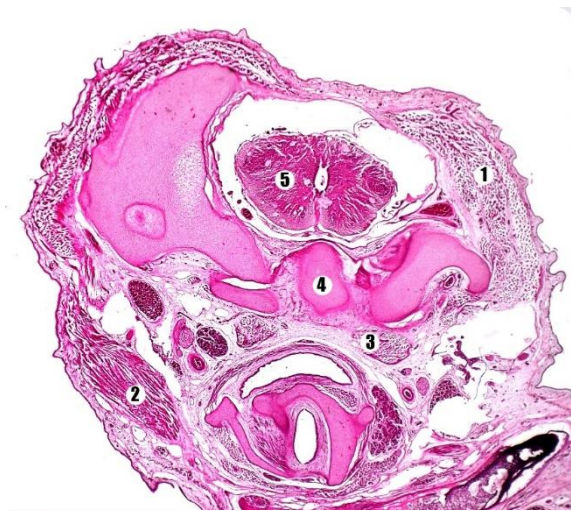


Рис. 1. Горизонтальний зріз зародка людини 40,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. $\times 56$. 1 – трапецієподібний м'яз; 2 – груднинно-ключично-соскоподібний м'яз; 3 – глибокі м'язи шиї; 4 – тіло шийного хребця; 5 – спинний мозок.

Таким чином, на даному етапі відбувається не лише морфологічне оформлення майбутніх м'язів, але й формування їх топографо-анатомічних зв'язків із кістковими і фасціальними компонентами ділянки шиї та грудної клітки.

Упродовж 4-го тижня ВУР, на гістологічних препаратах чітко видимий єдиний короткий, вентрально розташований аортальний стовбур, що видовжується з проксимальної частини серця, що розвивається. Далі, присутня біфуркація останнього на два аортальних кореня, нижче рівня глотки та віддають гілки для кожної зябрової дуги. Дозаду, гілки цих коренів з'єднуються в єдиний дорзальний аортальний корінь. На ранніх етапах формування та закладки ГКСМ, даний ао-

ртальний корінь виступає анатомічним орієнтиром для розташування додаткового нерва та сенсорного вузла блукаючого нерва.

Наприкінці 4-го тижня ВУР відбувається поступове формування судинних мереж на вентральній поверхні зачатка ромбоподібного мозку, що згодом дають початок довгим нейрональним артеріям – попередникам основної артерії. Паралельно від першої аортальної дуги формується трійчаста артерія, що анастомозує із попередніми. У процесі росту та диференціації структур шийної трійчатої артерії поступово інтегрується в систему внутрішньої сонної артерії.

На початку 5-го тижня ВУР відзначається поділ дистальної частини внутрішньої сонної артерії на краніальну та каудальну гілки. Краніальна гілка формує нюхову артерію, яка постачає кров до переднього мозку, зокрема до передньої артерії судинного сплетення, передньої і середньої мозкових артерій та передньої сполучної артерії. Каудальна гілка формує задню сполучну та задню мозкову артерії, забезпечуючи кровопостачання задніх структур мозку.

Одночасно виникають тимчасові з'єднання між внутрішньою сонною артерією та первинними нейрональними артеріями, включно з першою шийно-міжсегментною артерією, під'язиковою та вушною артеріями, які доповнюють функцію трійчатої артерії на ранніх етапах розвитку (24-29-й дні ВУР). До 32-го дня розвитку регресія тимчасових артерій та трійчатої артерії призводить до остаточного формування системи внутрішньої сонної артерії, що забезпечує сталий кровотік до головного мозку та структур шиї, включно з зачатками ГКСМ та трапецієподібного м'яза.

Власні дослідження ембріональних серійних зрізів показали, що топографічне розташування вентрального аортального мішка та третьої аортальної дуги корелює з локалізацією мезенхімальних зачатків ГКСМ. Це дозволяє припустити, що ранні судинні структури відіграють роль анатомічних орієнтирів для росту додаткового нерва та формування майбутнього судинно-нервового пучка шиї.

Таким чином, формування внутрішньої сонної артерії тісно пов'язане з диференціацією м'язових і нервових структур у ділянці ГКСМ, що підкреслює інтегрований характер розвитку судинно-нервового та процесів міогенезу в ділянці шиї ембріона.

Висновки

1. Отже, наше дослідження продемонструвало, що розвиток та диференціація структур ГКСМ і трапецієподібного м'яза відбувається паралельно з формуванням вентрального аортального мішка та внутрішньої сонної артерії, що в першу чергу підкреслює тісний взаємозв'язок процесів розвитку м'язових елементів груднинно-ключично-соскоподібної ділянки та ангиогенезу.

2. Розташування першої та третьої аортальних дуг має тісну кореляцію та взаємозв'язок із локалізацією мезенхімальних конденсацій ГКСМ та трапецієподібного м'яза, а також із формуванням волокон додаткового нерва, що вказує на роль ранніх зачатків крупних судин як анатомічних орієнтирів для формування судинно-нервового пучка ділянки ший. Внутрішня сонна артерія утворюється за рахунок взаємодії аортального мішка, третьої аортальної дуги та дорзальної аорти.

3. Прогресивне видовження та збільшення об'єму ГКСМ та трапецієподібного м'яза корелює з ростом внутрішньої сонної артерії та формуванням її гілок, що свідчить про інтеграційність розвитку структур судинно-нервового пучка ший.

Перспективи подальших досліджень

Вважаємо за доцільне дослідити анатомічні особливості утворів груднинно-ключично-соскоподібної ділянки у передплодовому та плодовому періодах онтогенезу людини.

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 «Морфофункціональні особливості розвитку органів та систем в межах топографо-анатомічних ділянок в онтогенезі людини» (номер державної реєстрації 0125U002137).

Літературні джерела References

1. Cho KH, Morimoto I, Yamamoto M, Hanada S, Murakami G, Rodríguez-Vázquez JF, Abe S. Fetal development of the human trapezius and sternocleidomastoid muscles. *Anat Cell Biol.* 2020;53(4):405-10. doi: 10.5115/acb.20.202.

2. Tomás J, Castillo C, Villarroel G, Giner Á, Felipe N. Effect of the forward head syndrome in the development of temporomandibular disorders. *Rev Cient Odontol (Lima).* 2023;10(4):e133. doi: 10.21142/2523-2754-1004-2022-133.

3. Sakthivel S, Dhakshnamoorthy N, Narayanan GS. Accessory Head of Sternocleidomastoid Muscle in Indian Cadavers: A Report of Three Cases. *Cureus.* 2024;16(6):e63547. doi: 10.7759/cureus.63547.

4. Pelland L, Gilchrist IA, Mesfar W, Lommen J, Moglo K. Predictive Contribution of the Superficial Neck Muscles to Short-Latency Rate of Force

Development of the Head and Neck. *Int J Sports Physiol Perform.* 2023;18(10):1179-88. doi: 10.1123/ijsp.2023-0070.

5. Dawson T 2nd, Iwanaga J, Zou B, Anbalagan M, Dumont AS, Loukas M, Rowan BG, Tubbs RS. Transcription factor support for the dual embryological origin of the sternocleidomastoid and trapezius muscles. *Clin Anat.* 2024;37(1):147-52. doi: 10.1002/ca.24124.

6. 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.

7. Rutland CS, Pérez W. Virtual anatomy, histology and embryology in research and education. *Anat Histol Embryol.* 2023;52(1):3-5. doi: 10.1111/ahe.12891.

Яковець Р.В., Проняєв Д.В. Ембріогенез утворів груднинно-ключично-соскоподібної ділянки.

РЕФЕРАТ. Вступ. Впродовж ембріонального періоду морфогенезу відбувається первинна закладка та зачаткові диференційні процеси структур груднинно-ключично-соскоподібної ділянки: м'язів, судин та нервів. Порушення процесів закладки м'язових елементів призводить до виникнення природжених вад, серед яких: агенезія чи аномальність у прикріпленні груднинно-ключично-соскоподібного м'яза, природжена кривошия, зміна у кількості черевців. **Мета** дослідження: встановити особливості ембріонального розвитку та становлення компонентів груднинно-ключично-соскоподібної ділянки впродовж зародкового періоду онтогенезу людини. **Методи.** Дослідження проведено на препаратах 30 зародків. Гістологічне дослідження груднинно-ключично-соскоподібної ділянки зародків людини виконували за допомогою виготовлення та вивчення під мікроскопом серій послідовних зрізів. Із парафінових блоків на ротаційному мікротомах виготовляли серії гістологічних зрізів завтовшки 5-10 мкм. Гістологічні зрізи проводили в одній із трьох взаємно перпендикулярних площин (фронтальній, сагітальній, горизонтальній), що давало змогу точно визначити будову різних частин груднинно-ключично-соскоподібної ділянки. Препарати забарвлювали гематоксиліном і еозинном. **Результати.** Наприкінці 4-го тижня внутрішньоутробного розвитку відбувається поступове формування судинних мереж на вентральній поверхні зачатка ромбоподібного мозку, що згодом дають початок довгим нейрональним артеріям – попередникам основної артерії. Паралельно від першої аортальної дуги формується трійчаста артерія, що анастомозує із попередніми. У процесі росту

та диференціації структур шиї трійчата артерія поступово інтегрується в систему внутрішньої сонної артерії. На початку 5-го тижня внутрішньоутробного розвитку відзначається поділ дистальної частини внутрішньої сонної артерії на краніальну та каудальну гілки. Краніальна гілка формує нюхову артерію, яка постачає кров до переднього мозку, зокрема до передньої артерії судинного сплетення, передньої і середньої мозкових артерій та передньої сполучної артерії. Каудальна гілка формує задню сполучну та задню мозкову артерії, забезпечуючи кровопостачання задніх структур мозку. Власні дослідження ембріональних серійних зрізів показали, що топографічне розташування вентрального аортального мішка та третьої аортальної дуги корелює з локалізацією мезенхімальних зачатків груднинно-ключично-соскоподібного м'яза. Це дозволяє припустити, що ранні судинні структури відіграють роль анатомічних орієнтирів для росту додаткового нерва та формування майбутнього судинно-нервового пучка шиї. **Висновки:** 1. Отже, наше дослідження продемонструвало, що розвиток та диференціація структур груднинно-ключично-соскоподібної ділянки і трапецієподібного м'яза відбувається паралельно з формуванням вентрального аортального мішка та внутрішньої сонної артерії, що в першу чергу підкреслює тісний взаємозв'язок процесів розвитку м'язових елементів груднинно-ключично-соскоподібної ділянки та ангиогенезу. 2. Розташування першої та третьої аортальних дуг має тісну кореляцію та взаємозв'язок із локалізацією мезенхімальних конденсацій груднинно-ключично-соскоподібного м'яза та трапецієподібного м'яза, а також із формуванням волокон додаткового нерва, що вказує на роль ранніх зачатків крупних судин як анатомічних орієнтирів для формування судинно-нервового пучка ділянки шиї. Внутрішня сонна артерія утворюється за рахунок взаємодії аортального мішка, третьої аортальної дуги та дорзальної аорти. 3. Прогресивне видовження та збільшення об'єму груднинно-ключично-соскоподібного м'яза та трапецієподібного м'яза корелює з ростом внутрішньої сонної артерії та формуванням її гілок, що свідчить про інтеграційність розвитку структур судинно-нервового пучка шиї.

Ключові слова: груднинно-ключично-соскоподібний м'яз, яремні вени, сонні артерії, шия, зародок, ембріогенез, морфогенез.

Olena Aliyeva
Hanna Zviahina
Olena Pototska
Lyudmyla Makyeveva
Tetiana Hromokovska

Zaporizhzhia State Medical and
Pharmaceutical University
Zaporizhzhia, Ukraine

Надійшла: 20.09.2025

Прийнята: 15.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.191-195>

UDC: 378+81'366]:61:004.8

THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MEDICAL MORPHOLOGY AND MEDICAL EDUCATION

Aliyeva O. , Zviahina H. , Pototska O. , Makyeveva L. , Hromokovska T.  The use of artificial intelligence in medical morphology and medical education.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Modern science is experiencing a stage of rapid development due to the integration of innovative digital technologies, among which artificial intelligence (AI) occupies a leading position. In morphology, AI opens up new opportunities for analyzing large datasets, automating image analysis, and modeling complex processes. In the field of medical education, the implementation of AI transforms traditional approaches to teaching morphological disciplines and determines new directions for the development of medical training. **Objective.** To analyze the possibilities and approaches to the use of AI in medical morphology and in the educational process of histology, cytology, and embryology. **Methods.** The study employed comprehensive methods of practical orientation, including analysis, synthesis, induction, and deduction, as well as specialized methods such as component analysis. **Results.** The use of AI in morphological science enables the automation of cell and tissue analysis, the identification of subtle patterns, and the creation of large-scale digital databases of histological images. The application of CNNs, U-Net, and Vision Transformers allows automated histological slide analysis, improves morphometric accuracy, and ensures standardized evaluation of morphological changes. In the educational process, the integration of digital platforms, virtual microscopes and simulators (Labster, Anatomage, Organon, QuPath, PathPresenter), VR/AR technologies, and Explainable AI provides interactivity, personalization, and deep immersion of students into the structure of tissues and organs, fostering the development of critical thinking and analytical skills. **Conclusion.** The use of AI in morphology and histology teaching is not only a technological trend but also a strategic direction in the development of medicine and education. The integration of digital platforms, virtual laboratories, and VR/AR systems makes learning interactive, personalized, and practice-oriented. The combination of traditional teaching methods with AI enhances motivation, cultivates critical thinking, and prepares future physicians for work in the era of digital medicine.

Key words: artificial intelligence, histology, medical education, digital technologies, VR/AR technologies, convolutional neural networks.

Aliyeva O, Zviahina H, Pototska O, Makyeveva L, Hromokovska T. The use of artificial intelligence in medical morphology and medical education. *Morphologia*. 2025;19(3):191-5.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.191-195>

 Aliyeva O. 0000-0003-1287-674X;  Zviahina H. 0000-0002-9778-6833;

 Pototska O. 0000-0002-7635-5129;  Makyeveva L. 0000-0002-3188-2638;

 Hromokovska T. 0000-0003-0729-8818

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Background

Artificial Intelligence (AI) is a field of computer science that trains computational systems to think in

a human-like manner. It is a relatively young discipline that originated in 1955 to solve mathematical problems and has since undergone periods of rapid development and stagnation, from the First National

Conference in 1980 to assisting in the development of COVID-19 vaccines in 2020, and, finally, to the current technological boom in AI [1-3]. We are now witnessing the rapid expansion of its applications across diverse domains of knowledge and the growing diversity of ways in which its capabilities can be utilized.

Convolutional neural networks (CNNs) are widely applied across different fields. The first task solved with neural networks was image classification. However, their applications have extended into medicine, where they are used for disease or symptom classification in MRI diagnostics, automated recognition of cellular structures, tissue segmentation, classification of cell damage types, disease progression prediction, and the generation of synthetic histological samples for pathology using generative models (VAE, GAN) [4,5].

Artificial intelligence has provided a new perspective on both medicine as a discipline and medical education. The teaching of fundamental medical sciences—particularly morphological disciplines such as histology, cytology, and embryology, which form the foundation for understanding the structure and functions of the human body—is now inseparable from the integration of modern AI technologies [6].

This trend became especially pronounced during the coronavirus pandemic and the subsequent wartime period, when teaching was conducted online and in hybrid formats. Interactive and personalized distance learning increasingly relies on digital platforms that provide access to microscopy tools, tissue samples, and virtual laboratories.

Therefore, the **objective** of our study is to analyze the possibilities and methods of applying artificial intelligence in medical morphology and in the training of medical students at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University in such morphology-related disciplines as histology, cytology, and embryology.

Materials and methods

The study employs both general methods—analysis, synthesis, induction, and deduction—as well as specialized methods, such as component analysis.

Results and discussion

Artificial intelligence is increasingly integrated into morphological science and the educational process related to the teaching of morphological disciplines. The use of computer vision algorithms and deep learning makes it possible to automate the recognition of cellular structures, tissue segmentation, and detection of pathological changes with high accuracy and reproducibility. This opens opportunities for the creation of large-scale digital databases of histological images, which can be utilized both for research and educational purposes.

Automated morphometric analysis enables the collection of data on cell dimensions and the ratios of cellular populations, thereby reducing the subjectivity of results [7,8].

In morphological science, AI provides a new

level of morphometric analysis, allowing precise measurement of cell size, membrane thickness, ratios of cellular and intercellular components, vascular network density, and tissue architecture features [9]. Such quantitative indicators obtained through automated methods minimize result subjectivity and create conditions for the standardization of morphological diagnostic criteria [10]. Moreover, machine learning algorithms allow for the identification of subtle patterns in tissue organization, which may serve as a basis for discovering new biomarkers of functional changes in cells and tissues [11].

Convolutional neural networks (CNNs), a class of deep learning architectures most suited for image analysis, are widely applied. Models such as U-Net, ResNet, EfficientNet, DenseNet, and the more recent Vision Transformer (ViT) architecture provide the ability to detect key morphological markers, including Ki-67, p63, and features of spatial cellular organization within the microenvironment, thus enabling a shift toward quantitative tissue analysis in disease diagnostics [12].

In cytology, neural networks are successfully applied for karyotype classification, detection of dysplastic changes in Papanicolaou smears, as well as for the analysis of the cytomorphology of lymphocytes, plasma cells, macrophages, and other cell types [13].

In embryology, AI is used to model tissue development and predict anomalies based on images obtained from prenatal screening. The application of segmentation models to 3D embryological structures assists in diagnosis.

A novel approach to building a foundation for integrated digital morphology involves combining multi-omics data (histology + transcriptomics + proteomics) with morphometry and medical imaging. Such approaches are currently employed in the interpretation of tumors of the pancreas, prostate, and brain [14].

The use of artificial intelligence in medical education opens new opportunities, expanding teaching practices from simple information transfer in the teacher–student model toward the creation of immersive learning environments. Modern medical education is rapidly advancing due to the integration of digital technologies, which optimize the learning process and make it more interactive and visually engaging. In histology, traditionally based on the analysis of microscopic specimens, virtual simulators and digital platforms are increasingly used [15].

The virtual Labster laboratory immerses students in a digital environment where they can perform experiments, conduct microscopic studies, and explore tissue structures without constant access to physical equipment. In histology, this enables realistic simulators for repeated practice in handling specimens, analyzing tissue sections, and receiving instant feedback—especially valuable for early-stage students with limited experience using real microscopic preparations.

For instance, in histology, we employ the following Labster simulation models: “Microscopy,” “Light Microscopy,” “Fluorescence Microscopy,” “Sudan IV Test for Lipids,” “Cell Structure: Cell Theory and Internal Organelles,” “Cell Membrane and Transport: Learn How Transporters Keep Cells Healthy,” “Cell Membrane and Transport: Modifying the Cell Membrane,” “Cell Membrane and Transport: Types of Transporter Proteins,” “Cell Division (Principles): Mitosis and Meiosis,” “Cell Culture Basics: Plate, Split and Freeze Human Cells,” “Embryology: Discover the Genetics of Limb Development,” “Exploring Human Reproductive Cells,” “Hematology: Introduction to Blood,” “Introduction to Immunology: Organs and Cells of the Immune System,” “Skin Layers and Organ Anatomy: Follow a Skin Cell’s Journey!,” “Counting Cells: Control the Epidemic,” “Microanatomy of a Neuron: Build Your Own Neurons!,” and “The Peripheral Nervous System: Create a Model of the Nervous System.”

Particular attention should also be paid to the prospects of three-dimensional modeling of tissue structures. The use of AI in combination with data from confocal microscopy or electron tomography enables the creation of highly accurate virtual tissue models. Existing 3D reconstructions of renal glomeruli or lung alveoli are already applied both in research and in medical education. Such models make it possible to study the spatial organization of cellular elements, intercellular interactions, and organ architecture in a new dimension [16].

The Anatomage Table, an interactive anatomical platform mainly for macroanatomy, also supports histology education. Its high-quality 3D visualization and zoom capabilities help students connect microscopic and macroscopic structures, deepening understanding of tissue architecture and its functional significance.

Another promising tool is Organon 3D Anatomy, which combines virtual and augmented reality. In histology, it enables visualization of tissues and microstructures in 3D, demonstrates their relationships with organs and systems, and supports interactive sessions where students can “immerse” into structures at the cellular level. VR/AR fosters engagement and deepens understanding of biological spatial organization.

The integration of these tools provides a strong foundation for modernizing histology teaching. Labster develops microscopy skills in virtual settings, Anatomage links histological knowledge with macroanatomy, and Organon offers a three-dimensional view of tissues and organs in functional context. Together, they boost motivation, strengthen analytical thinking, and support more effective learning.

Convolutional neural networks (CNNs) are widely applied for automated tissue classification, cellular recognition, and pathology detection. In education, they underpin interactive simulators, enabling

students to test answers and receive real-time feedback [17].

U-Net, among the most effective medical image segmentation models, ensures precise delineation of cells, tissue structures, and pathological regions. In practice, students can compare their segmentations with reference examples, making study more visual, hands-on, and oriented toward complex specimens.

These tools offer multiple educational advantages: they improve visualization and interactivity, facilitate knowledge assessment, personalize learning, and boost motivation through modern technologies. Combining traditional histology methods with AI algorithms deepens understanding of tissue morphology and develops analytical thinking essential for medical practice. In the long term, such approaches are likely to become integral to medical education, creating a more efficient and cohesive learning system.

A key application is automated histological slide classification using deep CNNs and their variants, including ResNet, DenseNet, and EfficientNet. These models distinguish tissue types, identify normal versus structures, and can be integrated into educational simulators. Students can test diagnostic hypotheses, compare results with model outputs, and receive immediate feedback, fostering critical thinking and more accurate mastery of morphological criteria [18].

Another important direction is histological image segmentation, which enables the identification of individual cells, nuclei, tissue regions, or pathological formations. Particularly effective in this regard are the architectures U-Net, U-Net++, and Attention U-Net, as well as algorithms such as Mask R-CNN and DeepLab. For students, this translates into the ability to clearly visualize annotated tissue samples, making navigation in the complex microscopic environment easier. Moreover, the interactive combination of manual segmentation by the student and automatic results proposed by AI not only accelerates the acquisition of recognition skills but also allows assessment of individual accuracy [19].

Tools for digital histological scans, or whole-slide images (WSIs), play a crucial role. Many universities now use virtual microscopes with high-resolution digital specimens (e.g., Histology Guide, HistoViewer, Michigan Histology, Histology Lab Manual, Indiana University Virtual Microscopy, PEIR, Human Protein Atlas, PathPresenter). Due to their size and complexity, classical CNNs often struggle, whereas Vision Transformers, Swin Transformers, and other modern architectures can analyze large images while capturing global relationships between cellular structures. These models enable virtual microscopes where students can view specimens with AI-generated hints and highlights of key areas.

Equally important is the implementation of software platforms that integrate AI algorithms for both scientific and educational purposes. Among these, QuPath provides histological image analysis powered

by AI algorithms, while PathPresenter serves as an educational resource for working with digital slides and supports elements of automated structure recognition. These tools can be employed both within lectures and for students' independent study.

Explainable AI methods, such as Grad-CAM and heatmaps, add educational value by highlighting image regions that influence model decisions. This helps students understand algorithm logic and better grasp diagnostic criteria and key morphological features. When combined with VR/AR platforms, these tools create immersive learning, allowing students to "see" tissues in 3D with automatically highlighted critical structures [20].

Modern histology education actively integrates digital technologies and artificial intelligence tools, creating new opportunities for comprehensive acquisition of knowledge about the structure of tissues and organs. An example of such an approach in histology teaching at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University is an integrated practical class on the microscopic structure of the liver and pathological changes of hepatocytes, which combines the use of VR/AR platforms, QuPath, and PathPresenter.

Initially, the student explores a 3D liver model in VR/AR, studying spatial organization, portal tracts, central veins, and hepatic lobules, with AI algorithms highlighting key structures to connect macro- and microscopic features. Next, using QuPath, liver section scans undergo segmentation via U-Net or Mask R-CNN for automatic identification of cell nuclei, sinusoidal spaces, and other morphological elements. Comparing their annotations with the algorithm's output provides immediate feedback and promotes analytical thinking. Then, in PathPresenter, students access digital histological images and AI tools to recognize normal and pathological structures, receiving real-time guidance and accuracy evaluation. Finally, students integrate knowledge and discuss results, formulating conclusions about the liver's microscopic structure and function. The instructor links macro- and microanatomy with digital analysis,

fostering comprehensive understanding, critical evaluation, and competence in modern digital tools essential for medical practice.

Conclusion

Thus, the use of artificial intelligence in the morphological sciences and in the teaching of histology is not merely a technological trend but a strategic direction in the development of modern medicine and education. In the educational domain, AI integration facilitates the creation of digital platforms, virtual microscopes, and simulators that make the study of histology interactive, accessible, and personalized. The use of VR/AR systems (Anatmage, Organon), virtual laboratories (Labster), as well as platforms such as QuPath and PathPresenter, enables students to gain a comprehensive understanding of tissue structures and practice analytical skills in a safe and flexible digital environment. The combination of traditional teaching methods with intelligent technologies enhances motivation, fosters critical thinking, and provides conditions for integrated, personalized, and practice-oriented learning. This not only simplifies the acquisition of complex structural concepts but also equips future physicians with the competencies required to work in the era of medical digitalization.

Prospects for further development

The use of artificial intelligence in histology education is not limited to a few models such as CNN, U-Net, or Vision Transformers. It encompasses a wide spectrum of tools—from classification and segmentation systems to virtual platforms, adaptive simulators, and explainable AI methods. Exploring the possibilities of integrating these tools into the educational process, thereby enhancing the clarity and accessibility of material, fostering analytical skills, personalizing learning, and preparing students for future practice in digital medicine, represents, in our view, a highly promising direction for further research.

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.

References

1. Grzybowski A, Pawlikowska-Łagód K, Lambert WC. A History of Artificial Intelligence. *Clin Dermatol*. 2024;42(3):221-9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2023.12.016.
2. El Arab RA, Alkhunaizi M, Alhashem YN, Al Khatib A, Bubsheet M, Hassanein S. Artificial intelligence in vaccine research and development: an umbrella review. *Front Immunol*. 2025;16:1567116. doi: 10.3389/fimmu.2025.1567116.
3. Dwivedi YK, Sharma A, Rana NP, Giannakis M, Goel P, Dutot V. Evolution of artificial intelligence research in Technological Forecasting and Social Change: Research topics, trends, and future directions. *Technol Forecast Soc Change*. 2023;192. doi: 10.1016/j.techfore.2023.122579.
4. Ali MU, Kim KS, Khalid M, Farrash M, Zafar A, Lee SW. Enhancing Alzheimer's disease diagnosis and staging: a multistage CNN framework using MRI. *Front Psychiatry*. 2024;15:1395563. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1395563.
5. El-Assy AM, Amer HM, Ibrahim HM, et al. A novel CNN architecture for accurate early detection and classification of Alzheimer's disease using MRI data. *Sci Rep*. 2024;14:3463. doi: 10.1038/s41598-024-53733-6
6. Giarnieri E, Scardapane S. Towards Artificial Intelligence Applications in Next Generation Cytopathology. *Biomedicines*. 2023;11(8):2225. doi: 10.3390/biomedicines11082225.
7. Liu G, Dong F, Fu C, Smith ZJ. Automated

morphometry toolbox for analysis of microscopic model organisms using simple bright-field imaging. *Biol Open*. 2019;8(3):bio037788. doi: 10.1242/bio.037788. PMID: 30814065.

8. Ruffinatti FA, Genova T, Mussano F, Munaron L. MORPHEUS: An automated tool for unbiased and reproducible cell morphometry. *J Cell Physiol*. 2020;235(12):10110-5. doi: 10.1002/jcp.29768.

9. Bourn MD, Daly LF, Huggett JF, Braybrook J, Rivera JF. Evaluation of image analysis tools for the measurement of cellular morphology. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1572212. doi: 10.3389/fcell.2025.1572212.

10. Shafi S, Parwani AV. Artificial intelligence in diagnostic pathology. *Diagn Pathol*. 2023;18(1):109. doi: 10.1186/s13000-023-01375-z.

11. Baghdadi A, Lama S, Singh R, et al. Tool-tissue force segmentation and pattern recognition for evaluating neurosurgical performance. *Sci Rep*. 2023;13:9591. doi: 10.1038/s41598-023-36702-3.

12. Canales-Fiscal MR, Tamez-Peña JG. Hybrid morphological-convolutional neural networks for computer-aided diagnosis. *Front Artif Intell*. 2023;6:1253183. doi: 10.3389/frai.2023.1253183.

13. Gedefaw L, Liu CF, Ip RKL, Tse HF, Yeung MHY, Yip SP, Huang CL. Artificial Intelligence-Assisted Diagnostic Cytology and Genomic Testing for Hematologic Disorders. *Cells*. 2023;12(13):1755. doi: 10.3390/cells12131755.

14. Huang Y, Chen L, Zhang Z, Liu Y, et al. Integration of histopathological image features and omics data in predicting molecular features and survival

in glioblastoma. *Front Med*. 2025;12: 1510793. doi: 10.3389/fmed.2025.1510793.

15. Bajčetić M, Mirčić A, Rakočević J, Đoković D, Milutinović K, Zaletel I. Comparing the performance of artificial intelligence learning models to medical students in solving histology and embryology multiple choice questions. *Ann Anat*. 2024;254:152261. doi: 10.1016/j.aanat.2024.152261.

16. Pati P, Karkampouna S, Bonollo F, Compérat E, Radić M, et al. Accelerating histopathology workflows with generative AI-based virtually multiplexed tumour profiling. *Nat Mach Intell*. 2024;6(9):1077-93. doi: 10.1038/s42256-024-00889-5.

17. Li YX, Chen F, Shi JJ, Huang YL, Wang M. Convolutional Neural Networks for Classifying Cervical Cancer Types Using Histological Images. *J Digit Imaging*. 2023;36(2):441-9. doi: 10.1007/s10278-022-00722-8.

18. Greeley C, Holder L, Nilsson EE, Skinner MK. Scalable deep learning artificial intelligence slide analysis and validation. *Sci Rep*. 2024;14(1):26748. doi: 10.1038/s41598-024-76807-x.

19. Li J, Sarma KV, Chung HoK, Gertych A, Knudsen BS, Arnold CW. A Multi-scale U-Net for Semantic Segmentation of Histological Images from Radical Prostatectomies. *AMIA Annu Symp Proc*. 2018;2017:1140-8. PMID: 29854182.

20. Kosaraju S, Park J, Lee H, Yang JW, Kang M. Deep learning-based framework for slide-based histopathological image analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):19075. doi: 10.1038/s41598-022-23166-0.

Алісва О.Г., Звягіна Г.О., Потоцька О.І., Макєсва Л.В., Громоковська Т.С. Використання штучного інтелекту в медичній морфології та медичній освіті.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Сучасна наука переживає етап стрімкого розвитку завдяки інтеграції інноваційних цифрових технологій, серед яких провідне місце посідає штучний інтелект (ШІ). У морфології ШІ відкриває нові можливості для аналізу великих масивів даних, автоматизації аналізу зображень та моделювання складних процесів. У сфері медичної освіти впровадження ШІ змінює традиційні підходи до викладання морфологічних дисциплін і визначає нові напрями розвитку медичної освіти. **Мета.** Аналіз можливостей і способів використання ШІ у медичній морфології та у навчальному процесі з гістології, цитології та ембріології. **Методи.** Серед використаних нами присутні комплексні – практичного спрямування – аналізу, синтезу, індукції та дедукції та спеціальні – компонентного аналізу. **Результати.** Використання ШІ у морфологічній науці дозволяє автоматизувати процеси аналізу клітин і тканин, виявляти малопомітні закономірності та створювати масштабні цифрові бази гістологічних зображень. Застосування CNN, U-Net та Vision Transformers дозволяє автоматизувати аналіз препаратів, підвищити точність морфометрії та забезпечити стандартизовану оцінку морфологічних змін. У навчальному процесі інтеграція цифрових платформ, віртуальних мікроскопів і симуляторів (Labster, Anatomage, Organon, QuPath, PathPresenter), VR/AR-технологій та Explainable AI забезпечує інтерактивність, персоналізацію та глибоке занурення студентів у будову тканин і органів, сприяє розвитку мислення та аналітичних навичок. **Підсумок.** Використання ШІ у морфології та викладанні гістології є стратегічним напрямом розвитку медицини та освіти. Інтеграція цифрових платформ, віртуальних лабораторій, VR/AR-платформ робить навчання інтерактивним, персоналізованим і практикоорієнтованим. Поєднання традиційних методів із ШІ підвищує мотивацію, формує критичне мислення та готує майбутніх лікарів до роботи в умовах цифрової медицини.

Ключові слова: штучний інтелект, гістологія, медична освіта, цифрові технології, VR/AR-технології, згорткові нейронні мережі.

Г.О. Козловська
К.О. Демченко
А.О. Гриценко

Дніпровський державний
медичний університет,
Дніпро, Україна

Надійшла: 20.09.2025

Прийнята: 15.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.196-201>

УДК: 612.82:004.93'1

КОНЕКТОМ ЛЮДИНИ: НОВІ ПІДХОДИ ДО КАРТУВАННЯ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ

Kozlovskaya G.O. , Demchenko K.O.  ✉, Hrytsenko A.O.  The human connectome: new approaches to mapping neural networks.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The study of the human connectome, that is, the comprehensive map of structural and functional connections of the brain, is one of the key areas of modern neuroscience. Understanding the organization of neural networks opens new perspectives for diagnosing and treating neurological and psychiatric disorders, as well as for developing innovative approaches in neurotechnology. Recent decades have been characterized by the rapid advancement of imaging methods and computer modeling, which significantly expand our knowledge of brain network architecture. **Objective.** The aim of this article is to analyze modern methods of mapping the human connectome and to determine their advantages, limitations, and prospects for development. **Methods.** A review of publications in PubMed, Scopus, and Web of Science over the past two decades was conducted, focusing on structural and functional connectomics. Particular attention was paid to diffusion tensor imaging (DTI), functional magnetic resonance imaging (fMRI), magnetoencephalography (MEG), electroencephalography (EEG), as well as new approaches that combine multimodal techniques with artificial intelligence algorithms. **Results.** Structural connectomics is primarily based on DTI and tractography, which allow visualization of the brain's major pathways, though with limited accuracy for smaller fibers. Functional connectomics relies on fMRI, EEG, and MEG, which capture synchronization of activity across brain regions in real time. The integration of structural and functional data provides a more complete picture of brain function. A promising direction is the application of artificial intelligence for analyzing large datasets, which enables the discovery of new patterns in neural network connectivity. **Conclusions.** Modern methods of human connectome mapping provide the foundation for a deeper understanding of the brain's neural organization and hold significant potential in clinical neuroscience. Further development of multimodal technologies and machine learning algorithms will contribute to the creation of more accurate connectome models, which will help optimize diagnosis, prognosis, and treatment of nervous system disorders.

Key words: connectome, neural networks, diffusion tensor imaging, functional MRI, artificial intelligence, brain networks, neuroimaging.

Kozlovskaya GO, Demchenko KO, Hrytsenko AO. [The human connectome: new approaches to mapping neural networks]. Morphologia. 2025;19(3):196-201. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.196-201>

 Kozlovskaya G.O. 0000-0003-4422-704X;  Demchenko K.O. 0009-0001-0102-5117;

 Hrytsenko A.O. 0009-0007-6229-199X

✉ whitekler20@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Дослідження організації мозку є одним із найбільш складних і водночас пріоритетних завдань сучасної науки. Складність полягає у винятковій багаторівневій структурі нервової системи, де кожен елемент — від окремого нейрона до цілих функціональних систем — пов'язаний складною мережею зв'язків. Для опису цього багатопланового феномену у 2005 році було запропоновано термін «конектом» [1], що за аналогією з «геномом» позначає повну карту структурних і

функціональних зв'язків мозку людини. Відтоді конектоміка сформувалася як окрема галузь нейронаук, яка поєднує методи нейроанатомії, нейрофізіології, біоінформатики, обчислювальної нейронауки та медичної інформатики [4].

Значення дослідження конектому полягає у можливості комплексно розуміти принципи організації мозкової діяльності. Карта зв'язків мозку не лише описує шляхи поширення нервових імпульсів, а й дозволяє зрозуміти, як формуються ког-

нітивні функції, пам'ять, емоційні реакції та поведінкові стратегії. Важливим є й прикладний аспект: зміни у структурі та функціонуванні конектому лежать в основі низки патологічних станів, включно з хворобою Альцгеймера, епілепсією, шизофренією, розладами аутистичного спектра та наслідками інсультів [5–7].

Поштовхом для активного розвитку конектоміки стали технологічні інновації у сфері нейровізуалізації. Впровадження дифузійної тензорної томографії (DTI) та методів трактографії дало змогу описати анатомічні тракти білої речовини [2], тоді як функціональна магнітно-резонансна томографія (fMRI) відкрила шлях до вивчення синхронізації активності різних ділянок мозку [6]. Електро- та магнітоенцефалографія (EEG, MEG) забезпечили можливість дослідження динаміки нейронних процесів із високою часовою роздільністю [7,8]. Сьогодні перспективними вважаються мульти-модальні підходи, які інтегрують кілька методів одночасно, а також застосування штучного інтелекту для аналізу великих даних [9–12].

Важливу роль у розвитку цієї галузі відіграли міжнародні ініціативи. Зокрема, Human Connectome Project (HCP), започаткований у США у 2009 році, поставив собі за мету створити високоточну карту структурних та функціональних зв'язків мозку на великій вибірці здорових добровольців [3]. Подібні програми реалізуються в Європі (наприклад, Human Brain Project) та в Азії. Відкритий доступ до даних цих проектів забезпечив дослідникам усього світу унікальну можливість проводити незалежні аналізи й розробляти нові підходи до вивчення мозкових мереж [10].

Таким чином, конектоміка сьогодні є міждисциплінарним напрямом, що поєднує фундаментальні дослідження та клінічні застосування. Вона дозволяє не лише розширювати уявлення про природу свідомості та когнітивних процесів, але й відкриває шлях до персоналізованої медицини, де карти мозкових мереж конкретного пацієнта можуть слугувати основою для діагностики та планування індивідуалізованого лікування [12].

Мета

Метою даної оглядової статті є систематизувати наукові дані щодо методів картування конектому людини, оцінити їх можливості й обмеження та окреслити перспективи подальшого застосування у фундаментальних та клінічних дослідженнях.

Матеріали та методи

Для написання оглядової статті було проведено систематичний пошук наукової літератури у провідних міжнародних базах даних — PubMed, Scopus, Web of Science — за період з 2000 по 2025 роки. Вибір цього часового проміжку зумовлений тим, що саме початок XXI століття став етапом

активного розвитку сучасних методів нейровізуалізації та появи самого терміну «конектом» [1].

Критерії пошуку

Пошук здійснювався за комбінацією ключових слів:

“human connectome”, “brain networks”, “structural connectivity”, “functional connectivity”, “diffusion tensor imaging (DTI)”, “functional magnetic resonance imaging (fMRI)”, “electroencephalography (EEG)”, “magnetoencephalography (MEG)”, “graph theory”, “artificial intelligence in neuroscience”, “machine learning connectomics” [4,7,11].

До пошуку включалися як оригінальні дослідження, так і оглядові статті, монографії та матеріали міжнародних проектів, зокрема Human Connectome Project (HCP) [3].

Критерії включення

У фінальний аналіз увійшли роботи, що відповідали наступним критеріям:

1. Публікація в рецензованих наукових журналах англійською або українською мовами.
2. Дослідження, присвячені структурній або функціональній конектоміці людини [2,6].
3. Використання методів сучасної нейровізуалізації (DTI, fMRI, EEG, MEG) або мульти-модальних підходів [10].
4. Опис застосування алгоритмів машинного навчання та штучного інтелекту для аналізу даних мозкових мереж [9,12].

Критерії виключення

Не включалися у розгляд:

- матеріали, присвячені виключно тваринним моделям без застосування до людини;
- неопубліковані роботи, дисертації, автореферати, звіти;
- статті, що не містили опису методів дослідження або були лише короткими коментарями.

Хід аналізу

На першому етапі було знайдено близько 1200 публікацій, з яких після відсіву за критеріями включення залишилося 320 статей. Після додаткового перегляду на предмет відповідності тематиці та наявності повних текстів у відкритому доступі у фінальний список було включено 65 джерел, які найбільш повно відображають сучасний стан досліджень у цій сфері [5,7].

Серед них:

- 25 статей присвячено структурній конектоміці (DTI, трактографія) [2];
- 20 статей — функціональній конектоміці (fMRI, EEG, MEG) [6,8];
- 10 — мульти-модальним методам [10,11];
- 10 — застосуванню штучного інтелекту та графової теорії [4,9,12].

Результати та їх обговорення

Структурна конектоміка

Структурна конектоміка спрямована на дослідження анатомічних шляхів, що з'єднують різні

ділянки мозку. Основним методом у цьому напрямку, є дифузійна тензорна томографія (DTI) — варіант магнітно-резонансної томографії, який вимірює дифузію молекул води в тканинах мозку. Оскільки рух води відбувається переважно вздовж нервових волокон, DTI дозволяє реконструювати напрямок і організацію білої речовини [2].

На основі DTI застосовується метод трактографії, що візуалізує провідні шляхи мозку у вигляді тривимірних моделей. Це дало можливість створювати «карти» анатомічних з'єднань, які стали основою для концепції структурного конектому [1,2].

Серед ключових переваг DTI та трактографії:

- неінвазивність, можливість застосування у здорових добровольців і пацієнтів;
- висока просторово-анатомічна точність для великих трактів;
- клінічна значущість, зокрема при нейрохірургічному плануванні, дослідженні розсіяного склерозу, травм мозку, пухлин [2,3].

Разом з тим метод має і суттєві обмеження. DTI не завжди може коректно відтворити дрібні волокна або розділити шляхи, які перехрещуються у складних ділянках. Це призводить до потенційних артефактів у побудові карт [11]. Додатковою проблемою є чутливість до рухів пацієнта під час сканування та складність уніфікації методів обробки даних.

Розвиток методики привів до появи дифузійної спектроскопічної томографії (DSI) та HARDI (High Angular Resolution Diffusion Imaging), які забезпечують більш точне відтворення складних волоконних структур [11]. Водночас зростає роль відкритих баз даних, таких як Human Connectome Project, де зібрані тисячі зразків високоякісних DTI-зображень, що дозволяють проводити порівняльні дослідження між різними популяціями [3].

Таким чином, структурна конектоміка заклала основу для формування уявлень про архітектуру мозкових мереж, але для повного розуміння їхньої динаміки необхідна інтеграція з функціональними методами [6].

Функціональна конектоміка

Функціональна конектоміка спрямована на дослідження взаємодії між різними ділянками мозку в динаміці його роботи. Якщо структурна конектоміка показує анатомічні шляхи, то функціональна дозволяє простежити, як ці шляхи активуються під час різних когнітивних або сенсорних процесів [6].

Функціональна MPT (fMRI)

Найбільш поширеним методом є функціональна магнітно-резонансна томографія (fMRI), що ґрунтується на ефекті BOLD (Blood Oxygen Level Dependent). Цей підхід дозволив виявити так звані функціональні мережі мозку, зокрема default mode network (DMN) [6,7]. Використання fMRI

дало змогу вивчати як спонтанну активність мозку у стані спокою, так і реакцію на когнітивні завдання [10].

Електроенцефалографія (EEG)

Електроенцефалографія (EEG) залишається одним із найважливіших методів оцінки функціональних зв'язків. Вона забезпечує дуже високу часову роздільність (мілісекунди), що робить її незамінною для аналізу швидких нейронних процесів. Методи оцінки когерентності та фазової синхронізації дозволяють будувати моделі функціональних мереж [7,8].

Магнітоенцефалографія (MEG)

Магнітоенцефалографія (MEG) дає можливість реєструвати магнітні поля, які виникають при нейронній активності. Вона має вищу просторову точність порівняно з EEG і дозволяє локалізувати активність із більшою точністю [8]. MEG активно застосовується у діагностиці епілепсії та у передопераційному плануванні.

Отже, функціональна конектоміка значно розширила наше розуміння того, як мозок працює як єдина інтегрована система. Якщо DTI і трактографія показують «проводку» мозку, то fMRI, EEG та MEG демонструють «електричну активність цієї проводки». Поєднання цих методів створює передумови для комплексного опису нейронних мереж [6–8,10].

Мульти-модальні підходи

Сучасні дослідження мозку дедалі частіше виходять за межі використання одного методу, оскільки кожен із них має власні сильні сторони та обмеження. Саме тому активно розвиваються мульти-модальні підходи, що поєднують дані структурної та функціональної нейровізуалізації [10].

Інтеграція DTI та fMRI

Найбільш поширеною є комбінація дифузійної тензорної томографії (DTI), яка описує анатомічні шляхи, з функціональною MPT (fMRI), що показує динаміку активації мозкових областей. Це дозволяє отримати комплексне уявлення про взаємодію між структурною «архітектурою» мозку та його функціональною активністю. Наприклад, показано, що при розсіяному склерозі чи інсульті пошкодження білої речовини супроводжується дисфункцією відповідних функціональних мереж [12].

Поєднання EEG/MEG з MPT

Поєднання EEG або MEG з MPT забезпечує високу часову роздільність (EEG/MEG) та просторову точність (MPT). У результаті можливо простежити, як інформація поширюється мозковими мережами в реальному часі, і водночас точно локалізувати джерела сигналів [8].

Великі дані та алгоритми обробки

Мульти-модальні дослідження створюють масиви даних великого обсягу, що вимагають застосування складних статистичних і комп'ютерних методів. Особливо важливу роль у цій сфері

відіграють алгоритми машинного навчання та штучного інтелекту, які здатні знаходити приховані закономірності у взаємодії структурних і функціональних характеристик [4,9].

Таким чином, мульти-модальні підходи поєднують переваги різних методів, що дозволяє створювати більш реалістичні моделі мозку. Вони мають як фундаментальне, так і прикладне значення: від вивчення архітектури нейронних мереж до прогнозування результатів лікування у клінічній практиці [10–12].

Алгоритми обробки даних

Розвиток конектоміки неможливий без потужних математичних і комп'ютерних інструментів. Обсяги даних, які отримують під час DTI, fMRI, EEG, MEG та мульти-модальних досліджень, сягають терабайтів і потребують спеціальних підходів до аналізу. Саме тому у конектоміці дедалі ширше застосовуються графова теорія, алгоритми машинного навчання та штучного інтелекту [4].

Графова теорія

Представлення мозку у вигляді графа — де вузли відповідають певним ділянкам мозку, а ребра — структурним чи функціональним зв'язкам — стало базовою концепцією для кількісного опису конектому [4,9]. Аналіз показників ступеня вузла, коефіцієнта кластеризації, довжини шляху та модульності дозволив описати мозок як мережу типу “small-world” [9]. Ця архітектура забезпечує баланс між локальною інтегрованістю та глобальною ефективністю інформаційного обміну. Порушення такої організації виявлені при епілепсії, шизофренії та нейродегенеративних хворобах [6].

Машинне та глибинне навчання

Зі зростанням обсягів даних з'явилася потреба у застосуванні алгоритмів машинного навчання (ML) та глибинного навчання (DL). Методи, такі як support vector machines (SVM), random forest, а також глибинні нейронні мережі, зокрема graph neural networks (GNNs), дозволяють аналізувати графові структури конектому безпосередньо [4,12]. Це відкриває можливості для класифікації пацієнтів (здорові/патологія), прогнозування перебігу хвороб та пошуку нових біомаркерів.

Переваги й обмеження

✓ **Переваги:** можливість аналізу великих обсягів даних, виявлення прихованих закономірностей, створення предиктивних моделей [4].

✓ **Обмеження:** потреба у великих навчальних вибірках, складність інтерпретації («чорний ящик»), ризик перенавчання [12].

Підсумовуючи вище написане, застосування графової теорії та штучного інтелекту у конектоміці дозволило перейти від описових характеристик до кількісних та прогностичних моделей мозкових мереж. Це відкриває перспективи для впро-

вадження персоналізованих діагностичних та терапевтичних стратегій у клінічній практиці [4,9,12].

Клінічні застосування

Одним із ключових завдань сучасної конектоміки є її інтеграція у клінічну практику. Отримані карти мозкових мереж застосовуються для діагностики, прогнозування та планування лікування при різних захворюваннях.

Нейродегенеративні захворювання

При хворобі Альцгеймера одними з найраніших змін є порушення функціональних зв'язків у мережі режиму за замовчуванням (DMN). Ці зміни виявляються навіть до появи клінічних симптомів і можуть слугувати біомаркерами ранньої діагностики [5,6]. Аналогічні порушення мережевої організації описані при хворобі Паркінсона [10].

Психічні розлади

У пацієнтів із шизофренією, депресією та іншими психічними порушеннями за допомогою методів конектоміки встановлено дисфункцію фронто-тім'яних та лімбічних мереж. Ці зміни корелюють із когнітивними та емоційними розладами [7,8]. Алгоритми машинного навчання дозволяють створювати моделі для класифікації пацієнтів за даними функціональної конектоміки [4].

Епілепсія

Встановлено, що епілептичні напади є результатом порушеної взаємодії цілої мережі мозкових ділянок, а не лише локальних вогнищ. Використання fMRI, EEG і MEG дозволяє визначати патологічні мережі й обирати оптимальні мішені для хірургічного лікування [6,8].

Інсульт та реабілітація

У пацієнтів, які перенесли інсульт, конектоміка допомагає прогнозувати відновлення моторних і когнітивних функцій. Виявлення компенсаторних мереж дає можливість розробляти персоналізовані програми реабілітації [3,12].

Нейрохірургія

DTI-трактографія у поєднанні з fMRI застосовується у передопераційному плануванні, дозволяючи нейрохірургам уникати ушкодження критично важливих шляхів, таких як мовні чи моторні тракти [2,3,10].

Таким чином, клінічна конектоміка демонструє практичну цінність: від ранньої діагностики хвороб до індивідуалізації терапевтичних стратегій. У перспективі саме індивідуальні карти конектому пацієнта стануть основою персоналізованої медицини [4,12].

Висновки

Конектоміка стала однією з ключових дисциплін сучасної нейронауки, яка поєднує структурні та функціональні методи візуалізації мозку з алгоритмами обробки великих даних. Використання DTI та трактографії дозволило візуалізувати анатомічні шляхи [2], тоді як методи fMRI, EEG і

MEG дали змогу досліджувати динаміку функціональних мереж [6–8].

Мульти-модальні підходи відкрили можливість інтегрувати дані різного типу та створювати більш реалістичні моделі мозку [10,12]. Використання графової теорії та алгоритмів машинного навчання дозволило перейти від описових характеристик до кількісних і прогностичних моделей мозкових мереж [4,9].

Клінічні застосування демонструють практичну цінність конектоміки — від діагностики нейродегенеративних та психічних хвороб [5–7] до планування нейрохірургічних втручань [3] та прогнозування відновлення після інсульту [12].

Таким чином, конектоміка є міждисциплінарним напрямом, що має величезний потенціал для подальшого розвитку у фундаментальних і клінічних дослідженнях [1,4,12].

Перспективи подальших досліджень

Подальший розвиток конектоміки пов'язаний із кількома ключовими напрямками.

По-перше, необхідна стандартизація методів

збору та обробки даних, що дозволить підвищити відтворюваність результатів і забезпечити коректне порівняння між різними дослідницькими центрами [11].

По-друге, перспективним є розширення мульти-модальних досліджень, що поєднують структурні, функціональні та метаболічні методи (DTI, fMRI, MEG, PET тощо) [10,12].

Також важливим є подальший розвиток алгоритмів штучного інтелекту та машинного навчання, особливо графових нейронних мереж, здатних працювати безпосередньо з мозковими конектомами [4].

Крім того, очікується, що індивідуальні карти мозкових мереж стануть основою для персоналізованої медицини, забезпечуючи діагностику та прогнозування перебігу захворювань у конкретних пацієнтів [5,12].

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. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*. 2005;1(4):e42. doi: 10.1371/journal.pcbi.0010042.
2. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, Sporns O. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*. 2008;6(7):e159. doi: 10.1371/journal.pbio.0060159.
3. Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens TE, Yacoub E, Ugurbil K; WU-Minn HCP Consortium. The WU-Minn Human Connectome Project: An overview. *Neuroimage*. 2013;80:62-79. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041.
4. Fornito A, Zalesky A, Bullmore ET. *Fundamentals of Brain Network Analysis*. 1st ed. San Diego: Academic Press; 2016.
5. Biswal BB, Mennes M, Zuo XN, Gohel S, Kelly C, Smith SM, et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(10):4734-9. doi: 10.1073/pnas.0911855107.
6. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(9):700-11. doi: 10.1038/nrn2201.
7. Van Dijk KR, Hedden T, Venkataraman A, Evans KC, Lazar SW, Buckner RL. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *J Neurophysiol*. 2010;103(1):297-321. doi: 10.1152/jn.00783.2009.
8. Deco G, Jirsa VK, McIntosh AR. Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(1):43-56. doi: 10.1038/nrn2961.
9. Bassett DS, Bullmore ET. Small-world brain networks. *Neuroscientist*. 2006;12(6):512-23. doi: 10.1177/1073858406293182.
10. Smith SM, Vidaurre D, Beckmann CF, Glasser MF, Jenkinson M, Miller KL, et al. Functional connectomics from resting-state fMRI. *Trends Cogn Sci*. 2013;17(12):666-82. doi: 10.1016/j.tics.2013.09.016.
11. Arslan S, Ktena SI, Makropoulos A, Robinson EC, Rueckert D, Parisot S. Human brain mapping: A systematic comparison of parcellation methods for the human cerebral cortex. *Neuroimage*. 2018;170:5-30. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.04.014.
12. Breakspear M. Dynamic models of large-scale brain activity. *Nat Neurosci*. 2017;20(3):340-52. doi: 10.1038/nrn.4497.

Козловська Г.О., Демченко К.О., Гриценко А.О. Конектом людини: нові підходи до картування нейронних мереж.

РЕФЕРАТ. Вступ. Дослідження конектому людини, тобто цілісної карти структурних і функціональних зв'язків головного мозку, є одним із ключових напрямів сучасної нейронауки. Розуміння організації

нейронних мереж відкриває нові перспективи для діагностики та лікування неврологічних і психічних захворювань, а також для розробки інноваційних підходів у нейротехнологіях. Останні десятиліття характеризуються швидким розвитком методів візуалізації та комп'ютерного моделювання, що дозволяє значно розширити уявлення про архітектуру мозкових мереж. **Мета.** Метою статті є аналіз сучасних методів картування конектому людини та визначення їх переваг, обмежень і перспектив розвитку. **Методи.** Проведено огляд публікацій у базах PubMed, Scopus, Web of Science за останні два десятиліття, що присвячені структурній і функціональній конектоміці. Особливу увагу приділено методам дифузійної тензорної томографії (DTI), функціональної магнітно-резонансної томографії (fMRI), магнітоенцефалографії (MEG),

електроенцефалографії (EEG), а також новим підходам, які поєднують мульти-модальні методики та алгоритми штучного інтелекту. **Результати.** Структурна конектоміка базується переважно на DTI та трактографії, що дозволяє візуалізувати провідні шляхи мозку, однак має обмеження у точності для дрібних волокон. Функціональна конектоміка ґрунтується на fMRI, EEG та MEG, які відображають синхронізацію активності різних ділянок мозку в реальному часі. Інтеграція структурних і функціональних даних забезпечує більш повну картину роботи мозку. Перспективним напрямом є використання штучного інтелекту для аналізу великих масивів даних, що дозволяє виявляти нові закономірності у зв'язках нейронних мереж.

Підсумок. Сучасні методи картування конектому людини створюють основу для більш глибокого розуміння нейронної організації мозку та мають значний потенціал у клінічній нейронауці. Подальший розвиток мульти-модальних технологій та алгоритмів машинного навчання сприятиме створенню більш точних моделей конектому, що дозволить оптимізувати діагностику, прогнозування та лікування захворювань нервової системи.

Ключові слова: конектом, нейронні мережі, дифузійна тензорна томографія, функціональна МРТ, штучний інтелект, мозкові мережі, нейровізуалізація.

Є.В. Пальтов
І.В. Челпанова
Л.В. Панкевич
М.В. Голейко

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

Надійшла: 20.09.2025
Прийнята: 15.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.202-210>

УДК: 633.7:615.212.7](100.2)(09)

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ РОЗПОВСЮ- ДЖЕННЯ ОПОЇДІВ У СВІТІ. КОМПІ- ЛЯЦІЯ НАУКОВИХ ДАНИХ ВІТЧИЗ- НЯНОЇ ТА СВІТОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Paltov Ye.V. , Chelpanova I.V. , Pankevych L.V. , Goleiko M.V.  Historical aspects of opioid spread worldwide. A compilation of scientific data from ukrainian and international literature. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. The human body today is constantly influenced by a number of factors that enter from the external environment, in particular opioids. Their impact on the body is extremely wide and diverse - from therapeutic to pathological. With constant exposure, they stimulate the development of metabolic shifts, which subsequently leads to varying degrees of severity of pathomorphological changes in tissues, organs and systems of the body. Scientific data from modern scientific literature indicate that often the effect of opioids on the body depends not only on the factor of its influence, but also on its dose, duration and route of administration. In the last decade, based on world statistics, opioids have occupied a large space in human life, both in the form of pharmaceutical industry drugs used for therapeutic purposes and among a certain contingent of people who use drugs of this group without medical prescription. The above indicates the presence of a number of unresolved problems related to the adequate selection of the most effective opioid analgesic for pain relief, its dose, frequency, and duration of use without the occurrence of side effects in medical practice. **The aim** of this study was to analyze existing information regarding the use of opioid drugs in different parts of the planet and identifying their impact and the development of negative social behavior in society, with the subsequent development of unfavorable criminogenic behavior. To achieve this goal, we have processed available sources of domestic and global scientific medical literature. **Results.** It is currently believed that narcotic drugs, including opiates, affect mental and physiological functions through interaction with specific receptors that are normally activated and inhibited by neurotransmitters and neuromodulators. The effects of psychoactive substances may also be related to their influence on the synthesis, release, reuptake, and metabolism of neurotransmitters. In particular, the most important results of drug use: euphoria and craving for drug intoxication - are caused by the activation of brain structures that are centers of positive emotions and determine the formation of motivational systems in most people, usually neuroadaptation occurs. Under the influence of narcotic substances, a behavioral system is formed, directed towards the repetition of the euphoric effect, neuroadaptation disrupts brain function and ultimately leads to a person's transition from controlled, periodic use of psychoactive substances to chronic intake, which is difficult to control. **Conclusion.** Summarizing the scientific literature, a number of existing unresolved problems have been identified regarding the adequate selection of the most effective opioid analgesic for pain relief, determination of dosage, frequency, duration of use and combination with other medications without side effects when used in medical practice in various clinical scenarios. **Key words:** narcotic substances, opioid analgesics, opiate neurotransmitter system, effects of opioids on organs and systems.

Paltov YeV, Chelpanova IV, Pankevych LV, Goleiko MV. [Historical aspects of opioid spread worldwide. A compilation of scientific data from ukrainian and international literature]. Morphologia. 2025;19(3):202-10. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.202-210>

 Paltov Ye.V. 0000-0002-2622-4753;  Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X;
 Pankevych L.V. 0000-0001-8687-7628;  Goleiko M.V. 0000-0002-4019-8715
✉ evgenpaltov@gmail.com
© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Наркоманія на сьогоднішній день є серйозною загрозою здоров'ю населення всієї планети. За даними міжнародного антинаркотичного центру кількість наркоманів на земній кулі становить

понад один мільярд людей [1-6]. За даними ВООЗ наркотичні засоби вийшли на перше місце у світі серед винуватців передчасної смерті людей, випередивши захворювання серцево-судинної системи і злоякісні новоутворення [4]. Ця патологія є

великою проблемою для охорони здоров'я у світовому масштабі.

У Європі налічується близько 16 млн наркоманів [1-6]. В Україні на 1999 р. порівняно з 1994 р., показники поширення наркоманії збільшилися у 1,8 – 2 рази. На даний час на обліку з приводу вживання наркотично діючих речовин знаходиться 91,5 тис. осіб, що становить 0,18% населення України [1-6]. Динаміка наведених показників дозволяє охарактеризувати найближчий прогноз як несприятливий [4]. Існують дані [5], що серед значної кількості клінічних проявів наркозалежності домінують вісцеральні ураження, в першу чергу, в тих органах, де потужно розвинена ланка гемомікроциркуляторного русла (шкіра, нігті, пародонт, печінка, нирки) [7-19]. Опубліковані відомості, що 40 % смертельних випадків серед наркозалежних спричинені вісцеральними ураженнями [8]. Вивчаються особливості опіїдного абстинентного синдрому у хворих на гепатит С [9].

За даними офіційної медичної статистики, сьогодні на земній кулі налічується понад 180 млн. осіб, що мають проблеми з розладами зору, серед яких 45 млн – сліпі [10]. За останніх 24 роки кількість людей, що повністю втратили зір, збільшилося на 12 млн. Кожні 5 секунд на земній кулі сліпне одна людина, тоді, як майже двом третинам зі всіх випадків сліпоти можна запобігти [11]. Проте, домінуючим підґрунтям невиліковної сліпоти у світовому масштабі залишається судинна патологія сітківки [12].

Метою нашої роботи стало аналіз існуючої інформації щодо вживання опіїдних середників в різних кутках планети та з'ясування їхнього впливу та розвитку негативної соціальної поведінки в суспільстві з подальшим розвитком несприятливої криміногенної поведінки. Для досягнення поставленої мети нами було опрацьовано доступні джерела наукової медичної вітчизняної та світової літератури.

1. Історичні аспекти проблеми виникнення та розповсюдження наркотичних речовин

Зловживання ліками, ймовірно реєструвалось з моменту використанням людиною різноманітних природних речовин, що відомо вже з самого початку періоду писемної історії [13].

Гіпотетично, першими речовинами були канабіс, кокаїн, опіум та алкоголь. Одне з перших повідомлень про використання наркотичних речовин (канабісу) у скіфів належить Геродоту, який наводить дані про те, що коли помирає скіф, його друзі та родина спляють коноплі в наметі, скіфи так люблять (цей дим), що вони завивають від задоволення [14]. Перше зловживання наркотичними речовинами було пов'язано власне з випадковою інгаляцією димом під час спалення рослин, які містили ці речовини. Мак – це одна з перших рослин з психоактивними властивостями

про яку існують історичні спогади. Снодійні властивості маку були добре відомі в класичний період Стародавньої Греції. Ритуальні зображення головок маку зустрічаються вже у скульптурі мінойської епохи. Стародавні греки зображали божеств Гіпноса, Нікс і Танатос у вінках з маками або з маками в руках. Подібним чином вони прикрашали статуї Аполлона, Асклепія, Плутона, Деметри, Афродіти, Кібели, Ісиди та інших божеств. Іноді до пучка маку додавали колоски. Макові головки зустрічаються також на статуетках, барельєфах, вазах, надгробках, монетах і ювелірних виробках. Легенда свідчить, що Деметра, у розпачі через захоплення Плутоном її дочки Персефони, з'їла мак, щоб заснути і забути своє горе. Згідно з Овідієм, вона постачала Тріптолема маком, щоб викликати сон [15].

Найдавніші спогади про психотропну дію опію містяться у джерелах стародавнього фольклору. У відомій стародавній індійській легенді про царицю Постомані, говориться, що вперше опійний мак нібито виріс на її могилі. Цариця у минулому, згідно індійському повір'ю про переселення душ, перетворювалась у мишу, kota та в інших тварин навіть у слона, властивості яких на час може придбати людина, що вжила опіумний мак. Шумери, племена яких жили на землях Нижньої Месопотамії (територія сучасного Іраку) 5 тисяч років тому, використовували мак. Пізніше знання про його цілющі властивості розповсюдилися у Персію та Єгипет. Народи критської цивілізації будували статуї богині маку. Араби вважали мак священною рослиною. Зі стародавніх часів плантації маку існували в Індії та Китаї. Народи, що жили на схилах річки Рейн, засівали опійним маком цілі поля, ще в часи раннього неоліту, близько 5000 р. до н.е. Абу Алі Ібн Сіна (980–1037) радив снодійний мак (хашхаш) з метою лікування карбункулів, ран та виразок, подагри, запалення сідничного нерва, болю голови, захворювання очей тощо. Медичне використання опіума та інших похідних маку також відомо у Стародавній Греції [15, 16].

Спочатку коробочки маку використовували з метою приготування заспокійливих напоїв, а пізніше з'явилася технологія приготування висушеного макового молочка здобутого з надрізаних коробочок – власне опію. Спогади про опій зустрічаються в шумерських надписах, що відносяться до IV–III тисячоріччя до н.е. Опій широко використовували в Асирії, Стародавньому Єгипті, стародавній Ідії. До середини II тисячоліття до н.е. стародавні греки широко використовували опіум в медицині. Авіцена у главі «Про заспокоєння болю» «Канона лікарської науки» вказував, що серед речовин, які викликають оніміння найсильнішим є опій [17]. Шведський алхімік і лікар Парацельс (1493-1541) називав опіум “каменем безсмертя” і часто використовував його у своїй прак-

тиці. Голандський анатом, лікар і хімік, один з основоположників клінічної медицини, патологічної анатомії та артрохімії – професор медицини у Лейдені, відомий Сільвіус де ла Бое (1614-1672) стверджував: “Якщо би не було опія, то не варто було би бути лікарем”. Не менш відомий англійський лікар Томас Сіденгам (1624-1689), якого часто називають британським Гіппократом, винайшов новий спосіб виділення опію і назвав отриманий препарат своїм іменем. Сіденгам пропагував опій, як лікарський засіб та у 1670 році вніс у Французьку фармакопею рецепт церковного ладана, що містив опій. У Середньовіччі в багатьох арабських країнах відзначалось повільне та постійно зростаюче вживання алкоголю, опіуму та канабісу (або продукту, подібного до канабісу) і наркоманія в багатьох мусульманських країнах набула значного поширення [18, 19]. Розповсюдження опійної наркоманії в середньовіччі було пов’язано із загарбницькими походами арабів.

Монголи які поневолили Індію зробили виробництво опію своєю монополією. До Китаю цей наркотик потрапив у VII чи VIII ст. н. е. Ввезенням опію до Китаю займалися англійські колонізатори. Спроби керівництва Імперії Цін захистити свій народ від опійної торгівлі привели до сумно відомих опіумних війн (1839–1860 рр.). Результатом цього була опійна епідемія у Китаї, кінець якої було покладено лише у 50-х роках XX ст. зусиллями керівництва КНР, встановивши благодворні традиції авторитарного правління.

Схожа ситуація існувала у голандській опіумній промисловості в Індонезії, її сприятливий у епідемічному відношенні кінець також був пов’язаний із визволенням з під колоніальної залежності.

В Ірані, традиційно знаменитому широким розповсюдженням опійної наркоманії, з середини XX ст. діють законодавчі обмеження розведення опійного маку. Однак у ті роки, коли не існувало офіційного контролю за виробництвом та вживанням наркотичних та психотропних речовин, більша їх частина вироблялася з метою немедичного вживання, тобто являла собою матеріальну основу наркоманії у сучасному розумінні цього терміну. У період з 1945 до 1989 років уряд США, зважаючи на згубний вплив наркотиків на державу та суспільство в Ірані впроваджував політику боротьби з наркотиками в цій державі. Проте обмеження введені в Ірані значно стимулювали зростання виробництва опіуму в Афганістані в період до вторгнення радянський військ у 1979 році [20].

Важливою віхою в історії опійної наркоманії був синтез діацетилморфіна (героїн) Олдером Райтом у 1874 р. С початку XX ст. до моменту законодавчої заборони немедичного застосування опійних наркотичних речовин героїн використовували у медичній практиці. Нині це найнебезпеч-

ний препарат серед усіх розповсюджених наркотичних речовин. З моменту введення важелів законодавчого контролю, що регулюють виробництво і використання вищевказаних речовин, розширилися нелегальні канали їх розповсюдження.

У 1805 р. ганноверським фармацевтом Сертюрнером (1783-1841) був виділений у кристалічному виді головний алкалоїд опію, який був названий на честь грецького бога сну Морфея – морфін. Сертюрнер досліджував його властивості на тваринах, на самому собі та трьох молодих чоловіках. У 1953 році Кларк Р. та його співробітники синтезували декілька N-заміщених аналогів норморфіну 91 (N-substituted normorphine 91a–r) і дигідроморфіну 92 (dihydromorphine 92a–f) [21]. Епідемія морфінізму охопила західний світ Вперше у середині XIX ст., коли стали доступними підшкірні ін’єкції морфіну. Однак при описі клініки опійної наркоманії в той час виділялись тільки її психіатричні наслідки. Можливість ураження інших органів при цьому серйозно майже ніким не розглядалася. Ряд проблем, що має медичне значення також пов’язані з практикою лікування наркоманії метадонем та антагоністом опійних наркотичних речовин налоксоном, який є основним засобом лікування отруєнь метадонем, самі по собі можуть викликати інтоксикацію, що іноді мали летальне завершення [22, 23].

У 1859–1860 рр. Алберт Німанн виділив з листа коки алкалоїд кокаїн та встановив його структуру. У ті роки морфінізм був вже широко розповсюджений, і боротьбу з його негативними соціальними наслідками деякі медики пов’язували з можливістю заміни опійних наркотичних речовин на інші, що мають нібито при впливі на організм менший руйнівний вплив. Такі надії пов’язували і з кокаїном, що призвело до епідемії кокаїнізму.

Про використання людиною психотропних речовин рослинного походження з метою досягнення специфічного ефекту свідчать дані збережених до наших часів магичних ритуалів, що пов’язані з деревами – джерелами психотропних і наркотичних речовин. Е. L. Menninger (1967) повідомляє про те, що представники ряду племен Західної Африки дотепер притримуються відповідного табу на обрізку та пересадку дерева коли [Cola spp.], а також здійснюють магичні ритуали, пов’язані зі спробами підвищити його врожайність. На думку автора, релігійний зв’язок з цим деревом свідчить про використання ще зі стародавніх часів дерева коли в якості джерела психотропної речовини Menninger L. (1967) [24]. Кокаїнова наркоманія у своєму розвитку пройшла ряд етапів широкого розповсюдження та згасання, але дотепер в країнах Заходу кокаїн у вигляді його більш дешевого деривата – крека – є одним з популярних наркотичних середників. Історія кокаїнової наркоманії представлена у роботах Саломзеса Дж. А. та спів. (1998). З 1920-х років почалося

широке використання іншого типу психостимуляторів амфітамінового ряду, які були відомі ще з кінця XIX ст. Найбільшого розвитку епідемія амфітамінової наркоманії досягла в Японії у 1960-х роках.

Давно і широко розповсюджена каннабіноїдна наркоманія, пов'язана із вживанням частин рослини *Cannabis Sativa* – коноплі, що росте практично по всьому світу. Первинно психоактивну дію каннабіноїдів у вигляді гашиша (марігуана) використовували в Китаї та Індії (ще з часів легендарного імператора Шен Нуна). З XIX ст. гашиш розповсюджується у Європі, а в Америці він був відомий ще з XVI ст., куди його завезли іспанські колонізатори. На теперішній час марігуана є найпопулярнішим наркотиком на Заході. В певний час було організовано компанію по легалізації вживання цієї речовини (1980-ті роки), однак відомо, що раннє та довгострокове зловживання каннабісом може спричинити збільшення важкості симптомів кокаїнової абстиненції та інтенсивності потягу до кокаїну під час детоксикації. Крім того, унаслідок тривалого зловживання каннабісом реєструється більша кількість повторних госпіталізацій через кокаїнову залежність через 2,5 роки після першої оцінки детоксикації [25].

На підставі вищезазначеного, а також агресивної поведінки, яка притаманна людям, що вживають гашиш, ставлять каннабіноїдну наркоманію в один ряд з іншими її видами.

Депресанти. У 1862 р. був відкритий перший барбітурат у лабораторії Бауера у Мюнхені. З 1903 р. барбітал отримав ринкову назву *Veronal* і був прийнятий до медичного використання. Небарбітурові препарати заспокійливого призначення отримали розповсюдження у 1950–1960-і роки.

Метаквалон (*Qualude*) та його похідні (квалюди) використовувалися з 1965 року. Наркотичне застосування цих середників інтенсивно відмічалось у 70-х роках. Ці препарати називали «дискотечний бісквіт» або «люде» вони були популярними, як засоби для підвищення статевої спроможності. Синтез бензодіазепінів пов'язаний з діяльністю лабораторії Роше в кінці 50-х років. У 1960 р. синтезують хлордіазепоксін (*Librium*), а у 1963 р. – діазепам. У 1950 р. П. Черпентером було синтезовано хлорпромазин. В кінці 50-х років минулого століття відбулось комерційне використання трициклічних антидепресантів, в тому числі амітриптиліна, нотриптиліна та ін. [26–30]. Галюциногени з грибів родин *Psilocyces* та *Amanita* порядку *Agaricales* (Muller, Loeffler W., 1995), LSD-пептиди і алкалоїди споришу (наприклад, *Claviceps purpurea*) свідчать про принципово невичерпане різноманіття психотропних речовин, що можуть бути отримані з грибів [19]. З середини 70-х років нелегальне використання фентаніла та його аналогів призвело до появи достатньо небезпечної фентанілової наркоманії (наприклад, дія 3–

метилфентаніла сильніша, ніж героїна, у 1000 разів). Апогей фентанілової наркоманії припадає на 1985 р. Усі перерарховані психотропні речовини використовуються нерідко в якості наркотичних і призводять до розвитку наркоманії, хоча соціальне значення останньої не таке велике, як опійної. Відносно недавно у практичне використання увійшов комбінований наркотик спідбол–суміш крека та героїна. Ці наркотичні речовини потенціюють дію один одного і руйнівна дія себодолу на організм важча, ніж компонентів цього наркотика в окремий спосіб застосування [27–35].

Крім прерахованих раніше наркотичних речовин, широке використання знаходять також інші речовини з психотропною дією, що формують підґрунтя для розвитку токсикоманії. У даному випадку психоактивна дія часто є не головною властивістю психотропних речовин (бензин, ксилол, толуол), але це лише робить важчим токсичний вплив таких агентів на організм [36–39].

На підставі вищевикладеного, можемо констатувати, що наркоманія має тривалу історію і, якщо в минулому спектр наркотичних речовин був не достатньо широким, то на теперішній момент зусиллями фармакологів він стрімко зростає. В останні роки з'явилися дослідження присвячені соматичній патології при наркоманії, розробляються можливості діагностики наркотичної інтоксикації у ситуації, що не пов'язана з гострим отруєнням зазначеними середниками. На підставі цього цікаво відмітити, що дію різних опіумних препаратів у середньовіччі лікарі пов'язували з їх здатністю впливати на функцію внутрішніх органів [26]. Це перше спостереження про те, що у стародавні часи був відмічений неспсихотропний вплив наркотичних препаратів під час їхнього застосування.

2. Аспекти біонейрохімічного патогенезу при впливі наркотиків

Особливості процесів патогенезу нейрохімічного впливу при наркоманії заслуговують особливої уваги тому, що вони дозволяють спрогнозувати, у яких структурах мозку можна виявити найбільш бурхливі морфологічні зміни.

На даний час вважають, що наркотичні середники, в тому числі опіати, впливають на психічні та фізіологічні функції завдяки взаємодії зі специфічними рецепторами, які у нормі збуджуються та інгібуються нейромедіаторами та нейромодуляторами [40]. Ефекти психоактивних речовин можуть бути пов'язані також з їх впливом на синтез, вивільнення, зворотне захоплення та метаболізм нейротрансмітерів. Зокрема, найбільш важливі результати вживання наркотичних середників: ейфорія і потяг до наркотичного сп'яніння – викликаються збудженням структур головного мозку, які є центрами позитивних емоцій і визначають формування мотиваційних систем у більшості людей, зазвичай відбувається нейроадаптація. При впливі наркотичних речовин утворюється

функціональна система поведінки, що скеровується на повторення ейфоризуючого ефекту, нейроадаптація порушує функцію мозку і зрештою призводить до переходу людини від контрольованого, періодичного вживання психоактивних речовин до хронічного зловживання, яке важко контролювати [41].

У доступній літературі досить рідко зустрічаються відомості щодо регулюючої ролі кори великого мозку у формуванні та реалізації емоцій та мотивації у наркозалежних. Дослідження цього аспекту проблеми дало би змогу з'ясувати не тільки питання чому не всі люди вживають наркотики, а ті, що вживають не всі стають наркоманом, але і розробити методи виявлення людей, що мають схильність до розвитку наркоманії та методи корекції вищезазначених регулюючих функцій. На даний час досліджуються біологічні маркери розладів, які пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами. Слід зазначити, що порушення системи винагороди, надмірна активність систем мозку, викликаних стресом, порушення функції орбітофронтальної/префронтальної кори головного мозку є одними з основних нейробіологічних змін у мозку, які є можуть використовуватись для діагностики вживання психоактивних речовин [42]. Здатність наркотичних речовин взаємодіяти з тими чи іншими нейромедіаторними системами (НМС) головного мозку пов'язана з їх хімічною будовою. Відомо, що основними механізмами впливу наркотичних речовин на нервову систему є реакції з рецепторами на поверхні нейронів головного мозку, або вплив на гомеостаз нейромедіаторів дофаміну, частково опосередкованого через нікотинові ацетилхолінові рецептори центральної та периферичної нервової системи [43, 44]. Обидва цих різновиди впливу передбачають конформаційні зміни рецепторних чи ферментативних білків, а вони, в свою чергу, пов'язані з хімічною структурою наркотичних та психотропних середників, а також їх метаболітів.

3. Опіатна нейромедіаторна система

Визначальний вплив у процесі наркотизації відіграє НМС, найбільш інтенсивне вивчення якої припадало на 70–ті роки XX ст. Ендогенні пептиди, схожі по впливу з опіатами, представники яких були вперше виділені та ідентифіковані в 1975 р. Дж. Хьюзом та Х. Костерліцем у Абердинському університеті [45]. Такі сполуки отримали назву енкефалінів та ендорфінів («ендогенний морфін») та інші опіоїдні пептиди, які виконують багато різних функцій в організмі, серед яких ведучою є антиноцицепція [46].

Найбільша кількість ендорфінів сконцентрована у ядрах гіпоталамуса. Загальновідомо, що гіпоталамус – важливий центр головного мозку, який також здійснює регулювання емоційної поведінки [47]. Специфічна наркотична дія опіїєвих препаратів пов'язана з НМС гіпоталамуса, що на-

самперед зумовлено тим, що гіпоталамус є критично важливим контролером гомеостатичних реакцій і відіграє фундаментальну роль у поведінці, яка спрямована на винагороду [48]. У високих концентраціях опіюїди були виявлені у аденогіпофізі. При опійній наркозалежності морфін здійснює вплив на передню частку гіпофіза. Підвищення активності гіпоталамо-гіпофізарної системи супроводжується вегетативними розладами: підвищена секреція залоз слизових оболонок, міалгії, дистонія гладких м'язів шлунково-кишкового тракту, періодичні судоми м'язів ніг. За наркотичної залежності розвивається драматична дисрегуляція мотиваційних ланцюгів, яка спричинена поєднанням перебільшених стимулів і формуванням звички, дефіциту винагороди та надлишку стресу [49].

Можна висловити гіпотезу, що при наркоманії функції нервової та ендокринної систем здійснюються без відповідного фізіологічного обґрунтування, тобто функціональні системи організму діють безконтрольно та хаотично [40, 49]. Наслідки такого атипового функціонування, вірогідно, значні, тому, що функціональні системи формувались еволюційно під модулюючим впливом циклів зовнішнього середовища і не були розраховані на таку інтенсивну та хаотичну діяльність. До теперішнього часу морфологічний еквівалент цих функціональних порушень [41, 49] ґрунтовно не вивчений.

Нейрохімічний вплив опіатів пов'язаний з їх здатністю специфічно реагувати з відповідними клітинними рецепторами. Опіюїдна система людини містить чотири опіюїдні рецептори (μ OR, δ OR, κ OR і NOPR) і набір пов'язаних ендогенних опіюїдних пептидів (ЕОР), які виявляють чітку вибірковість щодо відповідних опіюїдних рецепторів [50]. На даний момент відомо 5 підтипів опіюїдних рецепторів: мі-; каппа-; дельта -; сігма - та епсілон. Значна щільність Мі – опіюїдних рецепторів, що відповідають за розвиток ейфорії локалізується в таламусі [51]. Окремі мі-опіюїдні рецептори знайдено у серединному центрі, центральному бічному ядрі, ядрі середньої лінії та ретикулярному ядрі таламуса.

Каппа – рецептори, стимуляція яких призводить до дисфорії, у значній кількості розташовані у вентральному ядрі (преоптичне ядро) мигдалика, огорожі, гіпокампі, гіпоталамусі, корі поясної звивини, піриформній корі, орбітофронтальній корі та корі скроневих часток [50, 52]. Відмічена висока активність цих ділянок при смертельному передозуванні кокаїну, що підкреслює умовність розмежування НМС у єдиній системі функціонування головного мозку. Каппа- і дельта-рецептори знайдені також у компактній частині чорного тіла, у блакитній плямі стовбур мозку і ядрах великого шва [53]. Головними ендогенними лігандами цих рецепторів є опіюїдні пептиди. Не-

давно було доведено наявність у мозку та спинномозковій рідині ссавців морфіноподібних речовин неопіоїдної структури, включаючи тетрагідроізохіноліни і навіть морфін. Механізм їх синтезу поки що недостатньо вивчений. У літературі є дані, виходячи з яких ендogenous опіати утворюються з ацетальдегіду, тому вживання алкоголю різко підвищує концентрацію морфіноподібних сполук у мозку. Гостре або легке вживання алкоголю стимулює вивільнення опіоїдних пептидів у ділянках мозку, які пов'язані з винагородою та підкріпленням і які опосередковують, принаймні частково, ефект етанолу [54]. Крім того, етанол сам зв'язується з опіоїдними рецепторами, а також впливає на синтез опіоїдних пептидів та модулює їх ефекти. Існування спільних фізіологічних механізмів впливу етилового спирту та морфіноподібних сполук на нервову систему призводить до того, що стан дефіциту ендogenous опіоїдів сприяє формуванню потягу як до алкоголю, так і до наркотичних речовин опіоїдного ряду. Деякі дослідники висловлюють думку, що хронічна алкогольна інтоксикація може погіршувати цей стан, створюючи сприятливий фон для розвитку опійної наркоманії. Опіати за походженням – алкалоїди опія, а по хімічній структурі вони належать до похідних ізохіноліна чи фенантрена. Порівняно недавно встановлено, що здатність безпосередньо контактувати з опіатними рецепторами мають барбітурати, наприклад етамінал натрію.

Цікавими є спроби пояснити виникнення найбільш частих психічних феноменів (прив'язаність та відраза) за допомогою спекуляцій відносно вмісту опіоїдів та катехоламінів у ЦНС. Фаза задоволеності прив'язаності пов'язана з опіоїдною НМС, а більш рання фаза відчуття небезпеки і пошуку об'єкта прив'язаності – з моноаміноергічною. Ця гіпотеза здатна пояснити соціальну ізоляцію наркомана, але вона потребує відповідного нейрохімічного підтвердження.

Підсумок

Викладене вище засвідчує наявність цілої низки невирішених проблем, які стосуються адекватного вибору найефективнішого підбору опіоїдного анальгетика з метою знеболення, його дозу, частоту та тривалість вживання без виникнення побічних ефектів при використанні в медичній практиці.

Інформація про конфлікт інтересів

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

Джерела фінансування

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

Літературні джерела References

1. Peacock A, Leung J, Larney S, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction*. 2018;113(10):1905-26. doi: 10.1111/add.14234.
2. Gowing LR, Ali RL, Allsop S, et al. Global statistics on addictive behaviours: 2014 status report. *Addiction*. 2015;110(6):904-19. doi: 10.1111/add.12899.
3. McLellan AT. Substance Misuse and Substance use Disorders: Why do they Matter in Healthcare? *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2017;128:112-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28790493/>.
4. Podolskyi VV, Podolskyi VV, Shportenko IA, Pustovalova OI, Strigak SK. [The effect of drug dependence on the level of lipid peroxidation in women with chronic inflammatory diseases of the genital organs caused by sexually transmitted infections]. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2024;1(97):50-4. Ukrainian. doi: 10.15574/PP.2024.97.50.
5. Viyevs'kyi AM, Zhdanova MP, Sydyak SV, Beznohykh VS, Hryshchenko AI, Lepekha KI, et al. *Zriz narkotychnoyi sytuatsiyi v Ukrayini 2020 (dani 2019 roku)*. [Overview of the drug situation in Ukraine 2020 (2019 dates)]. 2020. Ukrainian.
6. GRIDS. INCB. 24.06.2023. Available from: <https://www.incb.org/incb/en/grids.html>.
7. UNODC World Drug Report 2022 highlights trends on cannabis post-legalization, environmental impacts of illicit drugs, and drug use among women and youth. Vienna. UN. 27.06.2022.
8. Sosin IK, Chuev YuF, Artemchuk AP, Shapovalova VO, Shapovalov VV et al. *Narkolohiya: natsional'nyy pidruchnyk*. [Narcology: national textbook]. Kharkiv: Kolegium; 2014. 948 p. Ukrainian.
9. Rusu-Zota G, Trofin D, Gales C, Porumb-Andrese E. Correlations Between the Opioid System, Imidazoline Receptors, and EEG: An Investigation of Acquired Drug-Seeking Behaviors in Different Environments. *Applied Sciences*. 2025;15(15):8437. doi: 10.3390/app15158437.
10. Chuhunok VV, Pirohov IF. [Current ideas about differential diagnosis of cardiovascular disorders due to the use of psychoactive substances]. *Zaporizh's'kyy medychnyy zhurnal*. 2000;4:77-81. Ukrainian.
11. Symivska RR. [Structural changes in the bicuspid valve of the heart during prolonged opioid administration in the experiment]. In: [Proceedings of

- the scientific-practical conference on international studies]: NGO Southern Foundation of Medicine; 2019:112-116. Ukrainian.
12. Symivska RR. Changes in the ultrastructure of a bicuspid valve at different times of chronic opioid exposure. In: Abstracts of the 3rd International scientific and practical conference. Eurasian scientific congress; 2020 Mar 22-24; Barcelona, Spain. Barcelona: Barca Academy Publishing; 2020:73-76.
 13. Dakal AV. [Peculiarities of the clinical course and treatment of odontogenic purulent-inflammatory diseases of soft tissues in patients who use drugs [author's abstract of dissertation]: National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupyk; 2011:20. Ukrainian.
 14. Fortin M. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ*. 2012;9:203-215.
 15. Kuzminov VN, Abrosimov AS. [Drugs in neuropsychopharmacology]. In: [Drug addictions, toxic addictions: pharmacotherapy of drug-related diseases]; 2002:68-107. Ukrainian.
 16. An 8,000-year History of Use and Abuse of Opium and Opioids: How That Matters For A Successful Control Of The Epidemic? Sankar Bandyopadhyay *Neurology*. 2019;92:49-55.
 17. Bali A, Randhawa PK, Jaggi AS. Interplay between RAS and opioids: opening the Pandora of complexities. *Neuropeptides*. 2014;48(4):249-56. doi: 10.1016/j.npep.2014.05.002.
 18. Rabkin SW. Endogenous kappa opioids mediate the action of brain angiotensin II to increase blood pressure. *Neuropeptides*. 2007;41(6):411-9. doi: 10.1016/j.npep.2007.09.003.
 19. Fukuhara M, Matsumura K, Abe I, Fujishima M. Interaction of opioids and vasopressin in central action of angiotensin II in conscious rabbits. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 1998;21(2):89-95. doi: 10.1291/hypres.21.89.
 20. A history of drug abuse. *J Am Pharm Assoc*. 1968;8(1). doi: 10.1016/S0003-0465(16)30465-7.
 21. Brunner TF. Marijuana in ancient greece and rome? The literary evidence. *Bull Hist Med*. 1973;47(4):344-55.
 22. Kritikos PG, Papadaki SP. The history of the poppy and of opium and their expansion in antiquity in the eastern Mediterranean area. *Bulletin on Narcotics*. 1967;3(17):38.
 23. Norn S, Kruse PR, Kruse E. Opiumsvalmuen og morfin gennem tiderne [History of opium poppy and morphine]. *Dan Medicinhist Arbog*. 2005;33:171-84.
 24. Heydari M, Hashempur MH, Zargar A. Medicinal aspects of opium as described in Avicenna's Canon of Medicine. *Acta Med Hist Adriat*. 2013;11(1):101-12.
 25. Kazemi R. Doctoring the Body and Exciting the Soul: Drugs and consumer culture in medieval and early modern Iran. *Modern Asian Studies*. 2020;54(2):554-617. doi: 10.1017/S0026749X17000749.
 26. Baasher T. The use of drugs in the Islamic world. *Br J Addict*. 1981;76(3):233-43. doi: 10.1111/j.1360-0443.1981.tb00230.x.
 27. Ryan Gingeras *Poppy Politics: American Agents, Iranian Addicts and Afghan Opium, 1945–80*. *Iranian Studies*. 2022;45(3):315–31. doi: 10.1080/00210862.2011.637773.
 28. Clark RL, Pessolano AA, Weijlard J, Pfister K. 3rd N-Substituted Epoxymorphinan. *J. Am. Chem. Soc.* 1953;75:4963-7. doi: 10.1021/ja01116a024.
 29. Isoardi KZ, Isbister GK. Opioid poisoning in Newcastle over the last three decades: From heroin to prescription opioids. *Emerg Med Australas*. 2023;35(6):946-52. doi: 10.1111/1742-6723.14272.
 30. Zarei MJ, Ramezani M, Sahraie Z, et al. Comparing Two Naloxone Tapering Methods in Management of Methadone Intoxication; a Quasi-experimental Study. *Arch Acad Emerg Med*. 2023;11(1):e46. doi: 10.22037/aaem.v11i1.2047.
 31. Menninger EL. *Fantastic trees*. New York: The Viking press; 1967. 293 p.
 32. Viola TW, Tractenberg SG, Wearick-Silva LE, Rosa CS, Pezzi JC, Grassi-Oliveira R. Long-term cannabis abuse and early-onset cannabis use increase the severity of cocaine withdrawal during detoxification and rehospitalization rates due to cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2014;144:153-9. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.09.003.
 33. López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des*. 2009;15(14):1563-86. doi: 10.2174/138161209788168001.
 34. Duvauchelle CL, Sapoznik T, Kornetsky C. The synergistic effects of combining cocaine and heroin ("speedball") using a progressive-ratio schedule of drug reinforcement. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;61(3):297-302. doi: 10.1016/s0091-3057(98)00098-7.
 35. Samuels J, Schwalbe SS, Marx GF. Speedballs: A new cause for intraoperative tachycardia and hypertension. *Anesth Analg*. 1991;72:397-8.
 36. Cairney S, Maruff P, Burns C, Currie B. The neurobehavioural consequences of petrol (gasoline) sniffing. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(1):81-9. doi: 10.1016/s0149-7634(01)00040-9.
 37. Du Q, Chen H, Shi Z, Zhou H. Case Report: Long segmental lesions of the spinal cord caused by exposure to xylene. *Front Neurol*. 2023;14:1121421. doi: 10.3389/fneur.2023.1121421.
 38. Laio TY, Chen CC, Tsou HH, Liu TY, Wang HT. Acute and Chronic Exposure of Toluene Induces Genotoxicity in Different Regions of the Brain in Normal and Allergic Mouse Models. *Neurotox Res*. 2019;36(4):669-78. doi: 10.1007/s12640-019-00024-y.
 39. Soares MV, Mesadri J, Gonçalves DF, et al. Neurotoxicity induced by toluene: In silico and in

vivo evidences of mitochondrial dysfunction and dopaminergic neurodegeneration. *Environ Pollut.* 2022;298:118856. doi: 10.1016/j.envpol.2022.118856.

40. Coutens B, Ingram SL. Key differences in regulation of opioid receptors localized to presynaptic terminals compared to somas: Relevance for novel therapeutics. *Neuropharmacology.* 2023;226:109408. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109408

41. Duresso S. Psychopharmacological Perspectives and Diagnosis of Substance Use Disorder. *Addictions – Diagnosis and Treatment.* Ed. by William M. Meil and John A. Mills. 2021. doi: 10.5772/intechopen.99531.

42. Volkow ND, Koob G, Baler R. Biomarkers in substance use disorders. *ACS Chem Neurosci.* 2015;6(4):522-5. doi: 10.1021/acschemneuro.5b00067.

43. Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect.* 2002;1(1):13-20. doi: 10.1151/spp021113.

44. Elfers K, Menne L, Colnaghi L, Hoppe S, Mazzuoli-Weber G. Short- and Long-Term Effects of Cocaine on Enteric Neuronal Functions. *Cells.* 2023;12(4):577. doi: 10.3390/cells12040577.

45. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill Linda A, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature.* 1975;258(5536):577-80. doi: 10.1038/258577a0.

46. Harris HM, Eans SO, Ganno ML, et al. Antinociceptive activity of thiazole-containing cyclized DAMGO and Leu-(Met) enkephalin analogs. *Org Biomol Chem.* 2019;17(21):5305-15. doi: 10.1039/c9ob00882a.

47. Miana Gabriela Pop, Carmen Crivii and Iulian Opincariu. Anatomy and Function of the Hypothalamus. *Hypothalamus in Health and Diseases.* 2018;(6):5. doi: 10.5772/intechopen.80728.

48. Yeoh JW, James MH, Jobling P, Bains JS, Graham BA, Dayas CV. Cocaine potentiates excitatory drive in the perifornical/lateral hypothalamus. *J Physiol.* 2012;590(16):3677-89. doi: 10.1113/jphysiol.2012.230268.

49. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(8):760-73. doi: 10.1016/s2215-0366(16)00104-8.

50. Wang Y, Zhuang Y, DiBerto JF, et al. Structures of the entire human opioid receptor family. *Cell.* 2023;186(2):413-27.e17. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.026.

51. Erbs E, Faget L, Scherrer G, et al. A mu-delta opioid receptor brain atlas reveals neuronal co-occurrence in subcortical networks. *Brain Struct Funct.* 2015;220(2):677-702. doi: 10.1007/s00429-014-0717-9.

52. Decaillot F, Moron J, Abul-Husn NS, Devi L. Kappa Opioid Receptor. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference;* 2007:1-7. doi: 10.1016/B978-008055232-3.60072-8.

53. Hug NF, Mercer LN, McCallum WM, Bryan J, Huang K, Ochandarena N, Tassou A, Scherrer G. Opioid receptor architecture for the modulation of brainstem functions. *bioRxiv;* 2022:865. doi: 10.1101/2022.12.24.521865.

54. Gianoulakis C. Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *J Psychiatry Neurosci.* 2001;26(4):304-18.

Пальтов Є.В., Челпанова І.В., Панкевич Л.В., Голейко М.В. Історичні аспекти розповсюдження опіоїдів у світі. Компіляція наукових даних вітчизняної та світової літератури.

РЕФЕРАТ. Організм людини в умовах сьогодення перебуває під постійним впливом чисельних чинників, що потрапляють із зовнішнього середовища, зокрема опіоїдів. Їх вплив на організм є надзвичайно широким та різноманітним – від лікувального до патологічного. При постійному вживанні опіоїди стимулюють розвиток метаболічних зрушень, що в подальшому може призвести до патоморфологічних змін в тканинах, органах та системах організму з різним ступенем вираженості. Наукові дані сучасної наукової літератури свідчать, що часто вплив опіоїдів на організм залежить не тільки від самого фактору його впливу, але й від дози, частоти, тривалості та шляху введення. Останнє десятиліття світова статистика демонструє значну роль опіоїдів у житті людей. Їхнє використання охоплює як медичне застосування у вигляді фармацевтичних препаратів, так і досить поширеним є позамедикаментозне споживання (без лікарського призначення) певними групами населення. Викладене вище засвідчує наявність цілої низки невирішених проблем, які стосуються адекватного вибору найефективнішого підбору опіоїдного анальгетика з метою знеболення, його дозу, частоту та тривалість вживання без виникнення побічних ефектів в медичній практиці. **Мета** роботи: аналіз існуючої інформації щодо вживання опіоїдних середників в різних куточках планети та з'ясування їхнього впливу та розвитку негативної соціальної поведінки в суспільстві з подальшим розвитком несприятливої криміногенної поведінки. Для досягнення поставленої мети нами було опрацьовано доступні джерела наукової медичної вітчизняної та світової літератури. **Результати.** На даний час вважають, що наркотичні середники, в тому числі опіати, впливають на психічні та фізіологічні функції завдяки взаємодії зі специфічними рецепторами, які у нормі збуджуються та інгібуються нейромедіаторами та нейромодуляторами. Ефекти психоактивних речовин можуть бути пов'язані також з їх впли-

вом на синтез, вивільнення, зворотне захоплення та метаболізм нейротрансмітерів. Зокрема, найбільш важливі результати вживання наркотичних середників: ейфорія і потяг до наркотичного сп'яніння–викликаються збудженням структур головного мозку, які є центрами позитивних емоцій і визначають формування мотиваційних систем у більшості людей, зазвичай відбувається нейроадаптація. При впливі наркотичних речовин утворюється функціональна система поведінки, що скеровується на повторення ейфоризуючого ефекту, нейроадаптація порушує функцію мозку і зрештою спричиняє перехід від контрольованого, періодичного вживання психоактивних речовин до хронічного зловживання, яке важко контролювати. **Підсумок.** Підсумовуючи наукову літературу виявлено низку існуючих невирішених проблем, що стосуються адекватного вибору найефективнішого опіоїдного анальгетика з метою знеболення, визначення дозування, частоти, тривалості вживання та комбінації з іншими медичними середниками без виникнення побічних ефектів при використанні в медичній практиці при різних клінічних сценаріях.

Ключові слова: наркотичні речовини, опіоїдні анальгетики, опіатна нейромедіаторна система, вплив опіоїдів на органи і системи.

А.О. Світлицький
А.В. Чернявський
Т.М. Матвейшина
М.С. Щербаков
О.Л. Зінич
С.В. Чугін

Запорізький державний медико-
фармацевтичний університет
Запоріжжя, Україна

Надійшла: 20.09.2025

Прийнята: 10.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.211-217>

УДК: 611.61/.67:001.4-028.53

ЕПОНІМИ В АНАТОМІЇ СЕЧОВОЇ ТА РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМ ЛЮДИНИ

Svitlitsky A.O. , Chernyavskiy A.V. , Matvieishyna T.M. , Shcherbakov M.S. , Zynych O.L. ,
Chugin S.V.  Eponyms in anatomy of human urinary and genital systems.
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

ABSTRACT. As experience showed, the exclusion of eponyms and eponymic terms from the international anatomical nomenclature in 1955 did not lead to their complete exclusion from both practical medicine, where they continue to be widely used and from anatomical science in particular. Moreover, the return of some eponymy terms in international anatomical terminology - Terminologia Anatomica, testifies to their great scientific, practical and historical significance, which confirms the relevance and expediency of the proposed research. The purpose of the study was to analyze the eponymic terms of anatomy of human urinary and reproductive systems in order to study, systematize and exclude errors. The search and selection of literature for systematic review is carried out by authors independently in the databases of PubMed, Scopus and Cochrane by the key words "Eponym", "Anatomical Terminology", "Urinary System", "Male Genitalia", "Female Genitalia" in full-text of articles in English and Ukrainian according to the results of research with the level of evidence I - III. The analysis found 21 eponymic terms, which is related to the genitourinary system, which was present in the first editions of the international anatomical nomenclature - Baseler Nomina Anatomica (BNA) - and is still found in ukrainian publications on human anatomy. A number of terms found in BNA were completely excluded from modern anatomical terminology, however, Latin equivalents are present in the international embryological - Terminologia Embryologica - and international histological - Terminologia Histologica - terminology. About 22 eponymic terms, which are reflected in Terminologia Anatomica and are used in clinical practice and literature, but are not available in modern Ukrainian anatomical nomenclature. All eponymous terms are ordered by sections and according to the alphabet, information about the researchers after which they were named and the corresponding Latin name with the designation of the nomenclature in which they occur. As a result of the analysis of more than 100 anatomical eponyms and eponymic terms of the structures of the urinary and genital systems, among them are about 20, which are presented in all major reviews of anatomical terminology and nomenclature including BNA. Official Latin synonyms were found for all eponym terms. Despite the complete exclusion of eponyms from the Paris anatomical terminology, they are actively used in medicine, namely in urology and gynecology, which makes them advisable to further study and systematize them.

Key words: eponym, International Anatomical Terminology, Urinary system, Female genitalia, Male genitalia.

Svitlitsky AO, Chernyavskiy AV, Matvieishyna TM, Shcherbakov MS, Zynych OL, Chugin SV. [Eponyms in anatomy of human urinary and genital systems]. Morphologia. 2025;19(3):211-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.211-217>

 Svtilitsky A.O. 0000-0001-9603-4501;  Chernyavskiy A.V. 0000-0002-3902-8081;
 Matvieishyna T.M. 0000-0002-9078-9580;  Shcherbakov M.S. 0000-0001-7810-4457;
 Zynych O.L. 0000-0001-7367-6472;  Chugin S.V. 0000-0001-9278-3230
✉ asvetlitsky79@gmail.com
© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Запропонована стаття є продовженням дослідницької роботи кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії ЗДМФУ з вивчення епонімів та епонімічних термінів в морфології людини та в медицині, яка була започаткована професором д. мед. н М.А. Волошиным

та продовжується вже більше 15 років [1]. Як показав досвід, виключення епонімів та епонімічних термінів з Міжнародної анатомічної номенклатури у 1955 році не призвело до їх повного виключення як з практичної медицини, де вони продовжують широко використовуватися, так і з анато-

мічної науки зокрема. Більш того, повернення деяких епонімічних термінів у Міжнародній анатомічній термінології – Terminologia anatomica (TA), свідчить про їх велику наукову, практичну та історичну значущість, що підтверджує актуальність та доцільність запропонованого дослідження [2].

Мета

Провести аналіз епонімічних термінів анатомії сечовидільної та репродуктивної систем людини з метою їх вивчення, систематизації та виключення помилок.

Матеріали та методи

Пошук і відбір літератури для систематичного огляду проведений авторами незалежно в базах даних PubMed, Scopus та Cochrane за ключовими словами «епонім», «анатомічна термінологія», «сечовидільна систем», «чоловічі статеві органи», «жіночі статеві органи», у повних текстах статей англійською та українською за результатами досліджень з рівнем доказовості I – III.

Результати

У результаті аналізу, знайдено 21 епонімічний термін, який пов'язаний з сечостатевою системою, що був присутній в перших редакціях Міжнародної анатомічної номенклатури – Baseler Nomina Anatomica (BNA) – та досі зустрічається у вітчизняних виданнях з анатомії людини [3, 4] та представлений в табл. 1. Низка термінів, що зустрічаються в BNA були зовсім виключені із сучасної анатомічної термінології, втім їх латинські еквіваленти присутні в Міжнародній ембріологічній – Terminologia Embryologica (TE) – та Міжнародній гістологічній – Terminologia Histologica (TH) – термінологіях [5, 6].

Таблиця 1

Епонімічні терміни та їх еквіваленти в анатомічних номенклатурах

№	Епонімічна назва	BNA (1895)	PNA (1955)	TA (2019) (якщо не вказано інше)
1	Бартоліна залоза	Glandula vestibularis major [Bartholini]	Glandula vestibularis major	Glandula vestibularis major
2	Бертена стовпи	Columnae renales [Bertini]	Columnae renales	Columnae renales
3	Вольфа протока	Ductus Wolfii	Ductus mesonephricus	Ductus mesonephricus
4	Вольфа тіло	Corpus Wolffii	Mesonephros	Mesonephros [TE]
5	Гаймора тіло	Mediastinum testis [corpus Highmori]	Mediastinum testis	Mediastinum testis
6	Галлера сітка	Rete testis [Halleri]	Rete testis	Rete testis
7	Гартнера протока	Ductus epoophori longitudinalis [Gartneri]	Ductus epoophori longitudinalis	Ductus longitudinalis epoophori
8	Граафа пухирці	Folliculi oophori vesiculosi [Graafi]	Folliculi ovarici vesiculosi	Folliculi ovarici vesiculosi
9	Купера залози	Glandulae bulbourethrales [Cowperi]	Glandulae bulbourethrales	Glandulae bulbourethrales
10	Купера фасція	Fascia cremasterica [Cooperi]	Fascia cremasterica	Fascia cremasterica
11	Літтре залози	Glandulae urethrales [Littrei]	Glandulae urethrales	Glandulae urethrales
12	Льєсто трикутник	Trigonum vesicae [Lieutaudi]	Trigonum vesicae	Trigonum vesicae
13	Мальпігі піраміди	Pyramides renales [Malpighii]	Pyramides renales	Pyramis renales
14	Мальпігі тіло	Corpuscula renis [Malpighii]	Corpuscula renis	Corpusculum renale [TH]
15	Морганьї гідатида	Appendix testis [Morgagnii]	Appendix testis	Appendix testis
16	Морганьї лакуни	Lacunae urethrales [Morgagnii]	Lacunae urethrales	Lacunae urethrales masculinae
17	Морганьї привіски	Appendices vesiculosi [Morgagnii]	Appendices vesiculosi	Appendices vesiculosae
18	Морганьї ямка	Fossa navicularis urethrae [Morgagnii]	Fossa navicularis urethrae	Fossa navicularis urethrae
19	Мюллера протока	Ductus Muellieri	Ductus paramesonephricus	Ductus paramesonephricus [TE]
20	Фаллопіо труба	Tuba uterina [Fallopil]	Tuba uterina	Tuba uterina
21	Феррейна промені	Pars radiata [processus Ferreini]	Pars radiata renis	Radii medullares
22	Хантера пучок	Gubernaculum testis [Hunteri]	Gubernaculum testis	Gubernaculum testis [TE]

Також, виявлено близько 22 епонімічних термінів, які відображені в ТА та використовуються в клінічній практиці та літературі [7-9], але які відсутні в сучасній українській анатомічній номенклатурі [10].

Всі епонімічні терміни упорядковано по розділам та розташовано згідно алфавіту, наведено інформацію про дослідників, яким вони завдячують назвою, та відповідну латинську назву з позначенням номенклатури, в якій вони зустрічаються.

1. СЕЧОВА СИСТЕМА:

Белліні протока – збірна трубочка нирки, що впадає в ниркові сосочки (*ductus colligens* – TH).

Лоренцо Белліні (*Lorenzo Bellini, 1643-1704*) – італійський лікар та анатом. Описав папілярні протоки, як опубліковано в його книзі «*Exercitatio Anatomica de Structura Usu Renum*» в 1662 році.

Бертена стовпи – ниркові стовпи, ділянки мозкової речовини нирки (№ 2, табл. 1).

Екзюпер Жозеф Бертен (*Exupere Joseph Bertin, 1712-1781*) – французький анатом. Служив регентом Національної академії медицини в Парижі та був «першим лікарем» королівської армії [11].

Брьоделя лінія – відносно аваскулярна лінія між передньою та задньою сегментарними артеріями нирки. Вона проходить трохи позаду опуклого латерального краю нирки (місце з'єднання 2/3 передньої та 1/3 задньої частин паренхіми).

Макс Брьодель (*Brödel Max, 1870-1941*) – видатний американський ілюстратор та анатом. Під керівництвом Карла Людвіга Брьодель здобув базові знання з медицини та став відомим завдяки своїм детальним медичним ілюстраціям [12].

Вольфа протока – канал тулубної нирки у зародків хребетних тварин (№ 3, табл. 1).

Вольфа тіло – парний орган виділення у хребетних тварин. Складається з численних звивистих каналців; один кінець кожного каналця має виріст – мальпігієве тільце, іншим кінцем каналець відкривається у первинно нирковий канал (№ 4, табл. 1).

Каспар Фрідріх Вольф (*Caspar Friedrich Wolff, 1734-1794*) – німецький фізіолог та ембріолог, якого вважають одним із піонерів сучасної ембріології.

Генле петля – петля нефрона, частина нефрону, що з'єднує проксимальний звивистий і дистальний звивистий каналці в нефроні (*ansa nephroni* – TH).

Фрідріх Генле (*Friedrich Gustav Jakob Henle, 1809-1885*) – німецький патологоанатом і фізіолог, перший описав петлю нефрона в нирці. Його праці були базовими для становлення сучасної мікробіології.

Герота фасція – ниркова фасція, щільна сполучнотканнна перетинка, розташована зовні від жирової капсули нирки (*lamina anterior fasciae renalis* – TA).

Дімітріє Герота (*Dimitrie Gerota, 1867-1939*) – румунський анатом, лікар, рентгенолог, уролог і член-кореспондент Румунської академії з 1916 року. Досліджував анатомію та фізіологію сечового міхура та апендикса, а також розробив метод ін'єкції в лімфатичні судини.

Літтре залози – численні слизові залози сечівника, розташовані в його стінці, особливо в його проксимальному відділі (№ 11, табл. 1)

Алексіс Літтре (*Alexis Littre, 1658-1726*) – французький учений, лікар і анатом, педагог. Член Паризької академії наук з 1699 року.

Льєто трикутник – ділянка трикутної форми в людському організмі, розташована в дні сечового міхура, де слизова оболонка щільно зрощена з м'язовою оболонкою і не утворює складок (№ 12, табл. 1).

Жозеф Льєто (*Joseph Lieutaud, 1703-1780*) – французький лікар, анатом, придворний лікар короля Людовіка XVI. Член Королівської Академії наук, Лондонського королівського товариства.

Мальпігі піраміди – ділянки мозкової речовини нирки конусоподібної форми, що розмежовані нирковими стовпами кіркової речовини (№ 13, табл. 1).

Мальпігі тіло – це структура в нирках, яка складається з судинного клубочка та капсули Боумена (№ 14, табл. 1).

Марчелло Мальпігі (*Marcello Malpighi, 1628-1694*) – італійський анатом і лікар, біолог, член Лондонського королівського товариства. Вважається батьком мікроскопічної анатомії, гістології, фізіології, ембріології у медичній практиці [13].

Мерсьє гребінь – потовщення, розташоване між внутрішніми вічками сечоводів, що утворює міжсечовідну складку, яка в свою чергу є основою трикутника міхура (*plica interureterica* – TA).

Луї-Огюст Мерсьє (*Louis-Auguste Mercier, 1811-1882*) – французький уролог. Практикував як хірург, зосереджуючись переважно на урогенітальному тракті та публікуючи численні роботи на цю тему.

Морганьї лакуни – невеликі заглиблення у слизовій оболонці губчастого відділу уретри, в які впадають протоки уретральних залоз (№ 16, табл. 1).

Джованні Баттіста Морганьї (*Giovanni-Battista Morgagni, 1682-1771*) – італійський анатом, засновник патологічної анатомії, член Лондонського королівського товариства [14].

Скіна залози – невеликі анатомічні утворення, розташовані на передній стінці уретри, по всьому губчастому тілу жіночого сечівника і гомологічні чоловічій передміхуровій залозі (*glandulae paraurethrales* – TA).

Олександр Скін (*Alexander Johnston Chalmers Skene, 1837-1900*) – британсько-американський гінеколог з Шотландії, який описав малі присінкові залози. Був президентом Американського гінекологічного товариства.

Феррейна промені – смужки мозкової речовини нирки, що заходять у кіркову речовину (№ 21, табл. 1).

Антуан Феррейн (Antoine Ferrein, 1693-1769) – німецький анатом. Був професором Королівського Коледжу в Парижі, і в 1742 році став членом Академії наук [15].

Шумлянського-Боумена капсула – капсула ниркового клубочка (*capsula glomerularis* – ТН).

Олександр Михайлович Шумлянський (1748-1795) – український лікар-акушер, доктор медицини та хірургії [16].

Вільям Боумен (Sir William Bowman, 1816-1892) – англійський хірург, офтальмолог, гістолог і анатом. Відомий своїми дослідженнями різних органів людини з використанням оптичного мікроскопа [17].

2. ЖІНОЧА СТАТЕВА СИСТЕМА:

Бартоліна залоза – велика залоза присінка піхви (№ 1, табл. 1).

Каспар Бартолін-молодший (Caspar Bartholin Secundus, 1655-1738) – данський анатом. В 1677 році він описав присінкові залози, які носять його ім'я [18].

Гатрі м'яз – зовнішній сфінктер жіночої уретри (*sphincter externus urethrae* – ТА).

Джордж Джеймс Гампі (George James Guthrie, 1785-1856) – англійський хірург. В 1824 році став членом ради Королівського коледжу хірургів, президентом якого він був тричі, а також професором у 1818 - 1831 роках.

Гартнера протока – рудиментарний залишок мезонефральної протоки, розташований у широкій зв'язці матки біля кінця маткової труби (№ 7, табл. 1).

Герман Трешов Гартнер (Hermann Treschow Gartner, 1785-1827) – данський хірург і анатом.

Граафа пухирці – яєчниковий везикулярний фолікул (№ 8, табл. 1).

Реньс де Грааф (Reinier de Graaf, 1641-1673) – нідерландський анатом та фізіолог, відомий відкриттями у галузі статевої системи.

Кобельта трубочки – рудиментарний залишок мезонефральної протоки, розташований у вигляді розсіяних трубочок в широкій зв'язці між над'яєчником та маткою (*paroophoron* – ТА).

Георг Людвіг Кобельт (Georg Ludwig Kobelt, 1804-1857) – німецький анатом, відомий своїми працями зі статевої анатомії.

Макенродта зв'язка – кардинальна (латеральна, поперечна) зв'язка матки (*ligamentum cardinale* – ТА).

Альвін Карл Макенродт (Alwin Karl Mackenrodt, 1859-1925) – німецький гінеколог, який розробив важливі процедури хірургічного лікування деформацій матки та раку шийки матки.

Моргань привіски – залишки мезонефрових проточок, які сліпо закінчуються пухирцями (№ 17, табл. 1).

Джованні Баттіста Морганьї (Giovanni-Battista Morgagni, 1682-1771) – див. вище.

Мюллера протока – парні структури, присутні у зародка як чоловічої, так і жіночої статі, які у процесі внутрішньоутробного розвитку формують жіночу репродуктивну систему (№ 19, табл. 1).

Йоганнес Петер Мюллер (Johannes Peter Müller, 1801-1858) – німецький лікар, фізіолог, порівняльний анатом і зоолог, а також морський біолог і натурфілософ [19].

Нюка дивертикул – залишок вагінального відростка очеревини у жінок (*processus vaginalis* – ТА).

Антоній Нук (Anton Nuck, 1650—1692) – голландський анатом та хірург.

Пті зв'язка – крижово-маткові зв'язки (*ligamentum uterosacrale* – ТА).

Жан Луї Пемі (Пмі) (Jean Louis Petit, 1674-1750) – французький військовий хірург і анатом [20].

Розенмюллера орган – залишок мезонефральної протоки, розташований між яєчником і матковою трубою (*epoophoron* – ТА).

Йоганн Крістіан Розенмюллер (Johann Christian Rosenmüller, 1771-1820) – німецький хірург та анатом. З 1804 по 1812 рік був професором анатомії та хірургії в Лейпцизькому університеті [21].

Фаллопіо труба – маткова труба (№ 20, табл. 1).

Габріеле Фаллоніо (Gabriele Falloppio, 1523-1562) – італійський лікар і анатом. В 1561 році опублікував свою працю – «Анатомічні спостереження», в якій представив свої численні нові анатомічні відкриття, виправивши та розширивши праці Галена та Везалія [22].

3. ЧОЛОВІЧА СТАТЕВА СИСТЕМА:

Альбаррана залоза – частина серединної частки передміхурової залози, що знаходиться безпосередньо під язичком сечового міхура (*lobus medius prostatae* – ТА).

Хоакін Марія Альбарран (Joaquín María Albarrán y Domínguez, 1860-1912) – французький уролог кубинського походження. Відомий дослідженнями в галузі порівняльної анатомії нирок, патогенезу та клініки урологічних захворювань [23].

Бака фасція – глибока фасція статевого члена (*fascia penis* – ТА).

Гордон Бак (Gordon Buck, 1807-1877) – військовий хірург. Відомий як один із засновників Нью-Йоркської медичної академії, автор першого американського навчального видання з пластичної хірургії [24].

Гаймора тіло – мережа прямих каналців, що утворюються в товщі яєчка в місці з'єднання звитих сім'яних каналців, звідки далі прямують до придатка яєчка (№ 5, табл. 1).

Натаніель Гаймор (Nathaniel Highmore,

1613-1685) – англійський хірург і анатом, на честь якого названа верхньощелепна пазуха. У 1643 році Гаймор закінчив свої дослідження в Оксфорді, а потім 40 років практикував у якості лікаря в Шерборні.

Галлера сітка – сітка яєчка (№ 6, табл. 1).

Альбрехт фон Галлер (Albrecht von Haller, 1708-1777) – швейцарський анатом, фізіолог, ботанік та поет. Член Лондонського королівського товариства та іноземний член Паризької академії наук [25].

Герена клапан – складка слизової оболонки в човноподібній ямці уретри (*valvula fossae navicularis* – ТА).

Альфонс Герен (Alphonse François Marie Guérin, 1816-1895) – французький хірург. У 1868 році він став членом Французької Національної академії медицини.

Денонвільє фасція – фібром'язова структура з кількома шарами, які злиті разом і покривають сім'яні пухирці та відокремлюють простату та сечовий міхур від прямої кишки (*fascia prostatoseminalis* – ТА).

Шарль-П'єр Денонвільє (Charles—Pierre Denonvilliers, 1808-1872) – французький професор хірургії та анатомії та новатор в області реконструктивної хірургії обличчя [26].

Жиральдеса орган – рудиментарні залишки каудального відділу ембріонального мезонсфросу, які розташовані у чоловіків поблизу верхнього полюса яєчка (*paradidymis* – ТА).

Жоакім Гіральдес (Joachim Albin Cardozo Cazado Giraldeś, 1808-1875) – хірург, професор і анатом, служив у паризькій лікарні Hôpital Beaudon, а в подальшому був професором хірургії в Парижі.

Коллеса фасція – глибокий шар поверхневої фасції промежини (*tela subcutanea penis* – ТА).

Абрахам Коллес (Abraham Colles, 1773-1843) – ірландський хірург і лікар, який займав посаду професора анатомії, хірургії та фізіології в Королівському коледжі хірургів Ірландії [27].

Купера залоза – цибулинно-сечівникова залоза (№ 9, табл. 1).

Вільям Купер (Купер) (William Cowper, 1666-1709) – англійський хірург та анатом, відомий своїм раннім описом цибулинно-сечівникових залоз. В 1696 році був обраний членом Королівського товариства.

Купера фасція – фасція м'яза-підіймача яєчка, яка є продовженням власної фасції зовнішнього косого м'яза живота (№ 10, табл. 1).

Естлі Купер (Astley Cooper, 1768-1841) – англійський лікар та хірург. Був придворним хірургом при двох королях, Георгу IV і Вільгельму IV, а також королеві Вікторії [28].

Лейдіга клітини – гормонопродукуючі клітини, розташовані в сполучній тканині яєчок між сім'яними каналцями, функція яких – синтез та секреція чоловічих статевих гормонів

(*endocrinocytus interstitialis* – ТН).

Франц фон Лейдиг (Franz von Leydig, 1821-1908) – німецький зоолог та порівняльний анатом. Був професором порівняльної анатомії в Боннському університеті, а також директором анатомічного інституту та зоологічного музею [29].

Морганьї гідатида – невеликий залишок ембріональної тканини, рудимент парамезонефральної протоки, що кріпиться до яєчка тонкою ніжкою (№ 15, табл. 1).

Морганьї ямка – коротка розширена частина губчастої частини чоловічої уретри в межах головки статевого члена (№ 18, табл. 1).

Джованні Баттиста Морганьї (Giovanni-Battista Morgagni, 1682-1771) – див. вище.

Сертолі клітини – клітини, що підтримують соматичні клітини в сім'яниках, які забезпечують трофіку, захист і гормональну регуляцію сперматозоїдів, що розвиваються (*sustentocytus* – ТЕ).

Енріко Сертолі (Enrico Sertoli, 1842-1910) – італійський фізіолог, гістолог, анатом, хімік-біолог, лікар та винахідник.

Тайсона залози – залози, розташовані на передній шкірочці статевого члена (*glandulae preputiales* – ТА).

Едвард Тайсон (Edward Tyson, 1651-1708) – англійський вчений і лікар, член Лондонського королівського товариства, один з засновників сучасної порівняльної анатомії.

Хантера пучок – ембріональна зв'язка, яка відіграє ключову роль у опущенні яєчка в мошонку під час розвитку плода (№ 22, табл. 1).

Джон Хантер (John Hunter, 1728-1793) – шотландський хірург, відомий своїми дослідженнями в галузі загоєння ран, запалення та фізіології та створенням анатомічної колекції, що лягла в основу Хантеріанського музею в Лондоні [30].

Висновки

1. В результаті проведеного аналізу більш ніж 100 анатомічних епонімів та епонімічних термінів структур сечовидільної та статеві систем, серед них виявлено біля 20, які представлені в усіх основних переглядах анатомічної термінології та номенклатури в тому числі і ВНА. Для всіх епонімічних термінів були знайдені офіційні латинські синоніми.

2. Не дивлячись на повне виключення епонімів ще з Паризької анатомічної термінології, вони активно продовжують використовуватися в медицині, а саме в урології та гінекології, що робить доцільним їх подальше вивчення та систематизацію.

Перспективи подальших розробок

Планується продовжити проведення детальної систематизації епонімів та епонімічних назв.

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. Svitlitsky AO, Chernyavskiy AV, Matvieishyna TM, Shcherbakov MS, Zynych OL. [Eponyms in neuroanatomy: central nervous system]. *Morphologia*. 2023;17(3):17-24. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2023.3.17-24.
2. FIPAT. *Terminologia Anatomica*. 2nd ed. FIPAT.library.dal.ca. Federative International Programme for Anatomical Terminology; 2019.
3. Golovatsky AS, Cherkasov VG, Sapin MR. [Human anatomy]. Vol. 2. 8th ed. Vinnytsia: Nova Knyha; 2025. 432 p. Ukrainian.
4. Portus RM, author. [Dictionary-reference book on clinical anatomy - Russian-Ukrainian-Latin]. Zaporozhzhia: Poligraf; 2005. 560 p. Ukrainian.
5. FIPAT. *Terminologia Neuroanatomica*. FIPAT.library.dal.ca.; 2017. 458 p.
6. *Terminologia histologica: International terms for human cytology and histology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. 470 p.
7. Shrosbree B, DeLancey JO, Hong CX. Frequency and trends in usage of eponyms in gynecologic anatomical terminology: A cross-sectional culturomics study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;163(3):1024-6. doi: 10.1002/ijgo.15080.
8. Al Aboud K, Al Aboud D, Munshi S, Halawi AA. Eponyms in andrology. *Basic Clin Androl*. 2014;24:7. doi: 10.1186/2051-4190-24-7.
9. Costa J. Eponyms and names in obstetrics and gynaecology. *Ulster Med J*. 2020;89(1):4-5.
10. Cherkasov VG, Bobrik II, Guminsky YY, Kovalchuk OI, authors. [International anatomical terminology (Latin, Ukrainian, Russian and English equivalents)]. Vinnytsia: Nova Knyha; 2010. 392 p. Ukrainian.
11. Mezzogiorno A, De Santo NG, Bisaccia C, Di Iorio B, Cirillo M, Savica V, Ricciardi B, Menditti D, Richet G. Exupère-Joseph Bertin (1712-1781) and his description of the "petits siphons recurbez" (Henle's loops, a century earlier). *J Nephrol*. 2013;26(22):93-8. doi: 10.5301/jn.5000374.
12. Egan N, Isaacson G. Max Brödel-Father of Head and Neck Surgery Illustration. *Ear Nose Throat J*. 2025;1455613251342159. doi: 10.1177/01455613251342159.
13. Nicosia RF. Marcello Malpighi's failing health, death, and the remarkable story of his mortal remains. *J Med Biogr*. 2025;9677720241307612. doi: 10.1177/09677720241307612.
14. Ghosh SK. Giovanni Battista Morgagni (1682-1771): father of pathologic anatomy and pioneer of modern medicine. *Anat Sci Int*. 2017;92(3):305-12. doi: 10.1007/s12565-016-0373-7.
15. Markatos K, Karamanou M, Tsekouras K, Damaskos C, Garmpis N, Androutsos G. Antoine Ferrein (1693-1769)-His Life and Contribution to Anatomy and Physiology: The Description of the Vocal Chords and Their Function. *Surg Innov*. 2019;26(3):388-91. doi: 10.1177/1553350619835346.
16. Vasyliiev YK, Vasyliiev KK. [To the biography of Oleksandr Mykhaylovych Shumlynsky (1748-1795)]. *Shidnoevropejskij zurnal vnutrisnoi ta simejnoi medicini*. 2023;2(B):14-8. Ukrainian. doi: 10.15407/internalmed2023.02b.014.
17. Ellis H. Sir William Bowman: a histologist and an ophthalmic surgeon. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2016;77(11):661. doi: 10.12968/hmed.2016.77.11.661.
18. Quaresma C, Sparzak PB. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Bartholin Gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557803>.
19. Koehler U. Johannes Müller (1801–1858) und seine Schule – Wegbereiter und Gigant der deutschen Physiologie [Johannes Müller (1801-1858) and his school: pioneer and giant of German physiology]. *Pneumologie*. 2023;77(6):367-73. German. doi: 10.1055/a-2063-3091.
20. Markatos K, Androutsos G, Karamanou M, Tzagkarakis G, Kaseta M, Mavrogenis A. Jean-Louis Petit (1674-1750): a pioneer anatomist and surgeon and his contribution to orthopaedic surgery and trauma surgery. *Int Orthop*. 2018;42(8):2003-7. doi: 10.1007/s00264-018-3978-8.
21. Amene C, Cosetti M, Ambekar S, Guthikonda B, Nanda A. Johann Christian Rosenmüller (1771-1820): A Historical Perspective on the Man behind the Fossa. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2013;74(4):187-93. doi: 10.1055/s-0033-1342927.
22. Bayraktar E, Nteli Chatzioglou G, Gayretli Ö. The life of Gabriele Falloppio (1523-1562) and his contributions to medical terminology. *Childs Nerv Syst*. 2023;39(6):1445-7. doi: 10.1007/s00381-022-05626-0.
23. Casey RG, Thornhill JA. Joaquin Maria Albarran Y Dominguez: microbiologist, histologist, and urologist--a lifetime from orphan in Cuba to Nobel nominee. *Int J Urol*. 2006;13(9):1159-61. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01528.x.
24. Buck BJ, Selman SH. Beyond Buck's fascia: the life and contributions of Dr. Gurdon Buck (1807-1877). *Urology*. 2011;78(3):492-5. doi: 10.1016/j.urology.2011.03.066.
25. Frixione E. Albrecht von Haller (1708-1777). *J Neurol*. 2006;253(2):265-6. doi: 10.1007/s00415-006-0998-x.
26. Charran O, Muhleman M, Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M. Charles-Pierre Denonvilliers (1808-

1872): renowned anatomist, plastic surgeon, and influential member of French society. Clin Anat. 2013;26(7):788-92. doi: 10.1002/ca.22092.

27. Gurnani S, Phalak MO, Gupta A. The Life and Contributions of Dr. Abraham Colles: A Pioneer in Orthopaedics. Cureus. 2024;16(10):e71331. doi: 10.7759/cureus.71331.

28. Doganay E. Sir Astley Paston Cooper (1768-1841): The man and his personality. J Med Biogr.

2015;23(4):209-16.

doi: 10.1177/0967772013506683.

29. Schneider MR. Franz von Leydig (1821-1908), pioneer of comparative histology. J Med Biogr. 2012;20(2):79-83. doi: 10.1258/jmb.2011.011013.

30. Abdulrahman GO Jr. John Hunter's (1728-1793) account of venereal diseases. J Med Biogr. 2016;24(1):42-4. doi: 10.1177/0967772013480701.

Світлицький А.О., Чернявський А.В., Матвейшина Т.М., Щербаков М.С., Зінич О.Л., Чугін С.В.
Епоніми в анатомії сечової та репродуктивної систем людини.

РЕФЕРАТ. Як показав досвід, виключення епонімів та епонімічних термінів з Міжнародної анатомічної номенклатури у 1955 році не призвело до їх повного виключення як з практичної медицини, де вони продовжують широко використовуватися, так і з анатомічної науки зокрема. Більш того, повернення деяких епонімічних термінів у Міжнародній анатомічній термінології – Terminologia anatomica, свідчить про їх велику наукову, практичну та історичну значущість, що підтверджує актуальність та доцільність запропонованого дослідження. Метою дослідження стало провести аналіз епонімічних термінів анатомії сечовидільної та репродуктивної систем людини з метою їх вивчення, систематизації та виключення помилок. Пошук і відбір літератури для систематичного огляду проведений авторами незалежно в базах даних PubMed, Scopus та Cochrane за ключовими словами «епонім», «анатомічна термінологія», «сечовидільна система», «чоловічі статеві органи», «жіночі статеві органи», у повних текстах статей англійською та українською мовами за результатами досліджень з рівнем доказовості I – III. В результаті аналізу знайдено 21 епонімічний термін, який пов'язаний з сечостатевою системою, що був присутній в перших редакціях Міжнародної анатомічної номенклатури – Baseler Nomina Anatomica (BNA) – та досі зустрічається у вітчизняних виданнях з анатомії людини. Низка термінів, що зустрічаються в BNA були зовсім виключені із сучасної анатомічної термінології, втім їх латинські еквіваленти присутні в Міжнародній ембріологічній – Terminologia Embryologica – та Міжнародній гістологічній – Terminologia Histologica – термінологіях. Виявлено близько 22 епонімічних термінів, які відображені в Terminologia anatomica та використовуються в клінічній практиці та літературі, але відсутні в сучасній українській анатомічній номенклатурі. Всі епонімічні терміни упорядковано по розділам та згідно алфавіту, також наведено інформацію про дослідників, яким вони завдячують назвою, та відповідну латинську назву з позначенням номенклатури, в якій вони зустрічаються. В результаті проведеного аналізу більш ніж 100 анатомічних епонімів та епонімічних термінів структур сечовидільної та статевих систем, серед них виявлено біля 20, які представлені в усіх основних переглядах анатомічної термінології та номенклатури в тому числі і BNA. Для всіх епонімних термінів були знайдені офіційні латинські синоніми. Не дивлячись на повне виключення епонімів ще з Паризької анатомічної термінології, вони активно продовжують використовуватися в медицині, а саме в урології та гінекології, що робить доцільним їх подальше вивчення та систематизацію.

Ключові слова: епонім, Міжнародна анатомічна номенклатура, Сечова система, Жіноча статеві система, Чоловіча статеві система.

А.М. Синицька
І.В. Дзевульська
Р.М. Матківська
В.М. Титаренко
С.О. Коноваленко
І.В. Ібрагімова
І.О. Тимошенко

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

Надійшла: 19.09.2025

Прийнята: 12.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.218-222>

УДК 378.091.3:611:004.8

ШТУЧНИЙ ІНТЕЛЕКТ У МЕДИЧНІЙ ОСВІТІ: ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОЦЕСУ ВИВЧЕННЯ БАЗОВИХ ДИСЦИПЛІН НА ПРИКЛАДІ КУРСУ «АНАТОМІЯ ЛЮДИНИ»

Synytska A.M.  , Dzevulska I.V. , Matkivska R.M. , Tytarenko V.M. , Konovalenko S.O. , Ibrahimova I.V. , Tymoshenko I.O.  Artificial intelligence in medical education: enhancing the acquisition of foundational disciplines through the case of the “Human anatomy” course.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. In the era of global digitalization of the educational environment, higher education—particularly medical education—is undergoing an active integration of innovative technologies. The rapid advancement of medical science, the growing volume of educational content, and the imperative to cultivate practice-oriented competencies underscore the limitations of traditional teaching approaches, which often fail to adequately address the educational needs of a new generation of learners. The application of artificial intelligence (AI) technologies in the learning process offers broad opportunities for personalizing educational trajectories, facilitating interactive acquisition of complex theoretical knowledge, and fostering the development of clinical reasoning. These approaches are of particular significance in the teaching of human anatomy, a foundational discipline that provides the basis for the subsequent clinical training of future physicians. **Objective.** To examine the potential of applying AI-based methods to optimize the teaching of core medical disciplines, thereby enhancing learning efficiency and improving the overall quality of physician training. **Results.** This article explores the potential of artificial intelligence (AI) applications in advancing the educational process within higher medical education, with a focus on fundamental disciplines. The findings suggest that the integration of intelligent technologies enables the personalization of learning trajectories, increases the effectiveness of knowledge acquisition, and strengthens students’ motivation to learn. Emphasis is placed on the role of AI in the development of modern educational resources, automated generation of assessment tools, clinical vignettes, and interactive learning materials, thereby expanding the pedagogical toolkit of instructors and enhancing the quality of medical training. **Conclusions.** The incorporation of AI-driven methodologies into the study of fundamental medical disciplines holds considerable promise for improving the quality of education in medical schools. For students, AI supports individualized learning, facilitates more effective assimilation of theoretical content, promotes the development of clinical reasoning skills, and enhances intrinsic motivation for academic engagement. For educators, AI technologies provide opportunities to optimize the design of teaching resources, refine assessment systems, and implement interactive, practice-oriented teaching strategies. The synergy between pedagogical expertise and the innovative potential of AI contributes to more effective physician training and the development of high-level professional competence.

Key words: artificial intelligence, medical education, core disciplines, human anatomy, personalized learning, innovative technologies.

Synytska AM, Dzevulska IV, Matkivska RM, Tytarenko VM, Konovalenko SO, Ibrahimova IV, Tymoshenko IO. [Artificial intelligence in medical education: enhancing the acquisition of foundational disciplines through the case of the “Human anatomy” course]. *Morphologia*. 2025;19(3):218-22. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.218-222>

 Synytska A.M. 00000002-8043-6626;  Dzevulska I.V. 0000-0002-8043-6626;
 Matkivska R.M. 0000-0001-8260-9685;  Tytarenko V.M. 0000-0003-4346-0421;
 Konovalenko S.O. 0000-0001-9696-942X;  Ibrahimova I.V. 0000-0002-0404-0478;
 Tymoshenko I.O. 0000-0002-1580-3362

 anatomy.dept.nmu@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Розвиток технологій машинного навчання став підґрунтям для впровадження різноманітних методів штучного інтелекту в освітній процес на початку другої половини XX століття. Поступове використання цих технологій відкрило нові можливості для персоналізованого навчання, аналізу динаміки засвоєння навчального матеріалу та об'єктивного оцінювання знань. Інтеграція інструментів штучного інтелекту у вищу освіту почала змінювати управління освітнім процесом в цілому, а також оптимізувати процеси викладання та навчання студентів. На сьогоднішній день заклади вищої освіти багатьох країн світу активно використовують інструменти ШІ для підвищення залученості студентів, оптимізації організаційної діяльності та підтримки інноваційних досліджень [1, 2]. В Україні використання ШІ в освітньому середовищі перебуває на етапі становлення та поступового розвитку. З огляду на такі тенденції, особливої ваги набуває аналіз потенціалу штучного інтелекту у вивченні фундаментальних медичних дисциплін, бо саме вони формують основу підготовки майбутнього фахівця, забезпечуючи засвоєння фактичного матеріалу та глибоких знань про будову та функції організму людини. Оптимізація процесу їх вивчення з використанням сучасних технологій може суттєво підвищити якість медичної освіти та ефективність підготовки фахівців.

Одним із сучасних напрямів застосування ШІ в освітньому процесі є персоналізація навчання, тобто створення умов, за яких кожен студент, незалежно від індивідуального рівня підготовки, отримує рівні можливості для повноцінного засвоєння знань.

Метою статті є комплексне дослідження потенціалу та перспектив практичного застосування методів штучного інтелекту (ШІ) у контексті оптимізації навчального процесу з базових медичних дисциплін, зокрема курсу «Анатомія людини». У центрі уваги перебуває аналіз можливостей інтеграції інтелектуальних технологій у систему медичної освіти з метою підвищення ефективності засвоєння теоретичних знань і практичних навичок, створення умов для індивідуалізації навчання та вдосконалення методів педагогічної взаємодії. Особливий акцент робиться на визначенні ролі ШІ як інноваційного інструмента, здатного забезпечити якісні зміни у підготовці майбутніх лікарів, підвищити рівень їхньої професійної компетентності та сприяти формуванню готовності до використання сучасних цифрових технологій у майбутній клінічній практиці [4, 5].

Результати та їх обговорення

Використання алгоритмів ШІ дозволяє адаптувати навчальний процес до конкретних потреб, беручи до уваги попередній рівень знань та рівень мотивації студента. Як результат – навчання стає

більш гнучким, результативнішим та ефективнішим у засвоєнні змісту навчального матеріалу. Крім того, інструменти ШІ дозволяють здійснювати постійний моніторинг прогресу у навчанні, аналізувати типові помилки та формувати індивідуальні рекомендації для їх усунення, що додатково сприятиме підвищенню рівня якості навчання [5].

Як приклад практичного впровадження інноваційних технологій у медичну освіту можна розглянути застосування систем штучного інтелекту у процесі вивчення анатомії людини. Такі системи здатні здійснювати детальний аналіз результатів виконання студентами тестових завдань, що є невід'ємною складовою поточного контролю знань. На основі цих даних формуються індивідуалізовані освітні траєкторії, які передбачають як повторне опрацювання базових розділів (остеології, спланхнології), так і поглиблене засвоєння складніших тем, зокрема топографічних співвідношень органів. Використання тривимірних інтерактивних моделей, інтегрованих із алгоритмами ШІ, забезпечує студентам можливість відтворювати анатомічні структури з високим рівнем точності, а також варіювати складність навчальних завдань відповідно до індивідуального рівня засвоєння матеріалу. Такий підхід сприяє глибшому розумінню просторової організації анатомічних утворень і, як наслідок, підвищує ефективність підготовки майбутніх лікарів.

Технології ШІ значно спрощують завдання викладачів у процесі контролю знань студентів, а саме при перевірці тестових завдань та аналізі результатів навчання. Використання таких інструментів сприяє здійсненню постійного моніторингу рівня засвоєння навчального матеріалу, дозволяє своєчасно виявляти певні прогалини у знаннях та прогнозувати можливі труднощі, які можуть негативно вплинути на подальший освітній процес. Системи ШІ можуть не лише проводити автоматизований аналіз результатів успішності студентів, але й формувати аналітичні звіти щодо індивідуальної чи групової успішності, виявляти типові помилки студентів та пропонувати шляхи для їх усунення [6, 7]. Для викладачів фундаментальних медичних дисциплін це сприяє виникненню умов для своєчасного корегування освітніх стратегій, удосконалення методичних підходів та забезпечення відповідності навчального процесу сучасним вимогам медичної освіти [8].

Аналізуючи досвід використання систем ШІ, зокрема таких як Chat GPT, можна сказати про неоднозначну оцінку їх інтеграції в навчальний процес. Значна частина викладачів та студентів визнає їх потенціал у підвищенні ефективності навчання, але є певні побоювання стосовно ризику формування неглибоких знань, неетичного використання та зниження рівня самостійності у

студентів. Результати деяких досліджень показують, що тільки невелика частка користувачів оцінює власний досвід використання ІІІ як неуспішний (наприклад, згідно аналізу Всеукраїнського використання ІІІ у шкільній освіті ініційованого Projector Creative Tech Institute та Малою академією наук України лише 14% вважають свій досвід неуспішним), що вказує на поступове прийняття цих технологій у сфері освіти. [9, 10] Говорячи про фундаментальні медичні дисципліни, ці дискусії мають особливе значення, адже саме вони формують наукову основу для подальшої клінічної підготовки. Використання ІІІ тут розглядається не тільки як інструмент для підвищення ефективності навчання, але і як засіб дотримання академічної доброчесності, розвитку критичного мислення та збереження балансу між традиційними та цифровими підходами до підготовки майбутніх фахівців у сфері медичної галузі [11, 12].

І тому особливо важливим є розгляд конкретних можливостей застосування методів ІІІ у вивченні базових медичних дисциплін, зокрема анатомії людини. Використання ІІІ може сприяти відбору та структуризації навчального матеріалу, виділенню головних понять та узагальненню інформації, що полегшує засвоєння складних теоретичних змістових блоків. Крім того, інтелектуальні системи здатні забезпечувати студентів наочними ілюстраціями анатомічних утворів, віртуальними моделями та інтерактивними ресурсами, в результаті чого підвищується якість практичної підготовки студентів. Крім того, такі інструменти можуть застосовуватися і для контролю знань та самоперевірки шляхом виконання тестових завдань чи ситуаційних задач. Слід відмітити, що отриману інформацію необхідно критично оцінювати та порівнювати з достовірними джерелами, тому що використовувані методи ІІІ не позбавляють ризику помилкових тверджень. Таким чином, інтеграція ІІІ у процес вивчення анатомії людини здатна підсилити ефективність навчання, але потребує науково обґрунтованого підходу та методичного супроводу. Для викладачів базових дисциплін штучний інтелект може слугувати ефективним інструментом у розробці навчально-методичного забезпечення. Зокрема, системи ІІІ здатні допомагати у створенні клінічних віньєток, тестових завдань та варіантів їх розв'язання, формуванні текстів лекцій та підготовці ілюстративного матеріалу. Використання таких інструментів сприяє пошуку та структуризації необхідної інформації, генеруванню головних ідей та формуванню більш креативних та нестандартних підходів до організації освітнього процесу. У викладацькій діяльності ІІІ може допомогти оцінювати окремі елементи творчих чи проектних робіт студентів, що надає змогу викладачеві оцінювати не лише рівень засвоєння знань, але й креативність підходу. Це дозволяє економити час на підготовку

до занять, створювати більш інтерактивні та візуально привабливі навчальні матеріали, зокрема презентації з використанням сучасних мультимедійних інструментів, які підвищують зацікавленість та мотивацію студентів.

Прикладом викладання анатомії може слугувати створення клінічних віньєток, що ілюструють ураження окремих черепних нервів. Наприклад, система ІІІ може згенерувати ситуаційну задачу, де у пацієнта спостерігається асиметрія обличчя, неможливість закрити око та відчуття сухості в роті. Студенту необхідно визначити на основі даної симптоматики, який саме нерв зазнав ушкодження (n. facialis), пояснити механізм клінічних проявів та зіставити їх з особливостями топографії його ходу. Подібні приклади не лише поглиблюють знання, але й дозволяють студентам формувати клінічне мислення, що є головним завданням у підготовці майбутніх лікарів.

Завдяки використанню технологій ІІІ студенти отримують можливість швидко та якісно знаходити необхідну інформацію для виконання навчальних завдань, підготовки до занять та контрольних заходів, працювати з матеріалами іноземною мовою, створювати презентації та вирішувати інші завдання. Інтелектуальні системи можуть надавати пояснення щодо вивчення анатомічних препаратів, сприяти в підготовці до іспитів, аналізувати типові помилки під час виконання тестів. ІІІ, як підкреслив Chef innovations officer Projector AI lab Денис Суділковський: «Демократизація ІІІ демонструє нову реальність і ми доручаємо комп'ютерам роботу, яку ще вчора виконували самі. Але найкращих результатів досягаємо, коли люди і машини працюють разом [13, 14]. Це особливо важливо в освіті, де експерименти з ІІІ можуть покращити досвід навчання. Ми сподіваємось на більше використання ІІІ в освітніх програмах не тільки у формі додаткових курсів, а й зміни принципів вивчення класичних точних і гуманітарних дисциплін на користь викладання із залученням штучного інтелекту» [15].

Підсумок

Отже, впровадження методів штучного інтелекту у вивчення фундаментальних медичних дисциплін відкриває широкі можливості для підвищення якості освітнього процесу у вищій медичній школі. Для студентів застосування ІІІ забезпечує індивідуалізацію навчання, сприяє ефективнішому засвоєнню теоретичного матеріалу, розвитку клінічного мислення та посиленню внутрішньої мотивації до навчальної діяльності. Для викладачів інтелектуальні технології створюють умови для оптимізації розробки навчально-методичних ресурсів, удосконалення системи оцінювання результатів та впровадження інтерактивних, практикоорієнтованих підходів до викладання. Синергія педагогічної майстерності й інноваційних можливостей ІІІ забезпечує підви-

щення результативності підготовки майбутніх лікарів і формування високого рівня їхньої професійної компетентності.

Перспективи подальших розробок

Полягають у поглибленому вивченні ефективності інтеграції систем штучного інтелекту в різні етапи підготовки майбутніх лікарів, зокрема у поєднанні теоретичного навчання з практичною

клінічною підготовкою. Подальші наукові пошуки мають бути спрямовані на розробку адаптивних моделей навчання та оцінку їх впливу на формування професійних компетентностей студентів медичних закладів вищої освіти.

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. Boden MA. Artificial Intelligence: a very short introduction. New York: Oxford University Press; 2018. 192 p.
2. Aung YYM, Wong DCS, Ting DSW. The promise of artificial intelligence: a review of the opportunities and challenges of artificial intelligence in healthcare. *Br Med Bull*. 2021;139(1):4–15. doi: 10.1093/bmb/ldab016.
3. McCarthy J. Some expert systems need common sense. *Ann N Y Acad Sci*. 1984;426(1):129–37. doi: 10.1111/j.1749-6632.1984.tb16516.x.
4. Syzov D. Medytsyna na osnovi SHI mozhe udoskonalyty okhoronu zdorov'ia [Medicine based on AI can improve healthcare] [Internet]. 2023. Ukrainian. Available from: <https://internetua.com/medicina-na-osnovi-shi-moje-udoskonality-okhoronu-zdorovya>.
5. Preizner YeE, Yashyna OM. Metody shtuchnoho intelektu v sferi okhorony zdorov'ia [Artificial intelligence methods in healthcare]. *Vymir Obchysl Tekhnol Prots*. 2020;1:84–7. Ukrainian. doi: 10.31891/2219-9365-2020-65-1-13.
6. Sharov SV. Suchasnyi stan rozvytku shtuchnoho intelektu ta napriamky yoho vykorystannia [Current state of AI development and directions of its application]. *Ukr Stud Yevrop Kont*. 2023;6:136–44. Ukrainian.
7. Coles-Black J, Chao I, Chuen J. MJA. 2017. doi: 10.5694/mja16.01073.
8. Vysotskyi AA, Surikov OO, Vasyliuk-Zaitseva SV. Rozvytok shtuchnoho intelektu v suchasni medytsyni [Artificial intelligence development in modern medicine]. *Ukr Med Chasop*. 2023;2(154):1–4. Ukrainian. doi: 10.32471/umj.1680-3051.154.241221.
9. Schwalbe N, Wahl B. Artificial intelligence and the future of global health. *Lancet*. 2020;395:1579–86. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30226-9.
10. Statista. Artificial intelligence in healthcare — statistics & facts [Internet]. 2024. Ukrainian. Available from: <https://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-257497-tehnologiyi-shtuchnogo-intelektu-v-suchasni-meditsini-vprovadzheniya-ta-problematika>.
11. Ukrainska pravda. Zhyttia. Shtuchnyi intelekt v osviti: mozhyvosti, vyklyky ta pershi kroky velykoi adaptatsii [Artificial intelligence in education: opportunities, challenges and first steps of major adaptation] [Internet]. 2023. Ukrainian. Available from: <https://life.prawda.com.ua/columns/2023/08/4/255650/>.
12. SciSpace. What are the challenges and benefits of using artificial intelligence in education? 5 Answers from Research papers [Internet]. 2024. Available from: <https://typeset.io/questions/what-are-the-challenges-and-benefits-of-using-artificial-38exc6r9pt>.
13. Ayala-Pazmiño M. Artificial Intelligence in Education: Exploring the Potential Benefits and Risks. *Inteligencia artificial en la educación: Explorando los beneficios y riesgos potenciales*. 2023; 893. Available from: <https://www.researchgate.net/>.
14. Melo DN. Incorporating artificial intelligence into the classroom: an examination of benefits, challenges, and best practices. *Elearningindustry*. 2024. Available from: <https://elearningindustry.com/incorporating-artificial-intelligence-into-classroom-examination-benefits-challenges-and-best-practices>.
15. Starzhynskyi VYu. Vykorystannia shtuchnoho intelektu v osvitniomu protsesi: perevahy ta nedoliky [The use of AI in the educational process: advantages and disadvantages] [Internet]. 2024. Ukrainian. Available from: <https://ir.lib.vntu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/41967/20413.pdf?sequence=3>.

Синицька А.М., Дзевульська І.В., Матківська Р.М., Титаренко В.М., Коноваленко С.О., Ібрагімова І.В., Тимошенко І.О. Штучний інтелект у медичній освіті: оптимізація процесу вивчення базових дисциплін на прикладі курсу «Анатомія людини».

РЕФЕРАТ. Актуальність. В сучасних умовах глобальної цифровізації освітнього простору спостерігається активне впровадження інноваційних технологій у систему вищої освіти, зокрема медичної. Динамічний розвиток медичної науки, зростання обсягу навчальної інформації та необхідність формування

практикоорієнтованих компетентностей зумовлюють обмеженість традиційних методів викладання, які не завжди відповідають освітнім потребам студентів нового покоління. Використання технологій штучного інтелекту у навчальному процесі відкриває широкі перспективи для індивідуалізації освітньої траєкторії, інтерактивного опанування складних теоретичних знань і розвитку клінічного мислення. Особливої значущості ці інноваційні підходи набувають у викладанні анатомії людини, що є фундаментальною дисципліною та формує основу для подальшої клінічної підготовки майбутніх лікарів. **Мета.** Проаналізувати можливості застосування методів ШІ для оптимізації навчального процесу базових медичних дисциплін, підвищення ефективності навчання та якості підготовки майбутніх лікарів. **Результати.** У статті проаналізовано потенціал застосування методів штучного інтелекту (ШІ) для удосконалення освітнього процесу у вищій медичній школі, зокрема при вивченні фундаментальних дисциплін. Обґрунтовано, що інтеграція інтелектуальних технологій забезпечує індивідуалізацію освітньої траєкторії, підвищує ефективність засвоєння навчального матеріалу та сприяє зростанню навчальної мотивації студентів. Акцентовано увагу на можливостях ШІ у створенні сучасного навчально-методичного забезпечення, автоматизованій генерації тестових завдань, клінічних віньєток та інтерактивних навчальних ресурсів, що розширюють дидактичний інструментарій викладачів і підвищують якість підготовки майбутніх лікарів. **Підсумок.** Впровадження методів штучного інтелекту у вивчення фундаментальних медичних дисциплін відкриває широкі можливості для підвищення якості освітнього процесу у вищій медичній школі. Для студентів застосування ШІ забезпечує індивідуалізацію навчання, сприяє ефективнішому засвоєнню теоретичного матеріалу, розвитку клінічного мислення та посиленню внутрішньої мотивації до навчальної діяльності. Для викладачів інтелектуальні технології створюють умови для оптимізації розробки навчально-методичних ресурсів, удосконалення системи оцінювання результатів та впровадження інтерактивних, практикоорієнтованих підходів до викладання. Синергія педагогічної майстерності й інноваційних можливостей ШІ забезпечує підвищення результативності підготовки майбутніх лікарів і формування високого рівня їхньої професійної компетентності.

Ключові слова: ШІ (штучний інтелект), медична освіта, базові дисципліни, анатомія людини, персоналізація навчання, інноваційні технології.

О.Ю. Степаненко^{1, 2}
Н.І. Мар'єнко^{1, 3}

¹ Харківський національний
медичний університет

² Херсонський державний уні-
верситет

³ Приватний заклад вищої
освіти «Міжнародний євро-
пейський університет»
Харків, Херсон, Київ, Україна

Надійшла: 15.09.2025

Прийнята: 20.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.223-228>

УДК: 611.018+611.013:378.147:37.091.3

ДОСВІД ВПРОВАДЖЕННЯ ІННОВА- ЦІЙНИХ МЕТОДІВ У ВИКЛАДАННЯ ГІСТОЛОГІЇ, ЦИТОЛОГІЇ ТА ЕМБРІ- ОЛОГІЇ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ ТА ВІЙНИ В УКРАЇНІ

Stepanenko O.Yu.  , Maryenko N.I.   Experience in implementing innovative methods in teaching histology, cytology, and embryology under pandemic and war conditions in Ukraine.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv; Kherson State University, Kherson; Private Higher Education Institution "International European University", Kyiv, Ukraine.

ABSTRACT. Teaching histology, cytology, and embryology in higher medical education in Ukraine faces a variety of challenges, including the overall transformation of medical education (digitalization, implementation of new teaching and learning methods) and the increasing volume of educational content that students are required to master (ranging from light microscopy data to the latest findings in molecular biology and genetics). Additional challenges include global and local contemporary issues (the COVID-19 pandemic, the war in Ukraine) as well as “traditional” difficulties in teaching these disciplines (theoretical complexity of the subject, challenges in visually interpreting structures in histological images). These challenges underscore the relevance of developing and implementing innovative teaching methods for histology, cytology, and embryology. The first innovative approach involved optimizing the channels through which educational content is delivered to students. In 2018, an educational website for histology, cytology, and embryology was launched, serving as an open platform for providing students with access to learning materials. Another significant step in enhancing the educational process was the introduction of video lectures as an additional learning resource, complementing traditional synchronous lectures and practical sessions. To facilitate students’ comprehension of visually complex histological images, original illustrative materials were developed and integrated into the curriculum, ranging from digital schematics and schematic-realistic drawings to histological slides and animated models. A survey of 364 students from medical and dental faculties demonstrated the high effectiveness of these methods. The use of the website ensures material organization and ease of access; video lectures allow for asynchronous learning at an individual pace; and original illustrative materials help overcome difficulties in visually interpreting histological structures. The combined application of traditional and digital methods enhances the quality of learning, promotes independent study, and ensures continuity of the educational process even under crisis conditions.

Key words: histology, cytology, embryology, higher medical education, innovative teaching methods, pandemic, war.

Stepanenko OYu, Maryenko NI. [Experience in implementing innovative methods in teaching histology, cytology, and embryology under pandemic and war conditions in Ukraine]. Morphologia. 2025;19(3):223-8. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.223-228>

 Stepanenko O.Yu. 0000-0002-5686-0857

 Maryenko N.I. 0000-0002-7980-7039

 oy.stepanenko@knmu.edu.ua; maryenko.n@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Викладання гістології, цитології та ембріології займає особливе місце у формуванні фундаментальних знань майбутнього лікаря, адже ця дисципліна разом з іншими фундаментальними медико-біологічними дисциплінами (анатомією, фі-

зіологією, біохімією, медичною біологією) створює базу для розуміння структурно-функціональної організації і розвитку організму людини, зокрема на мікро- та субмікроскопічному рівнях. Проте саме ці навчальні дисципліни часто стають для здобувачів освіти складними для засвоєння,

що актуалізує пошук інноваційних підходів до їх викладання [1, 2].

Першим значущим викликом, із яким стикається викладання гістології, цитології та ембріології, є трансформація медичної освіти в цілому. За останні десятиліття у вищій медичній освіті відбулися суттєві зміни. По-перше, активна цифровізація навчального процесу сприяла широкому впровадженню електронних освітніх ресурсів, інтерактивних платформ та дистанційних форматів навчання [1, 2], що має як переваги (розширення арсеналу способів донесення інформації до студентів), так і зумовлює деякі складнощі (потреба трансформації та адаптації навчальних дисциплін для можливості впровадження нових технічних засобів). По-друге, значно розширилися обсяги навчального матеріалу: на початку XX століття увесь обсяг гістологічної інформації базувався виключно на результатах досліджень, проведених за допомогою світлової мікроскопії; у другій половині XX століття цей обсяг значно розширився за рахунок даних електронно-мікроскопічних досліджень; зараз курс гістології, цитології та ембріології продовжує зростати за рахунок додавання новітніх даних, отриманих за допомогою сучасних методів мікроскопії, біохімії, молекулярної біології та генетики [3, 4]. Це вимагає від студентів засвоєння дедалі більшої кількості теоретичних знань, а від викладачів – постійного підвищення кваліфікації та адаптації дидактичних методик і навчальних програм до зростаючих потреб медичної науки і практики.

Другим значущим викликом до викладання гістології, цитології та ембріології стали основні проблеми сьогодення. Пандемія COVID-19 стала безпрецедентним викликом для системи освіти, зумовивши необхідність миттєвого переходу на дистанційні форми навчання. Для морфологічних дисциплін це означало втрату традиційного формату роботи з мікроскопом та необхідність пошуку альтернативних шляхів презентації навчального матеріалу [5, 6]. Не менш значущим фактором, що суттєво ускладнив освітній процес в Україні, стала війна. Вона спричинила вимушену міграцію студентів і викладачів, перебої у функціонуванні освітніх установ, а також психологічний тиск на учасників навчального процесу. В цих умовах актуальним стає пошук таких методів викладання, які б забезпечили безперервність освіти, її якість та доступність незалежно від зовнішніх обставин [7].

Окрім глобальних і локальних викликів, викладання гістології, цитології та ембріології завжди супроводжувалося низкою «традиційних» проблем [8, 9]. Матеріал цієї дисципліни є складним та здебільшого теоретичним, що ускладнює його сприйняття студентами на початкових етапах навчання. Додатковим бар'єром є труднощі у візуальній інтерпретації гістологічних препаратів і зображень (мікрофотографій, рисунків, схем),

адже для правильного розуміння структури тканин і органів необхідне поєднання абстрактного мислення з просторовим уявленням. Ці чинники часто призводять до формального засвоєння знань, що знижує ефективність навчального процесу та вимагає пошуку інноваційних педагогічних підходів [10-12].

У даній роботі ми ставимо за мету представити та проаналізувати досвід впровадження інноваційних методів викладання гістології, цитології та ембріології в умовах пандемії та воєнного часу. У 2020-2024 роках зазначені методики були розроблені та апробовані у навчальному процесі на кафедрі гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету, після чого успішно застосовані також при викладанні гістології, цитології та ембріології у приватному закладі вищої освіти «Харківський інститут медицини та біомедичних наук», Херсонському державному університеті та у приватному закладі вищої освіти «Міжнародний європейський університет».

Першим напрямом інновацій стала оптимізація каналів надання навчальної інформації здобувачам освіти. Ще до пандемії та війни стала очевидною потреба у розробці електронної платформи із навчальними матеріалами (підручниками, презентаціями, навчальними планами тощо). Її прототипами стали розроблені у 2015-2016 роках сторінки кафедри гістології, цитології та ембріології ХНМУ у соціальних мережах. Після чого у 2018 році було створено навчальний веб-сайт з гістології, цитології та ембріології [13], на якому розміщені різні навчальні матеріали (підручники, лекційні презентації, електронний атлас мікрофотографій гістологічних препаратів, онлайн-тести), наведені посилання на гістологічні сайти та інші ресурси. З початком пандемії, а згодом війни, на веб-сайті було додано розділ «Дистанційне навчання», де представлені навчальні матеріали та методичні рекомендації для студентів щодо вивчення матеріалу за конкретними темами. У 2020 році до цього веб-сайту додалися електронні курси, розроблені на базі платформи Moodle. Використання відкритої електронної освітньої платформи (веб-сайт) у поєднанні із закритою платформою (Moodle) дозволило усебічно представити і систематизувати навчальні матеріали.

Ще одним важливим кроком у вдосконаленні навчального процесу стало впровадження відеолекцій. Необхідність цього напряму роботи стала очевидною на початку пандемії, коли виникла потреба забезпечити студентів повним та доступним курсом лекційного матеріалу в асинхронному форматі. У березні 2020 року було створено YouTube-канал [14], для якого Наталією Мар'єнко записано курс із 34 відеолекцій, що охоплював усі теми навчальної програми; до них згодом додалося ще шість навчальних відео. У 2025 році було створено авторський канал Олександра

Степаненка [15], на якому наразі представлено 21 відеолекцію. Робота над створенням нових навчальних відео триває. Відеолекції було інтегровано у систему дистанційного навчання як додатковий навчальний ресурс, що поєднується з традиційними синхронними лекціями та практичними заняттями.

Практичний досвід використання відеолекцій дозволяє виділити їхні основні дидактичні переваги:

1. Відеолекції не обмежуються регламентом академічної години, що дає можливість повніше та детальніше розкрити програмний матеріал, включно з темами, передбаченими для самостійного опрацювання. Це забезпечує більш цілісне сприйняття курсу та дозволяє рівномірно розподілити навчальне навантаження.

2. Формат асинхронного навчання забезпечує можливість перегляду лекцій у будь-який час і з будь-якого місця. Для студентів це особливо важливо в умовах воєнних дій, коли стабільність навчального процесу часто залежить від технічних та організаційних факторів.

3. На відміну від традиційної лекції, відеоматеріал можна зупиняти, переглядати повторно, змінювати швидкість відтворення, що сприяє індивідуалізації навчального процесу та кращому засвоєнню інформації.

4. Так само сприяє індивідуалізації можливість вибору лектора, що більш імponує студенту, або можливість отримання інформації від різних викладачів для більш повного ознайомлення з темою.

5. Завдяки поєднанню усного пояснення з графічними ілюстраціями та мікроскопічними зображеннями відеолекції допомагають студентам подолати труднощі у візуальній інтерпретації гістологічних структур, що є традиційною проблемою вивчення дисципліни.

Наступним кроком у вдосконаленні викладання гістології, цитології та ембріології стало впровадження у навчальний процес авторських ілюстративних матеріалів. Передумовами до цього стали як потреба у більш простому представленні дедалі зростаючого об'єму навчальної інформації, так і «традиційні» проблеми вивчення цієї дисципліни. Одним із ключових викликів у викладанні гістології є складність сприйняття студентами візуальної інформації. Гістологічні структури мають багаторівневу організацію зі складною просторовою конфігурацією та відзначаються високою деталізацією. Традиційне використання лише мікропрепаратів і мікрофотографій у навчальному процесі нерідко призводить до того, що студенти відчують труднощі з розпізнаванням структур, плутають окремі елементи, не завжди розуміють їх просторове розташування та функціональні взаємозв'язки. В умовах інтенсивного навчального процесу, дистанційного навчання та особливо при обмеженнях, що накладає

на навчальний процес війна, ця проблема стає особливо актуальною.

Необхідність зробити навчальний матеріал більш зрозумілим, послідовним та доступним стала підґрунтям для розробки власної системи ілюстративних матеріалів. При створенні цих матеріалів ми виходили з кількох принципових позицій: поетапність навчання – від простих схем до складних реалістичних зображень; максимальна відповідність дидактичним цілям – ілюстрація має не лише відображати морфологію, але й пояснювати логіку побудови структур; системність – створення цілісного комплексу матеріалів, який дозволяє працювати на різних етапах навчання; універсальність – можливість використання ілюстрацій як під час аудиторної роботи, так і в умовах дистанційного навчання. На основі цих підходів нами було створено кілька типів ілюстративних матеріалів:

1. Схематичні цифрові ілюстрації. Це найбільш узагальнені зображення, що виконують роль «відправної точки» у вивченні гістології. Вони допомагають студентам зрозуміти загальний план будови клітин, тканин і органів. Схеми створюються із використанням програм Microsoft PowerPoint та Adobe Photoshop. Їхня побудова ґрунтується на принципі композиції: спочатку створюються окремі елементи (наприклад, клітини різних типів), які об'єднуються у тканини, а потім – у більш складні структури органів. Такі ілюстрації дають змогу поступово простежити, як із простих структур формується складна багаторівнева система.

2. Схематизовано-реалістичні рисунки гістологічних препаратів, створені за допомогою традиційних художніх матеріалів (акварельні фарби, кольорові олівці тощо), що поєднують у собі спрощення та ідеалізацію із високим ступенем наближення до вигляду реальних мікропрепаратів. З одного боку, це дозволяє уникнути «візуального перевантаження», з іншого – готує студентів до роботи з мікроскопом. На ідеалізованих рисунках показано всі основні структури, які можуть бути виявлені під час мікроскопії, навіть якщо в реальному препараті їх одночасна візуалізація трапляється рідко. Крім цього, гістологічні рисунки можуть використовуватися у якості зразка при самостійному замальовуванні гістологічних препаратів.

3. Гістологічні мікропрепарати та мікрофотографії. Цей матеріал є завершальним етапом у візуальному ряді. Робота з мікроскопом дозволяє студентам безпосередньо взаємодіяти з об'єктом дослідження та розвивати навички практичної ідентифікації структур. Використання попередніх типів ілюстрацій значно знижує рівень складності цього етапу, оскільки студенти вже мають візуальні орієнтири.

4. Анімовані ілюстрації та схеми. Анімація

дозволяє подати не лише морфологію, але й функціональні аспекти будови клітин і тканин. За допомогою простих засобів Microsoft PowerPoint створюються динамічні моделі, що дозволяють «оживити» гістологічні структури та проілюструвати основні процеси, що у них відбуваються – наприклад, скорочення м'язових клітин, рух війок епітелію, секрецію речовин, транспорт речовин у капілярах тощо. Це сприяє формуванню у студентів цілісного уявлення про будову та функції структур організму людини.

Таким чином, робота з ілюстративними матеріалами у навчальному процесі відбувається поетапно: від схеми → через схематизований малюнок → до мікропрепарату → з узагальненням в анімації. Така логіка дозволяє поступово ускладнювати матеріал, уникати «шокового» ефекту відразу від складних мікропрепаратів і забезпечувати кращу засвоюваність знань. Основними перевагами використання подібних ілюстративних матеріалів у навчальному процесі є наступні: підвищення наочності та інформативності занять; створення єдиної системи навчальних зображень, що охоплює різні рівні складності; можливість багаторазового використання ілюстрацій у різних форматах (презентації, онлайн-курси, методичні посібники); розвиток у студентів вміння послідовно співвідносити морфологічні структури на різних рівнях; зниження бар'єру у сприйнятті склад-

ного матеріалу та підвищення мотивації до навчання.

Для отримання зворотного зв'язку та визначення ефективності впровадження у навчальний процес інноваційних дидактичних методик і підходів, ми провели опитування здобувачів освіти. У опитуванні взяли участь здобувачі освіти медичних та стоматологічного факультетів Харківського національного медичного університету, що вивчали гістологію, цитологію та ембріологію у 2020-2021, 2021-2022, 2022-2023 та 2023-2024 навчальних роках (разом 364 респондента). Їм після підсумкового екзамену з гістології, цитології та ембріології було запропоновано пройти анонімне опитування у вигляді Google Forms.

Спершу респондентам було запропоновано відповісти, як часто вони користувалися веб-сайтом та відеолекціями при вивченні предмету (табл. 1). Тобто дане запитання стосувалось матеріалів, якими здобувачі користувались самостійно; щодо третього компоненту (авторських ілюстрацій), таке запитання (про користування ними) не було представлено, оскільки ці матеріали були представлені здобувачам освіти на лекціях.

Далі здобувачам було запропоновано оцінити веб-сайт, відеолекції та оригінальні ілюстративні матеріали за шкалою від 1 (жахливо) до 5 (супер) (табл. 2).

Таблиця 1

Частота використання здобувачами освіти навчальних ресурсів при вивченні гістології, цитології та ембріології

Як часто під час вивчення гістології, цитології та ембріології Ви користувалися:	Веб-сайтом	Відеолекціями
Постійно	60,2%	92,3%
Інколи	30,7%	5,4%
Не користувався/не користувалась	9,1%	2,3%

Таблиця 2

Оцінка інноваційних навчальних матеріалів, що були запропоновані здобувачам освіти для вивчення гістології, цитології та ембріології

Оцінка	Веб-сайт	Відеолекції	Ілюстративні матеріали
1 (жахливо)	0%	0%	0%
2	0%	0%	0%
3	3,2%	0,6%	1,5%
4	16,7%	3,7%	9,6%
5 (супер)	80,1%	95,8%	88,9%

Оскільки відеолекції та авторські ілюстративні матеріали є відносно новими для вітчизняної вищої медичної освіти, респондентам було запропоновано оцінити, наскільки ці нові форми представлення матеріалу відповідають стилю навчання, видам навчальних матеріалів та ресурсів, яким вони надають перевагу у навчанні за шкалою від 1 (взагалі не відповідає) до 5 (повністю відповідає) (табл. 3).

Таким чином, систематичне впровадження інноваційних підходів у викладання гістології, цитології та ембріології в умовах пандемії та воєнного часу показало, що цифрові ресурси можуть не лише компенсувати обмеження традиційного навчання, але й значно підвищити його ефективність. Результати опитування здобувачів освіти свідчать про високу оцінку та інтерес до запропонованих навчальних матеріалів і ресурсів.

Таблиця 3

Відповідність інноваційних навчальних матеріалів, що були запропоновані здобувачам освіти для вивчення гістології, цитології та ембріології їхньому стилю навчання, видам навчальних матеріалів та ресурсів, яким вони надають перевагу

Оцінка	Відеолекції	Ілюстративні матеріали
1 (взагалі не від-повідають)	0%	0%
2	0%	0%
3	1,8%	1,5%
4	15,1%	9,6%
5 (повністю від-повідають)	83,0%	88,9%

Створений веб-сайт кафедри забезпечив відкритий доступ до навчальних матеріалів, структурованих відповідно до програми, що дало змогу студентам орієнтуватися у великому обсязі інформації та працювати з нею у зручному форматі. Досвід використання виявив низку переваг цієї відкритої платформи: незалежність від внутрішніх серверів університету, можливість створення резервних джерел інформації (що особливо важливо в умовах воєнного стану), а також свободу у формуванні структури й дизайну ресурсу, що сприяє кращому сприйняттю інформації та підвищує інтерес студентів. За сім років функціонування веб-сайт набув значної популярності: його щомісяця відвідують понад 1,5 тисячі унікальних користувачів, а загальна кількість унікальних відвідувань перевищила 200 тисяч.

Відеолекції стали додатковим та гнучким інструментом для опанування складних тем, дозволивши студентам навчатися асинхронно, у власному темпі, а також підтримали неперервність освітнього процесу під час надзвичайних обставин. Авторські ілюстративні матеріали – від схем до анімацій – допомогли подолати труднощі у сприйнятті мікропрепаратів та сформували послідовний підхід до вивчення гістологічних структур. Їх (відеолекцій і авторських ілюстративних

матеріалів) формат відповідає стилю навчання здобувачів освіти, видам навчальних матеріалів та ресурсів, яким вони надають перевагу у навчанні. Разом ці три напрями дозволяють створити цілісну багаторівневу систему навчальної підтримки, яка поєднує традиційні та інноваційні методи, сприяючи підвищенню не тільки кількості засвоєного матеріалу, але і якості навчання.

Висновки

1. Використання інноваційних дидактичних матеріалів та ресурсів – веб-сайту, відеолекцій та авторських ілюстративних матеріалів у комплексі суттєво покращує засвоєння гістології, цитології та ембріології, забезпечуючи студентам системність, доступність і багатоматеріальність подачі інформації.

2. Ці інноваційні засоби підвищують гнучкість навчання, дозволяють компенсувати обмеження очного формату, сприяють розвитку самостійної роботи та створюють умови для неперервного освітнього процесу навіть у кризових ситуаціях.

3. Отриманий досвід демонструє, що поєднання класичних методів і сучасних цифрових технологій є оптимальним шляхом для розвитку викладання гістології в Україні у найближчі роки.

Перспективи подальших досліджень

Розробка нових методів та дидактичних підходів триває. Перспективи подальшого розвитку пов'язані з удосконаленням цифрових ресурсів, створенням інтерактивних атласів і добірок ілюстрацій та анімацій, розробкою новітніх навчальних посібників, що включають нові ілюстративні матеріали та поєднуються з елементами відеолекцій. Водночас майбутні виклики включають ризик перевантаження студентів інформацією, потребу у постійному оновленні ресурсів, а також необхідність збереження балансу між традиційними практичними навичками (робота з мікроскопом) та цифровими форматами.

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. Silva RSE, de Lima P, Guedert DG, Freire GDCL, Cerqueira GS. The increasing inclusion of technologies in histology teaching: a systematic review. *Morphologie*. 2024;108(362):100784. doi: 10.1016/j.morpho.2024.100784.
2. Galli C, Colangelo MT, Mirandola P, Guizzardi S. Seeing to learn and learning to see: histology teaching between new technologies, old paradigms and natural cyborgs. *Advances in Health Sciences Education*. 2025. doi: 10.1007/s10459-025-10451-6.

3. Pawlina W, Ross MH, authors: *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*, 8e. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2018. 928 p.
4. Kristoffersen CSM, Ziesler CEØ, Thune NH, Kristensen AT, Sehic A, Utheim TP, Khan Q. Towards a Modernized Framework of Histology Teaching to Integrate Genetics: Pedagogical Perspectives for Oral Histology. *Genes (Basel)*. 2025;16(5):512. doi: 10.3390/genes16050512.

5. Avilova O, Erokhina V, Mpoloeng K, Luckrajh J, Vovk O, Stepanenko O, Nguyen DTU. Experience of distance learning of medical science disciplines as a result of the global pandemic COVID-19 in Ukraine and South Africa. *Duzce Medical Journal*. 2022;24(1):26–33. doi: 10.18678/dtfd.1036902.
6. Joaquim DC, de Melo Leite ACR, de Castro Viana L, Mendes DLM, Furtado IPB, de Hollanda Celestino JJ, Hortsch M, Girão-Carmona VCC. The impact of students' socio-economic background, study habits, and technology access on their histology learning strategy during the COVID-19 pandemic. *Medical Science Educator*. 2025;35:137–48. doi: 10.1007/s40670-024-02154-1).
7. Kohut O, Sikora T, Vdovychyn N. [Challenges of studying and teaching in war conditions]. *Youth and the Market*. 2022;6(204):83–88. Ukrainian.
8. Malyk YYu, Semeniuk TO, Penteleichuk NP. [Experience and problems in the teaching of histology, cytology and embryology]. *Bukovinian Medical Herald*. 2019;23(1(89)):145-150. Ukrainian.
9. Breus VYe, Kuvshinova II, Tiron OI, Markova OO. [Ways of improvement of histology, cytology and embryology teaching]. *Integrative Anthropology*. 2016;(1):78-81. Ukrainian.
10. Amin NF., Shamim KM. Presentation pattern of histology and illustrations in the histology textbooks commonly used by the medical undergraduates of Bangladesh. *Mymensingh Medical Journal*. 2017;26(1):159–68.
11. Meyer GT. Online, interactive, digital visualisation resources that enhance histology education. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2023;1421:125–60. doi: 10.1007/978-3-031-30379-1_6.
12. Robson A, Scantling-Birch Y, Morton S, Anbu D, Border S. Assessing the impact of interactive educational videos and screencasts within pre-clinical microanatomy and medical physiology teaching. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2022;1356:319–43. doi: 10.1007/978-3-030-87779-8_14.
13. Stepanenko OYu, Maryenko NI. Website of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Kharkiv National Medical University [Internet]. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2018. Available from: [https:// histologyknmu.wixsite.com/info](https://histologyknmu.wixsite.com/info).
14. Maryenko NI. Histology – Lectures by Nataliia Maryenko [Internet]. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2020. Available from: <https://www.youtube.com/@histology-kharkiv>.
15. Stepanenko OYu. Histology. Lectures by Professor Oleksandr Stepanenko [Internet]. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2025. Available from: <https://www.youtube.com/@ Oleksandr Stepanenko>.

Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І. Досвід впровадження інноваційних методів у викладання гістології, цитології та ембріології в умовах пандемії та війни в Україні.

РЕФЕРАТ. Викладання гістології, цитології та ембріології у вищій медичній освіті в Україні стикається з різноманітними викликами, серед яких – трансформація вищої медичної освіти в цілому (цифровізація, впровадження нових методів викладання та навчання) та зростання обсягу навчальної інформації, що має вивчатися студентами (від даних світлової мікроскопії до новітніх даних молекулярної біології та генетики), глобальні та локальні виклики сучасності (пандемія COVID-19, війна в Україні) та «традиційні» проблеми у викладанні цієї дисципліни (складнощі через теоретичність предмету, складність візуальної інтерпретації структур на гістологічних зображеннях). Вище зазначені виклики обумовлюють актуальність розробки і впровадження інноваційних методів викладання гістології, цитології та ембріології. Першим інноваційним підходом стала оптимізація каналів надання навчальної інформації здобувачам освіти: у 2018 році було створено навчальний веб-сайт з гістології, цитології та ембріології, що став відкритою платформою для представлення студентам навчальних матеріалів. Ще одним важливим кроком у вдосконаленні навчального процесу стало впровадження відеолекцій як додаткового навчального ресурсу, що поєднується з традиційними синхронними лекціями та практичними заняттями. Для полегшення сприйняття студентами візуально складних гістологічних зображень було створено та впроваджено у навчальний процес авторські ілюстративні матеріали – від цифрових схем та схематизовано-реалістичних рисунків до мікропрепаратів і анімованих моделей. Опитування 364 студентів медичних та стоматологічного факультетів показало високу ефективність запропонованих методик. Використання веб-сайту забезпечує систематизацію матеріалу та зручність доступу; відеолекції дозволяють навчатися асинхронно та у власному темпі; авторські ілюстрації допомагають подолати труднощі у візуальному сприйнятті гістологічних структур. Комплексне застосування традиційних і цифрових методів сприяє підвищенню якості навчання, розвитку самостійної роботи та забезпеченню неперервності освітнього процесу навіть у кризових умовах.

Ключові слова: гістологія, цитологія та ембріологія, вища медична освіта, інноваційні методи навчання, пандемія, війна.

П.Р. Сельський, І.І. Юрик,
Т.К. Головата, М.Я. Фурдела,
С.В. Трач Росоловська, Я.І. Юрик

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

Надійшла: 20.09.2025

Прийнята: 22.09.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.229-232>

УДК 616.1-378.6(921)

**ПРОФЕСОР БОДНАР
ЯРОСЛАВ ЯРОСЛАВОВИЧ
(до 80-річчя видатного вітчизня-
ного вченого-патоморфолога)**

Selskyi PR, Yuryk II, Golovata TK, Furdela MYa, Trach Rosolovska SV, Yuryk YaI. [Professor Bodnar Yaroslav Yaroslavovich (to the 80th anniversary of the outstanding ukrainian scientist-pathomorphologist)]. Morphologia. 2025;19(3):229-32. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.229-232>

 Selskyi P.R. 0000-0001-9778-2499;  Yuryk I.I. 0000-0002-0008-6276;
 Golovata T.K. 0000-0001-9989-6510;  Furdela M.Ya. 0000-0002-6816-8614;
 Trach Rosolovska S.V. 0000-0001-7322-2200;  Yuryk Ya.I. 0000-0001-7690-9307
✉ juryk@tdmu.edu.ua
© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

9 листопада виповнюється 80 років доктору медичних наук, багаторічному завідувачу кафедри патологічної анатомії із секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України професору Ярославу Ярославовичу БОДНАРУ.



ЖИТИ – ОТЖЕ БЕЗУПИННО РУХАТИСЯ ВПЕРЕД. Цю істину несе крізь своє життя видатний вчений сьогодення, досвідчений лікар-патоморфолог, доктор медичних наук, завідувач кафедри патологічної анатомії із секційним курсом та судовою медициною з 1994 по 2023 р. професор Ярослав Боднар.

Сповнений життєвої енергії, завзятістю до кожної справи, Ярослав Ярославович щоденно ділиться своїм досвідом з колегами, молодими науковцями, студентами, пацієнтами. Авторитетність професора беззаперечно здобута його важкою та наполегливою повсякденною працею.

А доля й справді вимагала від Ярослава Ярославовича бути саме таким. Народився він у важкі повоєнні роки в с. Торгів, що на Львівщині. Раннє дитинство пройшло на теренах Кемеровської та Магаданської областей, де відбували заслання його батьки. Лише 1956 року родині Боднарів пощастило повернутися в рідну Україну. Юний Ярослав протягом короткого часу освоїв українську мову, добре навчався і проявляв неабиякі здібності та таланти. Після закінчення зі срібною медаллю Зборівської середньої школи вступив до Тернопільського медичного інституту, бо завжди відчував лікарський фах своїм покликанням.

Ще в студентські роки через науковий гурток почався зв'язок ювіляра з кафедрою патологічної анатомії. Так, починаючи з III – го курсу він активно займався науковими дослідженнями в гуртку під керівництвом доцента Л. М. Давидової (Ярославу Ярославовичу належить вагома роль у формуванні музею мікропрепаратів кафедри). На старших курсах входив до складу ради студентського наукового товариства Тернопільського державного медичного інституту. Будучи щирим патріотом України, в роки студентства активно брав участь в розповсюдженні дисидентської літератури в підпільному гуртку, яким керував викладач філософії Василь Семенович Лісовий, батько теперішнього міністра освіти Оксена Лісового.

Навчання в інституті Ярослав Ярославович закінчив з дипломом з відзнакою і як найкращий випускник, отримав рекомендацію вченої ради та вступив до аспірантури на кафедру патологічної анатомії. З того часу наукова і трудова діяльність нерозривно пов'язана з кафедрою патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною як аспіранта (1970-1972 рр.), асистента (1972-1993 рр.), доцента (1993-1994 рр.), професора (з 1994 р.) та завідувача кафедри (з 1994 р. до 2023 р.). З 1993 р. до 1998 р. обіймав посаду проректора з навчальної роботи. В 1974 р. закінчення навчання у аспірантурі завершилось блискучим захистом кандидатської дисертації на тему «Патологічна анатомія та деякі питання патогенезу хронічних неспецифічних бронхопневмоній», яка була виконана під науковим керівництвом професора О.Т. Хазанова. Після захисту кандидатської дисертації, будучи асистентом, а у подальшому і доцентом, Ярослав Ярославович продовжив свою наукову діяльність у царині патологічної анатомії, поєднуючи її із практичною роботою патологоанатома. У той період його науковий інтерес був сфокусований на клініко-морфологічних проявах патології серця, зокрема на ролі передсердного натрійуретичного пептиду у регуляції водно-сольового балансу. Використання тогочасних новітніх методик дослідження (гістологічних, гістохімічних, електронномікроскопічних) дозволило з'ясувати роль передсердних гранул у виробленні натрійуретичного пептиду при різних варіантах порушень водно-електролітного балансу. За результатами проведених досліджень було опубліковано низку наукових статей у провідних того часу морфологічних наукових виданнях. Логічним завершенням циклу наукових доробок став захист дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. У 1992 році у спеціалізованій вченій раді Інституту морфології НАНН було захищено дисертацію на тему «Особливості морфологічних проявів ураження серця при порушенні водно-електролітного обміну організму» (науковий консультант - академік НАН і НАНН М. К. Пермяков).

У 1994 році Боднар Я.Я. отримує вчене звання професора та очолює колектив кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини Тернопільського державного медичного інституту. Під керівництвом Ярослава Ярославовича наукова робота кафедри отримала нове дихання. Були розпочаті нові напрямки досліджень, зокрема вивчення патології печінки, шийки матки, плаценти. Продовжувалися дослідження спрямовані на вивчення морфологічних особливостей ураження серця при цукровому діабеті, алкогольній інтоксикації, гіперурикемії, онкологічній патології, синдромі тривалого стиснення. За результатами проведених досліджень під керівництвом професора Боднара було захищено 2 докторських та 13 кандидатських дисертацій, серед яких:

Юрик Я. І. «Морфофункціональні особливості ремоделювання серця в посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення» за спеціальністю 222 Медицина; (Тернопіль, 2023);

Гладій О. І. «Вікові особливості ремоделювання серця при експериментальній гіперурикемії» за спеціальністю – 14.03.01 – нормальна анатомія (Тернопіль, 2017);

Юрик І. І. «Особливості ремоделювання судинного русла задніх кінцівок щурів дорепродуктивного та репродуктивного віку за умов гіперурикемії і гіперхолестеролемії» за спеціальністю – 14.03.01 – нормальна анатомія (Тернопіль, 2017);

Сорока І. О. «Морфофункціональні зміни кори головного мозку при хронічному ендотоксикозі» за спеціальністю – 14.03.04 – патологічна фізіологія (Тернопіль, 2015);

Ваврух П. О. «Структурно-функціональні особливості ремоделювання серця при індукованій кардіоміопатії за умов онкологічної патології» – 14.03.02 – патологічна анатомія (Тернопіль, 2013);

Габор Г. Г. «Структурно-функціональні особливості та динаміка апоптоз-опосередкованих факторів печінки при синдромі гострого пошкодження легень» за спеціальністю – 14.03.01 – нормальна анатомія (Тернопіль, 2013);

Трач Росоловська С.В. «Вікові особливості ремоделювання серця при експериментальній гіперглікемії» за спеціальністю – 14.03.01 – нормальна анатомія (Тернопіль, 2012);

Головата Т. К. «Стан стромы і мікроциркуляторного русла серця при хронічній алкогольній інтоксикації» за спеціальністю – 14.03.01 – нормальна анатомія (Тернопіль, 2008);

Фурдела М. Я. «Структурно-функціональні особливості серця та його провідної системи при розладах ритму і провідності, зумовлених цукровим діабетом» за спеціальністю – 14.03.01 – нормальна анатомія (Тернопіль, 2007);

Кузів О. І. «Патогенетичне обґрунтування корекції тетрахлорметанового гепатозу повним

голодування та поєднання його з ентеросорбцією» за спеціальністю – 14.03.04 – патологічна фізіологія (Тернопіль, 2004);

Сельський П. Р. «Патоморфологія фонових захворювань шийки матки. Імунологічний та мікробіологічний аспекти» за спеціальністю – 14.03.02 – патологічна анатомія (Тернопіль, 2004);

Творко В. М. «Морфофункціональні особливості міокарда при адаптації організму до загального зневоднення» за спеціальністю – 14.03.01 – нормальна анатомія (Тернопіль, 2002);

Дацко Т. В. «Вплив кардіотоксичної дози адреналіну на метаболізм і морфологію печінки у тварин з різною стійкістю до гіпоксії» за спеціальністю – 14.03.04 – патологічна фізіологія (Тернопіль, 2001);

Кузів О. Є. «Морфологія лімфоїдних органів в умовах повного голоду» за спеціальністю – 14.00.15 – патологічна анатомія (Харків, 1997);

Пашко К. О. «Морфофункціональні зміни коркових нейронів при опіковій травмі і застосуванні антиоксидантів» за спеціальністю – 14.00.15 – патологічна анатомія (Харків, 1992).

Зважаючи на вагомі наукові досягнення, професора Боднара Я.Я. запрошено до роботи у складі спеціалізованої вченої ради по захисту дисертацій у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, а також впродовж 10 років він працює, як секретар спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського.



Колектив кафедри патологічної анатомії із секційним курсом і судової медицини (професор Я.Я. Боднар, нижній ряд, в центрі)

Загалом науковий доробок професора Боднара налічує понад 450 наукових праць, у тому числі 5 підручників (Патологічна анатомія і патологічна фізіологія людини, 2000; Шпитальна хірургія / колектив авторів (у т. ч. дані патоморфології Боднара Я. Я.), 1999; Клінічна хірургія / колектив авторів (у т. ч. дані патоморфології Боднара Я. Я.); Невідкладні стани / колектив авторів, у т. ч. Боднар Я. Я., 2008; Патоморфологія та гістологія: атлас, 2016); 9 посібників, 2 монографії, 16 патентів на винахід, методичних рекомендацій та інформаційного листа. Згаданий вище фундаментальний атлас «Патоморфологія і гістологія» (2016) став настільною книгою молодих патологоанатомів.

За вагомий особистий внесок в розвиток практичної медицини, високий професіоналізм та наукові здобутки Ярослав Ярославович неодноразово нагороджений почесними дипломами та грамотами Верховної Ради України, Міністерства охорони здоров'я України, вищою нагородою Асоціації патологів України, медаллю ім. В.М. Мінха, орденом князя Костянтина Острозького Академії соціального управління. Ярославу Ярославовичу присуджено Довічну стипендію Кабінету Міністрів України за видатні заслуги у сфері вищої освіти.

Ярослав Ярославович є дійсним академіком Академії інтегративної антропології, почесним

академіком Української медичної стоматологічної академії, академіком Академії соціального розвитку, членом асоціації патологів України, членом наукового товариства імені Т.Г. Шевченка, Лауреатом Всеукраїнської премії імені С. Подолинського і номінантом Всеукраїнського науково-освітнього потенціалу України Комітету Верховної Ради України з питань науки і освіти, інституту інноваційних технологій і змісту освіти Міністерства освіти і науки України.

Крім професійних якостей, Бог наділив Ярослава Ярославовича творчим світосприйняттям, яке він вміло передає фарбами на полотні. З-під його пензля з'являються яскраві та неповторні картини-роздуми. Але найбільшою гордістю та втіхою для професора Боднара є його сім'я: дружина – Людмила Петрівна, доцент кафедри внутрішньої медицини № 3 ТНМУ і діти, які гідно

продовжують медичну династію – донька Роксолана Ярославівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 та син Петро Ярославович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії №1 з урологією, малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука.

Колектив кафедри вітає нашого мудрого та доброго наставника з ювілеєм і звертається зі словами вдячності та найщирішими побажаннями незгасаючої життєвої енергії, міцного здоров'я, нових творчих здобутків, радості від рідних та близьких, від кожного прийдешнього дня! Нехай Вас оточують людська теплота та прихильність долі! Нехай Господь посиляє Вам ще багато світлих літ у мирі, щасті та добробуті! Низький уклін від Ваших учнів!

*Колектив кафедри патологічної анатомії
із секційним курсом і судової медицини
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського*

**І.В. Твердохліб
Г.С. Короленко**

Дніпровський державний
медичний університет
Дніпро, Україна

Надійшла: 20.09.2025

Прийнята: 05.10.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.233-234>

ЖИВА НИТКА ПАМ'ЯТІ ПРО ВОЛОДИМИРА АРХИПЕНКА – ВЧЕНОГО, ВЧИТЕЛЯ, ВИХОВАТЕЛЯ (до 100-річчя від дня народження професора В.І. Архипенка)

Tverdokhlib IV, Korolenko HS. [A living thread of memory of Volodymyr Arkhipenko – scientist, teacher, educator (to the 100th anniversary of the birth of Professor V.I. Arkhypenko)]. Morphologia. 2025;19(3):233-4. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.3.6-12>



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



Korolenko H.S. 0000-0003-3234-2868

✉ ivt@dmu.edu.ua

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»



Володимир Іванович Архипенко – видатний морфолог минулого століття, блискучий лектор, талановитий педагог, завідувач кафедри гістології Дніпропетровського медичного інституту (нині Дніпропетровський державний медичний університет – ДДМУ). Він присвятив своє життя вивченню таємниць гістології, згуртував на кафедрі талановитий колектив однодумців і керував ним протягом 27 років.

Володимир Іванович Архипенко народився 21 липня 1925 року в Харкові у сім'ї службовців. Його батько був інженером-лісівником, мати викладала в школі. Культурна, освічена жінка, саме вона вплинула на виховання сина, прищепивши йому любов до книг і музики. В дитинстві, в шкільні роки він багато читав, захоплювався спортом, мріяв стати льотчиком.

З початком Другої світової війни 18-річний юнак добровільно пішов на фронт. У 1943 році він став курсантом артилерійського училища, а в 1944 році вже командував кулеметним взводом у складі військ Другого Білоруського фронту на передовій. Отримав бойові нагороди. Після важкого поранення у 1944 році В.І. Архипенко довго лікувався в шпиталі. Побачивши важку, але таку важливу роботу медиків, вирішив стати лікарем.

Після закінчення війни у 1945 році Володимир Іванович екстерном склав іспити та закінчив середню школу. Цього ж року вступив на лікувальний факультет Харківського медичного інституту.

Студентські роки назавжди залишились у його згадках, які він передавав своїм колегам і учням. Незабутнє враження справили лекції професорів Б.В. Альошина з гістології, А.І. Утевського з біохімії, Р.Д. Синельникова з нормальної анатомії, Д.С. Альперна з патологічної фізіології.

Особливий вплив на формування поглядів В.І. Архипенка як науковця здійснив завідувач кафедри гістології Харківського медичного інституту професор Б.В. Альошин, якого В.І. Архипенко вважав своїм учителем. З першої ж лекції він справляв величезне враження, підкоряючи студентів ерудицією та любов'ю до свого предмету й науки. Блискучий експериментатор, професор Б.В. Альошин багато часу та уваги приділяв студентам та аспірантам, завжди вислуховував їхні думки та давав можливість проявити себе. Це й визначило подальший професійний і науковий шлях Володимира Івановича Архипенка.

Під час навчання В.І. Архипенко брав активну участь у роботі студентського наукового гуртка. Профілем його наукових досліджень була гістофізіологія ендокринної системи, передусім щитовидної залози. У 1950 році в матеріалах Першого Всесоюзного з'їзду студентів-гуртківців була надрукована його перша наукова робота «Взаємодія лімфоцитів та епітелію зобної залози та мигдаликів в умовах імплантації за методом професора Лазаренка».

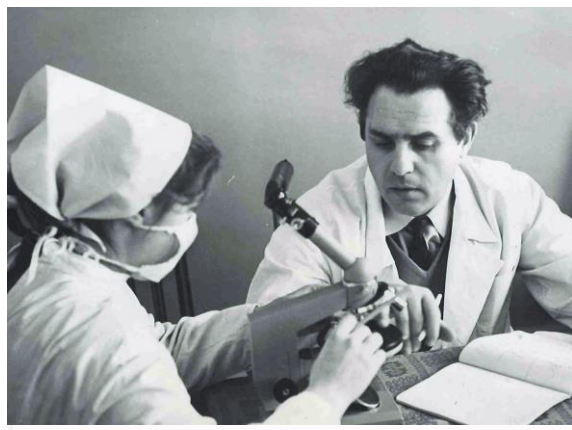
Після закінчення інституту в 1951 році вступив до аспірантури на кафедру гістології Харківського медичного інституту. У 1956 р. захистив кандидатську дисертацію «Щитоподібна залоза при експериментальному наркозі» під керівництвом професора Б.В. Альошина. В роботі було вперше описано реакцію щитоподібної залози на проведення експериментального наркозу, що стало значним внеском у науку.

У 1960 році В.І. Архипенко став доцентом кафедри гістології Харківського медичного інституту. Тут він розпочав роботу над докторською дисертацією «Стан щитоподібної залози та систем її регуляції при пухлинному процесі», яку захистив у 1966 році. В роботі був проведений детальний аналіз реакцій з боку щитоподібної залози, гіпофіза та гіпоталамуса при пухлинному процесі.

Починаючи з лютого 1962 року до жовтня 1989 року Володимир Іванович Архипенко очолював кафедру гістології Дніпропетровського медичного інституту (нині ДДМУ). Під його керівництвом кафедра відновила та розвинула активну науково-дослідну діяльність, розробила методичку рідинної дезінтеграції тканин та винайшла рідинний дезінтегратор. Дослідження охоплювали стан ендокринної системи при пухлинному процесі, механізми дії гормонів та вплив гормонів на клітинну поверхню. Для цього були створені нові лабораторії – радіоізотопна та культури тканин.

У період, коли існували різноманітні та інколи протилежні погляди щодо механізму дії гормонів, професор В.І. Архипенко запропонував і обґрунтував оригінальну унітарну теорію, яка довела універсальний принцип дії гормонів незалежно від їх хімічної природи. Результати численних досліджень у різних моделях *in vivo* та *in vitro* підтвердили правильність цієї теорії.

Велике значення професор надавав підготовці молодих науковців. Загалом, під його керівництвом виконано 4 докторські та 27 кандидатських дисертацій. Разом із учнями він розвивав дослідження в галузі гістології, гістохімії, електронної мікроскопії і молекулярної біології, залучивши потужності центральної науково-дослідної лабораторії та очоливши її морфологічний відділ.



В.І. Архипенко був активним учасником міжнародних наукових форумів, головував на багатьох всесоюзних та республіканських з'їздах морфологів, очолював Дніпропетровський осередок Наукового Товариства анатомів, гістологів та ембріологів, був почесним членом Президії Товариства морфологів України. Під його керівництвом підготовлено плеяду талановитих учених і педагогів, які очолили кафедри в Дніпропетровську та інших містах України.

Володимир Іванович був блискучим лектором і популяризатором гістології, читав лекції не лише студентам-медикам, а й біологам, вчителям та лікарям міста та області. Починаючи від 1975 року він був членом Правління республіканського товариства ендокринологів та генетиків. Він відзначався простотою, добротою та чуйністю у спілкуванні, користувався повагою серед колег і студентів. На честь професора лекційна аудиторія морфологічного корпусу ДДМУ носить його ім'я.

Діяльність професора В.І. Архипенка мала виняткове значення для розвитку морфологічної науки та медичної освіти в Україні. Його наукові відкриття, педагогічна майстерність і наставництво молодих науковців сприяли підвищенню рівня наукових досліджень та формуванню гідних нових поколінь лікарів і морфологів. Його внесок продовжує надихати сучасних науковців та студентів і є високим взірцем поєднання науки, освіти та служіння суспільству.

Дев'ята Всеукраїнська науково-практична конференція «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 6-7 листопада 2025 року) присвячена 100-річчю від дня народження професора В.І. Архипенка.

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Загальні вимоги

Дана інформація складена на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали», з якими автори можуть ознайомитися детальніше на сайті <http://www.ICMJE.org>.

Журнал «Morphologia» публікує оглядові і проблемні статті, лекції, оригінальні статті, короткі повідомлення, рецензії та відгуки на публікації, посібники і монографії, матеріали з методології наукових досліджень, анонси, новини, повідомлення, презентації, а також матеріали з хроніки та історії в галузі морфології.

Редакція розглядає матеріали публікацій з дотриманням [авторських прав](#) і [етичних норм наукової публікації](#).

Редакція приймає матеріали, які надаються українською або англійською мовами.

При поданні рукопису автори повинні урахувати та розкрити потенційні конфлікти інтересів або чітко заявити про їх відсутність (більш детальну інформацію можна знайти в розділі «D. Конфлікт інтересів» [«Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали»](#)).

За наявності в рукописі інформації, що ідентифікує особу учасників дослідження, слід надати їх письмовий дозвіл на публікацію.

У рукописах має бути чітко позначена відповідність принципам біоетики, що викладені в [Декларції Хельсінкі](#) та Законі України «[Про захист тварин від жорстокого поводження](#)» (№ 1759-VI від 15.12.2009) або в аналогічних документах національного рівня інших держав.

Технічні вимоги до рукопису

Обсяг оглядової, проблемної статті або лекції повинен становити від 12 до 36 сторінок машинопису, оригінальної статті від 8 до 24 сторінок, включаючи ілюстративний матеріал, інших матеріалів за узгодженням з редакцією.

Текст друкується через 1,5 інтервали, розмір шрифту 14, гарнітура Times New Roman. Відступ абзацу 10 мм. Береги з усіх боків по 20 мм.

Стаття повинна бути виконана у форматі RTF або «документ Microsoft Word».

Структура рукопису:

- УДК
- Назва статті (без аббревіатур)
- Автор(и): ініціали, прізвище
- ORCID ідентифікатори авторів
- E-mail відповідального автора
- Офіційна назва установи, місто (для кожного автора)
- Дані про зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами, фондами, інституціями, грантами (за їх наявності)
- Реферат українською та англійською мовами.
- Текст статті

Реферат до статті (правила оформлення)

Реферати українською та англійською мовами потрібно надавати обсягом від 1800 до 2200 знаків та структурувати за такими рубриками: назва статті, прізвища та ініціали авторів, їх місце роботи, актуальність (Background), мета (Objective), методи (Methods), результати

(Results), підсумок або висновки (Conclusion), ключові слова (Key words).

У зв'язку з обробкою метаданих кожної статті журналу наукометричними базами звертаємо увагу авторів на особливу важливість ретельного оформлення назв установ і прізвищ авторів, так як від цього залежить успішність їх ідентифікації та розрахунку наукометричних показників.

У тексті оригінальної статті варто додержуватись послідовності обов'язкових складових:

- Вступ
- Мета
- Матеріали та методи
- Результати та їх обговорення
- Підсумок (або висновки)
- Перспективи подальших розробок
- Літературні джерела (див. Додаток)

У тексті статті всі фізичні величини та одиниці слід наводити за SI, терміни згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб за діючою Міжнародною класифікацією хвороб, лікарські препарати за Міжнародними непатентованими назвами (INN).

Всі скорочення при їх першому згадуванні повинні бути розшифровані. Використання скорочень у назві статті та рефераті не дозволяється.

Посилання на першоджерела в тексті статті треба здійснювати наведенням у квадратних дужках порядкового номера у списку літературних джерел. Можливе також посилання у вигляді: «...на думку І.І. Іванова та співавторів [8], R.T. Smith з колегами [12]...». Посилання на кілька першоджерел у тексті статті розділяються таким чином: «...[2, 4, 6-8]».

Стаття може містити діаграми, графіки та таблиці, що побудовані внутрішніми засобами редактора MS Word. Для позначення приміток рекомендовано використовувати наступні елементи у відповідній послідовності: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Фотоілюстрації подаються в електронному варіанті окремими файлами у форматі JPEG або TIFF; роздільна здатність має складати не менше ніж 150 точок на дюйм. У тексті статті рисунки потрібно розташовувати після першого посилання на них, підписи до рисунків наводити мовою оригіналу статті й обов'язково англійською.

Рукопис повинен бути ретельно відредагований авторами. Всі статті підлягають процедурі рецензування.

Для первинної експертизи рукопис і відомості про авторів (установи, посади, наукові ступені та вчені звання авторів) потрібно надсилати за адресою: morphology@dmu.edu.ua.

У разі прийняття статті на цю ж адресу надсилається відсканована копія «Авторської згоди» з підписом відповідального автора.

Додаток

Літературні джерела (правила і приклади оформлення списку)

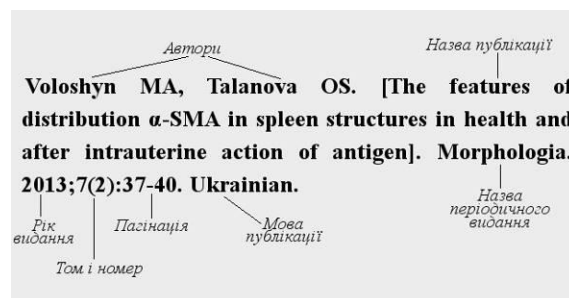
Всі літературні посилання, які наведені в роботі, обов'язково повинні бути представлені в списку першоджерел у порядку використання (посилань) у тексті. Скорочення назв журналів наводяться згідно зі стандартами Index Medicus (http://www.wsulibs.wsu.edu/general/journal_abbreviations.html). За достовірність даних, наведених у бібліографічному списку, відповідає автор.

Кожне використане бібліографічне джерело має бути позначене у тексті статті (у квадратних дужках). Посилання на неопубліковані роботи або матеріали на правах рукопису (дисертації, автореферати) не допускаються.

Кожне джерело у списку необхідно оформлювати у форматі міжнародного стандарту Vancouver reference style (NLM/PubMed). У разі наявності в мережі Інтернет електронної копії цитованого документа бажано в кінці бібліографічного посилання розміщувати URL адресу документа; за наявності слід також вказувати DOI або PMID статті. При оформленні посилань на періодичні видання, що мають кілька варіантів назви, слід віддавати перевагу англійській.

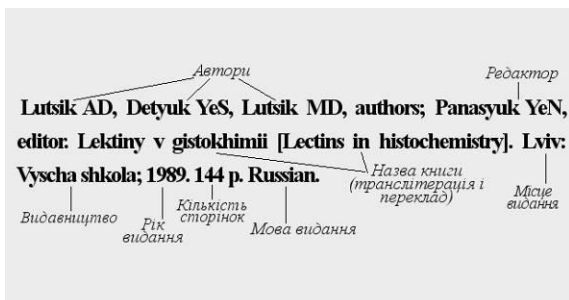
Коротка інструкція по оформленню типових літературних посилань відповідно до міжнародних вимог [Vancouver reference style \(NLM/PubMed\)](#).

Оформлення посилання на статтю, опубліковану в періодичному виданні:



Необхідно вказувати всіх авторів, відокремлювати їх один від одного комою і пробілом. Ініціали вказуються після прізвища, знаками пунктуації не розділяються. Повні імена авторів не наводяться. Після переліку авторів ставиться крапка і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою у квадратних дужках. Після назви статті ставиться крапка і пробіл. Для статті англійською мовою назва вказується без квадратних дужок. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерацією назви символами латинського алфавіту. Допускається наводити зареєстроване скорочення назви періодичного видання. Після назви видання ставиться крапка і пробіл. Інформація про видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, в круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки приводиться діапазон сторінок. Для статті, що опублікована не англійською мовою, в кінці сформованого посилання вказується мова оригіналу. Додаткова інформація про статтю номери DOI PubMed ID та ін.

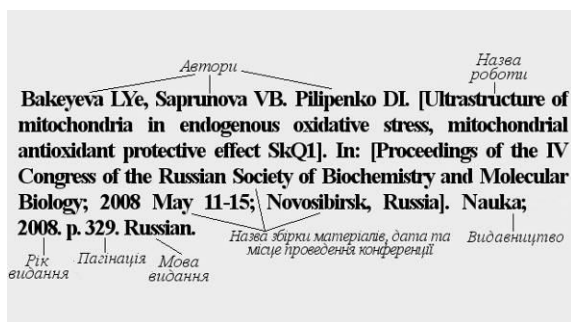
Оформлення посилання на книгу:



Необхідно вказувати всіх авторів, відокремлювати їх один від одного комою і пробілом. Ініціали вказуються після прізвища, знаками пунктуації не розділяються. Повні імена авторів не наводяться. Автори першого і другого порядків розділяються крапкою з комою і пробілом. Автори другого порядку редактори, перекладачі. Після переліку авторів ставиться крапка і пробіл. Назва книги: наводиться транслітерація назви книги і/або переклад назви книги англійською мовою в

квадратних дужках. Якщо книга видана англійською мовою, назва її в квадратні дужки не береться. Після назви книги ставиться крапка і пробіл. Номер видання (у форматі 1st, 2nd, 3rd, 4th тощо), додаткова інформація про видання: виправлене (rev.), доповнене (enl.), стереотипне (repr.) та інш. Зверніть увагу перше видання вказується тільки в тому випадку, якщо достовірно відомо про подальші перевидання і Ви цитуєте саме перше видання. Місце видання вказується місто, в круглих дужках за необхідності вказується країна. Після зазначення місця публікації ставиться двокрапка і пробіл. Видавництво наводиться транслітероване латиницею або його англійська назва. Після видавництва ставиться крапка з комою і пробіл. Рік видання, після вказівки його ставиться крапка і пробіл. Обсяг книги в сторінках (наприклад, 568 p.), після зазначення його ставиться крапка і пробіл. Для книги, що опублікована не англійською мовою, в кінці посилання вказується мова оригіналу.

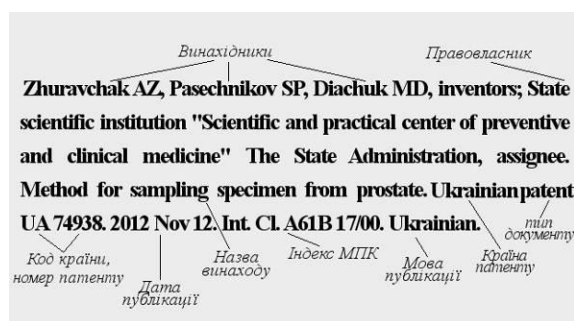
Оформлення посилання на матеріали конференції:



Необхідно вказувати всіх авторів, відокремлювати їх один від одного комою і пробілом. Ініціали вказуються після прізвища, знаками пунктуації не розділяються. Повні імена авторів не наводяться. Після переліку авторів ставиться крапка і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою у квадратних дужках. Після назви статті ставиться крапка і пробіл. Для матеріалів англійською мовою назва вказується без квадратних дужок. Сполучна фраза «In:». Назва збірника матеріалів конференції, а також назва конференції наводяться англійською мовою у квадратних дужках. Для матеріалів, що видавались англійською

мовою, дужки не ставляться. Після назви ставиться крапка і пробіл. Слід зазначити максимально повні відомості про конференцію: дату проведення, місце проведення та ін. Видавництво зазначається місто видання і назва видавництва транслітерацією латиницею або англійською назвою. Після зазначення видавництва ставиться крапка з комою і пробіл. Рік видання, після нього ставиться крапка і пробіл. Діапазон сторінок, після нього ставиться крапка і пробіл. Для матеріалів, що опубліковані не англійською мовою, в кінці сформованого посилання вказується мова оригіналу.

Оформлення посилання на патент:



Необхідно вказувати всіх авторів, відокремлювати їх один від одного комою і пробілом. Ініціали вказуються після прізвища, знаками пунктуації не розділяються. Повні імена авторів не наводяться. Після переліку авторів ставиться кома і зазначається *inventor* або *inventors*, ставиться крапка з комою і пробіл. Правовласник вказується ім'я (правила аналогічні таким для винахідників) або назва організації, потім після коми вказується *assignee*, потім ставиться крапка точка і пробіл. Наводиться назва винаходу, після нього ставиться крапка і пробіл. Вказується країна реєстрації, а також тип документу (патент), код країни і номер патенту. Всі елементи розділяються пробілами, наприкінці ставиться крапка і пробіл. Вказується дата публікації інформації про видачу патенту, потім крапка з пробілом. Індекс (індекси) Міжнародної патентної класифікації наводяться після *Int. Cl.*, Якщо їх більше одного розділяються крапкою з комою. Після зазначення всіх індексів ставиться крапка і пробіл. Для матеріалів, виданих не англійською мовою, в кінці сформованого посилання вказується мова оригіналу.

Адреса редакції: 49005, Україна, м. Дніпро, вул.Севастопольська, 19.
 Редакція журналу «Morphologia».
 Тел.: 0974584284.
 E-mail: morphology.ivt@gmail.com

AUTHOR GUIDELINES

General requirements

This information is based upon the "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals" which authors can find online www.IC-MJE.org.

Journal «Morphologia» publishes reviews and topical articles, lectures, original papers, case reports, review and comments on publications, manuals and monographs, materials in research methodology, announcements, news, reports, presentations, and materials on the history and chronicles in morphology.

Editorial office examines materials of publications in compliance with [copyright](#) and [ethical norms](#). Editorial Board accepts the materials written in English and Ukrainian languages.

When submitting a manuscript, authors should

consider and disclose potential [conflicts of interest](#) or clearly state their absence (more information can be found in section «D. Conflicts of Interest» of the "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals").

In the case when submitted manuscript contains personally identifiable information of study participants authors should provide their written permission to publish such materials.

In the manuscripts should be clearly indicated compliance with the principles of bioethics set in the [Declaration of Helsinki](#) and in the Law of Ukraine "About protection of animals from violent behavior" (№ 1759 -VI 15 Dec 2009) or equivalent documents of the national level of other countries.

Technical requirements for the manuscripts

Size of Review, critical articles or lectures should be from 12 up to 36 typewritten pages, original articles from 8 up to 24 pages, including illustrations, other publications on consideration with the editorial office.

The text is printed with 1.5 line spacing, font size 14, Times New Roman. Paragraph indent 10 mm, all margins 20 mm.

Article must be done in RTF or «document Microsoft Word».

The structure of the manuscript:

- UDC
- Title of the article (no abbreviations)
- Author (s): initials, surname
- ORCID identifier of every author
- e-mail of the responsible author
- The official name of the institution (affiliation), the city
- Data about communication of publication with the planned research project, foundation source, institutions, grants (if available)
- Summary in English language
- Text of the article

Abstract of the article (Design rules)

Extended abstract (from 1800 up to 2200 symbols) in English should be submitted with next mandatory elements: title of the article, Family name and first names of all authors, their affiliations, the actuality of research (Background), purpose (Objective), methods (Methods), results (Results), conclusions (Conclusion), keywords (Key words).

Because of the processing of the metadata of each article by scientometric databases authors should pay especial attention to the particular im-

portance of careful designation of names of institutions and authors, as it affects the success of their identification and calculation by scientometric indicators.

In the text of the original article authors should follow the sequence of mandatory components:

- o Background
- o Purpose
- o Materials and Methods
- o Results and discussion
- o The conclusion (or conclusions)
- o Prospects for further investigations
- o References (see Appendix)

In the text of the article all the physical units should be given in system SI, terms according to the anatomical and histological nomenclature, names of diseases according to the current International Classification of Diseases, drugs at the International Nonproprietary Name (INN).

All abbreviations at their first mention must be decrypted. Use of abbreviations in the title and abstract is not allowed.

A citation of the original documents in the text of the manuscript should be implemented in square parentheses indicating the sequence number in the list of references. Acceptable also to cite as: according to I.I.Ivanova et al. [8], RT Smith and colleagues [12]. Citations of several primary sources in the text should be separated as follows: [2, 4, 6-8]".

Article may contain diagrams, graphs and tables constructed by internal means of MS Word. To denote footnotes, it is recommended to use the elements in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Photoillustrations are submitted electronically as separate files in JPEG or TIFF with minimal resolution 150 dpi. The text of the article should include drawings after the first reference to them, figure captions need

to be done in the original language and in English mandatory.

The manuscript should be carefully edited by the authors. All articles are subjected to peer [review procedure](#).

For primary expertise manuscript and information about the author (affiliation, position, scientific degrees and academic titles of authors) should be sent to e-mail at: morphology@dmu.edu.ua.

In case of article acceptance a scanned copy of the "[Copyright Agreement](#)" with the signature of the responsible author is sent to editorial office.

Appendix

References (Rules and examples of the list)

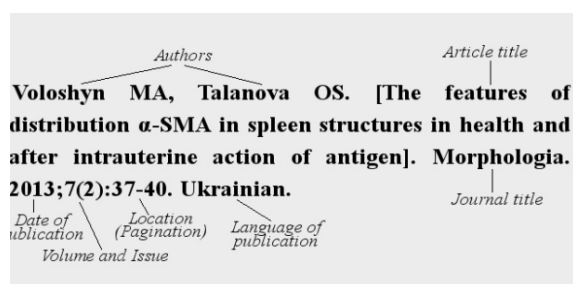
All references cited in the paper must be arranged in a list in order of their first mentioning in the text. Abbreviations of journal titles are provided in accordance with the standards of [Index Medicus](#). The author is responsible for the accuracy of the data provided in the bibliography.

Each used bibliographic source must be designated in the text (in square parentheses). References to unpublished work or materials as a manuscript (dissertations, reports) are not allowed.

Each source in the list should be composed an international standard format [Vancouver reference style \(NLM/PubMed\)](#). In case of presence of the electronic copy of the cited document in the Internet, it is desirable to place the URL of the document at the end of the reference, also indicate the DOI and PMID of the article if it is available. When citing periodicals, with more than one title, preference should be given to English one.

Quick start guide on the arrangement of standard references in accordance with international requirements of [Vancouver reference style](#).

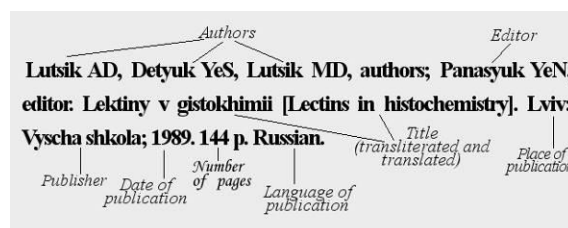
Reference to an article published in a periodical:



All authors should be indicated, separate them with a comma and a space. Initials are placed after the surnames, they are not separated by punctuation. Full names of the authors are not given. After the list of authors put a dot and a space. Article title written in English is given in square parentheses. After the title of the article put a dot and a space. For publications

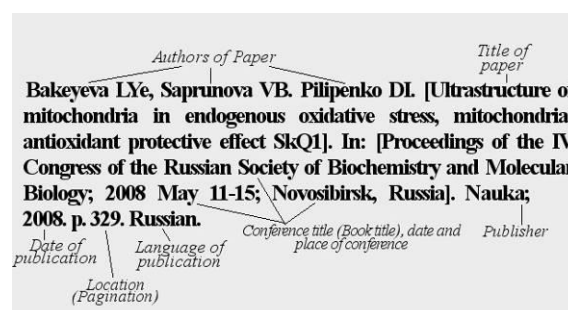
originally written in English title is not placed in square parentheses. Indicate journal title in English or by transliteration with symbols of the latin alphabet. It is possible to use the registered abbreviation of the periodical title. The title of the journal is preceded by a point and a space. Publication Information: year of publication separated by a semicolon, and then the volume number, the number of issue, placed in parentheses and after them put the colon and pagination. Additional information about the article DOI, PubMed ID, and so on could be added at the end.

Reference to a book:



All authors should be indicated, separate them with a comma and a space. Initials are placed after the surnames, they are not separated by punctuation. Full names of the authors are not given. The authors of the first and second range are separated by semicolon. The authors of the second range editors, translators. After the list of authors put a dot and a space. Book title: original name in English or transliteration/translation with the symbols of latin alphabet in square parentheses. After book title there is a dot and a space. Number of issue (in format 1st, 2nd, 3rd, 4th), additional information about issue reviewed (rev.), enlarged (enl.), representational (repr.) etc. The first edition is mentioned only in case of assured existence of more than one editions of this book. Place of publication specify the city and if it is important country in parentheses. After specifying the place of publication there is a colon and a space. Publisher indicated in Latin transliteration or in its English name. After publisher there is a semicolon and a space. Year of publication, after pointing it put a dot and a space.

Reference to a conference materials:

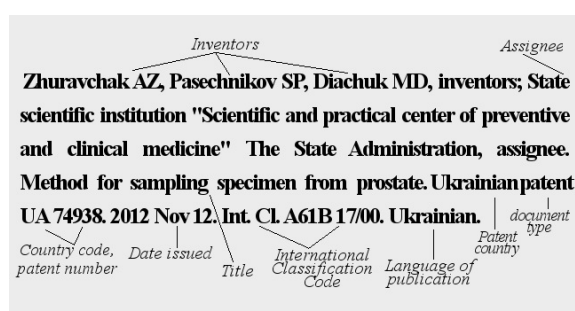


All authors should be indicated, separate them with a comma and a space. Initials are placed after the surnames, they are not separated by punctuation. Full names of the authors are not given. After the list of authors put a dot and a space. Publication title written

in English is given in square parentheses. For publications originally written in English title is not placed in square parentheses. After the title of the publication put a dot and a space. Connecting phrase «In:». Name of the conference written in English in square parentheses. For the conferences originally named in English the name is not placed in square parentheses. After the title, put a dot and a space. The most comprehensive data about the conference should be indicated dates, place and so on. Publisher the city of the publication and publisher name transliterated with Latin alphabet or English name. After specifying a publisher put a semicolon and a space. Year of publication with a dot and a space. For materials published not in English, at the end of the reference indicate the original language.

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



The following text is a Latin inscription, likely a dedication or a description of the anatomical work, written in a cursive script. It is oriented horizontally but appears to be a mirror image of the original text, possibly due to the way the page was scanned or the orientation of the original document.