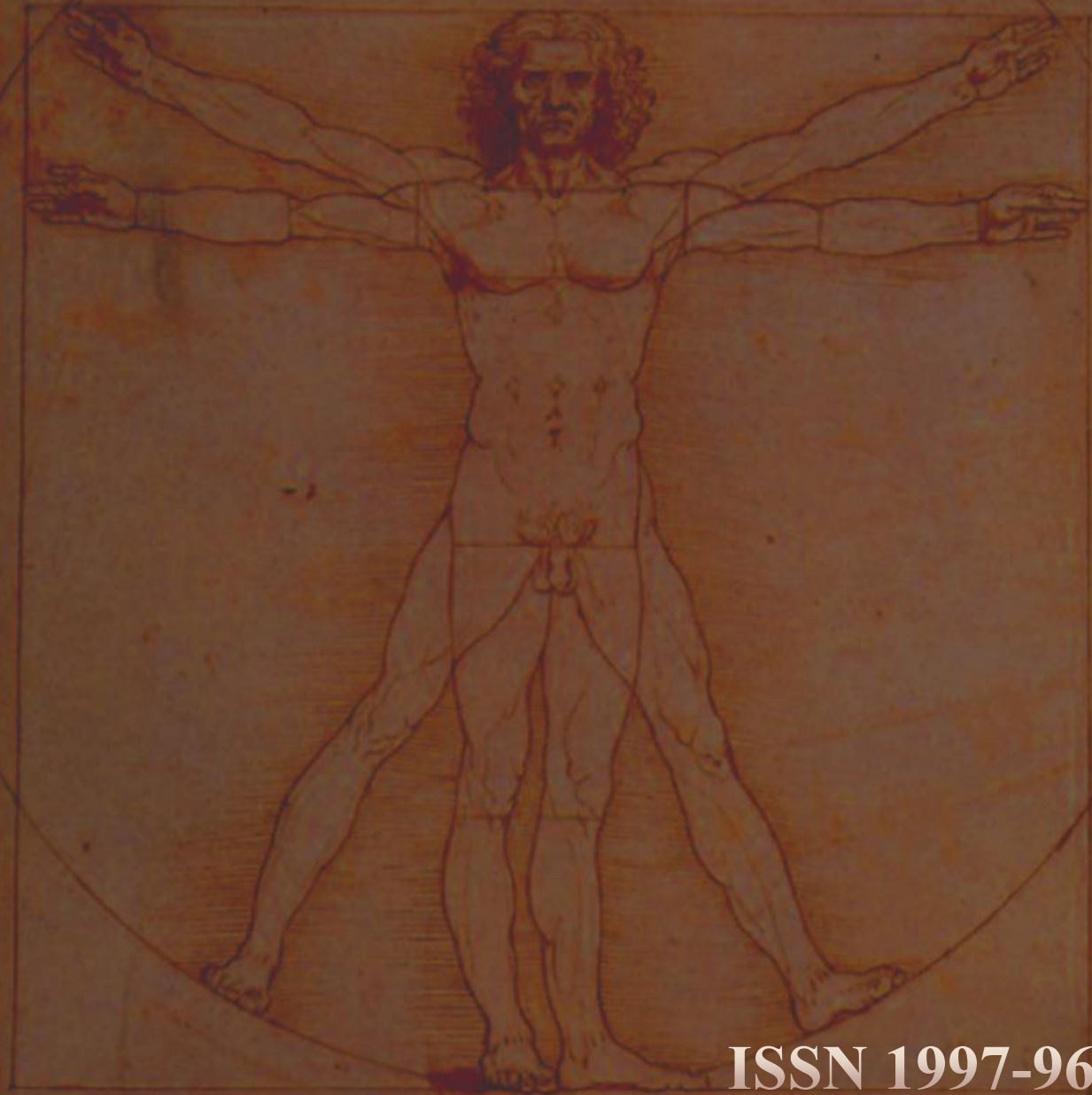


# MORPHOLOGIA



ISSN 1997-9665

2026 • Том 20 • Номер 1

2026 • Volume 20 • Number 1



# MORPHOLOGIA

2026 • Том 20 • Номер 1

Електронний науковий журнал Всеукраїнської громадської організації  
«Наукове товариство анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України»

Заснований у 2007 році

Періодичність видання 4 рази на рік

Засновники:

Дніпровський державний медичний університет

ВГО «Наукове товариство анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України»

**Видавець:** Дніпровський державний медичний університет – ROR <https://ror.org/0469ncz24>  
Свідоцтво про державну реєстрацію № 26 від 25.04.2014 р.



Це журнал відкритого доступу за ліцензією Creative Commons CC BY 4.0, яка дозволяє іншим людям вільно поширювати опубліковані роботи з обов'язковим посиланням на авторів оригінальних робіт та першу публікацію роботи в цьому журналі.



Атестований як електронне наукове видання в галузі 22 – охорона здоров'я 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 за спеціальністю 222 (I2) – медицина (Наказ Міністерства освіти і науки України від 17.03.2020 р. № 409).

## Головний редактор

Твердохліб І.В. (Дніпро, Україна)

## Редакційна колегія

Акен О. ван (Лунд, Швеція), Аппельханс О.Л. (Одеса, Україна), Бондаренко І.М. (Дніпро, Україна), Бондаренко О.О. (Дніпро, Україна), Букарт Д. (Лілль, Франція), Джейгель П.З. (Вроцлав, Польща), Жан Зі (Квебек, Канада), Ковальчук О.І. (Київ, Україна), Луговський С.П. (Київ, Україна), Луцик О.Д. (Львів, Україна), Маєвський О.Є. (Київ, Україна), Медведєв М.В. (Дніпро, Україна), Мішалов В.Д. (Київ, Україна), Подхорска-Околув М.К. (Вроцлав, Польща), Туманський В.О. (Запоріжжя, Україна), Умемото Т. (Гейнсвілл, США), Челпанова І.В. (Львів, Україна), Шпонька І.С. (Дніпро, Україна).

Оглядіві, проблемні й оригінальні статті рецензуються за процедурою Double-blind. 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 № 10 від 26 березня 2026 року).

Підписано до друку 27.03.2026 р. Умовн. друк. арк. 12.

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



# MORPHOLOGIA

2026 • Volume 20 • Number 1

Electronic scientific journal of the Ukrainian public organization  
“Ukrainian scientific Society of Anatomists, Histologists, Embryologists”  
Founded in 2007  
Periodicity quarterly  
Founders:  
Dnipro State Medical University  
Ukrainian scientific Society of Anatomists, Histologists, Embryologists

**Publisher:** Dnipro State Medical University – ROR <https://ror.org/0469ncz24>  
Certificate of state registration № 26 Apr 25, 2014.



This is an open access journal under the Creative Commons CC BY 4.0 license, which allows other people to freely distribute the published work with a mandatory reference to the authors of the original works and the first publication of the work in this journal.



Certificated as electronic scientific periodical and included in the List of scientific specialized editions of Ukraine in which the main results of scientific works in the field of medical sciences may be published and have category “B” (Order of Ministry of Education and Science of Ukraine № 409 Mar 17, 2020).

## Editor-in-chief

Tverdokhlib I.V. (Dnipro, Ukraine)

## Editorial board

van Aken O. (Lund, Sweden), 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), Kovalchuk O.I. (Kyiv, Ukraine), Lugovskiy S.P. (Kyiv, Ukraine), Lutsyk O.D. (Lviv, Ukraine), Maievskiy O.Ye. (Kyiv, Ukraine), Medvediev M.V. (Dnipro, Ukraine), Mishalov V.D. (Kyiv, Ukraine), Podhorska-Okolów M.K. (Wrocław, Poland), Shponka I.S. (Dnipro, Ukraine), Tumanskiy V.O. (Zaporizhzhia, Ukraine), Umemoto T. (Gainesville, USA), Zhang Ze (Quebec City, Canada).

Reviews, critical and research articles are reviewed using the Double-blind procedure. 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 № 10 Mar 26, 2026).  
Signed for publishing on Mar 27, 2026. Conventional printed pages 12.

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

## ЗМІСТ

## CONTENTS

**Оригінальні дослідження****Research, original papers****Агафонов К.М.**

Структурні зміни нирок експериментальних щурів за умов введення отрути гадюк *Vipera berus berus*

**Аллабердієв Б.Т., Ахрарова А.Б.**

Актуальність цукрового діабету, епідеміологічна ситуація та клініко-морфологічні особливості в Республіці Узбекистан

**Довгаль М.А., Довгаль Г.В.**

Ультраструктура печінки та підшлункової залози щурів в перший тиждень життя після пренатального впливу ацетату свинцю

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

Участь серцевих телочитів в утворенні та захисті кровоносних мікросудин міокарда в процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар

**Іванків О.Л., Челпанова І.В., Регеда М.С.**

Морфологічна характеристика легень та оцінка стану окремих показників імунної системи крові морських свинок під час перебігу експериментальної пневмонії

**Савченко П.В.**

Особливості експресії MMR-маркерів (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) у ендометриодних аденокарциномах ендометрія

**Титов Є.В., Ромаєв С.М., Яковцова І.І., Загребельська А.В., Антонов А.Г., Кірія Д.Г., Козаченко І.М.**

М'язова дистрофія Дюшена: клінічний випадок

**Ханенко О.Б., Попович Ю.І.**

Зміни морфометричних показників лімфоцитів селезінки щурів в умовах експериментального стрептозотоцинового цукрового діабету та його корекції

**Шевчук М.М.**

Анатомо-морфологічні, гістологічні та імуногістохімічні особливості серцево-судинної системи інтактного білого щура

**6 Ahafonov K.M.**

Structural changes in the kidneys of experimental rats under conditions of administration of *Vipera berus berus* venom

**11 Allaberdiev B.T., Akhrorova A.B.**

Relevance of Diabetes Mellitus, Epidemiological Situation, and Clinical-Morphological Features in Uzbekistan

**18 Dovhal M.A., Dovhal H.V.**

Ultrastructure of the liver and pancreas of rats in the first week of life after prenatal exposure to lead acetate

**26 Zagoruiko G.E., Martsinovskiy V.P., Filatova V.L., Matvienko T.M., Filatova O.V., Sargosh O.D.**

Participation of cardiac thelocytes in the formation and protection of myocardial blood microscope in the process of early postnatal development of Wistar rats

**35 Ivankiv O.L., Chelpanova I.V., Regeda M.S.**

Morphological characteristics of the lungs and assessment of specific blood immune parameters in guinea pigs during the course of experimental pneumonia

**41 Savchenko P.V.**

Features of MMR markers expression (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) in endometrioid adenocarcinomas of the endometria

**48 Tytov Ye.V., Romaiev S.M., Yakovtsova I.I., Zagrebelska A.V., Antonov A.H., Kiriya D.G., Kozachenko I.M.**

Duchene's muscular dystrophy: a clinical case

**54 Khanenko O.B., Popovych Yu.I.**

Changes in morphometric parameters of rat splenic lymphocytes under experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus and its correction

**67 Shevchuk M.M.**

Anatomical-morphological, histological and immunohistochemical features of the cardiovascular system of the intact white rats

***Ювілеї, новини, хроніка, історія*****Челпанова І.В., Луцик О.Д., Струс Х.І., Панкевич Л.В.**

Світло знань і наукового пошуку: до ювілею професора Антоніни Михайлівни Яценко

76

***Anniversaries, news, chronicle, history*****Chelpanova I.V., Lutsyk O.D., Strus Kh.I., Pankevych L.V.**

The light of knowledge and scientific search: to the Anniversary of Professor Antonina Mykhailivna Yashchenko

***Рецензії, відгуки, презентації***

Гістологія, цитологія та ембріологія: атлас гістологічних зображень з описами = Histology, Cytology and Embryology: Atlas of Histological Images with Descriptions : навч. наоч. посіб.: двомовне укр.-англ. вид. / О.Ю. Степаненко, Н.І. Мар'єнко. – К.: ВСВ «Медицина», 2025. – 327 с.

86

***Reviews, comments, presentations***

Stepanenko OYu, Marienko NI. Histology, Cytology and Embryology: Atlas of Histological Images with Descriptions = Histolohiia, tsytolohiia ta embriolohiia: atlas histolohichnykh zobrazhen z opysamy: bilingual Ukr.-Eng. ed. Kyiv: VSV Medytsyna; 2025. 327 p.

## Оригінальні дослідження Research, original papers

**K.M. Ahafonov**

Vinnitsya National Pirogov  
Memorial Medical University  
Vinnitsya, Ukraine

**Morphologia**  
2026;20(1):6-11

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.6-11>

Морфологія / Morphologia / Morfologiâ  
ISSN 1997-9665



UDC: 61:612.3:615.9.616.6:616-099

### STRUCTURAL CHANGES IN THE KID- NEYS OF EXPERIMENTAL RATS UNDER CONDITIONS OF ADMINISTRATION OF VIPERA BERUS BERUS VENOM

Ahafonov K.M.  ✉ Structural changes in the kidneys of experimental rats under conditions of administration of *Vipera berus berus* venom.

Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** Violation of the hemostasis system, the development of massive bleeding, myonecrosis, dermonecrosis, kidney dysfunction and other manifestations become the causes of disability or lethal consequences of viper bites. The kidneys are organs whose cells require a significant number of mitochondria to eliminate metabolic products from the blood and regulate fluid and electrolyte balance. Direct nephrotoxic or indirect hemolytic and rhabdomyolytic effects of viper venom components, activation of the OS phenomenon, which unfolds in several phases, cause irreversible kidney damage. **Objective.** Study of structural changes in the kidneys of experimental rats under conditions of administration of *Vipera berus berus* venom. **Methods.** Experimental studies were conducted on 20 male rats, which were intraperitoneally injected with a semi-lethal dose (LD<sub>50</sub>) (1.576 mg · g<sup>-1</sup>) of *Vipera berus berus* venom in saline. Kidney samples from animals of all groups were taken for microscopic examination. Histological preparations of the heart were stained with hematoxylin and eosin, and azan trichrome. **Results and conclusion.** Intoxication with the venom of the viper *Vipera berus berus* causes the development of acute necrotic nephrosis, which is characterised by a combination of deep parenchymal dystrophy, destruction of the glomerular apparatus and massive hemorrhagic syndrome. The destruction of the histohematological barrier of the kidneys is noted. The venom causes enzymatic lysis of the basement membranes of the glomerular capillaries and Bowman's capsule, and hydropic and granular dystrophy of the epithelium is observed. The vasotoxic effect of the venom manifests as multiple extravasations.

**Key words:** venom, vipers, kidneys, morphology, glomerular apparatus, rats.

 Ahafonov K.M. 0009-0008-2680-306X

For correspondence: ✉ [kostya.agafonov2013@gmail.com](mailto:kostya.agafonov2013@gmail.com)



© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license, which allows other people to freely distribute the published work with a mandatory reference to the authors of the original work and the first publication of the work in this journal.



**Citation:** Ahafonov KM. Structural changes in the kidneys of experimental rats under conditions of administration of *Vipera berus berus* venom. *Morphologia*. 2026;20(1):6-11.  
doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.6-11>

Отримано / Received: 17.12.2025

Рецензовано / Revised: 23.02.2026

Прийнято / Accepted: 20.03.2026

Опубліковано / Published: 27.03.2026

#### Introduction

Violations of the hemostasis system, the development of massive bleeding, myonecrosis, dermonecrosis, kidney dysfunction and other manifestations become causes of disability or lethal consequences of viper bites [1-4]. Currently, the development of inflammation and an imbalance in the antioxidant status system under the influence of viper

venom toxins has been proven and is actively undergoing comprehensive research [5-8].

The kidneys are among the organs whose cells require a significant number of mitochondria to eliminate metabolic products from the blood and regulate fluid and electrolyte balance. Mitochondria provide energy to perform these important functions and can adapt to different metabolic conditions through a number of signalling pathways (e.g., the mechanistic

target of rapamycin (mTOR) and AMP-activated protein kinase (AMPK) pathways, which induce the transcriptional coactivators peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and coactivator 1 $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ), and by balancing mitochondrial dynamics and bioenergetics to maintain homeostasis. Mitochondrial dysfunction leads to reduced ATP synthesis, altered cellular function, and renal structural changes [9-12]. There are mechanisms to maintain mitochondrial function under hypoxia. Oxygen deprivation under hypoxia reduces ATP production and induces cell death. Under normoxic conditions, hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) is degraded in the presence of oxygen and  $\alpha$ -ketoglutarate (an intermediate of the glutamate cycle), tricarboxylic acids). However, under hypoxic conditions, HIF1 $\alpha$  heterodimerizes with HIF1 $\beta$  to form a transcription factor that binds to the hypoxia response element (HRE) present in genes encoding glycolytic enzymes and glucose transporters in the kidney [13]. At the submicroscopic level, mitochondrial swelling and fragmentation occur, accompanied by decreased ATP synthesis, increased ROS production, cytochrome c release, and destruction of mitochondrial cristae. Decreased ATP levels and mitochondrial dysfunction have been demonstrated in many animal models of ARF, including sepsis, and result in loss of mitochondrial respiratory chain proteins in the proximal tubules [14]. The development of ischemia and hypoxia in the kidneys during bites by venomous snakes and vipers also leads to impaired transport and oxidation of fatty acids in cells of the organ, causing the accumulation of the latter in the cytoplasm, a decrease in ATP production, and mitochondrial dysfunction, due to changes in the functioning of the respiratory chain [15-17].

The kidneys are very sensitive to OS because they contain long chains of polyunsaturated fatty acids in lipid molecules. Direct nephrotoxic or indirect hemolytic, rhabdomyolytic effects of viper venom components, activation of the OS phenomenon, which unfolds in several phases, cause irreversible kidney damage.

**The study aims** to investigate structural changes in the kidneys of experimental rats under conditions of *Vipera berus berus* venom administration.

#### **Materials and methods**

Experimental studies were conducted on white non-linear male rats. For preliminary acclimatisation, the animals were kept in the animal facility of Taras Shevchenko National University of Kyiv for 7 days, and then in laboratory conditions under controlled temperature and light regimes. Rats received standard food and water. All experiments were conducted in accordance with the Recommendations of the National Institute of Health for the Care and Use of Laboratory Animals and the European Council Directive of November 24, 1986, for the Care and Use of Laboratory Animals (86/609/EEC). The studies were approved and confirmed by the Bioethics Commission of the National Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine"

of Taras Shevchenko National University of Kyiv (protocol No. 2 dated 08/19/2021) and the Bioethics Committee of the National Pirogov Memorial Medical University (protocol No. 4 dated April 1, 2024).

The venom of the viper *Vipera berus berus* was obtained from the V. N. Karazin Kharkiv National University. Lyophilised native venom was stored at -20°C, and then dissolved in saline immediately before the experiment.

The animals were conditionally divided into two groups - control and experimental, 10 individuals each. Experimental rats were intraperitoneally injected with a semi-lethal dose (LD<sub>50</sub>) (1.576 mg · g<sup>-1</sup>) of *Vipera berus berus* venom in saline. Animals of the control group were intraperitoneally injected with only saline. Rats were removed from the experiment 24 hours after exposure to the venom and anaesthetised by decapitation.

For microscopic examination, kidney samples from animals in all groups were collected. 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 the liver were stained with hematoxylin and eosin. For the purpose of morphological assessment of fibrous changes and the structure of the stroma of the studied organ, paraffin sections were stained using the Azan trichrome method. At the initial stage, the sections were stained with azocarmine G, followed by differentiation in aniline-alcohol solution to achieve optimal contrast and selective staining of tissue components. After treatment with phosphomolybdic acid, a final counterstaining with aniline blue was performed to visualise collagen fibres.

Histological preparations were studied using an SEO SCAN light microscope and photodocumented using a Vision CCD Camera with an image output system.

#### **Results and discussion**

Histological examination of rat kidneys under the conditions of administration of *Vipera berus berus* venom revealed marked disorganisation of renal corpuscles. The vascular glomeruli were full-blooded, the capillary loops were dilated, and overflowed with erythrocytes. Some glomeruli showed signs of mesangiolytic (destruction of mesangial structures), making them appear fragmented. The lumen between the inner and outer leaves of the Shumlyansky-Bowman capsule was unevenly dilated. Accumulations of a weakly oxyphilic granular substrate — protein exudate — were visualised in it, indicating impaired permeability of the glomerular filter. Epitheliocytes of the outer leaf of the capsule were characterised by signs of oedema and desquamation. In some fields of view, shrinkage of the vascular glomeruli and a sharp expansion of the urinary spaces were noted.

The most pronounced changes were found in the cells of the proximal convoluted tubules, which is due to their high metabolic activity. Their lumens are lined with a single-layer cuboidal epithelium.

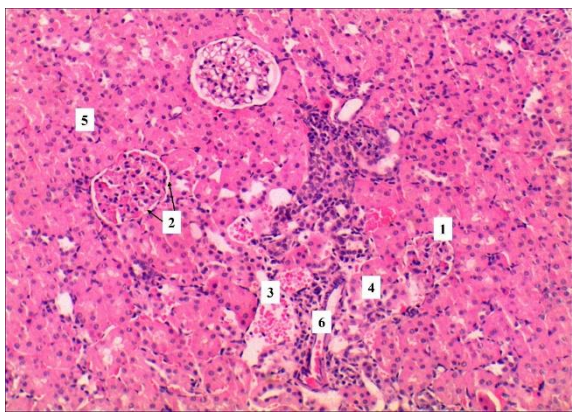


Fig. 1. Morphological changes in rat kidneys under conditions of intoxication with the venom of the viper *Vipera berus berus*. Shrinkage of the renal corpuscle (1), uneven expansion of the urinary space (2), haemorrhages (3), distal nephron tubules (4), proximal nephron tubules (5), vessel lumen with erythrocyte aggregation (6). Staining with hematoxylin and eosin.  $\times 100$ .

The cytoplasm of these cells is clear, filled with small eosinophilic granules, which are manifestations of hydropic and granular dystrophy. In many epithelial cells, vacuoles of various sizes are visualised, which shift the nucleus to the periphery. The brush border is either not differentiated or appears fragmented, indicating serious damage to the apical surface of the cells. Mosaic changes were observed in the nuclei of the cells, from hyperchromatosis to karyopycnosis. Anucleate cells are found in the foci of the most intense effect of the poison. Heterochromatin with a marginal position under the karyolemma prevailed in most nuclei; the karyoplasm was clear and swollen. The lumen of the proximal tubules of the nephron was significantly narrowed due to epithelial cell oedema; inside, it contained desquamated cells and single erythrocytes. The interstitial tissue between the tubules was loose and swollen, which caused compression of the peritubular capillaries. The vessels of the cortex and medulla were significantly dilated, filled with erythrocyte aggregates. Single diapedetic haemorrhages in the interstitium were detected. The distal tubules of the nephrons under conditions of intoxication with the venom of the viper *Vipera berus berus* demonstrated the presence of pronounced pathological changes. The epithelial cells of the distal tubules lost their cubic shape, becoming more flattened. They accumulated a homogeneous eosinophilic substrate - hyaline and pigmented cylinders. The latter had a brown tint, indicating the presence of haemoglobin breakdown products from haemolysis, which led to tubular obstruction and tubular dilatation. The intertubular connective tissue was sharply swollen, which visually pushes the nephron structures apart. In the places of the most intense haemorrhages, focal infiltration by single leukocytes is observed, indicating the beginning of a reactive inflammatory response to necrobiotic changes in the parenchyma.

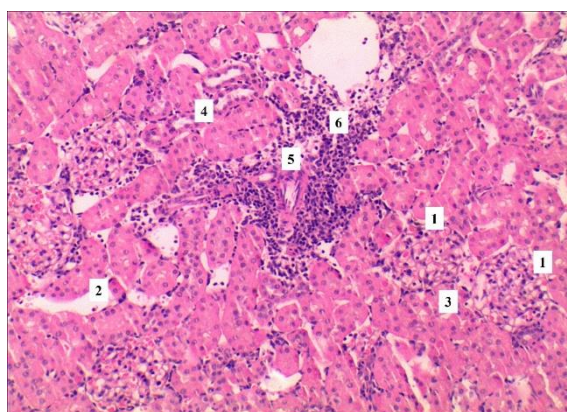


Fig. 2. Microscopic changes in rat kidneys under conditions of intoxication with the venom of the viper *Vipera berus berus*. Renal corpuscles (1), oedema of the interstitial connective tissue (2), proximal nephron tubules (3), distal nephron tubules (4), vascular lumen (5), lymphoplasmacytic infiltration of interstitial connective tissue components (6). Staining with hematoxylin and eosin.  $\times 100$ .

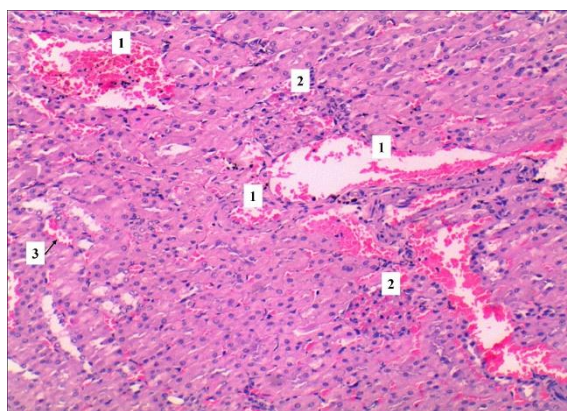


Fig. 3. Histological organisation of rat kidneys under conditions of intoxication with the venom of the viper *Vipera berus berus*. Blood vessel lumens with full blood and erythrocyte sludge (1), renal corpuscles (2), haemorrhages (3). Staining with hematoxylin and eosin.  $\times 100$ .

The vessels of the kidneys' microcirculatory beds in experimental rats also underwent profound destructive changes involving all layers of the vascular wall. The endothelial cells of their tunica intima showed signs of oedema; their nuclei were enlarged and hyperchromic, and, in some areas, detachment from the basement membrane (endothelial desquamation) was observed. The walls of the vessels, upon microscopic examination, were homogenised and intensely oxyphilic. Their lumens were unevenly dilated, filled with erythrocyte aggregates, resulting in a sludge phenomenon. A characteristic feature of the action of the *Vipera berus berus* venom is the pronounced destruction of the capillary network, which leads to the appearance of numerous haemorrhages. Large foci of extravasates are visualised in the interstitium of the cortex and medulla of the kidneys. The most severe haemorrhages are localised around the renal corpuscles and between the convoluted tubules, increasing ischaemia and parenchymal compression.

Staining of rat kidney preparations with azan is critically important for assessing the nephrotoxicity of the venom of the viper *Vipera berus berus*, as it allows for a detailed study of the condition of the basement membranes and vascular framework of the glomeruli, which are usually the first to undergo destruction under the action of metalloproteinases and phospholipases of the venom. When stained with azan, the basement membranes of the glomerular capillaries, which normally have the appearance of clear blue contours, appear deformed. Uneven thickening or, conversely, ruptures of the basement membranes of the capillary loops were observed.

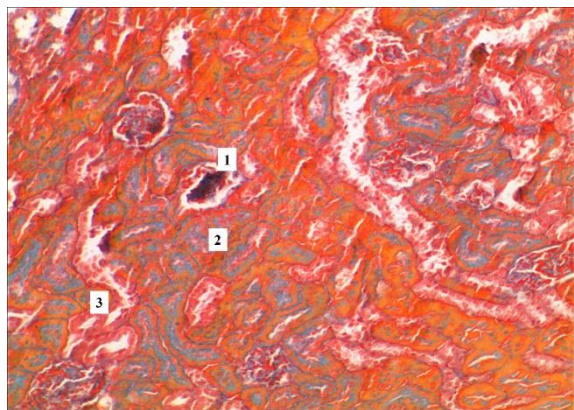


Fig. 4. Morphological features of rat kidneys under conditions of intoxication with the venom of the viper *Vipera berus berus*. Shrinkage of the renal corpuscle (1), proximal nephron tubules (2), and distal nephron tubules. Staining with azan.  $\times 100$ .

Blue reticular and collagen fibres are clearly visualised between the nephron tubules, which are separated by edematous fluid. 1 day after intoxication, these fibres appear thin and stretched.

The blue colour of the membranes becomes blurred, indicating disorganisation and increased permeability. The outer leaf of Bowman's capsule was fibrous, in places discontinuous. Fine-grained protein masses stained with azan in a pale blue or greyish colour were found in the urinary space. The most diagnostically significant changes were noted in the nephron tubule system. The contours of the basement membranes of the proximal tubules were blurred, not clear. In areas of pronounced epithelial cell dystrophy, cell detachment from the basement membrane was observed, resulting in subepithelial voids. In the lumen of the distal parts of the nephron tubules, haemoglobin cylinders were noted (a consequence of hemolysis caused by viper venom), which were stained

in a rich red or orange colour, contrasting sharply with the blue basement membranes.

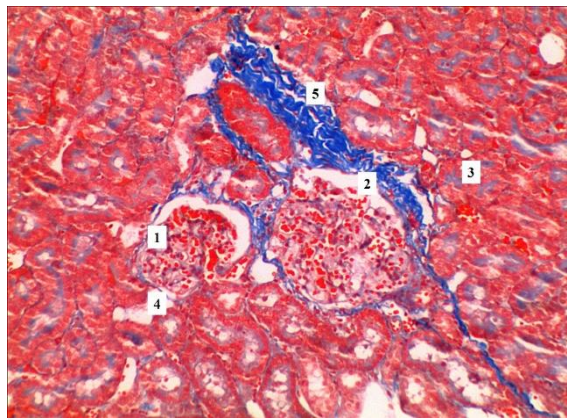


Fig. 5. Microscopic changes in rat kidneys under conditions of intoxication with the venom of the viper *Vipera berus berus*. Renal corpuscle (1), urinary space (2), proximal nephron tubules (3), distal nephron tubules (4), interstitial connective tissue fibres (5). Azan staining.  $\times 100$ .

### Conclusion

Thus, it was established that intoxication with the venom of the viper *Vipera berus berus* causes the development of acute necrotic nephrosis, which is characterised by a combination of deep parenchymal dystrophy, destruction of the glomerular apparatus and massive hemorrhagic syndrome. The destruction of the histochemical barrier of the kidneys is noted. The venom causes enzymatic lysis of the basement membranes of the glomerular capillaries and Bowman's capsule, and hydropic and granular dystrophy of the epithelium is observed. The vasotoxic effect of the venom manifests as multiple extravasations.

**Prospects for further development** are related to the study of histological changes in the kidneys of rats exposed to the venom of another species of viper – *Vipera berus nikolskii*, and to the comparative characterisation of the effects of these venoms.

### 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.

### Information about funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### References

1. Chaiyabutr N, Chanhom L, Vasaruchapong T, Laoungbua P, Khoo O, Rungsipat A, Sitprija V. The pathophysiological effects of Russell's viper (*Daboia siamensis*) venom and its fractions in the isolated perfused rabbit kidney model: A potential role

for platelet activating factor. *Toxicol X*. 2020;7:100046. doi: 10.1016/j.toxcx.2020.100046.

2. Larréché S, Chippaux JP, Chevillard L, Mathé S, Résière D, Siguret V, Mégarbane B. Bleeding and

Thrombosis: Insights into Pathophysiology of *Bothrops* Venom-Related Hemostasis Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9643. doi: 10.3390/ijms22179643.

3. Mora-Obando D, Salazar-Valenzuela D, Pla D, Lomonte B, Guerrero-Vargas JA, Ayerbe S, Calvete JJ. Venom variation in *Bothrops asper* lineages from North-Western South America. *J Proteomics.* 2020;229:103945. doi: 10.1016/j.jprot.2020.103945.

4. Park EJ, Choi S, Kim HH, Jung YS. Novel Treatment Strategy for Patients with Venom-Induced Consumptive Coagulopathy from a Pit Viper Bite. *Toxins (Basel).* 2020;12(5):295. doi: 10.3390/toxins12050295.

5. Adisakwattana P, Chanhome L, Chaiyabutr N, Phuphisut O, Onrapak R. Venom-gland transcriptomics of the Malayan pit viper (*Calloselasma rhodostoma*) for identification, classification, and characterization of venom proteins. *Heliyon.* 2023;9(5):e15476. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15476.

6. AlShammari AK, Abd El-Aziz TM, Al-Sabi A. Snake Venom: A Promising Source of Neurotoxins Targeting Voltage-Gated Potassium Channels. *Toxins (Basel).* 2023;16(1):12. doi: 10.3390/toxins16010012.

7. Frangieh J, Rima M, Fajloun Z, Henrion D, Sabatier JM, Legros C, Mattei C. Snake Venom Components: Tools and Cures to Target Cardiovascular Diseases. *Molecules.* 2021;26(8):2223. doi: 10.3390/molecules26082223.

8. Siigur J, Siigur E. Biochemistry and toxicology of proteins and peptides purified from the venom of *Vipera berus berus*. *Toxicon X.* 2022;15:100131. doi: 10.1016/j.toxcx.2022.100131.

9. Albert V, Hall MN. mTOR signaling in cellular and organismal energetics. *Curr Opin Cell Biol.* 2015;33:55-66. doi: 10.1016/j.ceb.2014.12.001.

10. Chun Y, Kim J. AMPK-mTOR Signaling and Cellular Adaptations in Hypoxia. *Int J Mol Sci.*

2021;22(18):9765. doi: 10.3390/ijms22189765.

11. Fantus D, Rogers NM, Grahmmer F, Huber TB, Thomson AW. Roles of mTOR complexes in the kidney: implications for renal disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(10):587-609. doi: 10.1038/nrneph.2016.108.

12. Toyama EQ, Herzig S, Courchet J, Lewis TL Jr, Losón OC, Hellberg K, Shaw RJ. AMP-activated protein kinase mediates mitochondrial fission in response to energy stress. *Science.* 2016;351(6270):275-81. doi: 10.1126/science.aab4138.

13. Zhang H, Xu R, Wang Z. Contribution of Oxidative Stress to HIF-1-Mediated Profibrotic Changes during the Kidney Damage. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6114132. doi: 10.1155/2021/6114132.

14. Palikaras K, Tavernarakis N. Mitochondrial homeostasis: the interplay between mitophagy and mitochondrial biogenesis. *Exp Gerontol.* 2014;56:182-8. doi: 10.1016/j.exger.2014.01.021.

15. Singh JP, Singh AP, Bhatti R. Explicit role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in gallic acid-mediated protection against ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury in rats. *J Surg Res.* 2014;187(2):631-9. doi: 10.1016/j.jss.2013.11.1088.

16. Whitaker RM, Corum D, Beeson CC, Schnellmann RG. Mitochondrial Biogenesis as a Pharmacological Target: A New Approach to Acute and Chronic Diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016;56:229-49. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010715-103155.

17. Zhang J, Pan W, Zhang Y, Tan M, Yin Y, Li Y, Li H. Comprehensive overview of Nrf2-related epigenetic regulations involved in ischemia-reperfusion injury. *Theranostics.* 2022;12(15):6626-45. doi: 10.7150/thno.77243.

**Агафонов К.М. Структурні зміни нирок експериментальних щурів за умов введення отрути гадюк *Vipera berus berus*.**

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

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Порушення системи гемостазу, розвиток масивних кровотеч, міонекроз, дермонекроз, розлади функціонування нирок та інші прояви стають причинами інвалідності чи летальних наслідків укусів гадюк. Нирки належать до органів, клітини яких потребують значної кількості мітохондрій для елімінації продуктів обміну із крові та регулювання балансу рідини і електролітів. Пряма нефротоксична чи непрямая гемолітична, рабдоміолітична дія компонентів отрути гадюк, активація феномену ОС, який розгортається в декілька фаз, зумовлюють незворотне пошкодження нирок. **Мета.** Вивчення структурних змін нирок експериментальних щурів за умов введення отрути гадюк *Vipera berus berus*. **Методи.** Експериментальні дослідження проводили на 20 щурах-самцях, яким внутрішньоочеревинно вводили напівлетальну дозу (LD50) (1.576 мг·г<sup>-1</sup>) отрути *Vipera berus berus* на фізіологічному розчині. Для мікроскопічного дослідження забирали зразки нирок тварин всіх груп. Фарбування гістологічних препаратів серця здійснювали гематоксиліном та еозином, азан трихром. **Результати та підсумок.** Інтоксикація отрутою гадюки *Vipera berus berus* зумовлює розвиток гострого некротичного нефрозу, який характеризується поєднанням глибокої паренхіматозної дистрофії, деструкції гломерулярного апарату та масивного геморагічного синдрому. Відмічається руйнування гістогематичного бар'єру нирок. Отрута викликає ферментативний лізис базальних мембран капілярів клубочків та капсули Боумена, спостерігається гідропічна та зерниста дистрофія епітелію. Вазотоксична дія отрути проявляється множинними екстравазатами.

**Ключові слова:** отрута, гадюки, нирки, морфологія, гломерулярний апарат, щури.

B.T. Allaberdiev  
A.B. Akhrorova

Tashkent State Medical  
University  
Tashkent, Republic of  
Uzbekistan

Morphologia  
2026;20(1):11-17

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.11-17>  
Морфологія / Morphologia / Morfologiâ  
ISSN 1997-9665



UDC 616.379-008.64

## RELEVANCE OF DIABETES MELLITUS, EPIDEMIOLOGICAL SITUATION, AND CLINICAL-MORPHOLOGICAL FEATURES IN UZBEKISTAN

Allaberdiev B.T.  , Akhrorova A.B.  Relevance of Diabetes Mellitus, Epidemiological Situation, and Clinical-Morphological Features in Uzbekistan.

Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan.

**ABSTRACT. Background.** Diabetes mellitus (DM) is one of the most prevalent chronic endocrine disorders worldwide and is characterized by persistent hyperglycemia and the development of microvascular and macrovascular complications. Despite the increasing global burden of the disease, data on the clinical and morphological characteristics of diabetes in Central Asian countries, including the Republic of Uzbekistan, remain limited. **Objective.** To analyze the clinical and morphological features of diabetes mellitus in patients from the Republic of Uzbekistan and to assess the relationship between histopathological changes and clinical manifestations of the disease. **Methods.** A cross-sectional descriptive study was conducted involving 230 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus observed between 2022 and 2024. Clinical, biochemical, and instrumental parameters were evaluated, including glycemic control, HbA1c levels, renal function, and ophthalmological status. Morphological analysis was performed on tissue samples of the pancreas, kidneys, and retina obtained from autopsy material and ante-mortem renal biopsies. Standard his-tological staining techniques and morphometric analysis were applied. Statistical analysis included comparative and correlation methods. **Results.** Poor glycemic control (HbA1c > 7%) was observed in 92.2% of patients. Morphological examination revealed degeneration of pancreatic  $\beta$ -cells with fibrotic replacement, pronounced glomerulosclerosis, and characteristic features of diabetic retinopathy, including retinal neovascularization. The severity of morphological changes showed a significant correlation with disease duration and HbA1c levels ( $p < 0.01$ ). A substantial proportion of patients demonstrated combined involvement of multiple target organs. **Conclusion.** Diabetes mellitus in the Republic of Uzbekistan is associated with marked clinical and morphological alterations closely related to inadequate glycemic control and longer disease duration. These findings highlight the importance of early diagnosis and optimization of therapeutic strategies to prevent the progression of diabetic complications.

**Key words:** diabetes mellitus, morphology, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy,  $\beta$ -cells, microangiopathy.

 Allaberdiev B.T. 0009-0001-4914-9418;  Akhrorova A.B. 0000-0002-0937-2316

For correspondence:  [albotir12@gmail.com](mailto:albotir12@gmail.com)



© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license, which allows other people to freely distribute the published work with a mandatory reference to the authors of the original work and the first publication of the work in this journal.



**Citation:** Allaberdiev BT, Akhrorova AB. Relevance of Diabetes Mellitus, Epidemiological Situation, and Clinical-Morphological Features in Uzbekistan. Morphologia. 2026;20(1):11-7. doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.11-17>

Отримано / Received: 20.11.2025

Рецензовано / Revised: 28.02.2026

Прийнято / Accepted: 20.03.2026

Опубліковано / Published: 27.03.2026

### Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic and endocrine disease characterized by persistent hyperglycemia resulting from impaired insulin secretion, decreased tissue sensitivity to its action, or a combination of both. The disease is accompanied by disturbances in carbohydrate, lipid, and protein metabolism and leads to the development of a wide range of micro- and macroangiopathic complications.

According to the World Health Organization

(WHO, 2023), more than 540 million people worldwide suffer from various forms of diabetes mellitus [1], and the International Diabetes Federation projects that this number may exceed 700 million by 2045 [2]. The increasing prevalence of the disease is associated with global epidemiological changes and lifestyle factors, including urbanization, obesity, and physical inactivity. In low- and middle-income countries, the burden of DM is particularly high due to late diagnosis, limited coverage of screening programs, and insufficient access to specialized medical care.

In the Republic of Uzbekistan, the epidemiological profile of diabetes mellitus generally reflects global trends [3]. According to the Agency of Statistics under the President of the Republic of Uzbekistan (2024), more than 230,000 patients are officially registered with a diagnosis of diabetes [7]. However, epidemiological models based on population studies indicate that the true prevalence of the disease among the adult population may reach 7.9%, indicating a significant proportion of undiagnosed cases.

The increase in incidence is accompanied by an increase in the frequency of complications, including diabetic nephropathy, retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disorders. Morphological examination of tissues in diabetes mellitus allows for a deeper understanding of the pathophysiological mechanisms of the disease. Histopathological examination of the pancreas, kidneys, and retina reveals structural changes that determine disease progression and the development of complications, and comparison of morphological data with clinical indicators helps improve approaches to early diagnosis and therapy.

Given the limited clinical and morphological data from Central Asian countries, including Uzbekistan, this study aims to analyze the clinical and histological features of diabetes mellitus in patients seen between 2022 and 2024.

### Objective

To analyze the clinical and morphological features of diabetes mellitus in patients from the Republic of Uzbekistan and to identify the relationship between histopathological changes and clinical manifestations of the disease observed between 2022 and 2024.

### Materials and methods

This study was a descriptive, cross-sectional study conducted from January 2022 to December 2024 at the Central Clinical Hospital of Tashkent (Republic of Uzbekistan). The study aimed to evaluate the clinical, biochemical, and morphological features of patients with a confirmed diagnosis of diabetes mellitus.

The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of Tashkent State Medical University (Protocol No. 2021/12-E dated December 15, 2021). All participants provided written informed consent prior to inclusion in the study. The study was conducted in accordance with the principles of the 2013 Declaration of Helsinki for Biomedical Research Involving Human Subjects.

#### Study population

The study included 230 patients (92 men and 138 women) aged 35 to 75 years.

#### Inclusion criteria:

- Confirmed diagnosis of type 1 or type 2 diabetes mellitus according to the WHO diagnostic criteria (2023):

- o Fasting plasma glucose  $\geq 7.0$  mmol/L, or
- o HbA1c  $\geq 6.5\%$ , or
- o 2-hour post-load plasma glucose  $\geq 11.1$

mmol/L

- Age 35 to 75 years
- Disease duration of at least 1 year
- Willingness to participate in the study

#### Exclusion criteria:

- Secondary forms of diabetes (pancreatogenic, drug-induced, endocrinopathies)
- Acute infectious diseases at the time of examination
- Malignant neoplasms
- Pregnancy and lactation
- Refusal to participate in the study

#### Distribution by diabetes type:

- Type 1 diabetes mellitus: 126 patients (55%)
  - o Moderate Age:  $42.3 \pm 11.2$  years
  - o Average disease duration:  $14.6 \pm 6.8$  years
- Type 2 diabetes mellitus: 104 patients (45%)
  - o Average age:  $62.1 \pm 8.4$  years
  - o Average disease duration:  $9.2 \pm 5.3$  years

#### Note:

The high proportion of patients with type 1 diabetes in this sample (55%) does not reflect the population distribution of diabetes types and is explained by the specific clinical setting of the study. The Tashkent Central Clinical Hospital is a specialized endocrinology center of national significance, where patients with type 1 diabetes are referred from all over Uzbekistan for insulin therapy and treatment of complications. As is the case worldwide, type 2 diabetes predominates in this population (approximately 90% of all diabetes cases).

All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination at inclusion.

#### Clinical and biochemical assessment

Clinical data were collected from medical records, physical examination, and laboratory tests.

#### Glycemic control assessment:

- Fasting plasma glucose (venous blood, glucose oxidase method)
- Glycated hemoglobin (HbA1c) – high-performance liquid chromatography (HPLC)

#### Renal function assessment:

- Serum creatinine (kinetic Jaffe method)
- Estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the CKD-EPI formula
- Urine microalbuminuria test (immunoturbidimetric method)

- Daily proteinuria

#### Ophthalmological examination:

- Visometry (visual acuity)
- Ophthalmoscopy with drug-induced mydriasis
- Optical coherence tomography (OCT) of the retina (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec)
- Classification of diabetic retinopathy according to the recommendations of the International Council of Ophthalmology (ICO, 2018)

#### Cardiovascular assessment:

- 12-lead electrocardiography (ECG)
- Blood pressure monitoring

- Assessment of cardiovascular history (myocardial infarction, stroke)

#### *Histopathological and morphological analysis*

Morphological analysis was performed on pancreatic, kidney, and retinal tissue samples obtained from the following sources:

A. Postmortem material (autopsy): Pancreatic, kidney, and retinal tissue samples were obtained from postmortem examinations of 45 patients from the total cohort (19.6%) who died from complications of diabetes or related diseases between 2022 and 2024. Written consent from the relatives of the deceased was obtained for autopsy and sample collection in accordance with the legislation of the Republic of Uzbekistan. Autopsy was performed within 6-12 hours after death.

B. Vitality kidney biopsy: Renal tissue biopsies were obtained from 18 patients (7.8%) during diagnostic percutaneous kidney biopsy for the following clinical indications:

- Progressive proteinuria (> 1 g/day) of unknown etiology
- Rapid decline in renal function (eGFR decline > 5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> per year)
- Nephrotic syndrome
- Suspected concomitant glomerulopathy

The procedure was performed under ultrasound guidance using a 16G automated biopsy needle. All patients signed informed consent explaining the risks of the procedure (bleeding, pneumothorax, infection).

#### *Note:*

Pancreatic biopsy was not performed in vitality patients due to the high risk of complications (pancreatitis, bleeding, pseudocyst formation) and the lack of clinical indications.

#### *Tissue processing and staining:*

Tissue samples were fixed in 10% neutral buffered formalin (pH 7.2–7.4) for 24–48 hours at room temperature, then washed with running water, dehydrated in increasing concentrations of alcohol (70%, 80%, 96%, 100%), embedded in paraffin blocks, and sectioned on a microtome into 4–5 μm thick sections.

#### *Staining methods:*

1. Hematoxylin and eosin (H&E) – to assess the overall morphological picture and cellular architecture
2. Periodic acid–Schiff (PAS) reaction – to visualize thickening of the glomerular basement membranes, mesangial matrix, and glycogen
3. Masson trichrome – to assess fibrosis, collagen deposition, and sclerotic changes

Microscopic examination was performed using an Olympus CX43 light microscope (Olympus Corporation, Japan) at magnifications of ×100, ×200, and ×400. Photomicrography was performed using a high-resolution digital camera.

#### *Morphometric analysis:*

To quantify morphological changes, the following measurements were performed:

- Glomerular basement membrane thickness (average of 10 measurements)
- Mesangial matrix area (ImageJ software)
- Retinal capillary density (number of capillaries per 1 mm<sup>2</sup> of tissue)

All morphological observations were independently assessed by two experienced pathologists (with over 15 years of experience) to ensure diagnostic accuracy and reproducibility of the results. In case of discrepancies, an additional advisory review of the slides by a third expert was performed. The inter-rater agreement coefficient (Cohen's kappa) was 0.89, which corresponds to an excellent level of agreement.

#### *Statistical analysis*

Statistical data processing was performed using SPSS version 26.0 (IBM Corp., USA) and GraphPad Prism 9.0.

Descriptive statistics: For normally distributed quantitative variables, data are presented as mean ± standard deviation (M ± SD). For non-normally distributed variables, the median and interquartile range (25th; 75th percentiles) were used. Categorical data are presented as absolute numbers and percentages.

Test of normality: The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of distribution of quantitative variables.

#### *Comparative analysis:*

- To compare two independent groups (types 1 and 2 diabetes), the Student's t-test was used for normal distributions; for abnormal distributions, the Mann-Whitney U-test was used.
- To compare categorical variables, the Pearson chi-square test or Fisher's exact test (for expected frequencies < 5) were used.

Correlation analysis: To assess the relationship between morphological changes and biochemical parameters (HbA1c, eGFR, disease duration), the Pearson correlation coefficient (for normal distributions) or Spearman's rank correlation coefficient (for abnormal distributions) was used.

Significance level: Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . Bonferroni's correction was used for multiple comparisons.

Sample size calculation: With an expected difference in mean HbA1c values between groups of 1.5%, a standard deviation of 1.1%, a power of 80%, and a significance level of  $\alpha = 0.05$ , the minimum required sample size is 11 subjects per group. The actual sample size ( $n = 230$ ) provides sufficient statistical power (>99%) to detect clinically significant differences.

#### *Methodological Justification*

The methods of histological processing and tissue staining used complied with generally accepted standards of morphological diagnostics described in pathological anatomy guidelines [6]. Pathological assessment of diabetic nephropathy was conducted taking into account current understanding of the pathogenesis and morphological criteria of kidney damage

in diabetes mellitus, as outlined in international clinical reviews [4]. Morphological classification and interpretation of retinal changes were based on the International Council of Ophthalmology recommendations for the diagnosis and staging of diabetic retinopathy [5]. The statistical methods used correspond to standard biomedical research.

## Results

### 3.1. Clinical characteristics of patients

A total of 230 patients with a confirmed diagnosis of diabetes mellitus (DM) were examined: 92 men (40.0%) and 138 women (60.0%), aged 35 to 75 years. The mean age was  $58.0 \pm 9.6$  years, the mean

disease duration was  $12.2 \pm 6.5$  years. Type 1 diabetes was diagnosed in 126 patients (55%), type 2 diabetes — in 104 patients (45%). Patients with type 1 diabetes were significantly younger ( $42.3 \pm 11.2$  years) compared with patients with type 2 diabetes ( $62.1 \pm 8.4$  years;  $p < 0.001$ ) and had a longer disease duration ( $14.6 \pm 6.8$  vs.  $9.2 \pm 5.3$  years;  $p < 0.001$ ). Body mass index was higher in patients with type 2 diabetes ( $33.5 \pm 4.6$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ). The most common clinical manifestations were polyuria (81%), polydipsia (76%), and fatigue (68%). Insufficient glycemic control (HbA1c > 7%) was found in 92.2% of patients [1, 2].

Table 1

Demographic and clinical characteristics of patients

Indicator	Total (n=230)	Type 1 diabetes (n=126)	Type 2 diabetes (n=104)	p-value
Age, years (M ± SD)	58,0 ± 9,6	42,3 ± 11,2	62,1 ± 8,4	< 0,001
Men, n (%)	92 (40,0)	54 (42,9)	38 (36,5)	0,332
Women, n (%)	138 (60,0)	72 (57,1)	66 (63,5)	0,332
Duration of diabetes, years (M ± SD)	12,2 ± 6,5	14,6 ± 6,8	9,2 ± 5,3	< 0,001
BMI, kg/m <sup>2</sup> (M ± SD)	28,4 ± 5,2	24,1 ± 3,8	33,5 ± 4,6	< 0,001

### 3.2. Biochemical and functional parameters

The mean fasting glucose level was  $10.6 \pm 2.4$  mmol/L, HbA1c —  $8.9 \pm 1.1\%$ . Moderate and severe renal function impairment (eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) was detected in 39.1% of patients. Microalbuminuria was diagnosed in 48.7%, proteinuria — in 20.9% of those examined [4]. Diabetic retinopathy was detected in 97 patients (42.2%), of which the proliferative form — in 10.0%. Cardiovascular complications were recorded in 42.2% of patients, including arterial hypertension (71.3%) and coronary heart disease (33.9%).

Table 2

Biochemical Parameters

Indicator	Value (M ± SD)	Range	Norm
Fasting glucose, mmol/L	10,6 ± 2,4	6,8–17,2	3,9–6,1
HbA1c, %	8,9 ± 1,1	6,5–11,8	< 5,7
Creatinine, μmol/L	156 ± 68	62–412	62–115
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	68 ± 28	12–118	> 90
Total cholesterol, mmol/L	5,8 ± 1,2	3,2–9,4	< 5,2

### 3.3. Morphological changes in the pancreas

Histological examination of postmortem pancreatic specimens (n = 45) revealed varying degrees of β-cell degeneration in the islets of Langerhans, a decrease in islet size and number (Fig. 1), and partial or complete fibrous replacement (58% of specimens).

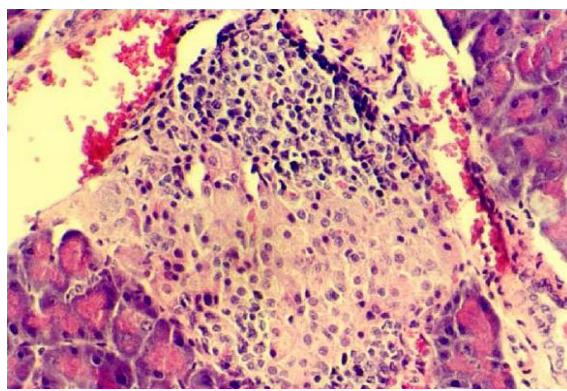


Fig. 1. β-cell degeneration in the islets of Langerhans. Islet architecture is disrupted and partially replaced by fibrous connective tissue. Hematoxylin and eosin staining. ×400.

Patients with type 1 diabetes were more likely to have lymphocytic infiltration of the islets (insulinitis). The degree of β-cell degeneration significantly correlated with disease duration ( $r = 0.72$ ;  $p < 0.001$ ) and HbA1c levels ( $r = 0.58$ ;  $p < 0.01$ ).

### 3.4. Morphological changes in renal tissue

Renal tissue revealed typical features of diabetic nephropathy: mesangial dilation, thickening of the glomerular basement membranes, and glomerulosclerosis, including the Kimmelstiel-Wilson nodular type (Fig. 2).

Arteriolar hyalinosis and interstitial fibrosis were present in the majority of cases. The severity of glomerulosclerosis significantly correlated with a decrease in eGFR ( $r = -0.81$ ;  $p < 0.001$ ) and serum creatinine levels ( $p < 0.01$ ).

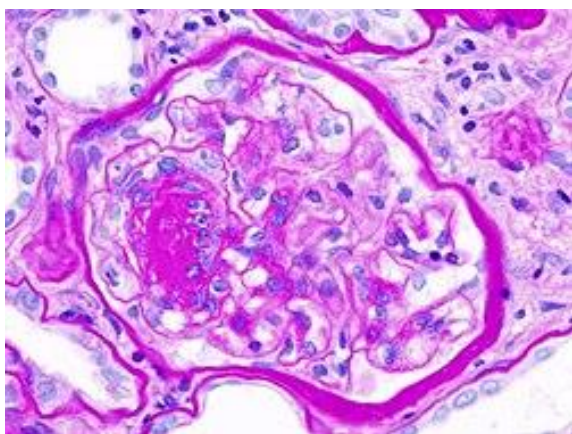


Fig. 2. Diffuse and nodular glomerulosclerosis with thickening of the glomerular capillary loops and Bowman's capsule. Hematoxylin and eosin staining.  $\times 400$ .

### 3.5. Morphological changes in the retina

Morphological analysis of the retina revealed signs of diabetic retinopathy with a predominance of microangiopathic changes. The main findings were thickening of capillary basement membranes, loss of pericytes (87% of samples), microaneurysms, and areas of ischemia (Fig. 3). Retinal neovascularization was observed in 48% of cases and was associated

with diabetes duration ( $r = 0.79$ ;  $p < 0.001$ ) and HbA1c levels ( $r = 0.71$ ;  $p < 0.001$ ).



Fig. 3. Retinal neovascularization with the formation of new small-caliber vessels and capillary proliferation. Hematoxylin and eosin staining.  $\times 200$ .

### 3.6. Combined lesions and risk factors

Simultaneous damage to multiple target organs was detected in a significant proportion of patients: nephropathy and retinopathy in 29.6%, and multiple organ complications in 16.5%.

Relationship between morphological changes and clinical parameters

Table 3

Morphological changes	Correlating parameter	r (Pearson)	p-value
$\beta$ -cell degeneration	Duration of diabetes	0,72	< 0,001
$\beta$ -cell degeneration	HbA1c	0,58	< 0,01
Mesangial dilation	Длительность СД	0,74	< 0,001
Glomerular BM thickness	HbA1c	0,66	< 0,001
Glomerulosclerosis	eGFR	-0,81	< 0,001
Retinal neovascularization	Длительность СД	0,79	< 0,001
Pericyte loss	HbA1c	0,71	< 0,001
Overall microangiopathy severity	HbA1c	0,68	< 0,01

## Discussion

This study presents a comprehensive clinical and morphological analysis of diabetes mellitus in patients in the Republic of Uzbekistan and confirms the systemic nature of the disease, primarily affecting target organs—the pancreas, kidneys, and retina. The results demonstrate typical micro- and macroangiopathic changes consistent with data from the global literature, while also reflecting regional differences in the disease course.

### 4.1. Epidemiological aspects

The increasing prevalence of diabetes mellitus in Uzbekistan is consistent with global trends described by the WHO and the International Diabetes Federation [1, 2]. Despite the official registration of over 230,000 patients, calculation models indicate a significantly higher true prevalence of the disease, suggest-

ing a large number of undiagnosed cases. Late detection of diabetes contributes to the development of complications already at the time of diagnosis, as evidenced by the high incidence of nephropathy and retinopathy in the study cohort.

### 4.2. Morphological changes and pathogenesis

Pancreatic  $\beta$ -cell degeneration, detected in most samples, reflects a progressive loss of functional islet mass. These changes are consistent with the pathogenetic mechanisms described in the Robbins & Cotran guidelines, including the influence of hyperglycemia, oxidative stress, and inflammatory mediators [6]. In type 1 diabetes, signs of autoimmune damage (insulinitis) predominated, whereas in type 2 diabetes, glucotoxicity and lipotoxicity played a leading role.

Morphological changes in the kidneys were consistent with the classic picture of diabetic nephropathy. Severe glomerulosclerosis and thickening of the

basement membranes directly correlated with a decrease in eGFR, confirming the decisive role of structural damage in renal dysfunction. These data are consistent with the results of modern clinical reviews emphasizing the importance of morphological criteria in predicting renal failure in diabetes [4].

#### 4.3. Diabetic retinopathy as a manifestation of systemic microangiopathy

Retinal neovascularization is a key morphological feature of proliferative diabetic retinopathy and reflects chronic retinal ischemia and activated angiogenesis, consistent with the recommendations of the International Council of Ophthalmology [5]. Pericyte loss and thickening of capillary basement membranes indicate early damage to the microvasculature and explain the development of microaneurysms, hemorrhages, and macular edema.

The high frequency of combined kidney and retinal damage confirms the systemic nature of diabetic microangiopathy and the common pathogenetic mechanisms underlying damage to various organs.

#### 4.4. The importance of glycemic control

The pronounced correlation between HbA1c levels and the degree of morphological changes underscores the key role of glycemic control in preventing complications. The obtained data are consistent with the results of large international studies showing that lowering HbA1c significantly reduces the risk of developing microvascular lesions. The high proportion of patients with inadequate glycemic control indicates the need to optimize therapeutic strategies and improve treatment adherence.

#### 4.5. Study limitations

The main limitations of the study include its cross-sectional design, the lack of a control group, and the limited amount of pancreatic morphological material. Furthermore, the study was conducted at a

specialized center, which may have resulted in the inclusion of more severe clinical cases.

#### Conclusion

Diabetes mellitus is one of the most significant medical and social problems in the Republic of Uzbekistan, characterized by a high prevalence and complication rate. This study demonstrated that the disease is accompanied by pronounced clinical and morphological changes, primarily affecting the pancreas, kidneys, and retina.

The main histopathological manifestations of diabetes mellitus include degeneration of  $\beta$ -cells in the islets of Langerhans with fibrous replacement, glomerulosclerosis with thickening of the glomerular basement membranes, and microangiopathic changes in the retina with the development of neovascularization. The severity of these changes is closely related to the level of glycemic control and the duration of the disease.

These findings highlight the key role of early diagnosis and maintenance of stable metabolic control in preventing irreversible target organ damage and reducing the risk of severe diabetic complications.

#### Prospects for further research

Promising areas for further research include multicenter prospective observations using immunohistochemical and molecular methods aimed at studying the pathogenetic mechanisms of diabetic complications and developing personalized therapeutic approaches.

#### 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.

#### Information about funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2023.
2. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2024. Available from: <https://diabetesatlas.org/resources/previous-editions/>
3. WHO Regional Office for Europe. Diabetes in Uzbekistan: Country profile 2023. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023. Available from: <https://gateway.euro.who.int/en/country-profiles/uzbekistan/>
4. El-Sayed AM, Hassan R, Ahmad S, et al. Diabetes and renal complications: an overview of pathophysiology, biomarkers, and therapeutic interventions. *Biomedicines*. 2024;12(5):1098. doi: 10.3390/biomedicines12051098.
5. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on diabetic eye care: the International Council of Ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608–1622. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.007.
6. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. ISBN: 978-0-323-76312-8.
7. Agency of Statistics under the President of the Republic of Uzbekistan. Key health system indicators of the Republic of Uzbekistan: results for 2024. Tashkent: Agency of Statistics; 2025. Available from: <https://unece.org/sites/default/files/2025-03/GA%20Uzbekistan%202024%20Report.pdf>

Аллабердієв Б.Т., Ахрарова А.Б. Актуальність цукрового діабету, епідеміологічна ситуація та клініко-морфологічні особливості в Республіці Узбекистан.

Ташкентський державний медичний університет, Ташкент, Республіка Узбекистан.

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Цукровий діабет (ЦД) є одним з найпоширеніших хронічних ендокринних захворювань, що характеризується стійкою гіперглікемією та розвитком мікро- та макро-ангіопатичних ускладнень. Незважаючи на зростання захворюваності, дані про клініко-морфологічні особливості ЦД у країнах Центральної Азії, включаючи Республіку Узбекистан, залишаються обмеженими. **Мета.** Проаналізувати клінічні та морфологічні особливості цукрового діабету у пацієнтів Республіки Узбекистан, а також оцінити взаємозв'язок між гістопатологічними змінами та клінічними проявами захворювання. **Методи.** Проведено одномоментне описове дослідження 230 пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типів, що спостерігалися у 2022–2024 роках. Оцінювалися клінічні, біохімічні та інструментальні показники, включаючи рівень глікемії, HbA1c, функцію нирок та стан органу зору. Морфологічний аналіз виконувався на зразках підшлункової залози, нирок та сітківки, отриманих при аутопсії та прижиттєвої біопсії нирки. Використовувалися стандартні гістологічні методи фарбування та морфометричний аналіз. Статистична обробка проводилася із застосуванням кореляційного та порівняльного аналізу. **Результати.** Недостатній глікемічний контроль (HbA1c > 7%) виявлено у 92,2% пацієнтів. Морфологічне дослідження показало дегенерацію  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса з фіброзним заміщенням, виражений гломерулосклероз та ознаки діабетичної ретинопатії з неоваскуляризацією. Ступінь морфологічних змін достовірно корелювала з тривалістю захворювання та рівнем HbA1c ( $p < 0,01$ ). У значної частини пацієнтів відзначалося поєднане ураження кількох органів-мішеней. **Висновок.** Цукровий діабет в Республіці Узбекистан характеризується вираженими клініко-морфологічними змінами, що тісно пов'язані з недостатнім глікемічним контролем та тривалістю захворювання. Отримані дані наголошують на необхідності ранньої діагностики та оптимізації терапії для профілактики прогресування ускладнень.

**Ключові слова:** цукровий діабет, морфологія, діабетична нефропатія, діабетична ретинопатія,  $\beta$ -клітини, мікроангіопатія.

М.А. Довгаль<sup>1</sup>  
Г.В. Довгаль<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Дніпровський державний  
медичний університет

<sup>2</sup> Комунальне некомерційне  
підприємство «Міська кліні-  
чна лікарня № 16» Дніпров-  
ської міської ради  
Дніпро, Україна




Morphologia  
2026;20(1):18-25

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.18-25>  
Морфологія / Morphologia / Morfologiã  
ISSN 1997-9665






УДК 616.36+616.37:612.64:599.323.4:546.815

## УЛЬТРАСТРУКТУРА ПЕЧІНКИ ТА ПІ- ДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ В ПЕР- ШИЙ ТИЖДЕНЬ ЖИТТЯ ПІСЛЯ ПРЕ- НАТАЛЬНОГО ВПЛИВУ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ

Dovhal M.A.  , Dovhal H.V.  Ultrastructure of the liver and pancreas of rats in the first week of life after prenatal exposure to lead acetate.  
Dnipro State Medical University; Municipal Non-Profit Enterprise “City Clinical Hospital No. 16” of Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** The importance of research into the toxic effects of heavy metals is driven by the continuous rise in anthropogenic environmental contamination. The liver and pancreas during prenatal ontogenesis are distinguished by high sensitivity to the effects of lead. This has consequences after birth, which is associated with the intensity of the course of synthetic and enzymatic processes in the organs. The aim of the study is to identify ultrastructural abnormalities in the liver and pancreas of rats in early postnatal development under the influence of lead acetate during the prenatal period in a model that included the effect of the toxicant before the onset of pregnancy. **Methods.** The studies were conducted on female Wistar rats weighing 200-220 g. Females of the experimental group received a 2.5% aqueous solution of lead acetate intragastrically at a rate of 50 mg/kg of body weight once a day for two weeks before the onset of pregnancy and during the whole pregnancy. Intact animals were taken as a control group. The samples of the liver and pancreas of rats on the 1st and 7th day of postnatal development were examined by the transmission electron microscopy. **Results and summary.** The results show that prenatal exposure to lead causes profound ultrastructural changes in the liver and pancreas of newborn rats. Hepatocytes, sinusoidal architecture, and biliary structures were affected in the liver. The spatial organization of smooth and rough endoplasmic reticulum was found to be a critical target of lead toxicity. Damage to the mitochondrial apparatus was observed in the form of edema and cristae loosening. Perivascular edema, signs of inflammation, and progressive fibrosis of the peripheral parts of the organ were observed in the liver stroma. During the first week of life after prenatal lead exposure, the organization of the rough endoplasmic reticulum and mitochondrial apparatus in the pancreas is disrupted. Stromal changes in the gland, present in the early postnatal period, indicated the involvement of the immune system with the development of chronic inflammation. Thus, prenatal lead acetate exposure leads to significant submicroscopic changes in the liver of newborn rats, characterized by intracellular and sinusoidal remodeling, and also creates conditions for the chronicization of inflammatory processes. Ultrastructural changes in the pancreas in the first week of life of rats include disorders of the synthetic and energy-supplying compartments of acinar cells and the architecture of the exocrine part of the gland, the development of chronic inflammation as the basis for persistent postnatal disruption of digestive enzyme secretion.

**Key words:** rat, liver, pancreas, lead impact, lead acetate, ultrastructural pathology, postnatal development

 Dovhal M.A. 0000-0003-4919-5673;  Dovhal H.V. 0000-0002-0594-7370  
For correspondence:  [maryna.dovhal@dmu.edu.ua](mailto:maryna.dovhal@dmu.edu.ua)



© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license, which allows other people to freely distribute the published work with a mandatory reference to the authors of the original work and the first publication of the work in this journal.



**Citation:** Dovhal MA, Dovhal HV. [Ultrastructure of the liver and pancreas of rats in the first week of life after prenatal exposure to lead acetate]. Morphologia. 2026;20(1):18-25. Ukrainian doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.18-25>

Отримано / Received: 23.01.2026

Рецензовано / Revised: 18.03.2026

Прийнято / Accepted: 20.03.2026

Опубліковано / Published: 27.03.2026

### Вступ

Актуальність досліджень токсичної дії важких металів у сучасних умовах зумовлена постій-

ним зростанням рівня антропогенного забруднення довкілля. Свинець належить до найбільш поширених кумулятивних забруднювачів і відо-

мий як токсичний агент, здатний негативно впливати на внутрішньоутробний розвиток плода [1, 2, 3]. Його токсична дія реалізується, зокрема, через інгібування ферментів, що призводить до порушення більшості метаболічних процесів у клітинах [3, 4]. Печінка вирізняється підвищеною чутливістю до впливу свинцю, що пов'язано з інтенсивністю перебігу в ній ферментативних реакцій; при цьому характер ушкоджень відрізняється в пренатальному та постнатальному періодах онтогенезу [1, 4, 5]. Показано, що у зрілій печінці основним проявом токсичної дії свинцю є ушкодження мембран ендотеліальних клітин, еритроцитів і гепатоцитів [3, 4]. За умов експериментального короткотривалого впливу свинцю в дефіцитивній печінці спостерігали типові морфологічні відхилення, до яких належали гіпертрофія гепатоцитів, стромальні зміни, а також активація макрофагів і лімфоцитів [1]. Виразність структурних змін печінки перебувала в прямій залежності від тривалості експозиції свинцю. Встановлено, що експозиція свинцем змінює експресію генів, пов'язаних з окислювальним стресом, апоптозом, запаленням та детоксикацією. Ключові гени, які потенційно керують гепатотоксичністю, – MAPK, NF-κB та p53 – змінюють динаміку експресії, що свідчить про те, що токсичність свинцю опосередкована як окислювальним ушкодженням, так і запальними реакціями [4, 6, 7]. В дослідженнях пренатального розвитку печінки виявлені зміни в експресії маркерів, таких як RUNX2, p21, CCND1, and MMP-2, а постнатального – RUNX2, p21, CCND1, and MMP-2 [2, 5], що вказує на більший спектр генів, експресія яких змінюється під впливом токсиканту.

Підшлункова залоза є також чутливою мішенню для дії свинцю через високу метаболічну активність її екзокринного та ендокринного компонентів. Характер ушкоджень залози залежить від періоду онтогенезу, дози та тривалості експозиції, при цьому пренатальний вплив має найбільш виражені віддалені наслідки [7, 8]. У зрілій підшлунковій залозі основними проявами токсичної дії свинцю вважають порушення секреторної функції ацинарних клітин і дисфункцію острівцевого апарату [8]. Експериментальні дослідження свідчать, що короткочасна експозиція свинцю призводить до розвитку характерних морфологічних змін у підшлунковій залозі, зокрема до дезорганізації ацинарної структури, вакуолізації цитоплазми ацинарних клітин, зменшення кількості та щільності зимогенних гранул, а також порушення мікроциркуляції [7,8]. В ендокринній частині органа спостерігають зменшення розмірів і кількості острівців Лангерганса, порушення їх архітекtonіки та зниження секреторної активності β-клітин.

Високий рівень дослідницької активності також стосується речовин, які здатні моделювати

негативний вплив сполук свинцю на печінку та підшлункову залозу [4, 8, 9, 10]. На тлі різноманітної інформації, що стосується морфологічних та молекулярно-біологічних змін в органах на різних стадіях онтогенезу, прогалиною залишається ультраструктурний аналіз змін у печінці та підшлунковій залозі в ранньому постнатальному онтогенезі після пренатального впливу свинцю.

**Мета** дослідження – виявити ультраструктурні відхилення в печінці та підшлунковій залозі щура у ранньому постнатальному розвитку в умовах дії ацетату свинцю протягом пренатального періоду у моделі, що включала вплив токсиканту до настання вагітності.

#### **Матеріали та методи**

Експериментальні дослідження проводилися на щурах самках лінії Wistar вагою 200-220 г. Тварин утримували за стандартних умов віварію: температура повітря 22±2°C, вологість повітря 55±15%, 12-годинний світлий/темний цикл, вільний доступ до води та їжі. Дослідження проведені із дотриманням вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» [11]. Самиці дослідної групи отримували 2,5% водний розчин ацетату свинцю внутрішньошлунково через зонд у розрахунку 50 мг/кг маси тіла один раз на добу впродовж двох тижнів перед настанням вагітності та впродовж вагітності. Контрольну групу склали інтактні тварини. Матеріалом дослідження слугували зразки печінки та підшлункової залози щурів на 1 та 7 добу постнатального розвитку. Висновки про токсичну дію ацетату свинцю отримували після електронно-мікроскопічного дослідження.

Зразки тканин для трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ) фіксували за температури +4°C у 2,5%-ому розчині глутаральдегіду на фосфатному буфері (pH 7,4) з наступною дофіксацією у 1% забуференому розчині тетроксиду осмію («SPI», США). Зразки зневоднювали і заливали в епоксидну смолу Епон-812 («SPI-Pon™ 812 Epoxy Embedding Kit», США), з епоксидних блоків на ультрамікромомі УМТП-6М («SELMІ», Україна) виготовляли ультратонкі зрізи і досліджували за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMІ», Україна) за стандартною схемою [12, 13].

#### **Результати та їх обговорення**

*Субмікроскопічна структура печінки у нормі та після впливу ацетату свинцю у новонароджених щурів.*

Печінка новонароджених щурів у нормі характеризувалася неповним розвитком печінкових часточок одночасно з високою метаболічною та синтетичною активністю паренхіми, що відобразалося в її виразній ультраструктурній організації. Гепатоцити склали більшу частину печінкової паренхіми, мали полігональну форму та містили одне або іноді два центрально розташованих

ядра з помітними ядерцями, що свідчило про активну транскрипцію. Гладкий та шорсткий ендоплазматичний ретикулум (ГЕР та ШЕР) був добре розвинений (рис.1), гладкий переважав шорсткий за розповсюдженістю. Мітохондрії були численні, середні за розміром, мали добре розвинені кристи, що відповідало високій окислювальній та енергоутворюючій здатності. Мітохондрії часто були просторово тісно пов'язані з ендоплазматичним ретикулумом та апаратом Гольджі, що вказувало на високу ступінь метаболічної інтеграції. В цитоплазмі спостерігалися значні скупчення глікогену. Печінкові синусоїди у печінці новонароджених щурів були широкі. В стінці синусоїдів підтримувався активний трансендотеліальний транспорт, про що свідчила велика кількість мікровезикул. Простір Діссе був відносно вузьким. Клітини Купфера були поодинокі та функціонально незрілі, про що свідчила недорозвиненість в них ШЕР.

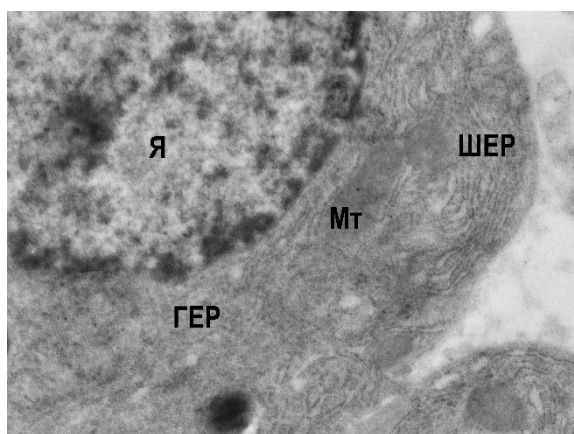


Рис. 1. Фрагмент гепатоцита новонародженого щура у нормі. ШЕР – шорсткий ендоплазматичний ретикулум, ГЕР – гладкий ендоплазматичний ретикулум, Я – ядро, Мт – мітохондрія. ТЕМ. ×6000.

Після впливу ацетату свинцю гепатоцити демонстрували помірну осміофілію цитоплазми. Ядра їх були меншими за розмірами, в них спостегалась зниження щільності еухроматину (рис.2). У периферичних ділянках часточок зустрічались поодинокі гепатоцити з ущільненими або фрагментованими ядрами. В цитоплазмі спостерігалися виражене розширення та фрагментація ГЕР, тоді як ШЕР часто виглядав дезорганізованим, з частковим відшаруванням рибосом. Ми виявили зменшення співвідношення між ШЕР та ГЕР в цитоплазмі гепатоцитів, що вказувало на зниження синтезу білків. Також привертало увагу збільшення розмірів мітохондрій. Останні демонстрували ознаки дисфункції у вигляді набряку та розпушування крист. В тканині печінки щурів експериментальної групи спостерігалось помірне повнокров'я судин портальних трактів – міжчас-

точкових і навколочасточкових артерій і вен. Виявлявся периваскулярний набряк і внутрішньостінковий набряк навколочасточкових вен. Періартеріальна сполучна тканина була представлена незначною кількістю колагенових волокон і фібробластами у центральних ділянках печінки, тоді як у периферичних ділянках органу строма демонструвала виразні зміни у вигляді накопичення фібробластів та волокон сполучної тканини. У просвіті синусоїдів відзначалися скупчення формених елементів крові, інколи з ознаками сладжування і стазу. Стінка синусоїдів мала ознаки порушення везикуляції та трансцитозу у вигляді зменшення кількості мікровезикул та появу вакуолей (стрілки на рис.2). Мали місце нерівності, а подекуди розпушеність плазмолемми. Мітохондрії ендотеліоцитів були з ознаками набряку та фрагментації крист. Перисинусоїдний простір був розширеним.

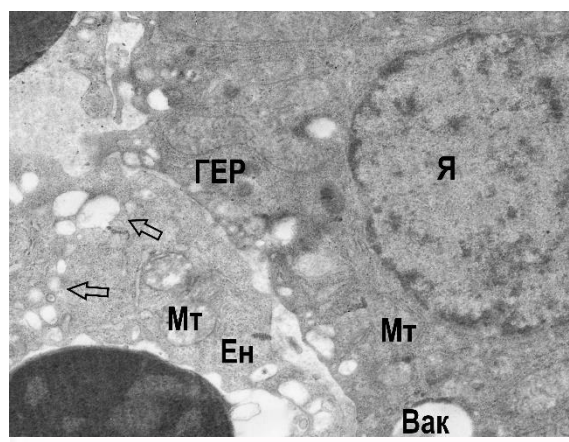


Рис. 2 Фрагмент гепатоцита та ендотеліальної клітини синусоїду у новонародженого щура експериментальної групи. Вак – вакуоль в цитоплазмі гепатоцита, ГЕР – гладкий ендоплазматичний ретикулум, Ен – ендотеліальна клітина, Я – ядро, Мт – мітохондрія. Стрілками позначені вакуолі в ендотеліальній клітині. ТЕМ. ×5000.

*Субмікроскопічна структура печінки у нормі та після впливу ацетату свинцю у щурів у віці 1 тиждень.*

У віці 1 тиждень гепатоцити щурів у нормі мали всі ультраструктурні ознаки високої синтетичної та енергетичної активності: розвинений мітохондріальний апарат та ШЕР (рис. 3), питома вага останнього збільшилась відносно періоду новонародженості. Просторово ці клітинні компоненти були взаємопов'язані. В стінці синусоїдів зберігався активний трансендотеліальний транспорт. Жовчні капіляри печінкових балок були добре розвинені.

В експериментальній групі гепатоцити демонстрували нерегулярні контури ядра з епізодичною маргіналізацією хроматину. В цитоплазмі гепатоцитів посилювалися ознаки дезорганізації ГЕР та ШЕР. Спостерігався перерозподіл мітохондрій, великі ділянки цитоплазми були бідні на ці органели (рис. 4), а там, де вони накопичувались,

мітохондрії були структурно зміненими, що проявлялося набряком, порушеними або вкороченими кристами та зниженою електронною щільністю матриксу.

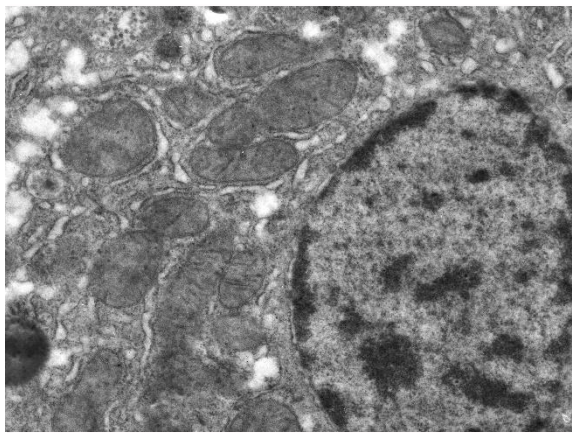


Рис. 3. Фрагмент гепатоцита щура на 7 добу життя у нормі. TEM.  $\times 5000$ .

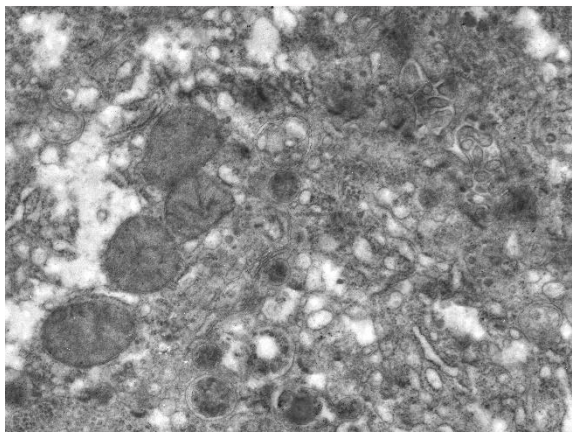


Рис. 4. Фрагмент гепатоцита щура експериментальної групи на 7 добу життя. TEM.  $\times 5000$ .

У деяких гепатоцитах аномально скупчення мітохондрії були пов'язані з розширеними цистернами ГЕР. Зберігалася цитоплазматична вакуолізація та збільшення кількості лізосомоподібних структур, що свідчить про посилену аутофагічну активність. Печінкові синусоїди у щурят цього віку, які зазнали впливу свинцю під час пренатального періоду, були нерівномірно розширені та вистелені ендотеліальними клітинами з проявами пригнічення фенестрації. Зберігалися ознаки зменшення активності трансендотеліального транспорту. Простір Діссе виглядав розширеним та містив збільшену кількість аморфного позаклітинного матеріалу. Клітини Купфера були присутні та демонстрували підвищену цитоплазматичну щільність з численними фаголізосомами (рис. 5). Жовчні каналці демонстрували погано окреслені мікрворсинки, що вказувало на часткову втрату спеціалізації апікальної мембрани.

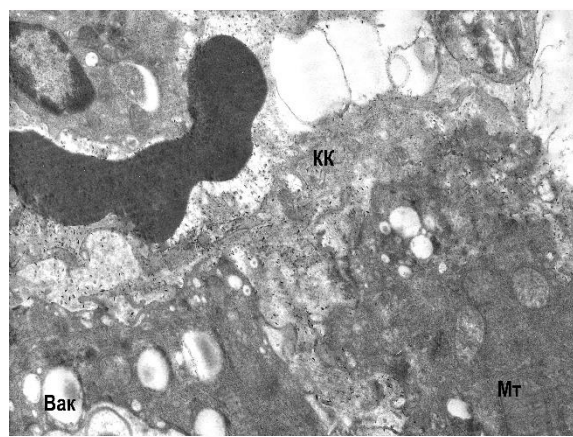


Рис. 5. Фрагмент гепатоцита та Купферовської клітини в печінці щура експериментальної групи на 7 добу життя. Вак – вакуолі в цитоплазмі гепатоцита, КК – Купферовська клітина, Мт – мітохондрія. TEM.  $\times 4000$ .

*Субмікроскопічна структура підшлункової залози у нормі та після впливу ацетату свинцю у новонароджених щурів.*

Ацинарні клітини домінували у нормальній тканині неонатальної підшлункової залози на 1 добу життя. Їх ядра мали базальне розташування, були круглими або овальними, з диспергованим хроматином та помітним центрально розташованим ядерцем, що вказувало на високу транскрипційну активність. ШЕР був добре розвиненим та рясним, займав значну частину базальної цитоплазми. Невеликі гранули зимогену середньої щільності були присутні в апікальній частині цитоплазми (рис. 6), що свідчить про неповне дозрівання секреторної функції у цьому віці. Мітохондрії були численні, видовжені або овальні, з чітко вираженими кристами.

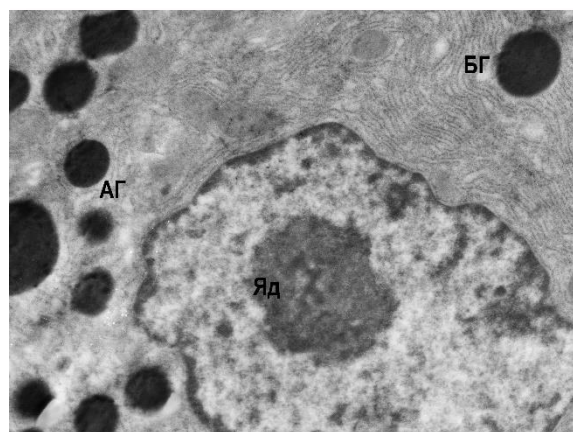


Рис. 6. Фрагмент екзокриноцита підшлункової залози новонародженого щура у нормі. АГ – апікальні гранули, БГ – базальні гранули, Яд – ядерце. TEM.  $\times 6000$ .

В тканині залози у щурів експериментальної групи спостерігалися ознаки інтерстиційного набряку у вигляді розширення міжацинарного простору (рис. 7). Іноді виявлялися точкові некротичні

ділянки, в яких відбулася деструкція ядерної та плазматичної мембран. Спостерігалися групи без'ядерних клітин і їхні фрагменти, між якими розташовувалися окремі кулясті скупчення конденсованого хроматину. В цитоплазмі панкреатоцитів спостерігалися дистрофічні зміни у вигляді нагромадження вакуолоподібних структур, розширення та фрагментація цистерн ШЕР, що вказувало на порушення синтезу білка. В екзокринних панкреатоцитах, що зберегли будову, близьку до інтактної, мало місце зменшення кількості, розміру та електронної щільності гранул зимогену, що свідчить про порушення синтезу травних ферментів. Виразні мітохондріальні зміни, включаючи набряк, порушення крист та зниження щільності матриксу, були притаманні клітинам, що зазнали значних дистрофічних перетворень. Також при наявності цитоплазматичної вакуолізації була втрачена нормальна полярність ацинарних клітин. У зонах ушкоджених ацинусів відзначалися нейтрофільні лейкоцити. Інфільтрація лімфоїдними елементами була суттєвою в сполучнотканинних структурах, що оточують панкреатичні часточки. Периваскулярний набряк і пошкодження судинної стінки відзначалися у складі артеріолярної і капілярної ланок мікроциркуляторного русла. Ультраструктурні зміни з боку судинного ендотелію свідчили про порушення мікровезикулярного транспорту (рис. 7).

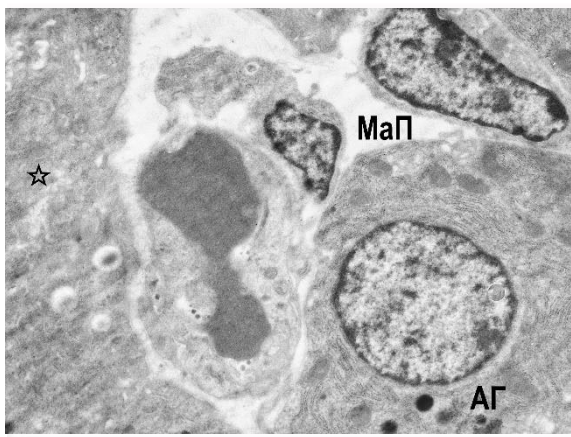


Рис. 7. Фрагмент ацинусу підшлункової залози новонародженого щура експериментальної групи. АГ – апікальні гранули, МаП – міжацинарний простір. Зірочкою позначений екзокриноцит з виразними дистрофічними змінами. TEM.  $\times 5000$ .

*Субмікроскопічна структура підшлункової залози у нормі та після впливу ацетату свинцю у віці 1 тиждень.*

В нормі на 7 добу життя в екзокринних панкреатоцитах щурів ми спостерігали подальше нарощування синтетичної функції. Гранули зимогену часто були розташовані також й базально (рис. 8), питома частка ШЕР в цитоплазмі була дуже високою. Гранули набували більш розмірів

та щільності порівняно з періодом новонародженості. Високий рівень синтезу проферментів в екзокриноцитах підтримувався добре розвиненим мітохондріальним апаратом. Ультраструктура ендотелію міжчасточкових судин свідчила про активний трансендотеліальний транспорт.

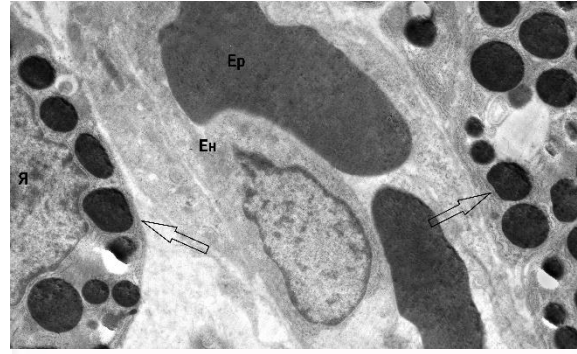


Рис. 8. Фрагмент екзокринної частини підшлункової залози щура на 7 добу життя у нормі. Ен – ендотеліальна клітина, Ер – еритроцит, Я – ядро екзокриноцита. Стрілками позначені зимогенні гранули в базальній частині екзокриноцитів. TEM.  $\times 5000$ .

У тканині залози у щурів експериментальної групи зберігалися ознаки інтерстиційного набряку, лімфоїдної інфільтрації, мікросудинних змін. Міжацинарний простір був розширений. Полярність клітин екзокринної частини часто була порушена, межі екзокринних клітин нечіткі. Кількість гранул у панкреатоцитах була зменшена (рис. 9). Гранули також характеризувалися меншими розмірами та щільністю. В ядрах екзокриноцитів хроматин конденсувався у вигляді великих фрагментів поблизу ядерної оболонки (рис. 9).

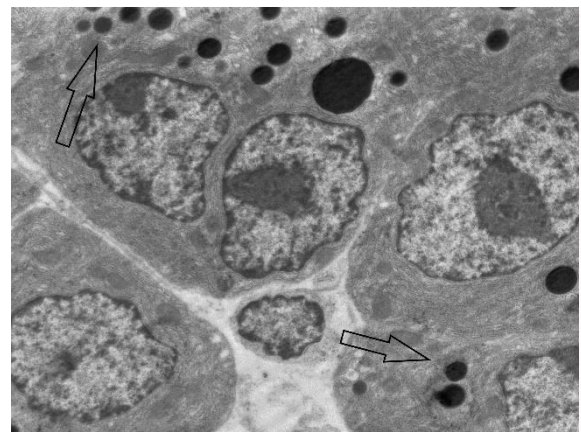


Рис. 9. Фрагмент екзокринної частини підшлункової залози щура експериментальної групи на 7 добу життя. Стрілками позначені зимогенні гранули екзокриноцитів. TEM.  $\times 4000$ .

У деяких клітинах виявлялися ознаки розпаду ядра на фрагменти. Хоча, в цілому, апоптотичні зміни у вигляді конденсації хроматину під нуклеолою та переміщення його до полюсів,

деформації й фрагментації ядра зустрічалися рідше, ніж на 1 добу постнатального періоду.

Отримані результати показують, що пренатальний вплив свинцю викликає глибокі ультраструктурні зміни в печінці та підшлунковій залозі новонароджених щурів. В печінці впливу зазнавали гепатоцити, синусоїдальна архітектура та біліарні структури, що узгоджується з попередніми даними [2,3]. У нашій моделі, де вплив ацетату свинцю був не лише протягом вагітності, а накопичення токсиканту відбувалося в організмі майбутньої матері до настання вагітності, критичною мішенню токсичності свинцю виявлена просторова організація GER та ШЕР. Зміни з боку GER вказують на пригнічення детоксикаційної функції печінки, особливо, що стосується метаболізму ксенобіотиків. Також треба очікувати порушення у гомеостазі ліпідів під час подальшого розвитку. Патологічні зміни мітохондрій, що спостерігаються в гепатоцитах, узгоджуються з оксидативним стресом, викликаним свинцем, та залученням кальцієвих механізмів пошкодження [5,6]. Рання мітохондріальна дисфункція ставить під загрозу життєздатність гепатоцитів та їх метаболічну здатність протягом подальшого постнатального періоду. Зміни синусоїдальної ендотеліальної фенестрації та розширення простору Діссе свідчать про порушення обміну між гепатоцитами та кров'ю. Такі зміни можуть зменшити доставку поживних речовин та кліренс метаболітів, тим самим посилюючи гепатоцитарну дисфункцію. Активація клітин Купфера вказує на ранню запальну та фіброгенну реакцію, навіть на стадії новонародженості; виявлені нами фіброзні зміни у печінці на тлі свинцевої інтоксикації починаються ще у плідному періоді [1, 2]. Незріла система жовчних каналців, що спостерігається у новонароджених, які зазнали впливу свинцю, свідчить про затримку поляризації гепатоцитів та порушення секреції жовчі. Отже, ультраструктурні аномалії, присутні в ранньому постнатальному періоді в печінці, можуть зберігатися або прогресувати, що потенційно призводить до довгострокових порушень ліпідного обміну, детоксикаційної здатності, синтезу протеїнів та регуляції запалення. Ці дані підтверджують концепцію, що пренатальний вплив свинцю програмує печінкову дисфункцію з тривалими постнатальними наслідками [5, 6].

Протягом першого тижня життя у нормі в підшлунковій залозі відбувається стрімке наростання функціональної активності, що може проявити себе затримкою поляризації ацинарних клітин, бо ми спостерігали накопичення зимогенних гранул не лише в апікальних ділянках цитопла-

зми, а й в базальних. У той самий час висока біосинтетична активність у поєднанні з незрілими антиоксидантними та детоксикаційними системами робить неонатальну підшлункову залозу особливо вразливою до пренатального токсичного впливу ацетату свинцю. Порушення організації ШЕР та мітохондріального апарату в ацинарних клітинах вказує на порушення синтезу білка, що, обумовлює зниження вироблення травних ферментів у ранньому постнатальному періоді. Можливі наслідки – стійка постнатальна екзокринна дисфункція. Стромальні зміни в залозі, присутні в ранньому постнатальному періоді, вказували на залучення імунної системи з розвитком хронічного запалення. Загалом, ознаки запалення були наявні в обох досліджених органах. В печінці в постнатальний період вже домінували ознаки фіброзу периферичних ділянок, що свідчило про більш ранні патологічні перетворення, які мали місце протягом пренатального періоду [1, 2].

#### **Підсумок**

Пренатальний вплив ацетату свинцю призводить до значних субмікроскопічних змін у печінці новонароджених щурів, що характеризуються дезорганізацією ендоплазматичного ретикулу, пошкодженням мітохондрій та синусоїдальним ремоделюванням, а також формує умови для хронізації запальних процесів. Це, в свою чергу, обумовлює довгострокову метаболічну та токсикологічну вразливість печінки. Ультраструктурні зміни в підшлунковій залозі у перший тиждень життя щурів включають порушення структури мітохондрій, організації ендоплазматичного ретикулу, формування секреторних гранул та архітектури екзокринної частини залози. Таким чином, пренатальний вплив свинцю перешкоджає екзокринній диференціації підшлункової залози та може призвести до стійкого постнатального порушення секреції травних ферментів.

#### **Перспективи подальших розробок**

Подальші дослідження можуть розвиватися як у напрямку пошуку маркерів пошкодження органів під дією токсикантів, здебільшого на молекулярному рівні, так й тестуванню ефективності речовин, які здатні моделювати негативний вплив таких сполук.

#### **Інформація про конфлікт інтересів**

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

#### **Інформація про фінансування**

Це дослідження не отримувало спеціального гранту від жодної фінансової установи у державному, комерційному чи некомерційному секторах.

## Літературні джерела References

1. Dovhal HV, Dovhal MA, Romanenko OA, Zharikov MYu, Romanenko KL. [Expression of immunohistochemical markers RUNX2, p21, CCND1, and MMP-2 in the liver of rats during days 14–18 of prenatal development under normal conditions and following lead acetate exposure]. *Visn Probl Biol Med.* 2021;3(161):253-8. Ukrainian. doi: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-253-258.
2. Dovhal HV, Dovhal MA, Romanenko OA. Pathomorphology of fetal and mature liver under the lead intoxication and after the correction: the review of experimental data. *Pathologia.* 2019;16(1):139-44. doi: 10.14739/2310-1237.2019.1.166497.
3. Dovhal HV, Dovhal MA, Romanenko OA, Zharikov MYu, Romanenko KL. [Expression of immunohistochemical markers in the liver of rats during the first week of life after prenatal exposure to lead acetate and under conditions of correction]. *Visn Probl Biol Med.* 2020;1(155):297-301. Ukrainian. doi: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-297-301.
4. Asiwe JN, Kolawole TA, Anachuna KK, Ebuwa EI, Nwoguzue BC, Eruotor H, Igbokwe V. Cabbage juice protects against lead-induced liver and kidney damage in male Wistar rats. *Biomarkers.* 2022;27(2):151-8. doi: 10.1080/1354750X.2021.2022210.
5. Mani MS, Joshi MB, Shetty RR, DSouza VL, Swathi M, Kabekkodu SP, Dsouza HS. Lead exposure induces metabolic reprogramming in rat models. *Toxicol Lett.* 2020;335:11-27. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.09.010.
6. Li X, Yang B. Lead-induced hepatotoxicity in rat hepatocytes: a transcriptomic network analysis reveals key molecular insights. *Biol Trace Elem Res.* 2025 online. doi: 10.1007/s12011-025-04902-9.
7. Serra M, Smiriglia A, Migliore C, Caddeo A, Lorito N, Tani G, Zedda G, Columbano A, Perra A, Giordano S, Kowalik MA, Morandi A. Lead induces cell-autonomous proliferation and metabolic reprogramming of hepatocytes. *Cell Death Dis.* 2025;16(1):816. doi: 10.1038/s41419-025-08134-6.
8. Aminu A, Umar HO, Makena W, Isa ZA, Goni ZM, Onimisi OB, Ishaku B. Antagonistic effectiveness of *Anacardium occidentale* leaf extract on lead acetate-induced hepatorenal toxicity in rats. *Environ Anal Health Toxicol.* 2023;38(4):e2023028. doi: 10.5620/eaht.2023028.
9. Wardani G, Ernawati, Eraiko K, Sudjarwo SA. The role of antioxidant activity of chitosan-Pinus merkusii extract nanoparticle in against lead acetate-induced toxicity in rat pancreas. *Vet Med Int.* 2019;2019:9874601. doi: 10.1155/2019/9874601.
10. Lința AV, Lolescu BM, Ilie CA, Vlad M, Bliidișel A, Sturza A, Borza C, Muntean DM, Crețu OM. Liver and pancreatic toxicity of endocrine-disruptive chemicals: focus on mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2024;25(13):7420. doi: 10.3390/ijms25137420.
11. 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>.
12. Hayat MA. Principles and techniques of electron microscopy: biological applications. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. 543 p. doi: 10.1006/anbo.2001.1367.
13. Kuo J. Electron microscopy: methods and protocols. Totowa, NY: Humana Press Inc.; 2007. 799 p. doi: 10.1007/978-1-59745-294-6.

**Довгаль М.А., Довгаль Г.В. Ультраструктура печінки та підшлункової залози щурів в перший тиждень життя після пренатального впливу ацетату свинцю.**

**Дніпровський державний медичний університет; Кошунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 16» Дніпровської міської ради, Дніпро, Україна.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Актуальність досліджень токсичної дії важких металів у сучасних умовах зумовлена постійним зростанням рівня антропогенного забруднення довкілля. Печінка та підшлункова залоза протягом пренатального онтогенезу вирізняються підвищеною чутливістю до впливу свинцю. Це має наслідки після народження, що пов'язано з інтенсивністю перебігу в органах синтетичних та ферментативних реакцій. **Мета дослідження** – виявити ультраструктурні відхилення в печінці та підшлунковій залозі щура у ранньому постнатальному розвитку в умовах дії ацетату свинцю протягом пренатального періоду у моделі, що включала вплив токсиканту до настання вагітності. **Методи.** Дослідження проводилися на щурах самках лінії Wistar вагою 200-220 г. Самиці дослідної групи отримували 2,5% водний розчин ацетату свинцю внутрішньошлунково через зонд у розрахунок 50 мг/кг маси тіла один раз на добу впродовж двох тижнів перед настанням вагітності та впродовж вагітності. Контрольну групу склали інтактні тварини. Матеріалом дослідження слугували зразки печінки та підшлункової залози щурів на 1 та 7 добу постнатального розвитку. Висновки про токсичну дію ацетату свинцю отримували після електронно-мікроскопічного дослідження. **Результати та підсумок.** Отримані результати показують, що пренатальний вплив свинцю викликає глибокі ультраструктурні зміни в печінці та підшлунковій залозі новонароджених щурів. В печінці ушкоджень зазнавали гепатоцити, синусоїдальна архітектура та біліарні структури. Кри-

тичною мішенню токсичності свинцю виявлена просторова організація гладкого та шорсткого ендоплазматичного ретикулуму. Ураження мітохондріального апарату спостерігалось у вигляді набряку та розпушення крист. З боку строми печінки виявлялися периваскулярний набряк, ознаки запалення та прогресуючий фіброз периферичних частин органу. Протягом першого тижня життя після пренатального впливу свинцю в підшлунковій залозі відбувається порушення організації шорсткого ендоплазматичного ретикулуму та мітохондріального апарату. Стромальні зміни в залозі, присутні в ранньому постнатальному періоді, вказували на залучення імунної системи з розвитком хронічного запалення. Таким чином, пренатальний вплив ацетату свинцю призводить до значних субмікроскопічних змін у печінці новонароджених щурів, що характеризуються внутрішньоклітинним та синусоїдальним ремоделюванням, а також формує умови для хронізації запальних процесів. Ультраструктурні зміни в підшлунковій залозі у перший тиждень життя щурів включають порушення синтетичного та енергозабезпечувального компартментів ацинарних клітин та архітектури екзокринної частини залози, розвитку хронічного запалення як основи стійкого постнатального порушення секреції травних ферментів.

**Ключові слова:** щур, печінка, підшлункова залоза, вплив свинцю, ацетат свинцю, ультраструктурна патологія, постнатальний розвиток.

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

<sup>1</sup> Рівненський державний гуманітарний університет

<sup>2</sup> Полтавський державний медичний університет  
Рівне, Полтава, Україна







**Morphologia**  
2026;20(1):26-34

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.26-34>  
Морфологія / Morphologia / Morfologiã  
ISSN 1997-9665



УДК: 616.16:616.12:57

## УЧАСТЬ СЕРЦЕВИХ ТЕЛОЦИТІВ В УТВОРЕННІ ТА ЗАХИСТІ КРОВОНОС- НИХ МІКРОСУДИН МІОКАРДА В ПРОЦЕСІ РАНЬОГО ПОСТНАТАЛЬ- НОГО РОЗВИТКУ ЩУРІВ ВІСТАР

Zagoruiko G.E. , Martsinovsky V.P. , Filatova V.L. , Matvienko T.M. , Filatova O.V. , Sargosh O.D.  Participation of cardiac telocytes in the formation and protection of myocardial blood microscope in the process of early postnatal development of Wistar rats.

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

**ABSTRACT. Relevance.** In recent years, active studies of the participation of telocytes in prenatal and postnatal angiogenesis of mammals have been observed. Despite certain successes in studying the ultrastructure and function of cardiac telocytes, the processes of formation of interactions "telocyte ↔ endothelial cell", "telocyte ↔ smooth muscle cell", which contribute to the postnatal development of the capillary network, arterioles, venules of the myocardium of the left ventricle of Wistar rats, remain poorly studied. **Purpose.** To investigate the interactions of telocytes and their processes with capillary endothelial cells and myocardial arteriolar smooth muscle cells during the early postnatal development of Wistar rats. **Methods.** Using electron microscopy, a series of ultrathin sections of the left ventricular myocardium of Wistar rats at the age of 5, 10, 15 and 45 days of postnatal development were studied. **Results and summary.** It was established that during the first 15 days of postnatal development of rats, an increase in the number and size of telocytes and their processes occurs in the stromal-vascular component of the myocardium. Telocytes with processes are found near the blood capillaries. After some time, the processes of telocytes surround the blood capillaries and form contacts with endothelial cells "telocyte ↔ endotheliocyte". In the time interval (5-15) days, the number of protrusions and the number of microvilli on the luminal surface of the capillary endothelium significantly increases. This leads to a significant increase in the area of the luminal surface of endothelial cells. Within 15 days after the birth of rats, a kind of protective shell of several layers of telocyte processes is formed around some arterioles in the myocardium of the left ventricle. But in the time interval (15-45) days, the reverse process is observed in the stromal-vascular component of the myocardium: the number of telocytes and their processes decreases; the area of the abluminal surface cytolemma of the capillary endothelium increases due to the directed migration and fusion with the plasmalemma of numerous cytoplasmic microvesicles; the protective shell of cardiac telocyte processes around the arterioles "disappears". The obtained data convincingly indicate that cardiac telocytes and their numerous processes participate in the development of intercellular communication and contribute to the integrity of the ultrastructure of blood microvessels. Thus, the shell of telopods protects the network of the myocardial microcirculatory bed from possible damage and for some time prevents the increase in the diameter of microvessels.

**Key words:** telocyte ultrastructure, myocardial microvessels, Wistar rats.

 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

For correspondence: ✉ [prof.zagoruykoGE@gmail.com](mailto:prof.zagoruykoGE@gmail.com)



© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license, which allows other people to freely distribute the published work with a mandatory reference to the authors of the original work and the first publication of the work in this journal.



**Citation:** Zagoruiko GE, Martsinovsky VP, Filatova VL, Matvienko TM, Filatova OV, Sargosh OD. [Participation of cardiac telocytes in the formation and protection of myocardial blood microscope in the process of early postnatal development of Wistar rats]. Morphologia. 2026;20(1):26-34. Ukrainian doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.26-34>

Отримано / Received: 20.12.2025

Рецензовано / Revised: 03.03.2026

Прийнято / Accepted: 20.03.2026

Опубліковано / Published: 27.03.2026

## Вступ

Останніми роками спостерігаються активні дослідження участі *телоцитів* і *перицитів* у пренатальному і постнатальному розвитку органів ссавців та у процесах *ангіогенезу* [1 - 8]. Відомо, що *ангіогенез* – це фізіологічний процес росту кровоносних судин. Встановлено, що під час ембріогенезу визначаються два механізми ангіогенезу: проростаючий та інвагінальний [8]. Останній відбувається під час розщеплення кровоносних судин у поточній судинній тканині. У роботах, що досліджують механізми утворення кровоносних мікросудин, використовується таке поняття як *ангіогенний апарат* [8], до складу якого входять телоцити, перицити, ендотеліоцити та макрофаги. Описано тісний зв'язок телоцитів з процесами ангіогенезу у багатьох органах під час постнатального розвитку тварин та відновлення тканин після їх ушкодження [4]. Встановлено, що у міокарді дорослих ссавців телоподії - відростки телоцитів, утворюють просторову (тривимірну) мережу та встановлюють прямий гетероклітинний контакт із кровоносними капілярами через ендотеліальні клітини. За допомогою електронної мікроскопії було переконливо показано, що *відростки* серцевих телоцитів, які локалізуються навколо кровоносних капілярів, дрібних інтрамуральних артерій та вен, утворюють гетероклітинні контакти з ендотеліоцитами, гладком'язовими клітинами мікросудин та перицитами [9]. Перицити також відіграють важливу роль в ангіогенезі. Перицити є ініціативним типом клітин, які контактують з ембріональними судинами, що зароджуються, і розташовуються на кінчику зростаючих ендотеліальних паростків [1, 2]. Перицити та відростки серцевих телоцитів безпосередньо беруть участь у підтримці *цілісності* капілярів, артеріол та венул у стромально-судинному компоненті міокарда ссавців і людини. В останні роки було встановлено, що в процесі ембріонального розвитку ссавців, телоцити стимулюють міграцію ендотеліальних клітин [10], утворення нових гемокapілярів, диференціацію гладком'язових клітин інтрамуральних судин [9]. Ультраструктурні дослідження переконливо свідчать про те, що міокардіальні телоцити за допомогою відростків утворюють прямі міжклітинні контакти зі шванівськими клітинами, ендотеліоцитами, кардіоміоцитами (КМЦ), клітинами імунної системи [3, 6, 9]. Висунуто концепцію «серцево-судинних одиниць» як «будівельних» блоків серця ссавців [11]. Незважаючи на успіхи у вивченні ультраструктури та функції серцевих телоцитів, залишаються мало дослідженими процеси утворення контактних взаємодій «телоцит ↔ ендотеліоцит», «телоцит ↔ гладком'язова клітина», що сприяють постнатальному розвитку капілярної мережі, артеріол, венул міокарда лівого шлуночку щурів Вістар [12].

**Метою** роботи було електронно-мікроскопічне дослідження розвитку взаємодії телоцитів з ендотеліоцитами капілярів та гладком'язовими клітинами артеріол міокарда в процесі раннього постнатального онтогенезу щурів Вістар.

## Матеріали та методи

Проведено аналіз серій зображень ультраструктури міокарда лівого шлуночка щурів Вістар у віці 5-ти, 10-ти, 15-ти та 45 діб після народження. Щури, з розплідника НДІ біології при біологічному факультеті ХНУ ім. В.Н. Каразіна (м. Харків), утримувалися в стандартних умовах віварію. Усі маніпуляції з щурами були проведені з дотриманням Європейської Конвенції (Страсбург, 1986) [13], «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, Директиви 2010/63/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 22 вересня 2010 року щодо захисту тварин, які використовуються в наукових цілях [14]. Виведення тварин з досліду проводили шляхом передозування ефірного наркозу. В кожній віковій групі тварин лівий шлуночок серця розрізали лезом на дрібні шматочки. За загально прийнятою методикою [15], зразки лівого шлуночку серця фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду на основі фосфатного буферу, постфіксацію шматочків здійснювали у 1% розчині тетраокису осмію, а після дегідратації, шматочки поміщали в капсули, заливали сумішшю епоксидних смол та полімеризували при +60°C протягом 24 годин. Ультратонкі зрізи міокарда контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю по методу Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ЕМВ-100Л. В кожній віковій групі було отримано та проаналізовано по 50 електроннограм зображень міокарда лівого шлуночка серця при збільшенні 2000<sup>x</sup>. Для ілюстрації зображень серцевих телоцитів та їх відростків, фотографували ультратонкі зрізи міокарда щурів при збільшенні електронного мікроскопа в інтервалі від 5000<sup>x</sup> до 10000<sup>x</sup>.

## Результати та їх обговорення

У процесі електронно-мікроскопічних досліджень серій електроннограм кровоносних капілярів міокарда 5-ти добових щурів, нами виявлені особливості ранніх взаємодій телоподій телоцитів з ендотеліоцитами капілярів.

На рис. 1 тіло телоцита та його довгі звивисті телоподії розташовані близько від капіляра (↑).

Короткі телоподи виявляються безпосередньо біля бічної поверхні кардіоміоцита (↓). Привертає увагу те, що подовжене тіло серцевого телоцита та тонкі довгі звивисті телоподи орієнтовані вздовж аблюменальної поверхні ендотелія кровоносного капіляра.

На кінці деяких тонких подомерів, що конта-

ктують з сарколемою КМЦ, виявляються *ектосоми* – кінцеві локальні потовщення, які містять дрібнодисперсні речовини різної електронної густини (↓).

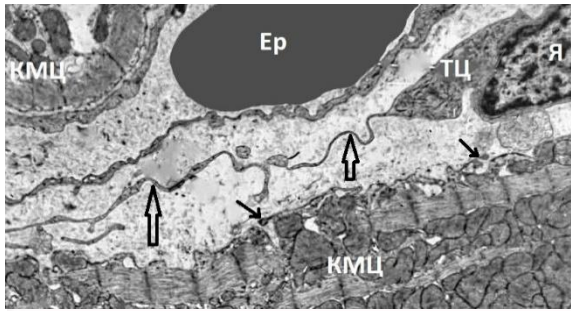


Рис. 1. Ультраструктура стромально-судинного компоненту міокарда 5-ти добового щура. Позначення: КМЦ – кардіоміоцит; Ер – еритроцит у просвіті кровоносного капіляра; ТЦ – телочит; Я – ядро телочита; (↑) – відростки телочита; (↑) – подомери контактують з сарколемою КМЦ. ТЕМ. ×8000.

Нижче периферійної частини тіла телочита виявляється локальна набрякла ділянка цитолемі, яка має опуклу форму. Ця ділянка цитолемі тіла телочита утворює безпосередній контакт з сарколемою кардіоміоцита. Тонка подомера, на кінці якої розташовані дві невеликі за розміром оптично темні округлі ектосоми (↓), контактують з сарколемою КМЦ. За даними [3-5], ектосоми відкріплюються від подомерів телочитів та перетворюються у екзосоми – вільні пухирці, що мігрують та транспортують біологічно активні речовини (БАР), які беруть участь у міжклітинних комунікаціях з кардіоміоцитами та клітинами стромально-судинного компоненту міокарда. У *центральної* частині електроннограми визначаються морфологічні прояви *контакту* між двома протилежно розташованими довгими та звивистими телоподами. Цей *гомоклітинний* контакт «телопода ↔ телопода» ймовірно, сприяє передачі сигнальних молекул вздовж ланцюжка відростків телочитів, що оточують кровоносні капіляри міокарда. На кінці ще однієї тонкої подомери виявляється оптично темна ектосома, що контактує з інвагінацією сарколеми КМЦ (↓). Є підстава припустити, що через деякий час ця *ектосома* відкріпиться від подомера та перетвориться у *екзосому*, яка буде рухатися вглиб локальної інвагінації сарколеми кардіоміоцита де відбудеться контакт і передача сигнальних молекул (БАР) до саркоплазматичного ретикулула м'язової клітини. Отримані дані дозволяють припустити, що в процесі раннього постнатального розвитку щурів, відростки серцевих телочитів активно подовжуються і поступово формують просторову мережу контактуючих телопод, в якій відбувається циркуляція різних за функціями сигнальних молекул. В результаті утворення гомо- та гетероклітинних контактів, сигнальні молекули мають можливість впливати на функції КМЦ та клітин

стромально-судинного компоненту міокарда щурів. На електроннограмі (рис. 1) потовщена ендотеліальна оболонка кровоносного капіляра прилягає до сарколеми КМЦ. Протилежна сторона ендотеліальної оболонки капіляра істотно витончена. Люменальна поверхня витонченого ендотеліа капіляра утворює локальні маленькі випинання округлої форми, які безпосередньо контактують з еритроцитом. З аблюменальною поверхнею витонченого ендотеліа контактує екзосома. Ми припускаємо, що за допомогою цієї екзосоми відбулося транспортування, а потім передача сигнальних молекул від серцевого телочита до ендотеліоцита та/або крові. Ще одна рядом розташована екзосома ймовірно мігрує вбік кровоносного капіляра.

На рис. 2 представлена електроннограма міокарда 10-ти добового щура. Біля поперечного перерізу кровоносного капіляра розташовано тіло телочита з відростками, у складі яких виявляються подомери та подомери.

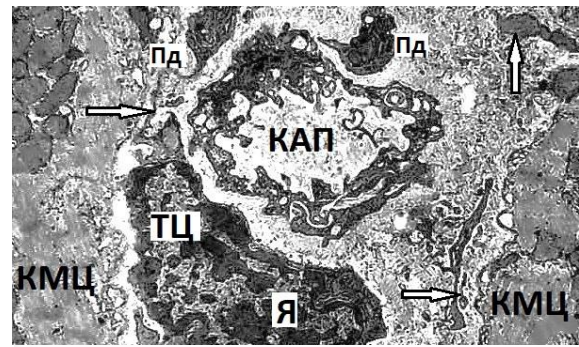


Рис. 2. Ультраструктура міокарда 10-ти добового щура. Позначення: КАП – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; ТЦ – телочит; (↑) – відростки телочита; Я – ядро телочита. ТЕМ. ×8000.

Інші відростки телочита оточують капіляр та утворюють фізичні локальні контакти з аблюменальною поверхнею ендотеліоцита. У верхній частині електроннограми, поблизу аблюменальної поверхні ендотеліоцита, виявляються дві подомери великих розмірів (Пд), які викликають локальні вигини бічної поверхні капіляра. Тіло телочита (ядро та тонкий шар цитоплазми) розташовано поблизу капіляра. Контури бічної поверхні серцевого телочита повторюють згини стінки капіляра. Перерізи телоподій, що оточують капіляр, мають різну площу та звивисту форму (↑ ⇔). Це свідчить про складну просторову цитоархітектоніку серцевих телоподій. *Рельєф* люменальної поверхні ендотеліоцита капіляра дуже складний. У просвіті капіляра визначаються різної форми випинання цитоплазми ендотеліальної клітини. Деякі випинання містять світлі везикули. Визначаються поодинокі короткі мікрворсинки. Внаслідок утворення випинань люменальної поверхні цитоплазми ендотеліа різної форми, площа просвіту поперечного перерізу капіляра має *неправильну* фо-

рму. У випинаннях ендотелія *лівої* частини капіляра зосереджені світлі мікроезистули, за допомогою яких ймовірно, відбувається активне транспортування різних речовин з плазми крові у цитоплазму ендотеліоцитів, потім у міжклітинний простір до телочита та його відростків. Слід зазначити, що цитоплазматичні везикули є носіями структурно-функціональних одиниць плазмолемі ендотеліальних клітин. *Ліворуч*, між капіляром та тілом телочита з відростками, виявляється локально просвітлений шар міжклітинної речовини, в якій подекуди визначаються дрібнодисперсні утворення. Просвітлення міжклітинної речовини, ймовірно, обумовлено дифузєю рідини та розчиненого кисню з просвіту капіляра у міжклітинний простір, що оточує тіло телочита. Уздовж *аблюменальної* поверхні ендотелію визначаються локальні ділянки відсутності базальної мембрани, або базальна мембрана переривчаста. У *нижній* частині перерізу капіляра визначається локальне випинання цитоплазми ендотеліоцита, яке спрямоване у міжклітинний простір. Це супроводжується утворенням інвагінації у поряд розташованої нерівномірно потовщеної протяжної телоподи. Ця ділянка телоподи утворює декілька фізичних контактів з аблюменальною поверхнею ендотелія. *Праворуч* від капіляра, де міжклітинний простір насичений дрібнодисперсними структурами, виявляються зрізи телоподій, тонких подомерів та скупчення мікроезистул. Отже, отримані дані свідчать про те, що однією з особливостей ультраструктури кровоносних капілярів міокарда 10-ти добових щурів, є значне *випереджальне* зростання площі аблюменальної поверхні над площею аблюменальної поверхні ендотеліальних клітин.

На рис. 3 представлена електронорама міокарда 15-ти добового щура.

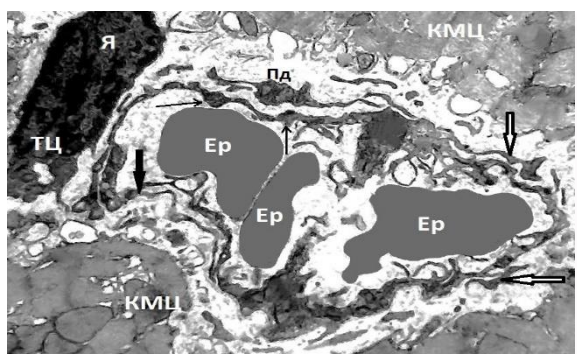


Рис. 3. Ультраструктура кровоносного капіляра міокарда 15-ти добового щура. Позначення: Ер -еритроцит; КМЦ – кардіоміоцит; ТЦ – телочит; (↑⇒) – відростки телочита; Я – ядро телочита. ТЕМ. ×8000.

На поданій електронорамі поперечний перетин кровоносного капіляра має неправильну форму та з усіх боків оточений відростками телочита.

*Особливістю* ультраструктури цього капіляра є те, що *ліва* половина стінки капіляра ймовірно, *утворена відростком телочита*. Наше припущення обґрунтовується тим, що однією з особливостей морфології відростків телочитів є утворення дихотомічного розгалуження подомерів [6, 9, 15]. *Нижня* ділянка стінки капіляра має морфологічні ознаки дихотомічного розгалуження (↓), а *верхня* ділянка містить дві невеликі пододи (→, ↑), що з'єднані тонкою злегка звивистою подомерою. Крім цього на відміну від ендотеліоцитів, відростки і тіло телочитів не містять піноцитозних везикул. У складі дихотомічного розгалуження верхній тонкий подомер утворює кільцеподібну структуру, яка контактує з еритроцитом. На люменальної поверхні ендотелія кровоносного капіляра виявляється певна кількість звивистих, відносно коротких мікроросинків різної форми. У просвіті капіляра розташовані деформовані еритроцити, що контактують з звивистими мікроросинками. Телочит та його звивисті відростки утворюють навколо капіляра одношарову переривчасту оболонку. У *центральної* частині перерізу капіляра виявляються протилежно розташовані широкі протяжні випинання ендотелія, які спрямовані назустріч один одному у просвіті капіляра. Ці випинання разом з мікроросинками утворюють явно виражену переривчасту перетинку, що ділить просвіт мікросудини на два нерівні за площею відсіки. У *лівому* більшому за розміром відсіку просвіту капіляра виявляються два деформовані еритроцити, у *правому* меншому відсіку - один еритроцит. Зверху зрізу капіляра розташований відросток телочита, який містить велику пододу (Пд), від якої в протилежні напрямки відходять тонкі подомери. Звивисті подомери телочита утворюють фізичні контакти з аблюменальною поверхнею ендотеліоцита капіляра. Ми припускаємо, що зовнішня переривчаста одношарова оболонка кровоносного капіляра, яка утворена відростками телочита, бере участь у підтримці *цілісності* даної мікросудини. Локальні фізичні контакти подомерів з аблюменальною поверхнею ендотелія, це не тільки місця *кріплення* відростків телочита до оболонки капіляра, але й контакти, що сприяють взаємодії «подомера телочита ↔ ендотеліоцит». Численні звивисті мікроросинки та різної форми і розмірів випинання цитоплазми ендотелія у просвіті капіляра, формують потенційний резерв площі плазмолемі ендотеліоцитів.

На рис. 4 представлена інша електронорама міокарда 15-ти добового щура.

На даній електронорамі деформований капіляр розташований у ніші між двома кардіоміоцитами. Уздовж аблюмінальної поверхні капіляра виявляються відростки телочита, які мають різну форму, протяжність та утворюють кілька фізичних контактів з ендотеліоцитом. Просвіт капіляра

має два нерівнозначні за площею відсіки, які утворені в результаті злиття протилежно розташованих випинань ендотелія. У *лівому* нижньому більшому за розміром відсіку просвіту капіляра міститься еритроцит. Видовжені звивисті мікроворсинки контактують з поверхнею цього еритроцита (↓). У *правому* верхньому невеликому за розміром відсіку виявляється кілька звивистих мікроворсинок, які розташовані вздовж люмінальної поверхні ендотеліоцита. Ліва та нижня частини стінки капіляра витончені і містять невелику кількість мікровезикул.

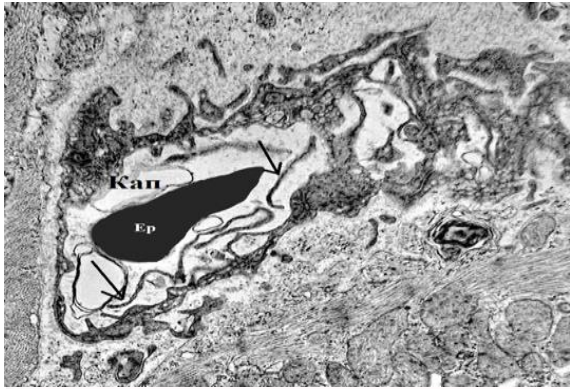


Рис. 4. Ультраструктура капіляра міокарда 15-ти добового щура. Позначення: Кап- капіляр; Ер – еритроцит; ↓ – звивисті мікроворсинки на люмінальній поверхні ендотелія. TEM. ×10000.

У більшому за розміром просвіті капіляра виявляються численні довгі звивисті мікроворсинки різної форми, окремі кільцеподібні утворення з мікроворсинок тощо. Слід зазначити, що ультраструктура судинного ендотелія капілярів міокарда ссавців і людини вивчена досить добре, але функціональне призначення мікроворсинок та інших утворень, що розташовані на люмінальній поверхні ендотеліоцитів, викликають багато дискусій. Відомо, що *рельєф* люмінальної поверхні ендотеліоцитів мікросудин дуже різноманітний і залежить від функціонального стану ендотелія та гемодинаміки циркулюючої крові у мікроциркуляторному руслі міокарда. Є думка, що мікроворсинки та інші утворення на люмінальній поверхні судинного ендотелія є своєрідними *резервами клітинної мембрани*, причому мікроворсинки відіграють важливу роль у контролі швидкості руху еритроцитів у капілярах а збільшення чисельності та розмірів мікроворсинок виступаючих у просвіт кровоносних мікросудин може сповільнювати рух клітин крові та сприяти локальній агрегації еритроцитів [16].

У міокарді 5-ти добових щурів виявляються артеріоли, вздовж бічної поверхні яких виявляються численні тонкі звивисті відростки телодитів (рис. 5).

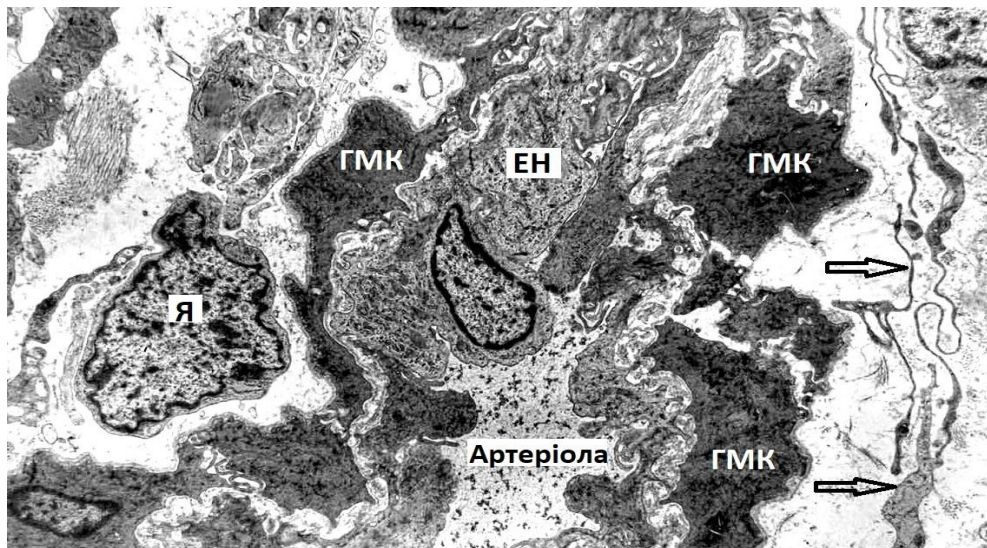


Рис. 5. Ультраструктура артеріоли міокарда 5-ти добового щура. Позначення: ГМК – темні гладенькі м'язові клітини; ЕН – ендотеліоцит; Я – ядро телодита; (⇒) – телодиті, що містять тонкі подомери та розширені подоми. TEM. ×7000.

Ліворуч від артеріоли виявляється зріз тіла серцевого телодита, що містить велике світле ядро. Від тіла телодита відходять різної товщини короткі відростки. Оптично темні гладенькі м'язові клітини (ГМК) артеріоли утворюють *гомклітинні* (ГМК ↔ ГМК), а відростки телодитів з ГМК – *гетероклітинні* контакти (телодит ↔

ГМК). У *лівій* частині оболонки артеріоли виявляються оптично світлі ендотеліоцити та помірно розслаблені ГМК. *Праворуч* оболонка артеріоли утворена численними оптично темними помірно *дегідратованими* ГМК. Деякі ГМК знаходяться в стані контрактири, що призводить до деформації м'язових клітин та поряд розташованих ендотеліоцитів. *Праворуч* у просторі між ГМК та

ендотеліоцитами виявляються численні короткі взаємно проникаючі інвагінації цитолемі цих клітин, утворюючи гетероклітинні контакти «ГМК ↔ ендотеліоцит». *Праворуч* від бічної поверхні м'язової оболонки артеріоли виявляються довгі звивисті тонкі телоподи з подовженими подомами (⇒). Переважна односпрямованість та складна форма тонких телопод серцевих телоцитів, ймовірно, свідчать про їх високу рухливість. Біля м'язової оболонки артеріоли виявляється тонка подомера, що згинається під кутом 90 градусів (⇒) та формує гетероклітинний контакт з ГМК. *Праворуч* від цієї подомери розташована довга тонка подомера, що утворює декілька вигинів у формі змійки. На кінцях деяких тонких подомерів визначаються подовжені подоми. Слід зазначити, що телоподи утворюють між собою та подомами фізичні контакти: «подомера ↔ подомера»; «подомера ↔ подома»; «подома ↔ подома». Однак, проявів проникнення телопод углиб м'язової оболонки артеріоли не виявлено.

На 15-ту добу після народження щурів, у міокарді визначаються артеріоли, що оточені доволі товстою багатошаровою оболонкою з довгих звивистих телопод. На електроннограмі (рис. 6), представлена складна мережа численних телопод, які розташовані навколо бічної поверхні артеріоли і утворюють її зовнішню захисну оболонку.

Довгі звивисті форми телоподи контактують між собою та формують оболонку, яка відокремлює артеріолу від м'язових клітин паренхіми міокарда. Поодинокі тонкі подомери телоцитів ін-

коли виявляються у вузьких прошарках міжклітинної речовини, яка відокремлює ГМК від ендотеліоцитів артеріоли.

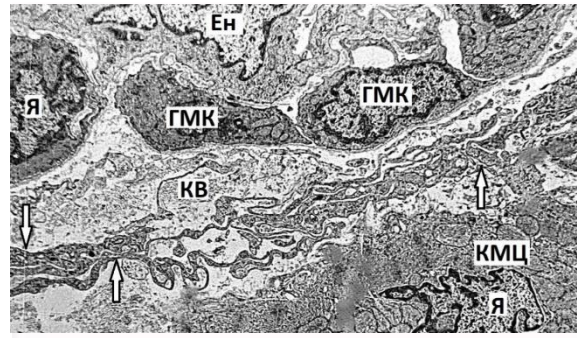


Рис. 6. Ультраструктура міокарда 15-ти добового щура. Позначення: ЕН – ендотеліоцит; ГМК – гладком'язові клітини артеріоли; КВ – колагенові фібрили; КМЦ – кардіоміоцит; (↑) – оболонка, що утворена відростками телоцитів. ТЕМ. ×8000.

В локально розширених ділянках зовнішньої оболонки з телопод, виявляються пучки колагенових фібрил, ектосоми та одиничні екзосоми. Отримані морфологічні дані свідчать про те, що багатошарова оболонка з телопод, яка оточує конкретну артеріолу, виконує захисну функцію та перешкоджає механічному поперечному розтягванню артеріоли при можливих короткочасних збільшеннях тиску крові в артеріальному руслі міокарда щурів.

На рис. 7 представлена електроннограма міокарда 45-ти добового щура.

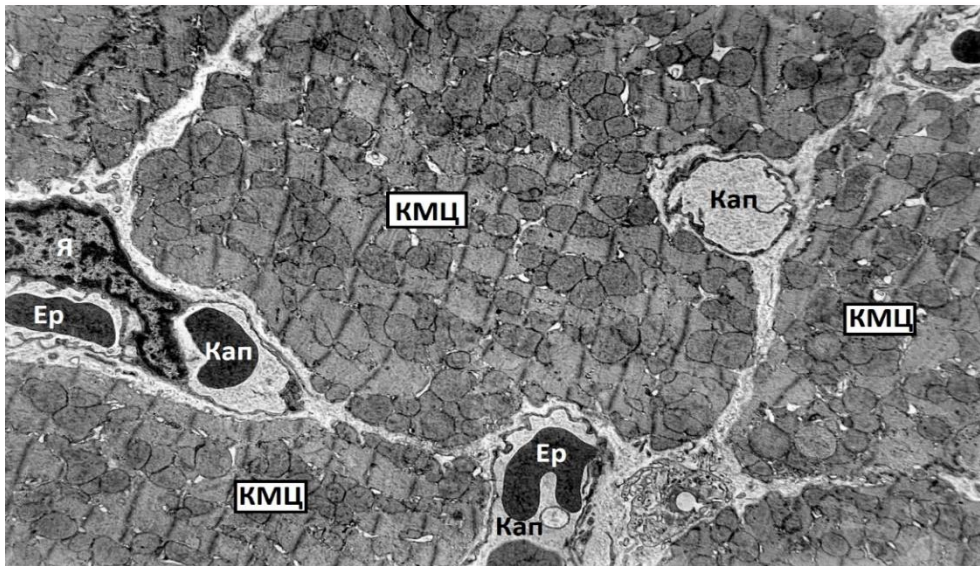


Рис. 7. Ультраструктура міокарда 45-ти добового щура. Позначення: Кап – капіляр; КМЦ – кардіоміоцит; Ер – еритроцит; Я – ядро ендотеліоцита. ×7000.

При дослідженні серії електроннограм міокарда 45-ти добових щурів, нами практично не виявлені кровоносні мікросудини, які були оточені безпервною оболонкою з відростків телоцитів. У

стромально-судинному компоненті міокарда 45-ти добових щурів суттєво збільшується кількість відкритих кровоносних капілярів, що розташовані у безпосередній близькості від КМЦ (рис. 7).

В інтервалі часу (15-45) діб відбувається поступове зменшення кількості тлоцитів та їх відростків. Можливо вони піддаються апоптозу. У відкритих кровоносних мікросудинах суттєво зменшуються товщина стінки капілярів та кількість випинань люменальної поверхні ендотеліоцитів (рис. 7). Щодо капілярів міокарда 15-ти добових щурів, цитоплазма ендотеліоцитів яких містять багато мікроевезикул - своєрідний *резерв клітинної мембрани*, у ендотеліоцитах капілярів 45-ти добових щурів кількість мікроевезикул суттєво зменшена. Цілком можливо, що при  $t \geq 15$  діб, відбувається поступове *дроблення* випинань люменальної поверхні плазмалеми ендотеліоцитів та мікроросинок. Утворюються мікроевезикули та їх спрямований рух до аблюменальної плазмалеми. Після контакту з якою відбувається злиття мікроевезикул з аблюменальною плазмалею. При цьому площа плазмалеми суттєво збільшується. Схематично процес збільшення площі аблюменальної поверхні ендотелія капілярів можна представити наступним чином.

«Дроблення загальної площі випинань та мікроросинок люменальної поверхні ендотелія → утворення в цитоплазмі ендотеліоцитів численних мікроевезикул → спрямований рух багатьох цитоплазматичних мікроевезикул у бік базальної мембрани → злиття мікроевезикул з аблюменальною плазмалею ендотеліоцитів капілярів».

Отже, збільшення площі аблюменальної плазмалеми ендотеліоцитів, а відтак і розмірів кровоносних капілярів, здійснюється шляхом реалізації біологічного закону «дроблення ↔ злиття» [17].

Таким чином, протягом перших 15 діб постнатального розвитку щурів, в стромально-судинному компоненті міокарда щурів відбувається спрямована міграція тлоцитів з відростками до кровоносних мікросудин. Поступово відростки тлоцитів збільшуються у розмірах, оточують кровоносні капіляри та утворюють з ендотеліоцитами контакти «тлоцит ↔ ендотеліоцит». У цей період часу на люменальної поверхні ендотеліоцитів суттєво збільшуються кількість та розміри цитоплазматичних випинань, зростає чисельність і довжина мікроросинок у просвіті кровоносних капілярів. Це призводить до суттєвого збільшення площі люменальної поверхні ендотелія капілярів.

Навколо артеріол утворюється своєрідна захисна оболонка з декількох шарів відростків тлоцитів. Після (15 – 20) діб, у стромально-судинному компоненті міокарда спостерігається зворотний процес: зменшується кількість тлоцитів та їх відростків; зменшуються розміри випинань та кількість мікроросинок на люменальної поверхні ендотеліоцитів; збільшується площа аблюменальної поверхні ендотелія капілярів за рахунок злиття з нею численних мікроевезикул; «зникає» захисна оболонка з відростків тлоцитів навколо артеріол.

## Висновки

1. До 15 - ти діб після народження щурів, в стромально-судинному компоненті міокарда збільшується кількість тлоцитів та їх відростків.

2. Виявлено дві групи тлоцитів. *Перша група* тлоцитів переважно взаємодіє з кровоносними капілярами. *Короткі* тлоподії тлоцитів утворюють фізичні контакти з ендотеліоцитами і приймають участь у міжклітинній комунікації. *Довгі* звивисті тлоподії тлоцитів утворюють навколо капілярів переривчасту захисну одношарову оболонку, яка підтримує цілісність капілярів, захищає від розтягування при коливанні тиску перфузії крові у мікросудинах.

3. *Друга група* тлоцитів оточує артеріоли. Відростки тлоцитів утворюють навколо артеріол захисну оболонку з кількох шарів *довгих* відносно товстих тлоподій. Ця оболонка підтримує цілісність артеріол, захищає кровоносні судини від можливого пошкодження та розтягування при зміні тиску крові у МЦР міокарда.

4. Після 15-ти діб постнатального розвитку щурів, у стромально-судинному компоненті міокарда суттєво зменшується кількість тлоцитів та їх відростків. У мікроциркуляторному руслі міокарда відбувається поступове збільшення кількості відкритих капілярів. Навколо більшості артеріол зникає багатшарова оболонка з *довгих* відносно товстих тлоподій.

5. Протягом перших 15 діб після народження щурів, в кровоносних капілярах міокарда суттєво збільшується площа люменальної поверхні ендотеліоцитів за рахунок утворення випинань та численних звивистої форми довгих мікроросинок.

6. Після 15-ти діб постнатального розвитку щурів, в МЦР міокарда суттєво зменшується товщина стінки кровоносних капілярів, зменшується площа люменальної поверхні ендотеліоцитів внаслідок відсутності значної кількості випинань та мікроросинок. Накопичений резерв площі люменальної плазмалеми ендотеліоцитів поступово використовується для збільшення площі аблюменальної цитолеми, що супроводжується зростанням розмірів кровоносних капілярів.

## Перспективи подальших досліджень

За результатами проведених досліджень та морфометричних вимірів, нами будуть запропоновані моделі будови тлопод серцевих тлоцитів, що ґрунтуються на даних стереології, а саме на теоремах, які характеризують перетини просторових геометричних об'єктів.

## Інформація про конфлікт інтересів

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

## Інформація про фінансування

Це дослідження не отримувало спеціального гранту від жодної фінансової установи у державному, комерційному чи некомерційному секторі.

рах. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної теми «Анатомо-фізіологічні аспекти росту

та розвитку людини і тварин» (номер державної реєстрації 0116U002990).

### Літературні джерела References

1. Ribatti D, Nicol B, Crivellato E. The role of pericytes in angiogenesis. *Int J Dev Biol.* 2011;55:261-8. doi: 10.1387/ijdb.103167dr.
2. Bergers G, Song S. The role of pericytes in the formation and maintenance of blood vessels. *Neuro Oncol.* 2005;7:452-64. doi: 10.1215/s1152851705000232.
3. Soha A, Soliman. Telocytes are major constituents of the angiogenic apparatus. *Scientific reports.* 2021;11:5775. doi: 10.1038/s41598-021-85166-w.
4. Ongidi I, Abdulsalaam F, Otieno H, Odero N, Pulei A, Obimbo M, Ongeti K. A review of telocytes in cardiovascular tissue and their role in angiogenesis. *Anatomy Journal of Africa.* 2020;9(2):1807-15.
5. El-Sheikh A, Amal A. Telocytes: Exploring Their Influence on Angiogenesis and Therapeutic Interventions. *Journal of Microscopy and Ultrastructure.* 2024;1:1-6. doi: 10.4103/jmau.jmau\_61\_24.
6. Zagoruiko GE, Martsynovsky 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: 10.26641/1997-9665.2025.3.80-90.
7. Odintsova IA, Slutskaya DR, Berezovskaya TI. Telocytes: localization, structure, functions and significance in pathology. *Genes & Cells.* 2022;17(1):6-12. doi: 10.23868/202205001.
8. Soliman SA. Telocytes are the main components of the angiogenic apparatus. *Sci Rep.* 2021;11:5775. doi: 10.1038/s41598-021-85166-w.
9. Bruno DA Sanches, Francisco BS Teofilo, Mathieu Y Brunet, et al. Telocytes: current research methods, problems and future prospects. *Cells and Tissue Research.* 2024; 396; 2: 141-155. doi: 10.1007/s00441-024-03888-5.
10. Akbarian M, Bertassoni LE, Tayebi L. Biological aspects in controlling angiogenesis: current progress. *Cell Mol Life Sci.* 2022 Jun 7;79(7):349. DOI: 10.1007/s00018-022-04348-5. PMID: 35672585; PMCID: PMC10171722.
11. Ausoni S, Sartore S. The cardiovascular unit as a dynamic player in disease and regeneration. *Trends Mol Med.* 2009;12:543-52. doi: 10.1016/j.molmed.2009.10.002.
12. Cucu I, Nicolescu MI, Busnatu ȘS, Manole CG. Dynamic Involvement of Telocytes in Modulating Multiple Signaling Pathways in Cardiac Cytoarchitecture. *Int J Mol Sci.* 2022 May 21;23(10):5769. DOI: 10.3390/ijms23105769. PMID: 35628576; PMCID: PMC9143034.
13. 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>.
14. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European 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>
15. Horalsky L, Khomych V, Kononsky O. [Fundamentals of histological technique and morpho-functional methods of research in norm]. *Zhytomyr: Polissia;* 2011. 288 p. Ukrainian.
16. Chukhray SM. [Ultrastructure of blood capillaries of the myocardium of juvenile and young rats with congenital hypothyroidism]. *Svit Medytsyny ta Biolohiyi.* 2016;1(55):174-8. Ukrainian. Available from: <https://womab.com.ua/en/article/view/2649/2443>.
17. Zagoruiko GE, Martsynovsky VP. [Universality of the laws of "division ↔ fusion" and "division ↔ connection" of matter in the processes of postnatal development of the mitochondrial and myofibrillar apparatus of cardiomyocytes]. *Pryrodnychi nauky.* 2024;2:60-66. Ukrainian. doi: 10.32782/NSER/2024-2.09.

**Загоруйко Г.Є., Марциновський В.П., Філатова В.Л., Матвієнко Т.М., Філатова О.В., Саргош О.Д. Участь серцевих телочитів в утворенні та захисті кровоносних мікросудин міокарда в процесі раннього постнатального розвитку шурів Вістар.**

**Рівненський державний гуманітарний університет, Рівне; Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Останніми роками спостерігаються активні дослідження участі телочитів у пренатальному та постнатальному ангиогенезі ссавців. Описано тісний зв'язок телочитів з процесами ангиогенезу у багатьох органах під час онтогенезу ссавців та відновлення тканин після їх ушкодження. За допомогою електронної мікроскопії було переконливо показано, що *відростки* серцевих телочитів, які ло-

калізуються навколо кровонесних капілярів, дрібних інтрамуральних артерій та вен, утворюють гетероклітинні контакти з ендотеліоцитами, гладком'язовими клітинами дрібних мікросудин та перицитами. Незважаючи на певні успіхи у вивченні ультраструктури та функції серцевих теліоцитів, залишаються мало дослідженими процеси утворення взаємодій «теліоцит ↔ ендотеліоцит», «теліоцит ↔ гладком'язова клітина», що сприяють постнатальному розвитку капілярної мережі, артеріол, венул міокарда лівого шлуночку щурів Вістар. **Мета.** Дослідити взаємодії теліоцитів та їх відростків з ендотеліоцитами капілярів та гладком'язовими клітинами артеріол міокарда в процесі раннього постнатального розвитку щурів Вістар. **Методи.** За допомогою електронної мікроскопії проведено дослідження серії ультратонких зрізів міокарда лівого шлуночка щурів Вістар у віці 5-ти, 10-ти, 15-ти та 45 діб постнатального розвитку. У кожній віковій групі щурів проаналізовано по 50 електроннограм зображень міокарда лівого шлуночка серця, одержаних при збільшенні 2000<sup>x</sup> електронного мікроскопа ЕВМ-100Л. **Результати та підсумок.** Встановлено, що протягом перших 15 діб постнатального розвитку щурів, в стромально-судинному компоненті міокарда відбувається збільшення кількості, розмірів теліоцитів та їх відростків. Біля кровонесних капілярів виявляються теліоцити з відростками. Через деякий час відростки теліоцитів оточують кровонесні капіляри та утворюють з ендотеліоцитами контакти «теліоцит ↔ ендотеліоцит». В інтервалі часу (5-15) діб, на люменальній поверхні ендотеліа капілярів суттєво збільшується кількість випинань та чисельність мікроворсинок. Це призводить до суттєвого збільшення площі люменальної поверхні ендотеліоцитів. Формується певний резерв площі плазмолемі ендотеліоцитів капілярів. Протягом 15 діб після народження щурів, у міокарді лівого шлуночку навколо деяких артеріол утворюється своєрідна захисна оболонка з декількох шарів відростків теліоцитів. Але в інтервалі часу (15-45) діб, у стромально-судинному компоненті міокарда спостерігається зворотний процес: зменшується кількість теліоцитів та їх відростків можливо в результаті їх апоптозу; зменшуються розміри випинань та кількість мікроворсинок на люменальній поверхні ендотеліоцитів; збільшується площа цитолемі аблюменальної поверхні ендотеліа капілярів за рахунок спрямованої міграції та злиття з плазмолемою численних цитоплазматичних мікровезикул; «зникає» захисна оболонка з відростків серцевих теліоцитів навколо артеріол. Отримані дані переконливо свідчать про те, що серцеві теліоцити та їх численні відростки на протязі перших 15 діб після народження щурів, беруть участь у розвитку міжклітинних комунікацій та сприяють цілісності ультраструктури кровонесних мікросудин. Отже, оболонка з теліопод захищає мережу кровонесного мікроциркуляторного русла міокарда від можливого пошкодження та протягом деякого часу перешкоджає збільшенню діаметра мікросудин.

**Ключові слова:** ультраструктура теліоцитів, мікросудини міокарда, щури Вістар.

О.Л. Іванків  
І.В. Челпанова  
М.С. Регеда

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

Morphologia  
2026;20(1):35-40

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.35-40>  
Морфологія / Morphologia / Morfologiã  
ISSN 1997-9665






УДК: 611.24-018:616.24-002-07:616.155.321-07]-092.9


## МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕГЕНЬ ТА ОЦІНКА СТАНУ ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПІД ЧАС ПЕРЕБІГУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

Ivankiv O.L.  , Chelpanova I.V. , Regeda M.S.  Morphological characteristics of the lungs and assessment of specific blood immune parameters in guinea pigs during the course of experimental pneumonia. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

**ABSTRACT.** Pneumonia is an acute inflammatory lung disease. Despite extensive experimental and clinical research, it remains a significant medical challenge. **Aim.** To investigate the features of morphological changes in the lungs, as well as the levels of T- and B-lymphocytes and circulating immune complexes in the blood serum of guinea pigs during the development of experimental pneumonia (EP) on days 7, 14, and 21 of the experiment. **Methods.** An experimental pneumonia model was established in 39 guinea pigs weighing 180–230 g. The animals were anesthetized via chloroform inhalation in a desiccator, followed by combined intranasal and inhalation administration of *Staphylococcus aureus* within a specifically designed chamber. Morphological examination was performed to verify pulmonary inflammation, and blood T- and B-lymphocyte counts were determined across four experimental groups. **Results and conclusion.** The research findings demonstrated that during the progression of experimental pneumonia (days 7, 14, and 21), there was a statistically significant decrease in cellular immunity parameters, starting from the 7th day of the study. Changes in the humoral immune status, specifically blood B-lymphocyte levels, were also observed in the experimental animals. The progression of EP is characterized by a significant elevation of circulating immune complexes levels in the blood serum of guinea pigs on the specified experimental days; this, coupled with increased B-lymphocyte counts, suggests activation of the humoral immune response. At the observed time points (days 7, 14, and 21), experimental pneumonia is associated with a gradual decline in T-lymphocytes, indicating potential suppression of cellular immunity alongside a statistically significant increase in B-lymphocytes.

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

 Ivankiv O.L. 0000-0002-4719-3263;  Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X;  
 Regeda M.S. 0000-0003-2810-914X

For correspondence:  [OksanaLvivna@gmail.com](mailto:OksanaLvivna@gmail.com)



© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license, which allows other people to freely distribute the published work with a mandatory reference to the authors of the original work and the first publication of the work in this journal.



**Citation:** Ivankiv OL, Chelpanova IV, Regeda MS. [Morphological characteristics of the lungs and assessment of specific blood immune parameters in guinea pigs during the course of experimental pneumonia]. Morphologia. 2026;20(1):35-40. Ukrainian doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.35-40>

Отримано / Received: 02.01.2026

Рецензовано / Revised: 12.03.2026

Прийнято / Accepted: 20.03.2026

Опубліковано / Published: 27.03.2026

### Вступ

Пневмонія – це гострий запальний процес легень, який представляє собою сукупність патологічних процесів, що розвиваються у легеневій тканині. Незважаючи на те, що пневмонія на сьогоднішній день досліджена досить детально, як з точки зору експериментальних досліджень, так і

клінічної симптоматики, вона все ж залишається важливою проблемою [1-4]. Це обумовлено насамперед як її поширеністю серед різних вікових груп, так і ускладненнями після перенесених гострих респіраторних інфекцій, ін. Такі аргументи спонукають дослідників до наступних досліджень особливостей виникнення, механізмів патогенезу

та протікання цієї хвороби [5-8].

Для того, щоб детально досліджувати особливості патогенезу вказаної легеневої патології, необхідно користуватися відповідними, адекватними, доступними, експериментальними моделями, які б якомога точніше відтворювали розвиток запального процесу [9].

Суттєвим впливом на патогенез захворювань бронхо - легеневого апарату фахівці вважають стан імунної системи [10-12]. Тому важливо розуміти її значення і роль для розвитку пневмонії в тому числі. Незважаючи на значний поступ у дослідженнях показників імунної системи для різних патологій [2, 3], саме для пневмонії ця проблема потребує детальнішого вивчення.

Відомо, що під час порушень імунної системи, розвиваються істотні зміни резистентності організму, що призводить до затяжного перебігу хвороби, зниження ефективності лікування і навіть, смертності [3, 4, 6, 7, 13].

З цієї точки зору, вивчення механізмів розладів у різних ланках імунної системи, дозволяє проаналізувати перебіг патологічного процесу, адекватність і ефективність лікування та спрогнозувати можливі наслідки хвороби [12, 13].

**Мета** дослідження: з'ясувати особливості морфологічних змін легень, а також стан Т- і В-лімфоцитів та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) крові морських свинок у визначені доби за умов формування експериментальної пневмонії (ЕП).

#### **Матеріали та методи**

Експериментальну модель пневмонії (ЕМП) відтворювали на морських свинках, оскільки ці тварини служать класичним об'єктом для відтворення захворювань алергічного і запального характеру [9].

Морські свинки утримувалися в стандартних умовах виварію ЛНМУ імені Данила Галицького, що відповідає нормам поводження з тваринами під час виконання експериментальних досліджень згідно 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 [14, 15] протоколом № 4 засідання комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького від 17.03.2025 р.

Відтворення ЕМП проводили на 39 морських свинках у спеціально підготованій камері, в якій

поміщали одноразово п'ять морських свинок (самців), масою тіла 180-230 г. Морські свинки знаходилися у вертикальному положенні та фіксувалися хомутами на шиї.

Попередньо морських свинок наркотизували шляхом вдихання хлороформу в ексикаторі. Якщо мускулатура тварин розслаблялася, дихання ставало частим та поверхневим, наступав хлороформний наркоз. Тваринок переносили у спеціально підготовану камеру для інтраназального та інгаляційного введення матеріалу.

Мурчаків щоденно заражали золотистим стафілококом (*Stafilococcus aureus*) і стрептококом шляхом інтраназального їх введення у дозі 0,5 мл матеріалу, що містив ці мікроорганізми впродовж п'яти днів. Крім того, на перший день моделювання експерименту після інтраназального зараження тварин, здійснювали введення 0, 5 мл зазначеного матеріалу інгаляційно через боковий отвір камери. Камера була закритою, і тварини вдихали його впродовж 15 хвилин.

Заздалегідь, за дві доби до постановки досліду, золотистий стафілокок та стрептокок переносили на чашки з м'ясо-пептонним агаром для отримання ізольованих колоній. Через 18 годин інкубації посівів за температури 37<sup>0</sup> С з чашки у пробірці зі скошеним агаром відсівали декілька колоній золотистого стафілококу та стрептококу. Забирали шматочки двох легень тварин під дією хлороформного наркозу шляхом їх декапітації.

Наступним етапом було проведення їх морфологічного дослідження з метою підтвердження наявності запального процесу в легенях.

Для проведення експерименту визначення вмісту Т- і В-лімфоцитів у крові морських свинок (самців), дослідних тварин було поділено на 4 серії. 1 серія – інтактні тварини (контроль) – 10 мурчаків, 2 серія – 10 тварин з ЕП на 7 добу експерименту, 3 серія (10) – на 14 ту, 4-та (9) - на 21 доби експерименту відповідно. Виведення з експерименту проводили шляхом декапітації під хлороформним наркозом у терміни, що відповідають часу розвитку стадій запального процесу. □□Визначення вмісту Т- і В-лімфоцитів у крові проводили за методом Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. [16]. Цей метод широко застосовується у експериментальних дослідженнях (наприклад, при вивченні імунітету на тваринах), а також у клінічній практиці для оцінки імунодефіцитних станів, аутоімунних та алергічних захворювань, оскільки дозволяє визначити співвідношення цих ключових імунокомпетентних клітин [17]. Метод визначення Т- і В-лімфоцитів крові за Когосовою Л.С. та Чернушенко К.Ф. – це класичний імунологічний підхід, який використовується для підрахунку субпопуляцій лімфоцитів шляхом "розеткоутворення" (метод панаглютинації), де Т-лімфоцити утворюють розетку з еритроцитами, а В-лімфоцити – з еритроцитами з антитілами, що до-

зволяє їх кількісно оцінити в біологічних матеріалах (крові тварин чи людей) для діагностики та моніторингу імунного статусу.

T-лімфоцити визначали за їх здатністю до спонтанного утворення розеткових комплексів (E-розетки) з баранячими еритроцитами, що свідчить про присутність на їх поверхні відповідних рецепторів. В-лімфоцити визначали за допомогою комплементарного методу із застосуванням еритроцитів, вкритих антитілами, утворюючи розетки (EAC-розетки). Під мікроскопом підраховували кількість лімфоцитів, які утворили розетку (із 3 або більше еритроцитами), порівняно із загальною кількістю лімфоцитів у полі зору. Результат виражали у відсотках.

Рівень ЦІК визначали за методом V. Haskova, J. Kaslik [18, 19]. Метод визначення ЦІК базується на їх преципітації за умови невисоких концентрацій поліетиленгліколу (ПНГ) з молекулярною масою 600, який сприяє неспецифічній агрегації ЦІК, створюючи умови для преципітації середовища. Досліджували оптичну щільність зразків на спектрофотометрі за довжини хвилі 450 нм. Виразили отриманий результат в одиницях оптичної щільності.

Статистичну обробку результатів проводили за критерієм Стюдента, з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 8.0. Статистично достовірними розбіжності вважали при  $p < 0,05$ . Для проведення статистичних розрахунків, побудови 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 [20].

### Результати та їх обговорення

Вивчення гістологічних препаратів тканини легень вже на 3-ю добу досліді засвідчило появу низки змін як у судинно-стромальному компартменті, так і у респіраторному відділі, що відповідає безпосередньо за газообмін. Такі зміни супроводжувалися гіперемією судинного русла та пасивною еміграцією поліморфноядерних лейкоцитів, лімфоцитів та моноцитів у першу чергу в стінки дрібних бронхів та бронхіол. Такі клітини формували дифузні інфільтрати в усі елементи стінки малих бронхів, а слизова оболонка їх подекуди втрачала характерний складчастий профіль (рис. 1, 2).

У просвіті бронхів часто знаходилися маси слизового секрету, що містив десквамовані клітини епітелію слизової оболонки, особливо у тих тварин, що отримували антиген інгаляційно. Стосовно усієї паренхіми, вказані явища мали місце як у субплевральних ділянках легень, так і в центролобулярних. При цьому мала місце харак-

терна мозаїчність структури – чергування уражених ділянок із практично незміненими.

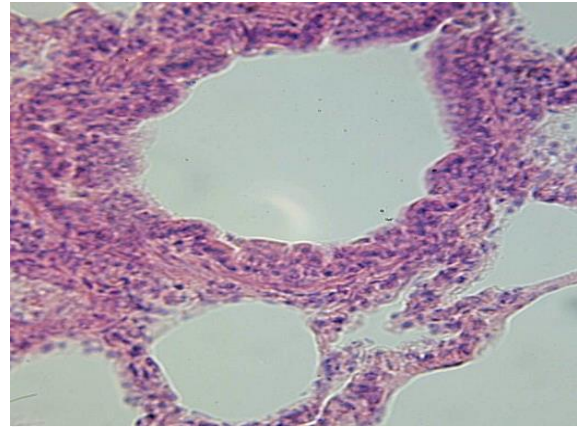


Рис. 1. Потовщення стінки малого бронха з інфільтрацією її поліморфонуклеарами та лімфоцитами. Локальне руйнування епітеліального вистелення слизової. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$ .

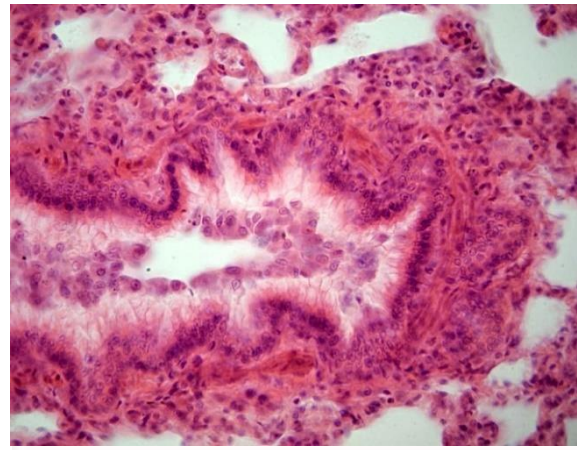


Рис. 2. Гіперплазія епітелію слизової малого бронха із посиленою десквамацією його у просвіт. Дифузний запальний інфільтрат у адвентиційній оболонці. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$ .

На 7-у добу вказані зміни мали виражену тенденцію до прогресування. Ознаками його була реакція стромального компоненту легеневої тканини, що проявлялося накопиченням у сполучній тканині клітинних елементів фібробластичного ряду. Така реакція свідчить про посилений синтез міжклітинної речовини, у першу чергу волокнистих структур, що у перспективі провадить до розвитку фіброзних змін (рис. 3,4).

Важливо вказати, що на 7-у добу експерименту по ходу деяких судин спостерігалася поява поодиноких епітеліоїдноклітинних гранул'ом. На 11-у добу перебігу експериментальної пневмонії повнокрів'я судин було менш вираженим, ніж у попередні терміни, а у складі інфільтратів у стінках дрібних бронхів переважали плазмоцити – нащадки антигенстимульованих В-лімфоцитів та

моноцити – джерела фагоцитуючих мононуклеарів. Водночас, з'явилися ділянки паренхіми, у яких були помітними явища ателектазу, стінки багатьох збережених альвеол були різко потовщеними, що, очевидно, порушило структуру аерогематичного бар'єру і зниження респіраторної функції.

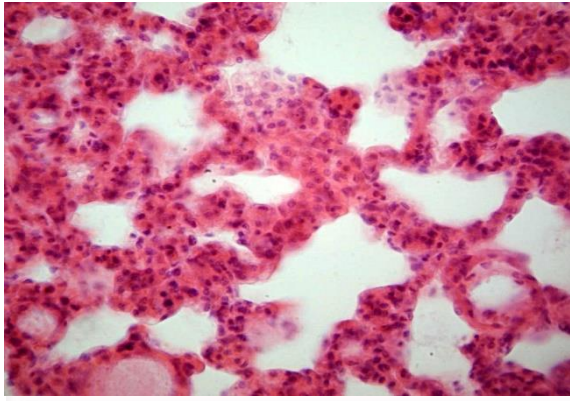


Рис. 3. Різке зменшення об'єму альвеол внаслідок гіперпродукції міжклітинної речовини у міжальвеолярній сполучній тканині. Забарвлення гематоксиліном та еозинном.  $\times 100$ .

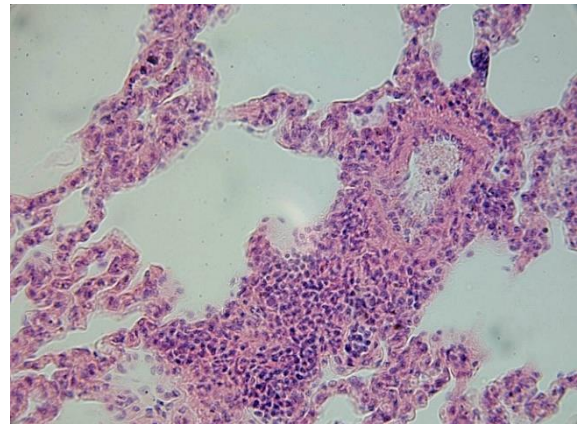


Рис. 4. Локальна деструкція альвеол з розпадом легневих ацинусів і утворення обширних порожнин. Локальна лімфоцито-плазмоцитарна інфільтрація паренхіми. Забарвлення гематоксиліном та еозинном.  $\times 100$ .

Наступним етапом дослідження було визначення рівня деяких показників імунної системи, а саме Т- і В-лімфоцитів та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у крові морських свинок.

Таблиця 1

Рівень ЦІК, Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів сироватки крові морських свинок за умов розвитку експериментальної пневмонії (ЕП) на 7, 14, 21 доби експерименту

	Контроль	7 доба	14 доба	21 доба
Т-лімфоцити, %	47,1 $\pm$ 3,5	34,3 $\pm$ 3,1*	35,1 $\pm$ 2,9*	35,9 $\pm$ 2,9*
В-лімфоцити, %	15,9 $\pm$ 1,5	23,1 $\pm$ 2,3*	22,4 $\pm$ 2,3*	21,5 $\pm$ 2,1*
ЦІК, одиниці оптичної густини	38,3 $\pm$ 1,8	53,2 $\pm$ 2,7*	52,1 $\pm$ 2,6*	51,4 $\pm$ 2,58*

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

Результати досліджень показали, що в динаміці розвитку ЕП (7, 14, 21 доби) спостерігалось достовірне зниження показників клітинної ланки імунної системи, починаючи із 7 доби експерименту (Табл. 1), що становило зниження рівня Т-лімфоцитів крові на 27,1% ( $p < 0,05$ ) порівняно з дослідною групою морських свинок та відповідно на 14-ту та 21-шу доби – на 25,47% та 23,7% ( $p < 0,05$ ).

Також було досліджено рівень іншого показника, який характеризує стан гуморального імунітету - В-лімфоцитів крові тварин. У результаті досліджень було встановлено, що під час розвитку ЕП цей показник змінювався наступним чином (Табл.1): спостерігали його поступове підвищення - на 45,28% ( $p < 0,05$ ), починаючи із 7-ї доби розвитку пневмонії та фіксували його стабільно високим у наступні досліджувані доби, що склало зростання рівня В-лімфоцитів на 40,88% ( $p < 0,05$ ) і 54,08% ( $p < 0,05$ ) відповідно на 14-ту та 21-у доби експерименту порівняно із контрольною групою.

На нашу думку, значним доповненням для оцінки гуморальної ланки імунітету та імунного

статусу загалом, було вивчення нами рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) сироватки крові при досліджуваній патології. ЦІК у наших дослідженнях змінювалися наступним чином. Нами було зафіксовано достовірне підвищення рівня ЦІК за умов розвитку ЕП на 7- му добу на 38,9% ( $p < 0,05$ ), на 14-ту добу – на 36,03%, та на 21 добу – на 34,2% ( $p < 0,05$ ) проти інтактних тварин. Табл.1.

#### Висновки

1. Прогресування експериментальної пневмонії від гострої інфільтрації до фіброзу й деструкції аерогематичного бар'єру зумовлює розвиток стійкої дихальної недостатності.

2. Визначення вмісту Т- і В-лімфоцитів, ЦІК має важливе значення для розуміння патогенезу розвитку експериментально пневмонії.

3. Експериментальна пневмонія у динаміці (7,14,21 доби) супроводжується поступовим зниженням Т-лімфоцитів, що може свідчити про ймовірне пригнічення клітинної ланки імунітету та достовірне зростання В-лімфоцитів.

4. Розвиток ЕП характеризується істотним підвищенням ЦІК сироватки крові морських свинок на вказані доби експерименту, що поряд з підвищенням рівня В-лімфоцитів може свідчити про активацію гуморальної ланки імунітету.

#### Перспективи подальших досліджень

Доцільним виявляється визначення морфологічних змін легень, а також стану лімфоцитів крові різних видів тварин в експериментальних моделях пневмонії.

#### Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається. Співавтором даної статті є член редколегії журналу «Морфологія», тому передпублікаційний аналіз рукопису проведений за участі зовнішніх рецензентів.

#### Інформація про фінансування

Це дослідження не отримувало спеціального гранту від жодної фінансової установи у державному, комерційному чи некомерційному секторах.

### Літературні джерела

#### References

- Borodina OS. [Community-acquired uncomplicated pneumonia in children: relationship with cytokine response and physical development]. *Achievements of biology and medicine*. 2018;2:25–8. Ukrainian. doi: 10.7363/070206.
- Bereznyakov VI. [The state of cellular and humoral immunity in community-acquired pneumonia]. *Health of the nation*. 2022;1:107-10. Ukrainian. doi: 10.24144/2077-6594.1.1.2022.254649.
- Eshwara VK, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res*. 2020;151(4):287–302. doi: 10.4103/ijmr.ijmr\_1678\_19.
- Smiyan OI., Horbas' VA. [Community-acquired pneumonia in school-age children: impact on the immune system]. Monograph. Sumy: Sumy State University; 2024. 111 p. Ukrainian. Available from: <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/97611>
- Reheda MS, Furdychko LO, Reheda-Furdychko MM, Reheda SM. [Peculiarities of lipid peroxidation processes and antioxidant system in the lungs in the early period of experimental pneumonia formation]. *Achievements of clinical and experimental medicine*. 2016;1:41-3. doi: 10.11603/1811-2471.2016.v25.i1.6013.
- Huang Y, Liu A, Liang L, et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. *Int Immunopharmacol*. 2018;64:10–5. doi: 10.1016/j.intimp.2018.08.022.
- Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):487–501. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.008.
- Brands X, Haak BW, Klarenbeek AM, Otto NA, Faber DR, Lutter R, Scicluna BP, Wiersinga WJ, van der Poll T. Concurrent Immune Suppression and Hyperinflammation in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Front Immunol*. 2020;11:796. doi: 10.3389/fimmu.2020.00796.
- Reheda MS. [Experimental models of allergic alveolitis and pneumonia], *Methodological guidelines*. Lviv; 2024. 13 p. Ukrainian.
- Romanova YUH, Barnich II. [A modern view of methods of prevention and treatment of chronic generalized periodontitis]. *Experimental and clinical dentistry*. 2018;1(2):9-13. Ukrainian.
- Chuhay OO. [Influence of corvitin on humoral immunity indices in experimental pneumonia development]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;2:255-7. Ukrainian. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8471.
- Kononova OV. [Indicators of the cellular immune system in patients with generalized periodontitis under conditions of psychoemotional stress]. *Modern dentistry*. 2019;1:42-5. Ukrainian. doi: 10.33295/1992-576X-2019-1-42-45.
- Reheda MS, Kolishets'ka MA, Yurevych VR. [The influence of thiotriazoline on the change of immune system in the blood of guinea-pigs under the conditions of development of experimental bronchial asthma]. *Medical and Clinical Chemistry*. 2015;17(2):52-55. Ukrainian.
- 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>.
- 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>
- Chernushenko YeF, Kogosova LS. [immunology and immunopathology of lung diseases]. Kyiv: Zdorov'ya; 1981. 208 p. Ukrainian.
- Reheda MS, Lyubinet's' LA, Shchepans'kyi VF. [Features of immune homeostasis in the dynamics of development of experimental bronchial asthma]. *Bulletin of Scientific Research*. 2018;2:133-5. Ukrainian. doi: 10.11603/2415-8798.2018.2.8745.
- Haskova V, Kaslik J, Matejkava M. [A new method for determining circulating immunocomplexes in human hearts]. *Cas Lek Ces*. 1977;116(14):436-7.

19. Matsumoto Y, Aryal RP, Heimburg-Molinaro J, et al. Identification and characterization of circulating immune complexes in IgA nephropathy. *Sci Adv.* 2022;8(43):eabm8783. doi: 10.1126/sciadv.abm8783.

20. Hruzieva TS, Lekhan VM, Ohniev VA, Haliienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. [Biostatistics]. Vinnytsia: New Book; 2020. 384 p. Ukrainian. ISBN 978-966-382-857-2.

**Іванків О.Л., Челпанова І.В., Регеда М.С. Морфологічна характеристика легень та оцінка стану окремих показників імунної системи крові морських свинок під час перебігу експериментальної пневмонії.**

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

**РЕФЕРАТ.** Пневмонія – це гостре запальне захворювання легень. Попри вичерпні експериментальні та клінічні дослідження, вона залишається серйозною медичною проблемою. **Мета** – дослідити особливості морфологічних змін легень, а також рівень Т- і В – лімфоцитів та циркулюючих імунних комплексів сироватки крові морських свинок за умов формування експериментальної пневмонії на 7-у, 14-у та 21 доби експерименту. **Методи.** Експериментальну модель пневмонії відтворювали на 39 морських свинках масою тіла 180-230 г. у спеціально підготованій камері, наркотизували шляхом вдихання хлороформу в ексикаторі для подальшого інтраназального та інгаляційного введення *Staphylococcus aureus*. Проводили морфологічне дослідження, для підтвердження наявності запального процесу в легенях та визначали вмісту Т- і В-лімфоцитів у крові у чотирьох дослідних групах. **Результати та підсумок.** Результати досліджень показали, що в динаміці розвитку експериментальної пневмонії (7, 14, 21 доби) спостерігалось достовірне зниження показників клітинної ланки імунної системи, починаючи із 7 доби експерименту. Також спостерігали зміни стану гуморальної ланки імунітету - В-лімфоцитів крові тварин. У результаті досліджень було встановлено, поступове підвищення рівня В-лімфоцитів на 7-у добу розвитку пневмонії та фіксували його стабільно високим у наступні досліджувані доби порівняно із контрольною групою. Розвиток експериментальної пневмонії характеризується істотним підвищенням циркулюючих імунних комплексів сироватки крові морських свинок на вказані доби експерименту, що поряд з підвищенням рівня В-лімфоцитів може свідчити про активацію гуморальної ланки імунітету. Експериментальна пневмонія на досліджуваних добах експерименту (7, 14, 21 доби) супроводжується поступовим зниженням Т-лімфоцитів, що може свідчити про ймовірне пригнічення клітинної ланки імунітету та достовірне зростання В-лімфоцитів.

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

**П.В. Савченко**Дніпровський державний  
медичний університет  
Дніпро, Україна**Morphologia**  
2026;20(1):41-47DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.41-47>Морфологія / Morphologia / Morfologija  
ISSN 1997-9665

УДК 616-006-031-07-071.7-037:57.088.7

**ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ MMR-МАР-  
КЕРІВ (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) У  
ЕНДОМЕТРІОЇДНИХ АДЕНОКАРЦИ-  
НОМАХ ЕНДОМЕТРІЯ****Savchenko P.V.**  **Features of MMR markers expression (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) in endometrioid adenocarcinomas of the endometria.****Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.**

**ABSTRACT. Topicality.** Endometrial adenocarcinoma is one of the most common malignant neoplasms of the female reproductive system, for which modern approaches to diagnosis are based on a combination of morphological and molecular genetic characteristics of the tumor. Of particular importance is the determination of the deficiency of the mismatch repair system (MMR) and microsatellite instability, which is associated with Lynch syndrome, the prognosis of the disease and the possibility of using targeted and immunotherapy. **The purpose.** To determine the features of the expression of MMR markers (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) in endometrioid endometrial adenocarcinomas depending on the degree of morphological atypism and to assess their value as additional prognostic and diagnostic criteria. **Methods.** A retrospective analysis of postoperative material from 60 cases of endometrioid adenocarcinoma of the endometrium obtained in the morphological department of the diagnostic center of Dnipro for the period 2021–2024 was conducted. Immunohistochemical study was performed on formalin-fixed and paraffin-embedded material using the Lab Vision Quanto and DAB Quanto Chromogen imaging systems according to the WHO classification (2020). The studied cases were divided into three groups depending on the degree of tumor differentiation: grade 1, grade 2 and grade 3. **Results.** The average age of the patients was 54.30±10.68 years in the grade 1 group, 58.80±9.04 years in grade 2 and 58.67±10.46 years in grade 3. It was found that MSH2 expression was observed in 93.3% of grade 1 cases, 90% in grade 2 and 50% in grade 3, while MSH6 expression was 93.3%, 86.7% and 46.7%, respectively. At the same time, the absence of MLH1 and PMS2 expression in grade 1 was 96.3%, decreasing to 63.3% in grade 2 and 23.3% in grade 3, which indicates an increase in the expression of these markers with increasing malignancy. Statistically significant differences in the expression of MMR markers between groups of different degrees of differentiation were found ( $p < 0.001$ ). Also, concordance of marker expression in pairs MSH2/MSH6 and MLH1/PMS2 was established. **Conclusion.** The need to use a panel of MSI markers: MSH2, MSH6, MLH1 and PMS2 in endometrioid endometrial adenocarcinomas as prognostic and diagnostic markers is argued.

**Key words:** endometrioid endometrial adenocarcinoma, marker MSH2, MSH6, MLH1 and PMS2.**Savchenko P.V.**  **0009-0006-2348-7116****For correspondence:**  [pollina.savchenko@gmail.com](mailto:pollina.savchenko@gmail.com)

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license, which allows other people to freely distribute the published work with a mandatory reference to the authors of the original work and the first publication of the work in this journal.

**Citation:** Savchenko PV. [Features of MMR markers expression (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) in endometrioid adenocarcinomas of the endometria]. Morphologia. 2026;20(1):41-7. Ukrainian doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.41-47>*Отримано / Received:* 14.02.2026*Рецензовано / Revised:* 21.03.2026*Прийнято / Accepted:* 20.03.2026*Опубліковано / Published:* 27.03.2026**Вступ**

Аденокарцинома ендометрія є однією із найпоширеніших злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи та займає друге місце серед гінекологічних пухлин у жінок у світі. Останніми роками підходи до її діагностики та лікування суттєво змінилися завдяки впровадженню молекулярно-генетичних досліджень, що дозволило перейти до персоналізованої терапії та більш

точної стратифікації пацієнток за ризиком [1].

Сучасна класифікація аденокарцином ендометрія базується не лише на морфологічних, а й на молекулярних характеристиках пухлини. Важливим етапом у цьому напрямку стало дослідження Cancer Genome Atlas (TCGA), яке виділило чотири молекулярні підгрупи аденокарцином ендометрія: ультрамутовані пухлини з мутаціями POLE, які характеризуються сприятливим

прогнозом; гіпермутовані пухлини з мікросателітною нестабільністю, що мають проміжний прогноз; пухлини з низькою кількістю копій (copy-number low), які також відносяться до групи проміжного ризику; та пухлини з високою кількістю копій (copy-number high), зазвичай серозного або серозоподібного типу, які асоціюються з несприятливим прогнозом та часто містять мутації TP53 [2].

На основі цих даних міжнародні професійні спільноти ESMO, ESGO та ESTRO запропонували нову клініко-молекулярну класифікацію, яка використовується для визначення прогнозу та вибору ад'ювантної терапії. Особливе значення в цій класифікації має підгрупа пухлин із дефіцитом системи репарації неспарених нуклеотидів (dMMR) або мікросателітною нестабільністю (MSI), оскільки вона пов'язана з особливими механізмами канцерогенезу, спадковими факторами ризику та специфічною відповіддю на лікування [3].

Однією з основних причин виникнення пухлин із дефіцитом MMR є синдром Лінча — аутосомно-домінантне спадкове захворювання, зумовлене патогенними варіантами в генах MLH1, MSH2, MSH6 та PMS2. Аденокарцинома ендометрія є найпоширенішою позакишковою пухлиною у пацієнток із синдромом Лінча та часто виступає першим проявом цього спадкового синдрому. Для таких пухлин характерні ранній вік маніфестації, ендометріюїдний гістологічний тип, нижчий індекс маси тіла пацієнток та часте ураження нижнього сегмента матки [4].

У зв'язку з цим сьогодні рекомендовано проводити універсальний скринінг на синдром Лінча серед пацієнток із діагнозом «аденокарцинома ендометрія». Для цього використовують імуногістохімічне дослідження білків MMR, визначення мікросателітної нестабільності, аналіз метилювання промотора MLH1 та генетичне секвенування. Виявлення синдрому Лінча має важливе значення не лише для самої пацієнтки, але й для її родичів, оскільки дозволяє своєчасно проводити профілактичні заходи та скринінг [5].

Молекулярна класифікація аденокарцином ендометрія також відкрила нові можливості для таргетної та імунотерапії. Зокрема, пухлини з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом системи репарації неспарених нуклеотидів демонструють високу чутливість до інгібіторів контрольних точок імунної відповіді. Згідно з рекомендаціями NCCN, для лікування пацієнток із поширеним або рецидивуючим раком ендометрія з MSI-H або dMMR рекомендовано застосування імунотерапії препаратами пембролізумаб або ніволумаб [6, 7].

Таким чином, сучасний підхід до раку ендометрія включає послідовний алгоритм: від встановлення гістологічного діагнозу — до молекуляр-

ної класифікації, виявлення можливого синдрому Лінча та подальшого підбору персоналізованої таргетної терапії або імунотерапії. Такий підхід дозволяє покращити прогноз, підвищити ефективність лікування та мінімізувати надмірне терапевтичне навантаження на пацієнток.

#### Мета

Виявити особливості експресії MMR-маркерів у ендометріюїдних аденокарциномах ендометрія з різним ступенем морфологічного атипізму, підтвердити доцільність використання MMR-маркерів (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) як додаткових молекулярно-патологічних критеріїв оцінки прогностичних та діагностичних факторів.

#### Матеріали та методи

У роботі проведено ретроспективний аналіз післяопераційного матеріалу жінок, що був надісланий до морфологічного відділу діагностичного центру ООО «Аптеки медичної академії» м. Дніпра за період з 2021 по 2024 рр. для остаточної верифікації діагнозу за допомогою імуногістохімічного (ІГХ) методу, з яких було встановлено діагнози «ендометріюїдна аденокарцинома (ЕА) ендометрія» з різним ступенем диференціювання в кількості 90 випадків. Був проведений аналіз імуногістохімічних характеристик злоякісних новоутворень ендометрія згідно до 5-го видання класифікації ВООЗ новоутворень жіночої репродуктивної системи (2020 р.). Дослідження було схвалено комісією з питань біомедичної етики ДДМУ та проведено згідно з письмовою згодою пацієнток й відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» [8].

У нашому дослідженні було 3 групи ендометріюїдних аденокарцином ендометрія з різним ступенем диференціювання – grade 1, grade 2 та grade 3. У кожній групі було по 30 випадків.

*Гістологічний метод.* Зразки ендометрія фіксованих у формаліні і залиті парафіном були взяті з з архіву морфологічного відділу діагностичного центру ООО «Аптеки медичної академії» м. Дніпра. Парафінові зрізи 4-5мм були отримані на мікромомі Microm HM-340 і забарвлених за стандартною методикою гематоксиліном й еозином (Г-Е) [9]. Мікроскопія проводилась за допомогою світлового мікроскопу ZEISS "Primo Star" (об'єктиви  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ).

*Імуногістохімічний метод (ІГХ).* Парафінові зрізи наносили на адгезивні предметні скельця SuperFrost Plus. Після депарафінізації, регідратації, температурного демаскування антигенів та пригнічення активності ендогенної пероксидази, проводили інкубацію зрізів з первинними антитілами у вологих камерах при температурі 23–25 °C на протязі 30 хвилин.

Первинна діагностична ІГХ панель включала антитіла з експресією MSH2, MSH6, MLH1 та

PMS2. Титр антитіл підбирався індивідуально для кожного маркеру із використанням спеціального розчину Antibody diluent, TS, США. Характеристики антитіл занесені до таблиці 1.

Таблиця 1  
Панель первинних антитіл

Первинні антитіла	Клон	Розведення	Локалізація реакції
MSH2	MSH2/2622	RTU	Ядерна
MSH6	EP49	RTU	Ядерна
MLH1	MLH1/6467	RTU	Ядерна
PMS2	PMS2/8224R	RTU	Ядерна

Реакції було оцінено напівкількісним методом у не менш, ніж 10 полів зору. Як позитивна реакція розцінювалася наявність коричневого забарвлення у більше 10% пухлинних клітин із вираженою та помірно вираженою специфічною реакцією для кожного маркеру. У нашому дослідженні було проаналізовано експресію імуногістохімічних маркерів в залежності від ступеня морфологічного атипізму ЕА ендометрія. Експресія маркерів оцінювалася як позитивна («+») (до неї ж відносена була слабо-позитивна реакція) та негативна («-») (відсутність експресії) [10]. Діагнози були встановлені спираючись на сучасні класифікації ВООЗ [11].

Дані досліджень зазначали статистичної обробки в програмі Statistica (серійний номер AGAR 909 E415822FA). Достовірність міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом визначали за допомогою точного тесту Фішера. Відмінність між підгрупами вважали вірогідною при  $p < 0,05$  [12].

#### Результати та їх обговорення

Вік пацієнок із діагнозом ЕА grade 1 варіював від 30 до 83 років із середнім значенням  $54,30 \pm 10,68$  років, медіана складала 55 років, для пацієнок з діагнозом ЕА grade 2 він був від 35 до 85 років із середнім значенням  $58,80 \pm 9,04$  років, медіана - 56 роки та для пацієнок з діагнозом ЕА grade 3 - від 42 до 82 років із середнім значенням  $58,67 \pm 10,46$  років, медіана - 58 років.

При аналізі експресії MSH2 встановлено високий рівень експресії у ЕА grade 1 (93,3%) та grade 2 (90,0%), тоді як у пухлинах grade 3 спостерігалася достовірне зниження частоти експресії до 50,0% (Рис. 1А, 1В, 1Г). Виявлено статистично значущу різницю між групами ( $\chi^2=20,19$ ;  $p < 0,001$ ). Попарний аналіз показав відсутність значущих відмінностей між grade 1 та grade 2 ( $p > 0,05$ ), але достовірне зниження експресії у grade 3 порівняно з grade 1 ( $p < 0,001$ ) та G2 ( $p < 0,01$ ). Отримані результати свідчать про зниження активності системи репарації ДНК при зростанні ступеня злоякісності пухлини.

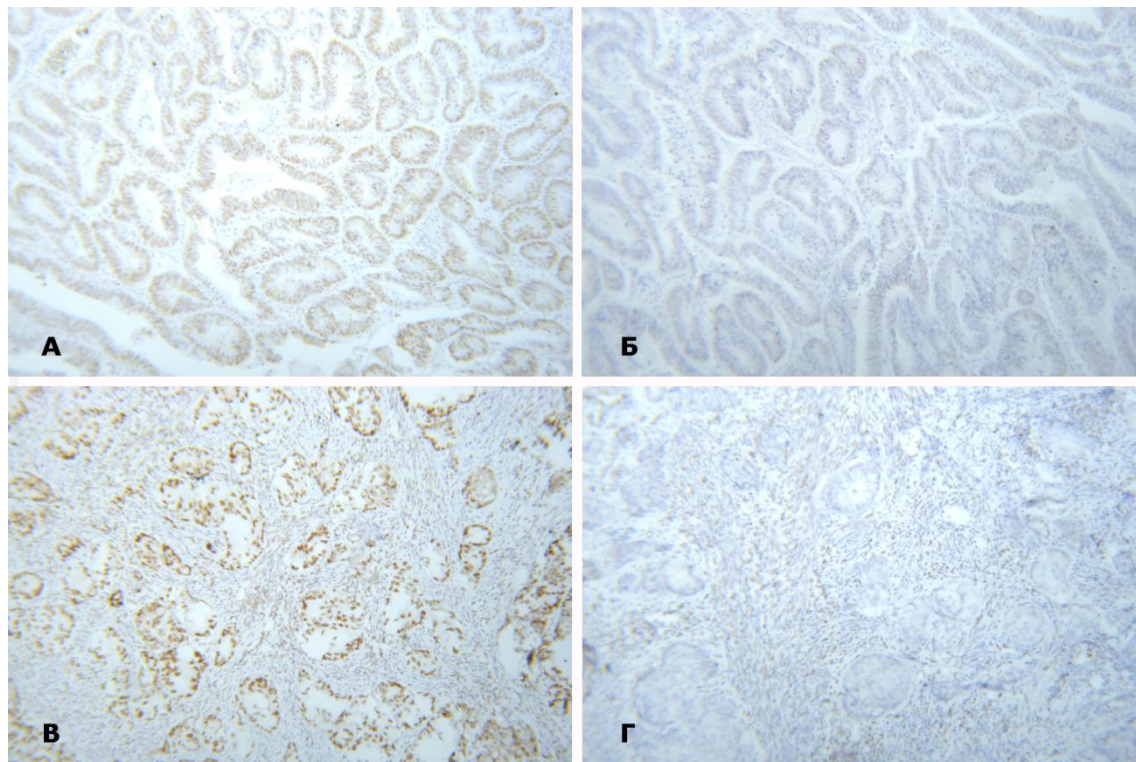
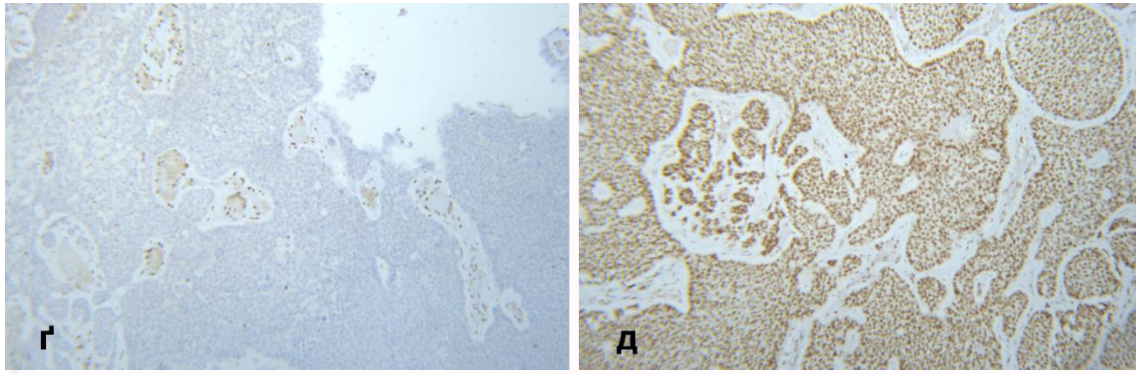


Рис. 1. Ендометриодна аденокарцинома (ЕА) grade 1 : А - «+» експресія MSH2, ІГХ метод ( $\times 100$ ), Б - «-» експресія MLH1, ІГХ метод ( $\times 100$ ), ЕА grade 2: В - «+» експресія MSH2, ІГХ метод ( $\times 100$ ), Г - «слабо-позитивна» експресія MLH1, ІГХ метод ( $\times 100$ ). (Див. продовження).



Продовження рис. 1. Ендометріюдна аденокарцинома EA grade 3: Г - «слабко-позитивна» експресія MSH2, ІГХ метод (×100), Д - «+» експресія MLH1, ІГХ метод (×100).

Аналіз експресії MSH6 продемонстрував поступове зниження рівня експресії зі зростанням ступеня диференціювання пухлини: 93,3% у grade

1, 86,7% у grade 2 та 46,7% у grade 3 (Рис. 2А, 2В, 2Г).

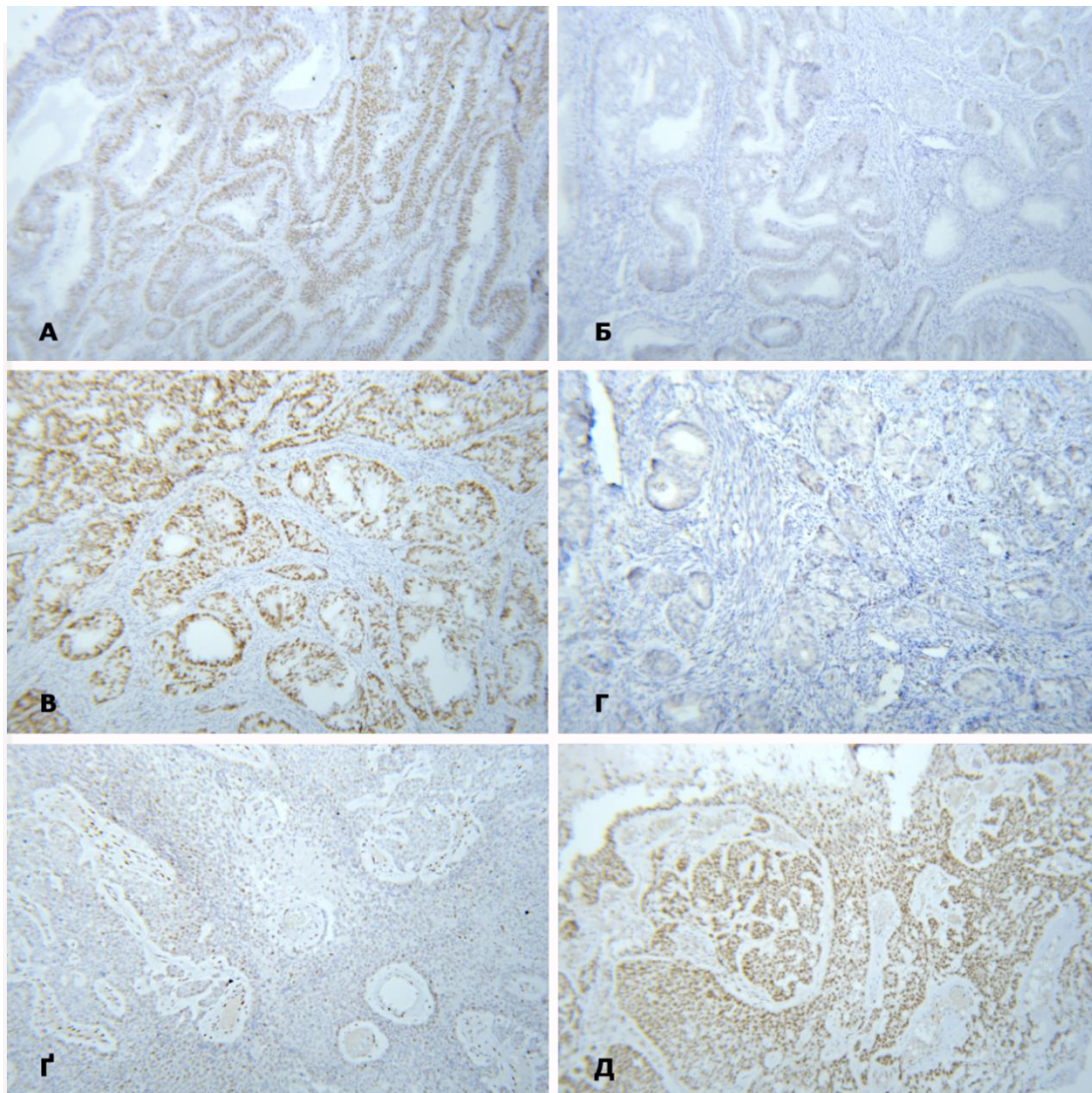


Рис. 2. Ендометріюдна аденокарциноми (EA) grade 1 : А - «+» експресія MSH6, ІГХ метод (×100), Б - «-» експресія PMS2, ІГХ метод (×100), EA grade 2: В - «+» експресія MSH6, ІГХ метод (×100), Г - «слабко-позитивна» експресія PMS2, ІГХ метод (×100). EA grade 3: Д - «слабко-позитивна» експресія MSH6, ІГХ метод (×100), Е - «+» експресія PMS2, ІГХ метод (×100).

Виявлено статистично значущі відмінності між групами ( $\chi^2=20,70$ ;  $p<0,001$ ). Попарний аналіз показав достовірне зниження експресії у grade 3 порівняно з grade 1 ( $p<0,001$ ) та G2 ( $p<0,01$ ), тоді як між grade 1 та grade 2 значущих відмінностей не встановлено ( $p>0,05$ ). Це може свідчити про прогресуюче порушення системи репарації ДНК при зростанні ступеня злоякісності пухлин.

Експресія MLH1 демонструвала протилежну тенденцію порівняно з MSH2 та MSH6. У пухлинах grade 1 експресія спостерігалася лише у 3,3% випадків, тоді як у grade 2 — 36,7%, а у grade 3 — 76,7% (Рис. 1Б, 1Г, 1Д). Встановлено статистично значущі відмінності між групами ( $\chi^2=34,04$ ;  $p<0,001$ ). Попарний аналіз підтвердив достовірне підвищення експресії MLH1 при переході від grade 1 до grade 2 ( $p<0,01$ ) та від grade 2 до grade 3 ( $p<0,01$ ). Отримані результати свідчать про зміну молекулярного профілю пухлини при підвищенні ступеня злоякісності.

Аналіз експресії PMS2 показав поступове

підвищення частоти експресії зі зростанням ступеня злоякісності: 3,3% у grade 1, 33,3% у grade 2 та 80,0% у grade 3 (Рис. 2Б, 2Г, 2Д). Встановлено статистично значущі відмінності між групами ( $\chi^2=37,68$ ;  $p<0,001$ ). Попарні порівняння підтвердили достовірне підвищення експресії між усіма групами. Отримані результати свідчать про значну перебудову системи репарації ДНК при прогресуванні пухлини.

У дослідженні Soyoun Rachel Kim зі співав (2020) була виявлена обернено пропорційна залежність між ступенем морфологічного атипізму EA та наявністю експресії MLH1: збільшення експресії MLH1 у такій послідовності EA grade 1 → EA grade 2 → EA grade 3 [13].

Також спостерігається певна конкордантність між експресією маркерів у таких парах як MSH2/MSH6 і MLH1/PMS2 (Рис. 3). Така ж згрупованість маркерів просліджувалася і у дослідженні Brett Kurpiel та співав (2022) [14].

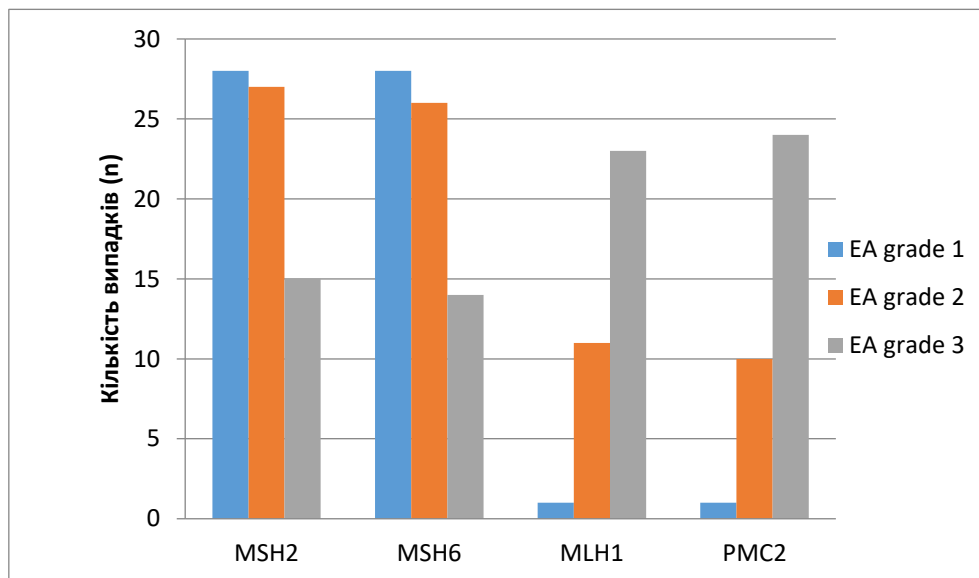


Рис. 3. Розподіл кількості випадків з наявністю експресії MMR-маркерів (n) у ендометріюїдних аденокарциномах з різним ступенем морфологічного атипізму.

Rupali Sharma та співав (2026) у своєму дослідженні проводили аналіз експресії маркерів системи репарації ДНК та встановили статистично значущу різницю експресії MMR-маркерів між групами різного ступеня диференціювання EA. Частота експресії MSH2 та MSH6 достовірно знижувалася зі зростанням ступеня злоякісності ( $p<0,001$ ), тоді як експресія MLH1 та PMS2 демонструвала зворотну тенденцію зі значним підвищенням у grade 3 ( $p<0,001$ ) [15]. Подібний результат був отриманий і у нашому дослідженні.

#### Висновки

1. Ендометріюїдні аденокарциноми grade 1 характеризувалися переважною експресією маркерів MSH2 та MSH6, що свідчить про відносно

стабільну систему репарації ДНК та менш агресивний перебіг. У ендометріюїдних аденокарциномах grade 3 відзначалося достовірне підвищення експресії MLH1 та PMS2 на тлі зниження експресії MSH2 та MSH6 ( $p<0,001$ ), що може свідчити про перебудову системи MMR при прогресії пухлини та формування більш агресивного фенотипу.

2. Зі зростанням ступеня злоякісності ендометріюїдної аденокарциноми ендометрія відбувається зниження частоти експресії MSH2 та MSH6 і одночасне підвищення експресії MLH1 та PMS2, що супроводжується підвищенням геномної нестабільності та активацією альтернативних механізмів репарації ДНК ( $p<0,001$ ).

3. Виявлена конкордантність між експресією маркерів у таких парах як MSH2/MSH6 і MLH1/PMS2, що свідчить про можливість використання 2-х-маркерної панелі замість 4-ох-маркерної.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з вивченням морфологічного ступеня атипізму ендометріюїдних аденокарцином ендометрія на підставі визначення рівнів експресії маркерів MSI та проведення генотипування.

#### **Інформація про конфлікт інтересів**

Потенційних або явних конфліктів інтересів,

що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

#### **Інформація про фінансування**

Це дослідження не отримувало спеціального гранту від жодної фінансової установи у державному, комерційному чи некомерційному секторі. Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Розробка діагностичних та прогностичних критеріїв новоутворень різних локалізацій з урахуванням біологічних показників активності пухлинного процесу» (номер державної реєстрації 0123U100620).

### **Літературні джерела**

#### **References**

- Xiao JP, Wang JS, Zhao YY, Du J, Wang YZ. Microsatellite instability as a marker of prognosis: a systematic review and meta-analysis of endometrioid endometrial cancer survival data. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307(2):573-82. doi: 10.1007/s00404-022-06636-8.
- Espinosa I, D'Angelo E, Prat J. Endometrial carcinoma: 10 years of TCGA (the cancer genome atlas): A critical reappraisal with comments on FIGO 2023 staging. *Gynecol Oncol.* 2024;186:94-103. doi: 10.1016/j.ygyno.2024.04.008.
- Evrard C, Alexandre J. Predictive and Prognostic Value of Microsatellite Instability in Gynecologic Cancer (Endometrial and Ovarian). *Cancers (Basel).* 2021;13(10):2434. doi: 10.3390/cancers13102434.
- Umegaki S, Takahashi M, Hasegawa-Minato J, Kawamura M, Taniguchi S, Komine K, Tokunaga H, Ouchi K, Imai H, Saijo K, Shirota H, Fujishima F, Shimada M, Aoki Y, Ishioka C. Coexisting germline variants of *MLH1* and *MSH6* in a patient with Lynch syndrome who had uterine and ovarian cancer. *Int Cancer Conf J.* 2025;14(2):171-6. doi: 10.1007/s13691-025-00753-2.
- Zhao S, Chen L, Zang Y, Liu W, Liu S, Teng F, Xue F, Wang Y. Endometrial cancer in Lynch syndrome. *Int J Cancer.* 2022;150(1):7-17. doi: 10.1002/ijc.33763.
- Kim SR, Tone A, Kim RH, Cesari M, Clarke BA, Eiriksson L, Hart T, Aronson M, Holter S, Lytwyn A, Lajkosz K, Oldfield L, Gallinger S, Bernardini MQ, Oza AM, Djordjevic B, Lerner-Ellis J, Van de Laar E, Vicus D, Pugh T, Pollett A, Ferguson SE. Understanding the clinical implication of mismatch repair deficiency in endometrioid endometrial cancer through a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2021;161(1):221-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.01.002.
- Ruz-Caracuel I, López-Janeiro Á, Heredia-Soto V, Ramón-Patino JL, Yébenes L, Berjón A, Hernández A, Gallego A, Ruiz P, Redondo A, Peláez-García A, Mendiola M, Hardisson D. Clinicopathological features and prognostic significance of CTNNB1 mutation in low-grade, early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2021;479(6):1167-76. doi: 10.1007/s00428-021-03176-5.
- 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.
- Vareniuk IM, Dzerzhynskyi ME. [Methods of cyto-histological diagnosis]. Kyiv: Interservis; 2019. 256 p. Ukrainian.
- Nguyen T. Immunohistochemistry: A Technical Guide to Current Practices. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. 282 p.
- Kurrman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of tumors of female reproductive organs. Lyon: IARC; 2020. 631 p.
- Petrovska I, Salyha Y, Vudmaska I. [Statistical methods in biological research: educational and methodological manual]. Kyiv: Agrarian science; 2022. 172 p. Ukrainian.
- Kim SR, Pina A, Albert A, McAlpine JN, Wolber R, Gilks B, Carey MS, Kwon JS. Mismatch repair deficiency and prognostic significance in patients with low-risk endometrioid endometrial cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(6):783-8. doi: 10.1136/ijgc-2019-000910.
- Kurpiel B, Thomas MS, Mubeen M, Ring KL, Modesitt SC, Moskaluk CA, Mills AM. MLH1/PMS2-deficient Endometrial Carcinomas in a Universally Screened Population: MLH1 Hypermethylation and Germline Mutation Status. *Int J Gynecol Pathol.* 2022;41(1):1-11. doi: 10.1097/PGP.0000000000000767.
- Sharma R, Badwal S, Dhawan S. Exploring Microsatellite Instability in Endometrial Carcinomas: Clinicopathological Correlations and Clinical Implications-A Study from North India. *Indian J Surg Oncol.* 2026;17(1):80-9. doi: 10.1007/s13193-025-02303-x.

Савченко П.В. Особливості експресії MMR-маркерів (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) у ендометріоїдних аденокарциномах ендометрія.

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна.

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Аденокарцинома ендометрія є однією із найпоширеніших злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи, для якого сучасні підходи до діагностики базуються на поєднанні морфологічних та молекулярно-генетичних характеристик пухлини. Особливе значення має визначення дефіциту системи репарації неспарених нуклеотидів (MMR) та мікросателітної нестабільності, що пов'язано із синдромом Лінча, прогнозом захворювання та можливістю застосування таргетної й імунотерапії. **Мета.** Визначити особливості експресії MMR-маркерів (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) в ендометріоїдних аденокарциномах ендометрія залежно від ступеня морфологічного атипізму та оцінити їх значення як додаткових прогностичних і діагностичних критеріїв. **Методи.** Проведено ретроспективний аналіз післяопераційного матеріалу 60 випадків ендометріоїдних аденокарцином ендометрія, отриманого у морфологічному відділі діагностичного центру м. Дніпра за період 2021–2024 рр. Імуногістохімічне дослідження виконували на формалін-фіксованому та парафін-залитому матеріалі з використанням системи візуалізації Lab Vision Quanto та DAB Quanto Chromogen відповідно до класифікації BOO3 (2020). Досліджувані випадки розподілено на три групи залежно від ступеня диференціювання пухлини: grade 1, grade 2 та grade 3. **Результати.** Середній вік пацієнок становив  $54,30 \pm 10,68$  років у групі grade 1,  $58,80 \pm 9,04$  років у grade 2 та  $58,67 \pm 10,46$  років у grade 3. Встановлено, що експресія MSH2 спостерігалась у 93,3% випадків grade 1, 90% — grade 2 та 50% — grade 3, тоді як експресія MSH6 становила відповідно 93,3%, 86,7% та 46,7%. Водночас відсутність експресії MLH1 і PMS2 у grade 1 становила 96,3%, знижуючись до 63,3% у grade 2 та 23,3% у grade 3, що свідчить про підвищення експресії цих маркерів зі зростанням ступеня злоякісності. Виявлено статистично значущі відмінності експресії MMR-маркерів між групами різного ступеня диференціювання ( $p < 0,001$ ). Також встановлено конкордантність експресії маркерів у парах MSH2/MSH6 та MLH1/PMS2. **Підсумок.** Аргументована необхідність використання панелі MMR-маркерів: MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2 у ендометріоїдних аденокарциномах ендометрія як прогностичні та діагностичні маркери.

**Ключові слова:** ендометріоїдна аденокарцинома ендометрія, маркер MSH2, MSH6, MLH1 та PMS2.

Є.В. ТИТОВ<sup>1,2</sup>  
С.М. РОМАЄВ<sup>1</sup>  
І.І. ЯКОВЦОВА<sup>1</sup>  
А.В. ЗАГРЕБЕЛЬСЬКА<sup>1</sup>  
А.Г. АНТОНОВ<sup>1</sup>  
Д.Г. КІРІЯ<sup>1</sup>  
І.М. КОЗАЧЕНКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет  
<sup>2</sup> КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», Харків, Україна






**Morphologia**  
2026;20(1):48-53

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.48-53>  
Морфологія / Morphologia / Morfologiâ  
ISSN 1997-9665



УДК 340.6:616.74-009.54-056.7-036.17

## М'ЯЗОВА ДИСТРОФІЯ ДЮШЕНА: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Tytov Ye.V.  ✉, Romaiev S.M. , Yakovtsova I.I. , Zagrebelska A.V. , Antonov A.H. , Kiriya D.G. , Kozachenko I.M. 

Duchene's muscular dystrophy: a clinical case.

Kharkiv National Medical University; Municipal Non-profit Enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** Muscular dystrophy is a heterogeneous group of genetic disorders characterized by progressive loss of skeletal muscles. Duchene's muscular dystrophy (MDD) is one of the most common and pronounced forms of muscular dystrophy associated with the X chromosome on a recessive feature and belongs to the class "Dystrofinopathy". Dystrophinopathy develops in the hereditary absence of a membrane protein of dystrophin, which is responsible for the integrity of the muscle cell cytoskeleton. MDD develops quite slowly and is asymptomatic at an early stage. In the subsequent course of the disease there are severe lesions of skeletal and respiratory muscles, heart, delayed psycho -language development and organic lesions of the nervous system. Multiple insufficiency in such patients causes high rates of early mortality. **Aim.** The purpose of the work is to describe a clinical case of a rare Duchene muscle dystrophy disease with a patient who was treated with a regional clinical hospital with a more detailed study of pathomorphological changes in this pathology. **Methods.** The material for the study was a clinical case of Duchene's muscular dystrophy in a patient who died in the Emergency Medical Assistance Department of the KNP Choir "Regional Clinical Hospital" in Kharkiv with a clinical diagnosis: Duchene's muscular dystrophy. The patient's medical history and the autopsy protocol were studied. Histological examination was performed using the following painting methods: hematoxylin-eosin, van Gizon, Congo red, Perls reaction. **Results.** Autopsy revealed the following pathomorphological changes: lesions of skeletal muscles - scoliosis, pseudogipertrophy of the calf muscles; respiratory damage and cardiomyopathy pathology, which have led to the development of decompensated right ventricular heart failure in the patient. **Conclusion.** MDD is a rare progressive disease that is inherited with dystrophin protein deficiency. Pathology occurs in early childhood and leads to muscle tissue. Most patients die from pulmonary - heart failure. In this case, the pathomorphological changes that occur in this disease are described.

**Key words:** Duchene's muscular dystrophy, genetic mutation, pulmonary-heart failure.

 Tytov Ye.V. 0000-0002-1999-3052;  Romaiev S.M. 0009-0003-0486-5626;  
 Yakovtsova I.I. 0000-0002-1027-9215;  Zagrebelska A.V. 0000-0002-9332-2433;  
 Antonov A.H. 0000-0001-7782-978X;  Kiriya D.G. 0009-0006-7660-6182;  
 Kozachenko I.M. 0000-0006-8873-785X

For correspondence: ✉ [titovevgeniy@ukr.net](mailto:titovevgeniy@ukr.net)



© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license, which allows other people to freely distribute the published work with a mandatory reference to the authors of the original work and the first publication of the work in this journal.



**Citation:** Tytov YeV, Romaiev SM, Yakovtsova II, Zagrebelska AV, Antonov AH, Kiriya DG, Kozachenko IM. [Duchene's muscular dystrophy: a clinical case]. Morphologia. 2026;20(1):48-53. Ukrainian  
doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.48-53>

Отримано / Received: 11.02.2026  
Рецензовано / Revised: 17.03.2026  
Прийнято / Accepted: 20.03.2026  
Опубліковано / Published: 27.03.2026

## Вступ

М'язова дистрофія Дюшена (МДД) – важке прогресуюче спадкове захворювання, пов'язане з X-хромосомою за рецесивною ознакою, з частотою виникнення 15,9-19,5 випадків на 100 000 живонароджених хлопчиків [1,2,3]. Генна мутація призводить до нестачі синтезу дистрофіна (мембранний білок м'язових клітин), внаслідок чого порушується структура і цілісність м'язів з подальшим розвитком прогресуючої м'язової дегенерації [3]. Дистрофін відповідає за з'єднання цитоскелету м'язового волокна з позаклітинним матриксом. Встановлено, що наслідком відсутності дистрофіна є надходження надлишкового кальцію в саркомеру клітин, які потім гинуть та заміщуються жировою та сполучною тканинами. МДД є найтяжчою формою прогресуючих м'язових дистрофій [4,5].

Спочатку у дітей немає клінічної симптоматики, але визначають підвищений рівень печінкових ферментів у біохімічному аналізі крові, що може бути розцінено як патологія печінки. Визначення високих цифр креатинкінази (фермент, що знаходиться у м'язах та завдяки синтезу креатинфосфату забезпечує їх енергетичні потреби) у крові дозволяє встановити попередній діагноз [6]. При біопсійному дослідженні м'язової тканини визначають відсутність дистрофіна, що вказує на розвиток МДД [7].

Генетичне дослідження допомагає з визначенням виду мутації гена DMD та є обов'язковим для усіх пацієнтів із МДД. На теперішній час існують чотири основні типи мутації гена DMD. Для діагностики генетики використовують мультиплексну лігазозалежну ампліфікацію (multiplex ligation-dependent probe amplification — MLPA) та екзомне секвенування (exome next generation sequencing — ExomeNGS). Від встановлення точного типу мутації залежить вид патогенетичного лікування [8,9].

Клінічно МДД маніфестує у дітей в ранньому віці у вигляді відставання в розвитку рухових навичок та частих падіннях, що пов'язано передусім з атрофією скелетних м'язів [10]. Першими уражаються м'язи нижніх кінцівок і таза, потім інші групи м'язів. Характерною ознакою є псевдогіпертрофія литкових м'язів. Хворі діти мають труднощі під час піднімання сходами або при стрибках, щоб встати з підлоги вони перебирають руками по підлозі для здобуття рівноваги (прийом Говерса). Також відзначають затримку психомовного розвитку, підвищення ризику нейроповедінкових розладів (синдром дефіциту уваги, гіперактивність, аутизм, інтелектуальна недостатність та більш тяжкі ураження нервової системи з наявністю в'ялих парезів, паралічів, що призводять до повного знерухомлення хворих [11,12,13,14].

Слабкість м'язів веде до деформації хребетного стовпа. Середній вік початку сколіозу стано-

вить 14 років і відсоток хворих з даною патологією збільшується з віком [15,16]. Також з віком збільшується відсоток пацієнтів з кардіоміопатією [17,18,19]. Не дивлячись на проведену терапію (змішані кортикостероїди) відсоток пацієнтів з кардіоміопатією у віці 15 років становить від 23,3 % [20] до 69,7 % [18]. До 20 років процентне співвідношення пацієнтів з кардіоміопатією знаходиться в діапазоні 68,2 % - 92,8 % [17,20]. До 25 років відсоток пацієнтів з кардіоміопатією коливається від 50% [21] до 87,6 % [22]. Серцева функція зберігається до підліткового віку, а потім знижується з віком і до 20 років фракція серцевого викиду знижується до 53 % до 20 років [23].

У пацієнтів з МДД за рахунок ураження дишальних м'язів знижується функція легенів і середній вік початку штучної вентиляції легенів коливається від 15 до 22 років [24]. У більшості хворих спостерігається важка легенева дисфункція до 25 років. Наслідком того, що з часом ці пацієнти втрачають здатність самостійно пересуватися, у них розвивається легенева недостатність, кардіоміопатія, є високі показники ранньої смертності [3].

## Мета

Описати клінічний випадок рідкісного захворювання м'язової дистрофії Дюшена з летальним результатом у пацієнта, який знаходився на лікуванні в КНП ХОР Обласна клінічна лікарня з більш детальним вивченням патоморфологічних змін при даній патології.

## Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження послужив клінічний випадок м'язової дистрофії Дюшена у пацієнта, який помер у відділенні екстреної медичної допомоги КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» м. Харків з клінічним діагнозом: м'язова дистрофія Дюшена. Вивчено історію хвороби пацієнта та протокол патологоанатомічного розтину.

Патологоанатомічне дослідження виконано відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України щодо проведення патологоанатомічних розтинів [25]. Гістологічне дослідження проводили з використанням наступних методів забарвлення: гематоксилін-еозин, Ван Гізон, Конго червоний та реакція Перлса, які виконували за прописами, що викладені в інструкціях з гістологічної техніки [26].

Дослідження проведено з дотриманням принципів біоетики відповідно до положень Гельсінської декларації [27].

## Результати

З анамнезу: у лікарні пробував 7 годин зі скаргами на неможливість ковтати їжу, воду, останні 3 дні температура тіла 37,7° С, коли лягає на спину болі в грудному відділі, більше праворуч. Три дні тому розпочата антибіотикотерапія. По лінії ШМД хворий доставлений до обласної клінічної лікарні. В дитинстві встановлено діагноз –

м'язова дистрофія Дюшена. Гострий бронхіт, пневмонія – 2 або 3 рази за рік. Дослідження було проведено відповідно до принципів біоетики. Родичами надано письмову згоду на проведення даного дослідження.

Об'єктивно: загальний стан хворого важкий, обумовлений дихальними розладами та серцево-судинною недостатністю. Шкіра та видимі слизові оболонки білого кольору, холодні на дотик. Аускультативно дихання послаблено над усією поверхнею. Гемодинаміка нестабільна АТ – 100/60 мм.рт.ст. Ps –150 уд/хв. Тони серця глухі, ритмічні. Живіт при пальпації м'який. Діурез самостійний. Очні щілини та зіниці D=S. Рухи очного яблука дещо обмежені в сторони. Сухожильні рефлекси кінцівок D=S знижені. Порухень чутливості не виявлено. Тетрапарез. Бульбарні порушення. Розпочата оксигенотерапія масковим способом.

Клінічний аналіз крові: еритроцити –  $4,89 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін – 148 г/л, лейкоцити –  $14,2 \times 10^9/л$ , тромбоцити –  $272 \times 10^9/л$ .

Консультації: Невропатолог – прогресуюча м'язова дистрофія Дюшена з тетрапарезом, порушення акту ходи. Кардіолог – прогресуюча м'язова дистрофія Дюшена з тетрапарезом. Синусова тахікардія з ЧСС >150 вд/хв.

Отримував терапію: бліпін, олікліномель, р-н Глюкози 10 %, калію хлорид 7,5 %, вітамін С5 %, р-н Глюкози 5 %, р-н натрію хлорид 0,9 %, мезатон, атропін, адреналін.

На тлі проведеного лікування стан хворого з негативною динамікою. У хворого зафіксовано зупинку ефективного кровообігу – зафіксована клінічна смерть. Реанімаційні заходи у повному обсязі на протязі 30 хв. – без ефекту. Констатована біологічна смерть.

Виставлений заключний клінічний діагноз: прогресуюча м'язова дистрофія Дюшена з тетрапарезом, порушення акту ходи.

Причина смерті: Гостра серцево-судинна недостатність.

На аутопсії звернуло увагу: хворий зниженого харчування. Периферичних набряків та порожнинних скупчень рідини не було. Патологічні зміни з боку кістково-м'язової системи у вигляді S-подібної деформації у фронтальній площі хребетного стовпу та виражено гіпертрофованих литкових м'язів. Виявлена ексцентрична гіпертрофія серця з ознаками декомпенсації серцевої діяльності (гіпертрофії стінок та розширення порожнин лівого та правого шлуночків, товщина міокарда лівого шлуночка 2,0 см, правого – 0,6 см). Одночасно, клапанний апарат, аорта, коронарні артерії без суттєвих змін. При гістологічному дослідженні з використанням забарвлення гематоксилін-еозин у міокарді спостерігалася гіпертрофія деяких кардіоміоцитів (Рис. 1).

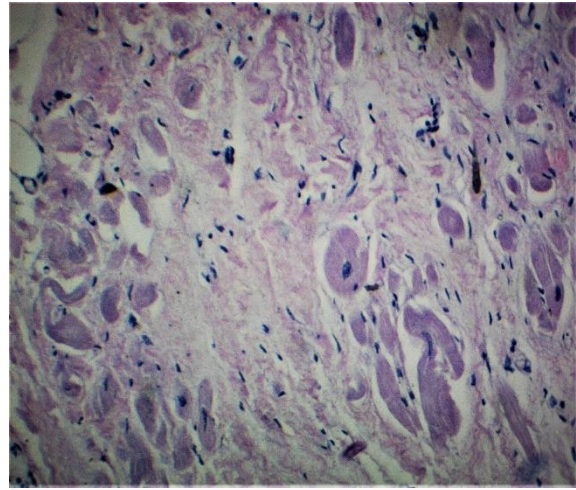


Рис. 1. Гіпертрофія поодиноких кардіоміоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$ .

При забарвленні за Ван Гізоном виявлялися атрофовані м'язові волокна жовтого кольору з велико осередковим кардіосклерозом червоного кольору по периферії (Рис. 2).

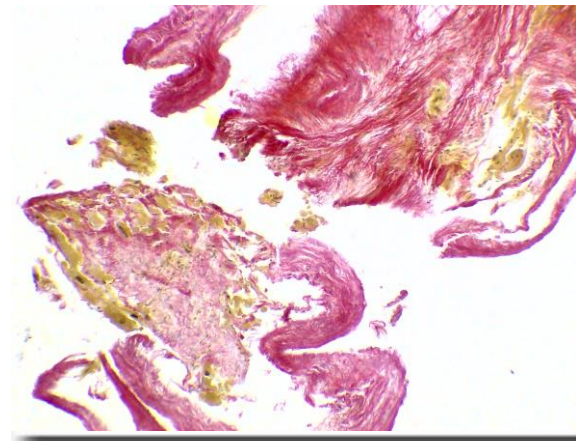


Рис. 2. Атрофовані м'язові волокна жовтого кольору з велико осередковим кардіосклерозом червоного кольору по периферії. Забарвлення за Ван Гізоном.  $\times 40$ .

Для виключення амілоїдозу серця було використано забарвлення Конго червоний – реакція негативна (Рис. 3).

Для виключення спадкового гемахроматозу було проведено реакцію Перлса на залізо, при якій гемосидерин забарвлюється у синьо – зелений колір: реакція негативна (Рис. 4).

При дослідженні скелетних та дихальних м'язів з використанням забарвлення за Ван Гізоном виявлена атрофія м'язових волокон з вираженим дифузним склерозом червоного кольору та ліпоматозом (Рис. 5).

Для всіх паренхиматозних внутрішніх органів було притаманно венозне повнокров'я зі ста-

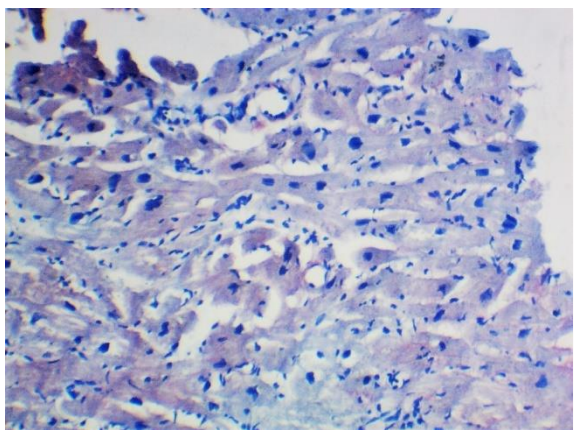


Рис. 3. Забарвлення Конго червоною – реакція негативна. Забарвлення конго червоною.  $\times 100$ .

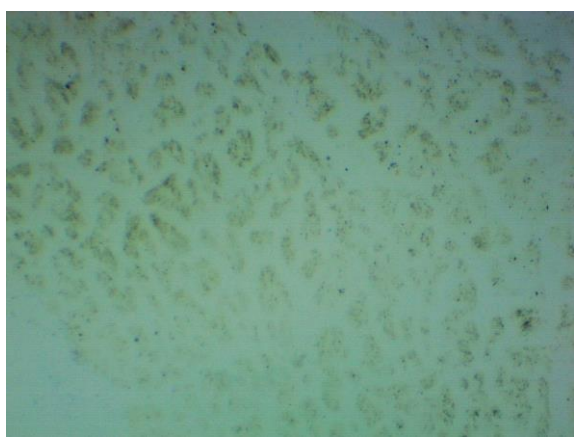


Рис. 4. Реакція Перлса на залізо – реакція негативна. Реакція Перлса.  $\times 40$ .

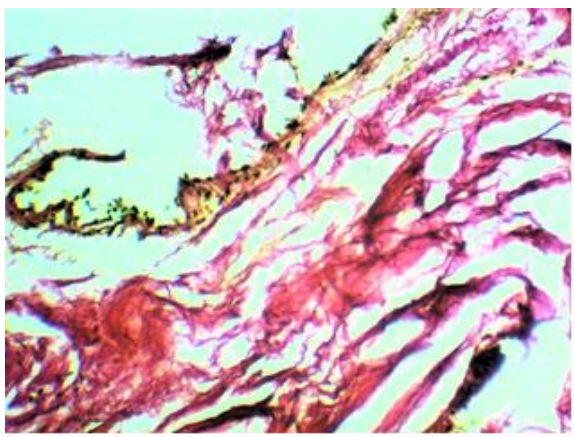


Рис. 5. Атрофія м'язових волокон з вираженим дифузним склерозом червоного кольору та ліпоматозом. Забарвлення за Ван Гізоном.  $\times 40$ .

Патологоанатомічний діагноз. Основне захворювання: м'язова дистрофія Дюшена з ураженням скелетних (сколіоз, псевдогіпертрофія литкових м'язів), дихальних м'язів та розвитком кардіоміопатії. Код за МКХ – G 71.0. Ускладнення: Загальне венозне повнокров'я. Дистрофічні зміни паренхіматозних органів. набряк легень. набряк-

набухання речовини головного мозку. Слід відзначити, що патоморфологічні зміни у внутрішніх органах вказують на розвиток декомпенсованої правшлуночкової серцевої недостатності у хворого (загальне венозне повнокров'я) при наявності компенсованої лівошлуночкової недостатності (невиражений альвеолярний набряк та відсутність гемосидерозу легень), що могло бути обумовлено в першу чергу ураженням дихальних м'язів. Співставлення діагнозів-збіг.

#### Обговорення

Описаний клінічний випадок прогресивної м'язової дистрофії Дюшена підтверджує, що це тяжка форма міодистрофії, яка передається рецесивно з X – хромосою [1,2]. Вроджена нестача білка дистрофіну тягне за собою руйнування міоцитів та їх заміну жировою та сполучною тканиною, що клінічно виражається втратою сили та тону м'язів з подальшою атрофією [3,5]. Перші прояви МДД припадають на період від 1 до 5 років [22]. М'язова слабкість приводить к розладам в кістковій системі: кіфоз, сколіоз [18,20]. Таким пацієнтам притаманні серцево – судинні розлади спричинені розвитком кардіоміопатії [17,18,19]. У нашому випадку основною гістологічною ознакою кардіоміопатії були осередки вираженого кардіосклерозу по периферії атрофованих кардіоміоцитів. Клінічно у пацієнтів реєструють прояви аутизму, дислексії та розлади пам'яті [11], але можливі органічні ураження нервової системи з розвитком в'ялих парезів та паралічів [12,13,14]. Поширення дистрофічного процесу на дихальні м'язи призводить до їх паралічу та неможливості самостійно виконувати дихальні рухи [12]. Тяжка легенева дисфункція та кардіоміопатія обумовлює високі показники ранньої смертності [3]. В нашому випадку патоморфологічні зміни у внутрішніх органах вказують на розвиток декомпенсованої правшлуночкової серцевої недостатності у хворого (загальне венозне повнокров'я) при наявності компенсованої лівошлуночкової недостатності (невиражений альвеолярний набряк та відсутність гемосидерозу легень), що могло бути обумовлено в першу чергу ураженням дихальних м'язів.

#### Висновки

1. М'язова дистрофія Дюшена – це неоднорідна група генетичних порушень, при яких нестача синтезу дистрофіну у мембранних м'язових клітин призводить до прогресивної втрати скелетних та серцевих м'язів.
2. Основними патоморфологічними змінами м'язової тканини при даному захворюванні є атрофія, розпад міоцитів з подальшим заміщенням волокнистою та жировою сполучною тканиною.
3. Кардіоміопатія та параліч дихальних м'язів є головним тригером для розвитку хронічної легенево – серцевої недостатності, що обумо-

влює високі показники ранньої смертності у пацієнтів з МДД.

#### Перспективи подальших досліджень

Не зважаючи на те, що за останні роки багато зроблено у розумінні механізмів хвороби та запропоновано велика кількість терапевтичних підходів, патоморфологічні дослідження залишаються ключовими для глибшого розуміння прогресування захворювання, відповіді на лікування та розробки нових терапій.

#### Інформація про конфлікт інтересів

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

#### Інформація про фінансування

Це дослідження не отримувало спеціального гранту від жодної фінансової установи у державному, комерційному чи некомерційному секторах.

### Літературні джерела References

- Chien Y, Lee N, Weng W, Chen L, Huang Y, Wu C, Hwu W. Duchenne muscular dystrophy newborn screening: the first 50,000 newborns screened in Taiwan. *Neurological Sciences*. 2022;43:4563–6. doi: 10.1007/s10072-022-06128-2.
- Jia X, Jiang X, Huang Y. A pilot study of newborn screening for Duchenne muscular dystrophy in Guangzhou. *Heliyon*. 2022;8(10):e11071 doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11071.
- Markati T, Oskoui M, Farrar MA, Duong T, Goemans N, Servais L. Emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy. *The Lancet Neurology*. 2022;21(9):814-29. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00125-9.
- Liaqat ST, Akram F, Waseem R, Akram A, Altaf M Z, Haider B, Arif A. Overview of muscular dystrophy, it's types, symptoms, management and possible treatment. *Pure and Applied Biology*. 2023; 12(1):261-73. doi: 10.19045/bspab.2023.120028.
- Venugopal V, Pavlakis S. Duchenne Muscular Dystrophy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/>
- Kirillova LG, Bubryak ME, Mirosnikov AA, Yuzva AA. Duchenne muscular dystrophy: problems of differential diagnosis and treatment. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2020;1(81):106-11. doi: 10.15574/PP.2020.81.106.
- Mair D, Biskup S, Kress W, Abicht A, Brück W, Zechel S, Knop KC, Koenig FB, Tey S, Nikolin S, Eggermann K, Kurth I, Ferbert A, Weis J. Differential diagnosis of vacuolar myopathies in the NGS era. *Brain Pathology*. 2020;30(5):877-96. doi: 10.1111/bpa.12864.
- Leckie J, Zia A, Yokota T. An Updated Analysis of Exon-Skipping Applicability for Duchenne Muscular Dystrophy Using the UMD-DMD Database. *Genes*. 2024;15(11):1489. doi: 10.3390/genes15111489.
- Ma PP, Zhang S, Zhang H, et al. Correction to: Comprehensive genetic characteristics of dystrophinopathies in China. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16:252. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0853-z>.
- Diesing J, Kirschner J, Pechmann A, König J, Kunk L, Garcia TB, Schwedhelm C, Hänsel I, Kissler A. Epidemiology, disease burden and costs of Duchenne muscular dystrophy in Germany: an observational, retrospective health claims data analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2025;20:429. doi: 10.1186/s13023-025-03906-x.
- Montagna C, Maiani E, Pieroni L, Consalvi S. Duchenne Muscular Dystrophy: Integrating Current Clinical Practice with Future Therapeutic and Diagnostic Horizons. *Int. J. Mol. Sci*. 2025; 26(14): 6742. doi: 10.3390/ijms26146742\.
- Fortunato F, Rossi R, Falzarano MS, Ferlini A. Innovative Therapeutic Approaches for Duchenne Muscular Dystrophy. *J. Clin. Med*. 2021;10(4),820. doi: 10.3390/jcm10040820.
- Jumah MA, Muhaizea MA. et al. Current management of Duchenne muscular dystrophy in the Middle East: expert report. *Neurodegener Dis Manag*. 2019;9(3):123-133. doi: 10.2217/nmt-2019-0002.
- Venugopal V, Pavlakis S. Duchenne Muscular Dystrophy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/>
- Zhang T, Kong X. Recent advances of glucocorticoids in the treatment of Duchenne muscular dystrophy (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;21(5):447. doi: 10.3892/etm.2021.9875.
- Cui Y, Shao S, Zhang L, Wu J, Ma F, Cai X, Zhou K, Wang C. The effects of glucocorticoids on cardiac function of patients with Duchenne muscular dystrophy: benefit or not? *European Journal of Pediatrics*. 2025;184:313. doi: 10.1007/s00431-025-06141-5.
- Marci M, Vaccaro P, Polizzi V, Crescimanno G. Cardiomyopathy in Non-Ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: Two Case Reports with Varying Outcomes, Considering Novel Treatments. *Reports*. 2025;8(1):2. doi: 10.3390/reports8010002.
- Tizzoni F, Canella G, Fave AD, Lernia DD, Lorusso MM, Nobile M. Living with Duchenne Muscular Dystrophy Beyond the Physical Implications: Cognitive Features, Psychopathology Aspects, and Psychosocial Resources – A Narrative Review. *Brain Sci*. 2025;15(7):695. doi: 10.3390/brainsci15070695.
- Cha J, Kim I, Kim J, Choi E, Min P, Yoon

YW, Lee BK, Hong B, Kwon H, Cho HE, Choi WA, Kang S, Rim S. The association between cardiac involvement and long-term clinical outcomes in patients with Duchenne muscular dystrophy. *ESC Heart Failure*. 2022;9:2199–206. doi: 10.1002/ehf2.13970.

20. Landfeldt E, Ferizović N, Buesch K. Timing of Clinical Interventions in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review and Grading of Evidence. *J Neuromuscular Diseases*. 2022;9(3):353–64. doi: 10.3233/JND-220804.

21. Yaru C, Shuran S, Linling Z, Jiangping W, Fan M, Xiaotang C, Kaiyu Z, Chuan W. The effects of glucocorticoids on cardiac function of patients with Duchenne muscular dystrophy: benefit or not? *European Journal of Pediatrics*. 2025;184:313 doi: 10.1007/s00431-025-06141-5.

22. Diesing J, Kirschner J, Pechmann A, König J, Kunk L, Garcia TB, Schwedhelm C, Hänsel I, Kisser A. Epidemiology, disease burden and costs of Duchenne muscular dystrophy in Germany: an observational, retrospective health claims data analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2025;20:429. doi: 10.1186/s13023-025-03906-x.

23. Soslow JH, Xu M, Slaughter JC, Crum K, Kaslow JA, George-Durrett K, Raucci Jr FJ, Wilkinson JD, Cripe LH, Hor KN, Spurney CF, Markham LW. Cardiovascular Measures of All-Cause Mortality in Duchenne Muscular Dystrophy. *Circulation: Heart Failure*. 2023;16(8):e010040 doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010040.

24. Orr JE., Chen K., Vaida F. et al. Effectiveness of long-term noninvasive ventilation measured by remote monitoring in neuromuscular disease. *ERJ Open Res*. 2023;9:00163-2023. doi: 10.1183/23120541.00163-2023.

25. Nakaz MOZ Ukrainy № 1877 vid 06.09.2021 «Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia patolofoanatomichnykh roztynyv» [For approval of the Procedure for conducting pathological anatomical dissections].

25. Ministry of Health of Ukraine. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1877 dated September 06, 2021 "Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia patolofoanatomichnykh roztynyv" [On approval of the Procedure for conducting pathological and anatomical dissections]. 2021. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1239-21#Text>.

26. Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD. Bancroft's theory and practice of histological techniques. 8th ed. Oxford: Elsevier; 2019. 603 p. ISBN: 978-0-7020-4226-3. Available from: <https://knustmeltsa.wordpress.com/wp-content/uploads/2020/08/bancrofts-theory-and-practice-of-histological-techniques-7th-edition-0702042269autosaved1.pdf>

27. 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.

**Титов С.В., Ромаєв С.М., Яковцова І.І., Загребельська А.В., Антонов А.Г., Кірія Д.Г., Козаченко І.М. М'язова дистрофія Дюшена: клінічний випадок.**

**Харківський національний медичний університет; Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», Харків, Україна.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** М'язова дистрофія – це неоднорідна група генетичних порушень, що характеризуються прогресивною втратою скелетних м'язів. М'язова дистрофія Дюшена (МДД) є однією з найпоширеніших та виражених форм м'язової дистрофії, пов'язаною з Х хромосомою за рецесивною ознакою та належить до класу «Дистрофінопатія». Дистрофінопатія розвивається при спадковій відсутності мембранного білка дистрофіну, який відповідає за цілісність цитоскелету м'язової клітини. Слабкість скелетних м'язів веде до розвитку сколіозу та знерухомилення пацієнтів. Поліорганна недостатність у таких хворих обумовлює високі показники ранньої смертності. **Мета** роботи – описати клінічний випадок рідкісного захворювання м'язової дистрофії Дюшена з летальним результатом у пацієнта, який знаходився на лікуванні в КНП ХОР Обласна клінічна лікарня з більш детальним вивченням патоморфологічних змін при даній патології. **Методи.** Матеріалом для дослідження послужив клінічний випадок м'язової дистрофії Дюшена у пацієнта, який помер у відділенні екстренної медичної допомоги КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» м. Харків з клінічним діагнозом: м'язова дистрофія Дюшена. Вивчено історію хвороби пацієнта та протокол розтину. Гістологічне дослідження проводилося з використанням наступних методів фарбування: гематоксилін-еозин, Ван Гізон, Конго червоний, реакція Перлса. **Результати.** При аутопсії виявлені наступні патоморфологічні зміни: ураження скелетних м'язів – сколіоз, псевдогіпертрофія литкових м'язів; ураження дихальних м'язів та патологія серця у вигляді кардіоміопатії, які привели к розвитку у пацієнта декомпенсованої правошлуночкової серцевої недостатності. **Підсумок.** МДД – рідкісне прогресуюче захворювання, яке спадково пов'язане з недостатністю білка дистрофіна. Патологія виникає у ранньому дитячому віку та веде к ураженню м'язової тканини. Більшість пацієнтів вмирає від легенево – серцевої недостатності. В цьому випадку описані патоморфологічні зміни, які виникають при даному захворюванні.

**Ключові слова:** м'язова дистрофія Дюшена, генна мутація, легенево-серцева недостатність.

О.Б. Ханенко  
Ю.І. Попович

Івано-Франківський національний медичний університет  
Івано-Франківськ, Україна

Morphologia  
2026;20(1):54-66

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.54-66>  
Морфологія / Morphologia / Morfologiã  
ISSN 1997-9665



УДК 612.017.1:616.379-008.64:616-092

## ЗМІНИ МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЛІМФОЦИТІВ СЕЛЕЗІНКИ ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ

Khanenko O.B.  , Popovych Yu.I.   Changes in morphometric parameters of rat splenic lymphocytes under experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus and its correction.

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

**ABSTRACT.** Diabetes is a complex disease that affects various organs of the body, including the immune system. The aim of the study was to determine the features of morphometric changes in splenic lymphocytes in experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus and under conditions of correction with insulin and dapagliflozin. **Methods.** In a study of 35 rats with modeled streptozotocin-induced diabetes, morphometric and cluster analyses of splenic cells were performed following correction with insulin and dapagliflozin. Using the K-means method, three statistically significant cell populations were identified, differentiated by dimensional parameters and the nucleocytoplasmic ratio. **Results.** This study examined the morphometric changes of splenic lymphocytes under experimental diabetes mellitus induced by streptozotocin, as well as its correction using insulin and dapagliflozin. Male rats were divided into groups: control, diabetes, monotherapy with insulin, and combination therapy with insulin and dapagliflozin. Spleen samples were collected on the 42nd and 56th days of the experiment. Histological sections were analyzed using morphometric methods. Cluster analysis was performed based on cell and nuclear profile area, roundness, and the major and minor diameters. Three clusters representing different morphological profiles were identified. In the control group, small cells (Cluster 0) predominated, while in rats with diabetes, the proportion of medium and large lymphocytes (Clusters 1 and 2) increased. With insulin monotherapy, the content of small cells partially recovered, and this effect was more pronounced with combination therapy using dapagliflozin. On day 56, Cluster 0 cells still predominated in the control group, while the diabetes group showed marked progression of pathological changes. **Conclusion.** The combination of dapagliflozin and insulin effectively reduces morphological changes in splenic cells.

**Key words:** morphometry, lymphocytes, spleen, diabetes mellitus, streptozotocin, insulin, dapagliflozin.

 Khanenko O.B. 0000-0001-5719-7121;  Popovych Yu.I. 0000-0002-2401-4699  
For correspondence:  [olexandrkh29@gmail.com](mailto:olexandrkh29@gmail.com);  [yupopovych@ifnmu.edu.ua](mailto:yupopovych@ifnmu.edu.ua)



© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license, which allows other people to freely distribute the published work with a mandatory reference to the authors of the original work and the first publication of the work in this journal.



**Citation:** Khanenko OB, Popovych YuI. [Changes in morphometric parameters of rat splenic lymphocytes under experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus and its correction]. Morphologia. 2026;20(1):54-66. Ukrainian  
doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.54-66>

Отримано / Received: 11.11.2025

Рецензовано / Revised: 15.02.2026

Прийнято / Accepted: 20.03.2026

Опубліковано / Published: 27.03.2026

### Вступ

Цукровий діабет (ЦД) – це системне хронічне захворювання, яке вражає численні органи та системи організму і часто призводить до розвитку вторинних ускладнень [1-6]. Ключовою характеристикою діабету є хронічна гіперглікемія, яка супроводжується порушенням імунної відповіді [2, 5, 6].

Патологічні процеси, що лежать в основі

ускладнень ЦД, зумовлені саме тривалою гіперглікемією. Вона запускає неферментативне глікування білків та підтримує хронічне запалення низької інтенсивності в тканинах. Порушенню імунної функції також сприяє зміна рівня антиоксидантів, зокрема, зниження концентрації глутатіону [7].

Ці змінені імунні реакції, включно з оксида-

тивним стресом та дисбалансом цитокинових профілів, лежать в основі ускладнень діабету [8]. На молекулярному рівні ЦД асоціюється зі збільшенням прозапальних цитокинів, таких як фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) [7, 9]. Сама по собі короточасна гіперглікемія здатна індукувати лімфопенію (зменшення кількості лімфоцитів), а при діабеті 1 типу тривале підвищення інтерферону типу 1 (ІФН) може викликати виснаження лімфоцитів [10, 11].

Селезінка, як один з ключових органів лімфатичної системи, відіграє центральну роль в імунитеті. Вона виконує функції фільтрації крові, депонування лімфоцитів і тромбоцитів, а також утилізації гемоглобіну зі старих еритроцитів [9]. Завдяки наявності спеціалізованих клітин (В-лімфоцитів, макрофагів, природних кілерів) селезінка є важливою ланкою як вродженої, так і адаптивної імунної відповіді [9]. З огляду на це, ЦД чинить значний вплив на селезінку, провокуючи в ній структурні зміни та функціональні порушення [9].

На даний час дослідження впливу ЦД на селезінку є доволі розрізненими, а результати - дискутабельними, особливо щодо впливу медикаментозної корекції на морфометричні показники лімфоцитів селезінки.

#### Мета

Встановлення особливостей морфометричних показників структурних компонентів селезінки у пізньому періоді експериментального стрептозотозинного цукрового діабету та в умовах корекції інсуліном і дапагліфлозином.

#### Матеріали та методи

Дослідження проведене на 35 щурах-самцях, яких було розділено на групи. Інтактна група представлена щурами без будь-якого втручання. До контрольної групи належали щури, яким внутрішньоочеревинно вводили розчин 0,1 М цитратного буфера. Тваринами інших груп моделювали цукровий діабет шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотозину («Sigma», США) в дозі 60 мг/кг маси тіла, розчиненого в 0,1 М цитратному буфері (рН 4,5). Після цього щури однієї з експериментальних груп отримували щоденні підшкірні ін'єкції інсуліну-гларгіну («Соліква», Sanofi-Aventis, Німеччина) у дозі 0,5–1,0 ОД/кг. Іншим тваринам вводили таку ж дозу інсуліну в комбінації з пероральним введенням дапагліфлозину в дозі 0,1 мг/кг на добу. Евтаназію проводили на 42-гу та 56-ту доби експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом для забору зразків селезінки.

Для гістологічного аналізу отримані зразки селезінки фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. З фіксованого матеріалу виготовляли зрізи товщиною 5–8 мкм, які забарвлювали гематоксиліном та еозином. Подальше вивчення гістологічних препаратів та їх морфометричний аналіз здійснювали під світловим мікроскопом при зби-

льшенні  $\times 1000$  з використанням програмного забезпечення ImageJ (NIH, США) [12]. Усі кількісні показники представили у вигляді середнього значення та стандартного відхилення.

Кластерний аналіз проводили методом K-means. На початковому етапі виконали загальну кластеризацію всієї вибірки для визначення співвідношення кластерів. Потім провели кластеризацію по окремих часових періодах. Для кластеризації використовували наступні параметри: площа клітини та ядра, периметр клітини та ядра, округлість ядра, ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС), а також максимальний та мінімальний діаметри для клітини та ядра. Алгоритм автоматично об'єднав у групи (кластери) клітини з найбільш схожими багатомірними характеристиками, в результаті чого утворилися три статистично значущі та диференційовані популяції. До кластеру 0 ввійшли клітини з малою площею клітини, ядра та високим ЯЦС, до кластеру 1 – клітини з проміжними розмірами, а до кластеру 2 – клітини великих розмірів з низьким ЯЦС [13].

Дослідження виконано з суворим дотриманням принципів біоетики відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986), Директиви 2010/63/EU та чинного законодавства України щодо захисту тварин від жорстокого поводження. Усі маніпуляції було спрямовано на мінімізацію страждань тварин, що підтверджується відповідністю міжнародним стандартам проведення біомедичних експериментів [14–17].

#### Результати

При проведенні загальної кластеризації співвідношення кластерів. Так (рис. 1) на 42-гу добу експерименту встановлено, що розвиток цукрового діабету спричиняє суттєвий перерозподіл клітинних популяцій порівняно з такими у тварин контрольної групи (рис. 1). Спостерігається різке зниження частки клітин Кластера 0 (з 42,5% до 21,3%) з одночасним значним зростанням популяції клітин Кластера 2 (з 31,2% до 42,8%). Водночас частка клітин у Кластері 1 також помітно зростає (з 26,3% до 35,9%). Застосування інсуліну у щурів з СЦД демонструє помітний вплив на зміни вміст клітин. Це проявляється у частковому відновленні кількості клітин Кластера 0 (до 26,3%) та зменшенні частки клітин Кластера 2 (до 29,7%), що наближає їх співвідношення до показників контролю.

Комбінована корекція (інсуліном та дапагліфлозином) також виявляє ефект, подібний до дії монотерапії інсуліном, відновлюючи частку клітин Кластера 0 до 37,5% та знижуючи частку клітин Кластера 2 до 34,2%.

Кластер 0 (табл. 1) об'єднує клітини з найменшими морфометричними показниками (площі профілю ядра та клітини). Площа профілю клітини в цьому кластері для інтактної групи стано-

вить ( $75,94 \pm 5,02$ ) мкм<sup>2</sup>. При монокорекції інсуліном даний показник збільшувався до ( $60,34 \pm 5,17$ ) мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ), а при комбінованій корекції — до ( $61,19 \pm 5,95$ ) мкм<sup>2</sup>. Площа ядра у контрольній групі становить ( $59,78 \pm 2,32$ ) мкм<sup>2</sup>, а у групі СЦД — ( $47,32 \pm 1,79$ ) мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ), тоді як в інтактній групі цей показник дорівнює ( $54,67 \pm 2,39$ )

мкм<sup>2</sup>. Ядра клітин цього кластера є найбільш округлими, з показником від  $0,89 \pm 0,03$  ( $p < 0,0001$ ) при СЦД до  $0,87 \pm 0,03$  при корекції інсуліном та  $0,92 \pm 0,03$  — інсуліном з дапагліфлозином, ( $p < 0,0001$ ), у порівнянні в інтактних — ( $0,7 \pm 0,02$ ) та в контролі — ( $0,80 \pm 0,03$ ).

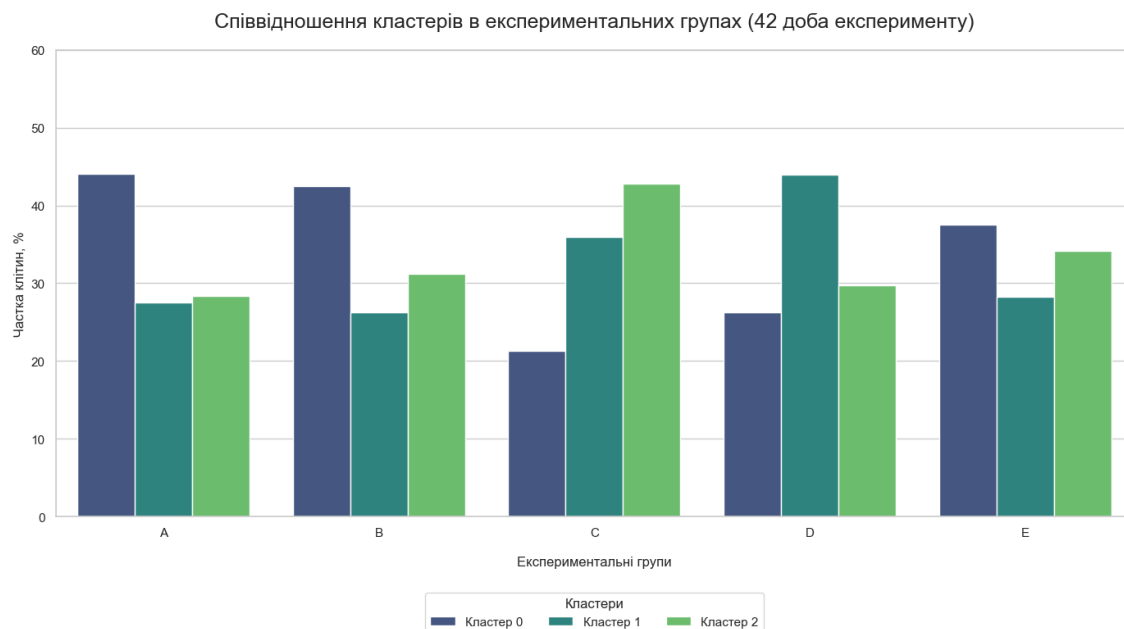


Рис. 1. Розподіл кластерів лімфоцитів селезінки щурів через 42-добу стрептозотоцинового цукрового діабету та при його корекції. Групи тварин: а – інтактна, в – контрольна, с – з стрептозотоциновим цукровим діабетом, d – з корекцією інсуліном, е – з корекцією інсуліном та дапагліфлозином.

Таблиця 1  
Результати кластерного аналізу лімфоцитів селезінки щурів при стрептозотоциновому ЦД та його корекції інсуліном, а також в комбінації з дапагліфлозином. Кластер малих лімфоцитів (Кластер 0)

Період/Група	Клітина		Ядро		Діаметр ядра		Коеф. округлості ядра	Ядерно-цитоплазм. співвідношення
	Площа	Макс. діаметр	Мін. діаметр	Площа	Макс.	Мін.		
42 доба експерименту								
Корекція інсуліном	$61,66 \pm 5,14$	$8,84 \pm 0,48$	$8,77 \pm 0,38$	$49,52 \pm 2,10$	$9,16 \pm 0,44$	$7,65 \pm 0,29$	$0,87 \pm 0,03$	$4,40 \pm 1,16$
СЦД	$59,86 \pm 3,36$	$9,21 \pm 0,63$	$8,50 \pm 0,63$	$46,85 \pm 1,76$	$8,59 \pm 0,40$	$6,75 \pm 0,23$	$0,86 \pm 0,03$	$4,34 \pm 0,99$
Інтактна група	$74,63 \pm 5,11$	$9,56 \pm 0,58$	$8,66 \pm 1,76$	$55,03 \pm 2,42$	$9,37 \pm 0,60$	$5,91 \pm 0,27$	$0,70 \pm 0,02$	$4,44 \pm 1,08$
Контрольна група	$73,35 \pm 5,63$	$10,05 \pm 0,76$	$8,91 \pm 0,20$	$59,29 \pm 2,27$	$8,95 \pm 0,74$	$6,87 \pm 0,33$	$0,80 \pm 0,03$	$4,78 \pm 0,41$
Комбінована корекція	$62,67 \pm 5,86$	$9,55 \pm 0,76$	$8,28 \pm 0,18$	$49,55 \pm 1,62$	$9,00 \pm 0,27$	$7,55 \pm 0,32$	$0,93 \pm 0,03$	$4,15 \pm 1,04$
56 доба експерименту								
Корекція інсуліном	$62,61 \pm 5,56$	$8,69 \pm 0,49$	$8,23 \pm 0,45$	$50,39 \pm 2,19$	$8,07 \pm 0,46$	$6,27 \pm 0,31$	$0,88 \pm 0,03$	$4,68 \pm 1,06$
СЦД	$63,31 \pm 6,48$	$8,63 \pm 0,69$	$8,15 \pm 0,25$	$50,93 \pm 2,40$	$8,45 \pm 0,61$	$6,07 \pm 0,29$	$0,83 \pm 0,03$	$3,93 \pm 0,73$
Інтактна група	$96,90 \pm 11,53$	$11,53 \pm 0,63$	$9,63 \pm 0,63$	$62,62 \pm 10,45$	$10,45 \pm 7,67$	$7,67 \pm 0,84$	$0,84 \pm 0,04$	$1,80 \pm 0,20$

Період/Група	Клітина		Ядро		Діаметр ядра		Коеф. округлості ядра	Ядерно-цитоплазм. співвідношення
	Площа	Макс. діаметр	Мін. діаметр	Площа	Макс.	Мін.		
	4,88	0,52	0,13	1,68	0,65	0,27		
Контрольна група	100,81 ± 8,28	11,75 ± 0,71	9,62 ± 0,19	59,20 ± 2,18	10,16 ± 0,56	7,39 ± 0,29	0,86 ± 0,03	1,76 ± 0,73
Комбінована корекція	72,33 ± 5,37	10,15 ± 0,65	8,89 ± 0,21	54,19 ± 1,83	9,20 ± 0,61	7,55 ± 0,25	0,89 ± 0,04	3,15 ± 0,40

Кластер 1 (табл. 2) включає клітини проміжного розміру. Площа клітини в інтактній і контрольній групах становить відповідно (87,18±9,39) мкм<sup>2</sup> та (84,89±7,13) мкм<sup>2</sup>. При монокорекції інсуліном площа клітин складає (74,48±10,42) мкм<sup>2</sup> (p<0,001), тоді як при комбінованій корекції відмічається результат (75,64±6,13) мкм<sup>2</sup>, що ближче

до значень у інтактних щурів. Важливо, що площа ядра у тварин з монокорекцією інсуліном (58,09±4,52) мкм<sup>2</sup> не мала статистично значущої різниці з такою у інтактних щурів (58,63±2,68) мкм<sup>2</sup>.

Таблиця 2  
Результати кластерного аналізу лімфоцитів селезінки щурів при стрептозотоциновому ЦД та його корекції інсуліном, а також в комбінації з дапагліфлозином. Кластер малих лімфоцитів (Кластер 1).

Період/Група	Клітина		Ядро		Діаметр ядра		Коеф. округлості ядра	Ядерно-цитоплазм. співвідношення
	Площа	Макс. діаметр	Мін. діаметр	Площа	Макс.	Мін.		
42 доба експерименту								
Корекція інсуліном	74,77 ± 10,37	10,63 ± 1,23	8,79 ± 0,73	56,96 ± 4,54	10,26 ± 1,07	7,72 ± 0,31	0,86 ± 0,05	3,76 ± 1,03
СЦД	70,78 ± 4,60	10,45 ± 0,57	8,74 ± 0,38	55,19 ± 2,60	9,59 ± 0,55	7,47 ± 0,34	0,88 ± 0,03	3,46 ± 0,99
Інтактна група	86,58 ± 9,17	11,37 ± 0,45	8,60 ± 0,32	58,19 ± 2,68	10,74 ± 0,82	5,90 ± 0,23	0,67 ± 0,03	2,31 ± 0,55
Контрольна група	84,22 ± 7,21	11,45 ± 0,40	9,21 ± 0,36	60,18 ± 4,25	10,96 ± 1,54	6,30 ± 0,33	0,74 ± 0,05	2,31 ± 0,61
Комбінована корекція	75,05 ± 6,07	10,92 ± 0,76	8,75 ± 0,24	54,08 ± 3,55	8,95 ± 0,72	7,67 ± 0,33	0,94 ± 0,04	2,49 ± 0,35
56 доба експерименту								
Корекція інсуліном	79,79 ± 10,45	10,35 ± 0,48	8,82 ± 0,35	64,84 ± 3,86	10,02 ± 1,02	7,69 ± 0,30	0,83 ± 0,05	4,01 ± 0,88
СЦД	79,36 ± 8,16	11,23 ± 1,41	9,15 ± 1,81	61,76 ± 4,21	10,27 ± 1,32	7,47 ± 0,28	0,82 ± 0,05	3,82 ± 0,69
Інтактна група	117,84 ± 9,38	14,54 ± 0,68	10,53 ± 0,27	78,16 ± 4,00	13,14 ± 1,28	7,86 ± 0,34	0,78 ± 0,05	2,01 ± 0,62
Контрольна група	111,95 ± 9,99	14,80 ± 0,70	9,45 ± 0,42	77,89 ± 3,73	11,21 ± 1,04	7,79 ± 0,33	0,82 ± 0,04	2,07 ± 0,27
Комбінована корекція	80,20 ± 7,15	11,59 ± 0,52	9,32 ± 0,13	56,36 ± 4,07	9,64 ± 1,13	7,67 ± 0,32	0,89 ± 0,06	2,36 ± 0,38

Кластер 2 (табл. 3) представляє популяцію клітин з найбільшими розмірами. Їх площа складає (144,55±42,52) мкм<sup>2</sup> у інтактних щурів та (111,2±25,72) мкм<sup>2</sup> у групі СЦД (p<0,001). При монокорекції інсуліном (116,94±31,10) мкм<sup>2</sup>, та комбінованій корекції (122,75±37,84) мкм<sup>2</sup> відмічається зменшення цього показника порівняно з

такими ж у щурів із СЦД (p<0,001). Почитайте уважно, що Ви пишете? Площа ядер також є найбільшою: в інтактних щурів (94,72± 15,76) мкм<sup>2</sup>. Усі морфометричні показники для клітин цього кластера в експериментальних групах були статистично значущо відмінними від таких же інтактної групи (p<0,001).

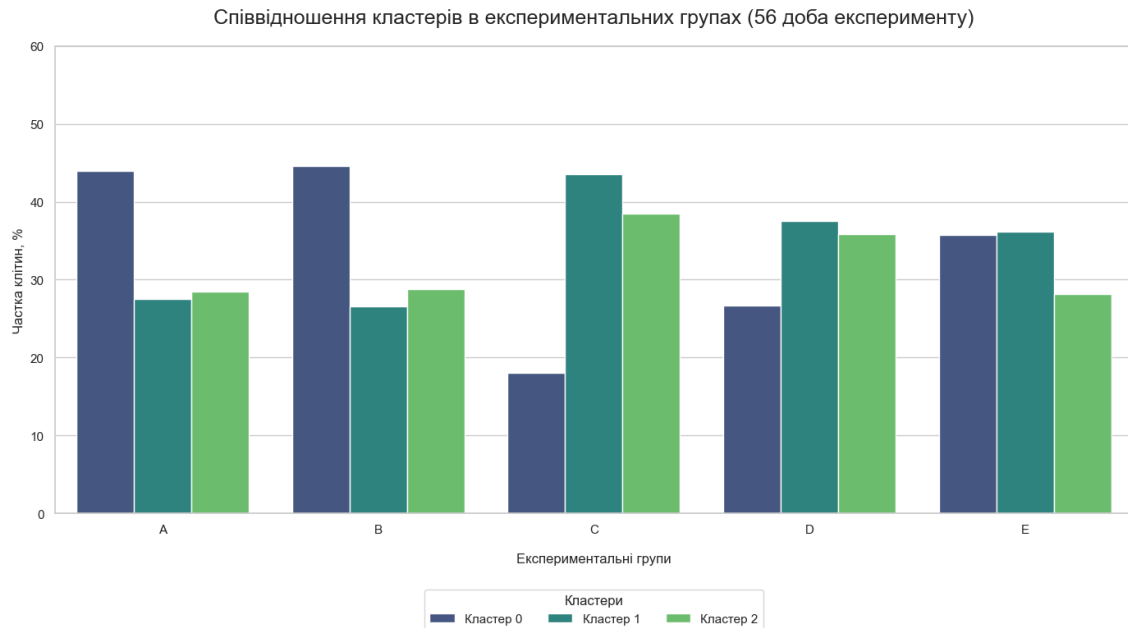


Рис. 2. Розподіл кластерів лімфоцитів селезінки щурів через 56-дів після індукції стрептозотоцинового цукрового діабету та при його корекції. Групи тварин: а – інтактна, в – контрольна, с – з стрептозотоциновим цукровим діабетом, d – з корекцією інсуліном, е – з корекцією інсуліном та дапагліфлозином.

Таблиця 3  
Результати кластерного аналізу лімфоцитів селезінки щурів при стрептозотоциновому ЦД та його корекції інсуліном, а також в комбінації з дапагліфлозином. Кластер малих лімфоцитів (Кластер 3)

Період/Група	Клітина		Ядро		Діаметр ядра		Коеф. округлості ядра	Ядерно-цитоплазм. співвідношення
	Площа	Макс. діаметр	Мін. діаметр	Площа	Макс.	Мін.		
42 доба експерименту								
Корекція інсуліном	117,88 ± 30,63	14,28 ± 1,22	10,43 ± 0,40	89,04 ± 16,32	13,23 ± 2,50	8,17 ± 0,52	0,79 ± 0,06	3,16 ± 0,66
СПЦД	113,62 ± 25,04	14,61 ± 3,09	9,85 ± 0,23	80,72 ± 16,88	12,86 ± 2,75	8,39 ± 0,57	0,82 ± 0,08	2,84 ± 0,42
Інтактна група	146,40 ± 41,52	16,71 ± 4,67	10,02 ± 0,76	95,69 ± 15,65	15,35 ± 3,53	6,89 ± 0,58	0,62 ± 0,05	1,86 ± 0,50
Контрольна група	138,80 ± 37,36	15,58 ± 2,34	10,35 ± 0,28	91,56 ± 10,74	14,53 ± 1,30	5,42 ± 0,56	0,64 ± 0,05	1,89 ± 0,56
Комбінована корекція	120,73 ± 36,69	16,15 ± 2,34	9,83 ± 1,54	87,82 ± 6,34	13,56 ± 1,87	8,32 ± 0,91	0,77 ± 0,07	2,84 ± 1,14
56 доба експерименту								
Корекція інсуліном	124,64 ± 31,02	12,33 ± 3,23	10,37 ± 1,01	91,87 ± 12,60	11,41 ± 2,50	7,76 ± 0,57	0,76 ± 0,07	3,12 ± 0,68
СПЦД	122,95 ± 33,15	14,28 ± 2,91	10,35 ± 1,35	93,07 ± 10,27	13,43 ± 1,83	8,74 ± 0,72	0,71 ± 0,05	3,67 ± 0,48
Інтактна група	163,66 ± 50,84	18,41 ± 5,43	12,39 ± 2,37	120,31 ± 12,59	17,15 ± 3,58	7,55 ± 1,10	0,63 ± 0,10	1,64 ± 0,42
Контрольна група	168,30 ± 41,52	17,07 ± 2,76	12,41 ± 1,37	124,71 ± 11,29	15,54 ± 1,83	8,73 ± 0,73	0,70 ± 0,05	1,72 ± 0,43
Комбінована корекція	133,19 ± 39,54	15,79 ± 1,23	10,87 ± 0,26	96,53 ± 7,14	14,38 ± 1,19	8,70 ± 0,77	0,73 ± 0,05	2,69 ± 0,85

У щурів зі СЦД на 56-ту добу експерименту (Рис. 2.) спостерігалось подальше значне зменшення вмісту клітин Кластера 0 з 25,8% до 18,0%, збільшення частки клітин Кластера 1 (з 30,3% до 43,5%) та зменшення – Кластеру 2 (з 44,0% до 38,5%). При монокорекції інсуліном у щурів із СЦД на 56-ту добу частка клітин Кластера 0 зменшувалася до 26,7%, проти 35,2% на 42-гу добу, а домінуючими ставали клітини Кластера 1 (37,5%) та Кластера 2 (35,8%). Натомість при комбінованій корекції інсуліном з дапагліфлозином щурів з СЦД частка клітин Кластера 0 залишилася на рівні 35,7% (порівняно з 33,5% на 42-гу добу), домінуючою ставала популяція клітин Кластера 1 (36,2%), а частка Кластера 2 зменшувалася до 28,1%. Монокорекція щурів з СЦД інсуліном призводила до значного перерозподілу: частка клітин Кластера 0 знижувалася до 26,7%, натомість зростали частки Кластера 1 (37,5%) та Кластера 2 (35,8%). При комбінованій корекції інсуліном з дапагліфлозином відмічалася тенденція до нормалізації вмісту клітин: частка клітин Кластера 0 (35,7%) була нижчою, ніж в інтактній групі, однак вона була вищою, ніж у групах щурів з СЦД та монокорекцією його інсуліном. Найбільш виражені зміни спостерігалися в групі СЦД, де вміст клітин Кластера 0 значно знижувався (18,0%), а домінуючими ставали популяції Кластера 1 (43,5%) та Кластера 2 (38,5%).

У всіх експериментальних групах відмічено статистично значуще ( $p < 0,001$ ) збільшення площі клітин порівняно з інтактною групою ( $118,25 \pm 9,42$ ) мкм<sup>2</sup>. Найважливішим результатом для цього кластера є нормалізація форми ядра за умов комбінованої корекції.

У клітин Кластера 2 (великі клітини) виявлено найбільш виражені морфологічні зміни. У тварин усіх експериментальних груп наявне статистично значуще ( $p < 0,0001$ ) збільшення площі клітин та ядер порівняно з результатами інтактної групи. Площа клітини у щурів зі СЦД досягла максимального значення ( $120,63 \pm 32,78$ ) мкм<sup>2</sup>. При монокорекції тварин із СЦД інсуліном площа клітин стає меншою ( $121,44 \pm 31,07$ ) мкм<sup>2</sup>, однак залишається більшою ніж у інтактних тварин ( $165,98 \pm 51,34$ ) мкм<sup>2</sup>, ( $p < 0,001$ ). На цьому тлі у щурів з комбінованою корекцією відмічена ще менша площа клітин ( $131,43 \pm 39,25$ ) мкм<sup>2</sup>.

Для більш точної характеристики змін, що відбуваються у клітинах використовували діаметри Ферета, на основі яких розраховували співвідношення сторін як ключового показника видовженості та деформації ядра. У Кластері 0 щурів контрольної групи клітини мали округлу форму зі співвідношенням сторін ядра 1,26. Через 42-і доби експерименту виявлялися наступні тенденції: при СЦД цей показник різко зростає до 1,59, що свідчить про форму, яка відрізняється від округлої. При монокорекції ЦД інсуліном даний показник

зменшувався у порівнянні з таким при СЦД, залишаючи співвідношення сторін на рівні 1,29, тоді як при комбінованій корекції з дапагліфлозином зменшувався до 1,20, наближаючи форму ядра до більш округлої.

Схожа динаміка спостерігається і в Кластері 1, де при СЦД деформація ядра була ще більш вираженою, а співвідношення сторін ядра сягало 1,88. При монокорекції інсуліном ядра залишались сильно видовженими, а при комбінованій – практично повністю відновлювалася нормальна округла форма ядра зі співвідношенням 1,12. Найбільш показовим виявився Кластер 2, що представляє субпопуляцію клітин великої площі профілю з великими ядрами. За умов СЦД деформація ядер досягала виражених значень. Водночас при комбінованій корекції даний показник істотно зменшувався. На 42-гу добу у групі зі СЦД відзначалося зниження ЯЦС у порівнянні з показниками інтактної та контрольної груп, особливо виражене в Кластерах 1 ( $3,56 \pm 0,98$ ) та 2 ( $2,93 \pm 0,42$ ). На 56-ту добу експерименту прогресуюче зниження ЯЦС у групі СЦД стає ще більш очевидним у всіх кластерах, особливо у Кластері 0 ( $3,85 \pm 0,73$ ) та Кластері 2 ( $3,57 \pm 0,48$ ), що може свідчити про посилення морфологічних змін. При комбінованій корекції відмічена тенденція до нормалізації показника. Так, у Кластері 0 ( $3,18 \pm 0,40$ ) та Кластері 2 ( $2,64 \pm 0,85$ ) значення ЯЦС наближалися до показників контрольної групи ( $1,78 \pm 0,73$  та  $1,69 \pm 0,42$  відповідно), що демонструє більш сприятливий вплив комбінованої корекції на морфофункціональний стан клітин селезінки.

Проведений аналіз коефіцієнта форми, виявив чіткі закономірності між експериментальними групами. В інтактній та контрольній групах у клітин стабільно виявлялися високі коефіцієнти (переважно 0,80-0,97), що свідчить про збереження їхньої нормальної, округлої форми. На противагу цьому, розвиток цукрового діабету (СЦД) спричиняв прогресуюче зниження цього показника, який досягав мінімального значення 0,67 у великих лімфоцитах Кластера 2 на 56-ту добу. Монокорекція інсуліном частково зменшувала ці зміни. Найбільш ефективною виявилася комбінована корекція інсуліном з дапагліфлозином.

#### Обговорення

Діабет – це системне захворювання, що характеризується розвитком гіперглікемії та супроводжується дефектом імунної відповіді, значно підвищуючи схильність до інфекцій [1, 6, 18]. Дане ендокринне порушення асоціюється з низкою вторинних ускладнень з боку різних органів та систем, що, у свою чергу, пов'язано зі змінними імунними реакціями, окисативним стресом та розвитком хронічного запалення низької інтенсивності [19].

Хронічна гіперглікемія запускає процес неферментативного глікування, що призводить до утворення кінцевих продуктів глікування

(AGEs), які чинять уражаючий вплив на тканини та імунні клітини [20]. Паралельно з цим, високий рівень глюкози підтримує хронічне запалення низької інтенсивності в тканинах [21].

Ці процеси посилюються оксидативним стресом, спричиненим дисбалансом антиоксидантів, таких як глутатіон [7, 22, 23]. Крім того, діабет асоціюється зі збільшенням прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) та активацією сигнального шляху NF- $\kappa$ B [9, 24, 25].

Накопичення активних форм кисню (АФК) та продуктів перекисного окиснення ліпідів, як от малоновий діальдегід (МДА), пошкоджує тканини та прискорює розвиток судинних ускладнень [27-29].

Створене агресивне біохімічне середовище безпосередньо вражає імунні клітини, призводячи до їх пригнічення, хоча інколи це може парадоксально супроводжуватися лейкоцитозом та підвищенням кількості нейтрофілів [23, 25, 30].

При прогресуванні патології спостерігається загальна лімфопенія та їх виснаження, особливо при діабеті 1 типу, через тривалий вплив інтерферону типу 1 [6, 11, 30]. Цей процес супроводжується прискореним апоптозом (загибеллю) як Т-, так і В-клітин [31-33].

Патологічні процеси не обмежуються клітинним рівнем, а призводять до структурних змін у лімфоїдних органах, особливо в селезінці. Спостерігається її атрофія, лімфоїдне виснаження, дегенерація функціональних зон, зменшення розмірів лімфоїдних вузликів та зниження щільності розташування лімфоцитів. У тканині органа виявляють застій крові, розширення венозних синусів, відкладення амілоїдоподібного матеріалу та гемосидерину, а також масовий апоптоз та некроз лімфоцитів. Сукупність цих змін свідчить про глибоку імунологічну дисфункцію [23, 31, 34-36].

У цьому дослідженні ми застосували метод кластерного аналізу для об'єктивної оцінки морфометричних змін у клітинних популяціях селезінки в умовах СЦД та на тлі різних корегуючих стратегій.

Розвиток СЦД призводив до істотного зсуву в клітинному складі селезінки: відбулося різке зменшення частки Кластера 0 та, натомість, почали домінувати клітини Кластерів 1 і 2. Ці зміни свідчать про масову активацію імунокомпетентних клітин та розвиток запальної відповіді, що узгоджується з сучасними уявленнями про системне низькорівневе запалення як ключового компонента патогенезу діабету [37-43]. Наші результати щодо значущого збільшення розмірів клітин у всіх кластерах у групі СЦД підтверджують цю гіпотезу.

Монокорекція інсуліном на початковому етапі викликала виражений позитивний ефект. Це підкреслює ключову роль корекції гіперглікемії у зменшенні імунної активації та запалення у

селезінці. Однак цей ефект виявився не тривалим: на пізньому етапі спостереження спостерігався регрес із суттєвим зменшенням частки "спокійних" клітин Кластера 0 та одночасним зростанням популяції великих клітин, яке спостерігалось і в інших дослідженнях [44-48]. Це може свідчити про те, що монокорекція інсуліном, хоча й ефективна для контролю глікемії, проте не здатна повністю нівелювати всі патологічні процеси, запущені діабетом, що призводить до поступового виснаження терапевтичного ефекту [49-51].

Комбінована корекція інсуліном та дапагліфлозином показала принципово інший результат. На пізньому етапі, на відміну від монокорекції, при комбінованій корекції відмічено стабілізуючий ефект. Хоча частка малих клітин залишилася низькою, ця стратегія ефективно стримувала перехід клітин у групу найбільших клітин (Кластер 2). Так, розміри клітин у Кластері 2 при комбінованій корекції були достовірно меншими, ніж у групі некоригованого діабету та навіть у групі монокорекції інсуліном, що спостерігалось в інших дослідженнях де корекція сприяла нормалізації морфології лімфоцитів [52, 53]. Це свідчить про те, що дапагліфлозин має додаткові, плейотропні ефекти, які виходять за межі контролю глікемії, зокрема відомі протизапальні та антиоксидантні властивості [54-59]. Важливим є також спостереження, що саме комбінована корекція призвела до нормалізації форми ядра у клітинах середнього розміру на пізніх етапах дослідження. Зміна форми ядра часто є маркером клітинного стресу або змін у цитоскелеті [60-66]. Відновлення нормальної морфології ядра може вказувати на більш значний цитопротекторний вплив комбінованої корекції.

Зміна площі клітини є одним із перших і найбільш очевидних проявів. Ймовірно збільшення площі може бути пояснено адаптаційним механізмом у відповідь на функціональне навантаження при хронічному запальному процесі при діабеті. Тут можливі два протилежні сценарії. З одного боку, ми спостерігаємо клітинну гіпертрофію — збільшення розміру клітини. При цьому спостерігається також зниження коефіцієнта форми клітини, що вказує на патологічну трансформацію клітин у більш амебоїдну, витягнуту форму, характерну для стану хронічного запалення та імунної активації. Цей процес часто є компенсаторною відповіддю. Однак ця адаптація має свою ціну: гіпертрофована клітина функціонує на межі своїх можливостей і стає більш вразливою до подальших ушкоджень [48, 67, 68].

Паралельно зі змінами цитоплазми відбуваються глибокі трансформації в «командному центрі» клітини — її ядрі. Площа профілю ядра також є динамічним показником. На ранніх етапах стресу або при підвищеній метаболічній активності

сті може спостерігатися каріомегалія — збільшення розміру ядра. Це пов'язано з інтенсифікацією процесів транскрипції, коли ядро намагається синтезувати необхідні для адаптації білки. Проте в умовах хронічного ушкодження, особливо під дією оксидативного стресу, що пошкоджує ДНК, ядро зазнає дегенеративних змін [69-71].

Аналіз ядерно/цитоплазматичного співвідношення у клітинах селезінки при діабеті розкриває два протилежні, але однаково руйнівні сценарії. У білій пульпі ми бачимо ймовірно ознаки значного ушкодження з тенденцією до збільшення ЯЦС на ранніх етапах, що змінюється колапсом ядра. Це ймовірно маркер імунної недостатності [72, 73].

Ключовим інтегральним показником, що об'єднує зміни в цитоплазмі та ядрі, є ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС). У здоровій диференційованій клітині цей показник відносно сталий. При цукровому діабеті його динаміка чітко відображає патологічний процес [74-77].

Коли клітина гіпертрофується (збільшується площа цитоплазми), а ядро не встигає за цим ростом, співвідношення площі ядра до площі цитоплазми зменшується. Це характерно для ранніх компенсаторних стадій. Таке зниження сигналізує про функціональне перенапруження клітини [78, 79]. У процесі атрофії об'єм цитоплазми скорочується швидше, ніж об'єм ядра, що тимчасово збільшує ЯЦС [78, 80]. Високе ЯЦС у клітинах, що вижили, може також свідчити про спробу регенерації або про дедиференціацію, що є ознакою втрати спеціалізованої функції [81, 82].

Аналіз площі профілю клітин, ядер та ЯЦС у селезінці показує два ключові руйнівні процеси при діабеті: руйнування імунних клітин та переважання інших клітин. Разом ці зміни можуть пояснювати, чому організм стає вразливим до інфекцій та хронічного запалення, що підтверджується іншими дослідженнями [78, 83-85].

Слід визнати, що наше дослідження має певні обмеження. Кластерний аналіз на основі морфометрії є потужним об'єктивним інструментом, але він не дозволяє провести точну імунофенотипову ідентифікацію клітин. Ми можемо лише припускати, що Кластер 0 – це переважно лімфоцити, а Кластери 1 і 2 – їх активовані форми та інші клітини. Для верифікації цих припущень необхідні подальші дослідження, що дозволить точно співвіднести морфологічні кластери з конкретними клітинними субпопуляціями. Тим не менш, проведений аналіз наочно демонструє масштаби та динаміку структурних змін у селезінці.

#### Підсумок

Порівняльний аналіз на 42-гу та 56-ту доби стрептозотоцинового цукрового діабету дозволяє зробити висновок про різну довготривалу ефективність досліджуваних корекцій. Монокорекція інсуліном, яка демонструвала певний позитивний ефект на ранньому етапі, з часом знижує свою ефективність. Комбінована корекція інсуліном з дапагліфлозином проявляє значну ефективність. Вона не лише стримує прогресування патологічних змін, але й сприяє структурній реорганізації клітинних популяцій білої пульпи селезінки, збільшує частку клітин малого розміру та, що особливо важливо, нормалізує форму ядер.

#### Перспективним подальших досліджень

Більш детальне вивчення перебудови білої пульпи селезінки та вплив на цитоархітектоніку лімфоцитів білої пульпи в динаміці розвитку діабету.

#### Інформація про конфлікт інтересів

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

#### Інформація про фінансування

Це дослідження не отримувало спеціального гранту від жодної фінансової установи у державному, комерційному чи некомерційному секторах.

### Літературні джерела References

1. Malini NDM, Abadi SA, Madihah N, Herawan NW. The effect of ethanol extract of fruit peel jengkol (*Archidendron pauciflorum*) to spleen histological structure of streptozotocin-induced diabetic rats (*Rattus norvegicus*). *Nusantara Bioscience* . 2019a;11(2). doi: 10.13057/nusbiosci/n110208
2. Ahmad S, Faraz M, Nayab A, Fatima S, Bibi A, Rustam SA, et al. Secondary complications of diabetes 2022;1:022–34. doi: 10.57219/crrls.2022.1.1.0034.
3. Li C, Gao Q, Jiang H, Liu C, Du Y, Li L. Changes of macrophage and CD4+ T cell in inflammatory response in type 1 diabetic mice. *Scientific Reports* . 2022;12(1). doi: 10.1038/s41598-022-19031-9
4. Marks JB. Overview of diabetes mellitus, CRC Press; 2007, p. 11–26. doi: 10.3109/9780203931592-3.
5. Onyegeme-Okerenta BM, Ogboye PO, Monago-Ighorodje C. Ameliorative Effect of Aqueous Extracts of Seeds of *Delonix regia* (Hook) Raf on the Liver, Kidney and Spleen of High-fat Diet Streptozotocin-induced Diabetes in Female Wistar Rats. *European Journal of Medicinal Plants* . 2018b;25(2):1–14. doi: 10.9734/ejmp/2018/43640
6. Al-Mahmood SM, Razak TA, Abdullah ST,

- Na NNF, Mohamed AH, Al-Ani IM. A comprehensive study of chronic diabetes complications in streptozotocin-induced diabetic rat. *Makara Journal of Health Research*. 2016;20(2). doi: 10.7454/msk.v20i2.5889
7. Khaled EI, Riyadh KSA. Effect of STZ-Induced diabetes on spleen of rats: improvement by camel whey proteins. *Pakistan J Zool*. 2015;4:1109–16.
8. O’Callaghan S. Diagnosing diabetes mellitus. *Physician Assistant Clinics*. 2016;2(1):1–12. doi: 10.1016/j.cpha.2016.08.003
9. Badr G, Sayed LH, Omar HEDM, El-Rahim AMA, Ahmed EA, Mahmoud MH. Camel Whey Protein Protects B and T Cells from Apoptosis by Suppressing Activating Transcription Factor-3 (ATF-3)-Mediated Oxidative Stress and Enhancing Phosphorylation of AKT and I $\kappa$ B- $\alpha$  in Type I Diabetic Mice. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;41(1):41–54. doi: 10.1159/000455935
10. Miya A, Nakamura A, Miyoshi H, Takano Y, Sunagoya K, Hayasaka K, et al. Impact of Glucose Loading on Variations in CD4+ and CD8+ T Cells in Japanese Participants with or without Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:00081. doi: 10.3389/fendo.2018.00081
11. Badr BM, Moustafa NA, Eldien HMS, Mohamed AO, Ibrahim HM, El-Elaimy IA, et al. Increased Levels of Type 1 Interferon in a Type 1 Diabetic Mouse Model Induce the Elimination of B Cells from the Periphery by Apoptosis and Increase their Retention in the Spleen. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015;35(1):137–47. doi: 10.1159/000369682
12. Palmer MV V, Cheville NF F, Tatum FM, Ames IA. Morphometric and Histopathologic Analysis of Lymphoid Depletion in Murine Spleens Following Infection with *Brucella abortus* strains 2308 or RB51 or an htrA Deletion Mutant. *Vet Pathol*. 1996;33:282–9.
13. Reddy CK, Al Hasan M, Zaki MJ. Clustering biological data. *Data Clustering: Algorithms and Applications*. 381–405.
14. 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>.
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. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>
16. Marinou KA, Dontas IA. European Union Legislation for the Welfare of Animals Used for Scientific Purposes: Areas Identified for Further Discussion. *Animals*. 2023;13(14):2367–7. doi: 10.3390/ani13142367.
17. Law of Ukraine. Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokogo povodzhennia [Law of Ukraine. On the protection of animals from cruelty]. *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy*. 2006;27:230. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>
18. Kolling J, Kolling J, De Franceschi ID, Nishihira VSK, Baldissera MD, Pinto CG, et al. Resveratrol and resveratrol-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin complex recovered the changes of creatine kinase and Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activities found in the spleen from streptozotocin-induced diabetic rats. *Anais Da Academia Brasileira De Ciências*. 2019;91(3). doi: 10.1590/0001-3765201920181330
19. Mordes JP, Desemone J, Rossini AA. The BB rat. *Diabetes/Metabolism Reviews*. 1987;3(3):725–50. doi: 10.1002/dmr.5610030307
20. Xue J, Rai V, Singer D, Chabierski S, Xie J, Reverdatto S, Burz DS, Schmidt AM, Hoffmann R, Shekhtman A. Advanced glycation end product recognition by the receptor for AGEs. *Structure*. 2011;19:722–32.
21. Watanabe S, Fujii H, Kono K, Watanabe K, Goto S, Nishi S. Influence of oxidative stress on vascular calcification in the setting of coexisting chronic kidney disease and diabetes mellitus. *Scientific Reports*. 2020;10(1). doi: 10.1038/s41598-020-76838-0
22. Sharmen F, Rahman MdA, Ahmed AMA, Siddique TA, Rafi MdKJ, Tangpong J. Upregulation of Antioxidative Gene Expression by *Lasia spinosa* Organic Extract Improves the Predisposing Biomarkers and Tissue Architectures in Streptozotocin-Induced Diabetic Models of Long Evans Rats. *Antioxidants*. 2022;11(12):2398. doi: 10.3390/antiox11122398
23. Zhang K, Qi JX, Li YY, Gao HS, Shao XY, Su CY, et al. Antioxidative and immunological effects of *Cyclocarya paliurus* polysaccharides on the spleen injury of diabetic rat. 2021;41(5):739–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34708632>
24. Sutradhar S, Deb A, Singh SS. Effect of melatonin and insulin on oxidative stress in spleen, impairment of adherent leukocytes activity and inflammatory response in LPs treated diabetic mice. *Research Square*. 2021;20:375834. doi: 10.21203/rs.3.rs-375834/v1
25. Ozkanlar S, Kara A, Sengul E, Simsek N, Karadeniz A, Kurt N. Melatonin modulates the immune system response and inflammation in diabetic rats Experimentally-Induced by Alloxan. *Hormone and Metabolic Research*. 2015;48(02):137–44. doi: 10.1055/s-0035-1548937
26. Watanabe S, Fujii H, Kono K, Watanabe K, Goto S, Nishi S. Influence of oxidative stress on vascular calcification in the setting of coexisting chronic kidney disease and diabetes mellitus. *Scientific Reports*. 2020b;10(1). doi: 10.1038/s41598-020-76838-0
27. Ranjbar A, Kheiripour N, Ghasemi H, Seif Rabiei MA, Dadras F, Khoshjou F. Antioxidative ef-

fects of tempol on mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy. *Iran J Kidney Dis.* 2018;12(2):84–90.

28. Zhang Z, Huang Q, Zhao D, Lian F, Li X, Qi W. The impact of oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction on diabetic microvascular complications. *Frontiers in Endocrinology.* 2023;14:1112363. doi: 10.3389/fendo.2023.1112363

29. Lahnwong C, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cardiovascular Diabetology.* 2018;17(1). doi: 10.1186/s12933-018-0745-5

30. Thimmappa PY, Vasishtha S, Ganesh K, Nair AS, Joshi MB. Neutrophil (dys)function due to altered immuno-metabolic axis in type 2 diabetes: implications in combating infections. *Human Cell.* 2023;36(4):1265–82. doi: 10.1007/s13577-023-00905-7

31. Alblihd MA, Alsharif KF, Hamad AA, Ali FAZ, Hussein MT, Alhegaili AS, et al. Okra [*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench] improved blood glucose and restored histopathological alterations in splenic tissues in a rat model with streptozotocin-induced type 1 diabetes through CD8+ T cells and NF- $\kappa$ B expression. *Frontiers in Veterinary Science.* 2023;10:1268968. doi: 10.3389/fvets.2023.1268968

32. Shehata YM, Mansour MF, Shadad S, Arisha AH. Effect of Curcumin-Magnesium oxide nanoparticles conjugate in Type-II diabetic rats. *Advances in Animal and Veterinary Sciences.* 2020;8(1s). doi: 10.17582/journal.aavs/2020/8.s1.26.33

33. Badr G, Sayed LH, Omar HEDM, El-Rahim AMA, Ahmed EA, Mahmoud MH. Camel Whey Protein Protects B and T Cells from Apoptosis by Suppressing Activating Transcription Factor-3 (ATF-3)-Mediated Oxidative Stress and Enhancing Phosphorylation of AKT and I $\kappa$ B- $\alpha$  in Type I Diabetic Mice. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2017b;41(1):41–54. doi: 10.1159/000455935.

34. Bakir B. The Immunomodulatory Effects of Ginger (*Zingiber officinale*) Extract on CD4 and CD8 Expression in Spleen of Diabetic Rats. *Namik Kemal Tıp Dergisi.* 2023;11(1):35–41. doi: 10.4274/nkmj.galenos.2023.25991

35. Malini DM, Ratningsih N, Hananti L, Madihah M, Hermawan W. Hematological Profile and Spleen Histology Improvement in Diabetic Rats Treated with PLGA Nanoparticles-Ethanol Extract of Jengkol (*Archidendron pauciflorum*) Fruit Peel. *Biotropika Journal of Tropical Biology.* 2022;10(3):161–7. doi: 10.21776/ub.biotropika.2022.010.03.01

36. Vecchione A, Jofra T, Gerosa J, Shankwitz K, Di Fonte R, Galvani G, et al. Reduced follicular regulatory T cells in spleen and pancreatic lymph nodes of patients with Type 1 diabetes. *Diabetes.* 2021;70(12):2892–902. doi: 10.2337/db21-0091

37. Wang HW, Tang J, Sun L, Li Z, Deng M,

Dai Z. Mechanism of immune attack in the progression of obesity-related type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes.* 2023;14(5):494–511. doi: 10.4239/wjd.v14.i5.494

38. Lim S, Sarkar S, Ahima RS. Inflammation and diabetes mellitus. In: *Contemporary Endocrinology.* 2023. p. 55–77. doi: 10.1007/978-3-031-39721-9\_3

39. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(3):813–23. doi: 10.2337/diacare.27.3.813

40. Trojanowska P, Chrościńska-Krawczyk M, Trojanowska A, Tywanek E, Wronecki J, Łuczyk RJ. The role of selected mechanisms of innate immunity in the pathogenesis of diabetes. *Journal of Education Health and Sport.* 2021;11(9):544–9. doi: 10.12775/jehs.2021.11.09.071

41. Zhong J, Gong Q, Mima A. Inflammatory regulation in diabetes and metabolic dysfunction. *Journal of Diabetes Research.* 2017;2017:1–2. doi: 10.1155/2017/5165268

42. Virella G, Lopes-Virella MF. The role of the immune system in the pathogenesis of diabetic complications. *Frontiers in Endocrinology.* 2014;5. doi: 10.3389/fendo.2014.00126

43. Rüdiger T, Hartmann M, Müller-Hermelink HK, Marx A. Inflammatory reactions of the spleen. *Pathology.* 2008;29(2):121–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18214487/>

44. Vecchione A, Jofra T, Gerosa J, Shankwitz K, Di Fonte R, Galvani G, et al. Reduced follicular regulatory T cells in spleen and pancreatic lymph nodes of patients with Type 1 diabetes. *Diabetes.* 2021;70(12):2892–902. doi: 10.2337/db21-0091

45. Salybekov AA, Hassanpour M, Tashov K, Salybekova A, Sheng Y, Shinozaki Y, et al. Abstract 16084: Impairment of Cardio-Spleno-Bone marrow axis following myocardial infarction in diabetes mellitus. *Circulation.* 2023;148(1). doi: 10.1161/circ.148.suppl\_1.16084

46. Salybekov AA, Tashov K, Sheng Y, Salybekova A, Shinozaki Y, Asahara T, et al. Cardioimmunology in Health and Diseases: Impairment of the Cardio-Spleno-Bone marrow axis following myocardial infarction in diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(21):11833. doi: 10.3390/ijms252111833

47. Atef Y, Ito T, Masuda A, Kato Y, Nishimura A, Kanda Y, et al. Diabetic Mice Spleen Vulnerability Contributes to Decreased Persistence of Antibody Production after SARS-CoV-2 Vaccine. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(19):10379. doi: 10.3390/ijms251910379

48. Hanchang W, Wongmanee N, Yoopum S, Rojanaverawong W. Protective role of hesperidin against diabetes induced spleen damage: Mechanism associated with oxidative stress and inflammation. *Journal of Food Biochemistry.* 2022;46(12). doi: 10.1111/jfbc.14444

49. Zhang X, Qiu W, Huang J, Pang X, Su Y, Ye J, et al. Insulin combined with N-acetylcysteine attenuates type 1 diabetes-induced splenic inflammatory injury in canines by inhibiting the MAPKs-NF- $\kappa$ B signaling pathway and pyroptosis. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2024;38(9):108805. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2024.108805
50. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;131:110708. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110708
51. Ng ML, Wadham C, Sukocheva OA. The role of sphingolipid signalling in diabetes-associated pathologies (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2017;39(2):243–52. doi: 10.3892/ijmm.2017.2855
52. Bař S, Türkmen FM. Changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio following treatment with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gulhane Medical Journal*. 2022;64(3):217–21. doi: 10.4274/gulhane.galenos.2021.40427
53. Uzeli ÜS, Dođan M. The effects of Dapagliflozin on monocyte-HDL ratio and neutrophil-lymphocyte ratio among patients with type-2 diabetes mellitus. 2023;27(21):10577–82. doi: 10.26355/eurrev\_202311\_34337
54. El-Fattah EEA, Saber S, Mourad AAE, El-Ahwany E, Amin NA, Cavalu S, et al. The dynamic interplay between AMPK/NF $\kappa$ B signaling and NLRP3 is a new therapeutic target in inflammation: Emerging role of dapagliflozin in overcoming lipopolysaccharide-mediated lung injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;147:112628. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112628
55. Hazem RM, Ibrahim AZ, Ali DA, Moustafa YM. Dapagliflozin improves steatohepatitis in diabetic rats via inhibition of oxidative stress and inflammation. *International Immunopharmacology*. 2022;104:108503. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108503
56. Abdel-Wahab BA, El-Shoura EAM, Habeeb MS, Zaafar D. Dapagliflozin alleviates arsenic trioxide-induced hepatic injury in rats via modulating PI3K/Akt/mTOR, STAT3/SOCS3/p53/MDM2 signaling pathways and miRNA-21, miRNA-122 expression. *International Immunopharmacology*. 2023;127:111325. doi: 10.1016/j.intimp.2023.111325
57. Abdollahi E, Keyhanfar F, Delbandi AA, Falak R, Hajimiresmaiel SJ, Shafiei M. Dapagliflozin exerts anti-inflammatory effects via inhibition of LPS-induced TLR-4 overexpression and NF- $\kappa$ B activation in human endothelial cells and differentiated macrophages. *European Journal of Pharmacology*. 2022;918:174715. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174715
58. Faridvand Y, Kazemzadeh H, Vahedian V, Mirzajanzadeh P, Nejabatani HR, Safaie N, et al. Dapagliflozin attenuates high glucose-induced endothelial cell apoptosis and inflammation through AMPK/SIRT1 activation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2022;49(6):643–51. doi: 10.1111/1440-1681.13638
59. Urbanek K, Cappetta D, Bellocchio G, Coppola MA, Imbrici P, Telesca M, et al. Dapagliflozin protects the kidney in a non-diabetic model of cardiorenal syndrome. *Pharmacological Research*. 2023;188:106659. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106659
60. Alisafaei F, Jokhun DS, Shivashankar GV, Shenoy VB. Regulation of nuclear architecture, mechanics, and nucleocytoplasmic shuttling of epigenetic factors by cell geometric constraints. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(27):13200–9. doi: 10.1073/pnas.1902035116
61. Martinovic T, Ciric D, Pantic I, Lalic K, Rasulic I, Despotovic S, et al. Unusual shape and structure of lymphocyte nuclei is linked to hyperglycemia in type 2 diabetes patients. *Tissue and Cell*. 2018;52:92–100. doi: 10.1016/j.tice.2018.04.005
62. Karthik Mahesh, Manoj M Varma, Prosenjit Sen, "A novel impedance sensing approach for precise electromechanical characterization of cells", *Journal of Micromechanics and Microengineering*. 2019;29(11):115001. doi: 10.1088/1361-6439/ab38fc
63. Parvanehpour N, Shojaei S, Khorramymehr S, Goodarzi V, Hejazi F, Rezaei VF. Diabetes can change the viscoelastic properties of lymphocytes. *Progress in Biomaterials*. 2018;7(3):219–24. doi: 10.1007/s40204-018-0096-z
64. Ghosh S, Chowdhury S, Sarkar P, Sil PC. Ameliorative role of ferulic acid against diabetes associated oxidative stress induced spleen damage. *Food and Chemical Toxicology*. 2018;118:272–86. doi: 10.1016/j.fct.2018.05.029
65. Alblihd MA, Alsharif KF, Hamad AA, Ali FAZ, Hussein MT, Alhegaili AS, et al. Okra [*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench] improved blood glucose and restored histopathological alterations in splenic tissues in a rat model with streptozotocin-induced type 1 diabetes through CD8+ T cells and NF- $\kappa$ B expression. *Frontiers in Veterinary Science*. 2023;10. doi: 10.3389/fvets.2023.1268968
66. Record J, Saeed MB, Venit T, Percipalle P, Westerberg LS. Journey to the center of the cell: cytoplasmic and nuclear actin in immune cell functions. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9. doi: 10.3389/fcell.2021.682294
67. Pietri H, Assadourian R, Bourde J, Varette I. Compensatory hypertrophy of the rabbit spleen following partial ligation of its blood supply. *Journal of Surgical Research*. 1971;11(12):594–602. doi: 10.1016/0022-4804(71)90075-8
68. Tamori Y, Deng WM. Compensatory cellular hypertrophy: the other strategy for tissue homeostasis. *Trends in Cell Biology*. 2013;24(4):230–7. doi: 10.1016/j.tcb.2013.10.005

69. Li C, Gao Q, Jiang H, Liu C, Du Y, Li L. Changes of macrophage and CD4+ T cell in inflammatory response in type 1 diabetic mice. *Scientific Reports*. 2022;12(1). doi: 10.1038/s41598-022-19031-1
70. Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Frontiers of Medicine*. 2020;14(5):583–600. doi: 10.1007/s11684-019-0729-1
71. Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS, et al. Oxidative Stress in Human Pathology and aging: Molecular mechanisms and perspectives. *Cells*. 2022;11(3):552. doi: 10.3390/cells11030552
72. Eid N a. S, Ito Y, Li Z, Abe H, Kusakabe K, Shibata MA, et al. The relationship between apoptosis and splenocyte depletion in rats following ethanol treatment. *Medical Electron Microscopy*. 2000;33(2):89–95. doi: 10.1007/s007950070007
73. Alberti S, Spadella CT, Francischone TRCG, Assis GF, Cestari TM, Taveira L a. A. Exfoliative cytology of the oral mucosa in type II diabetic patients: morphology and cytomorphometry. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2003;32(9):538–43. doi: 10.1034/j.1600-0714.2003.00162.x
74. Kumar HN, Divya B, Kumar AR, Narayan M, Vasanthi V, Ramadoss R, et al. Comparative Evaluation of Buccal Exfoliated Cells in Individuals with Diabetes Mellitus and Healthy Controls: A Cytomorphometric Analysis. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*. 2023;11(3):185–9. doi: 10.4103/jmau.jmau\_82\_22
75. Keerthika R, Chandra A, Khairnar M, Jain T, Singh N, Agrawal R. Diagnostic Utility of cytomorphometric evaluation of exfoliated oral mucosal cells in Type II diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2024;76(4):2948–61. doi: 10.1007/s12070-024-04601-2
76. Sahu M, Suryawanshi H, Nayak S, Kumar P. Cytomorphometric analysis of gingival epithelium and buccal mucosa cells in type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2017;21(2):224. doi: 10.4103/jomfp.jomfp\_152\_16
77. Keerthika R, Chandra A, Khairnar M, Jain T, Singh N, Agrawal R. Diagnostic Utility of cytomorphometric evaluation of exfoliated oral mucosal cells in Type II diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2024b;76(4):2948–61. doi: 10.1007/s12070-024-04601-2
78. Balachandra S, Sarkar S, Amodeo AA. The Nuclear-to-Cytoplasmic ratio: coupling DNA content to cell size, cell cycle, and biosynthetic capacity. *Annual Review of Genetics*. 2022;56(1):165–85. doi: 10.1146/annurev-genet-080320-030537
79. Čukuranović-Kokoris J, Marković-Filipović J, Djordjević M, Kundalić B, Stojanović V, Trandafilović M, et al. Correlation analysis of pituitary luteinizing and somatotrophic cells in male cadavers during aging. *Acta Medica Medianae*. 2024;63(01):90–6. doi: 10.5633/amm.2024.0110
80. Bairwa NK, Shoket H, Pandita M, Sharma M. An Assay for Apoptosis detection based on Quantification of Multi nuclei feature and Nucleus to Cytoplasm ratio in *S. cerevisiae* cells treated with Acetic Acid and Hydrogen peroxide. *bioRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.11.987024
81. Zhao A, Yang L, Ma K, Sun M, Li L, Huang J, et al. Overexpression of cyclin D1 induces the reprogramming of differentiated epidermal cells into stem cell-like cells. *Cell Cycle*. 2016;15(5):644–53. doi: 10.1080/15384101.2016.1146838
82. Candelaria AG, Murray G, File SK, García-Arriarás JE. Contribution of mesenteric muscle dedifferentiation to intestine regeneration in the sea cucumber *Holothuria glaberrima*. *Cell and Tissue Research*. 2006;325(1):55–65. doi: 10.1007/s00441-006-0170-z
83. Salybekov AA, Tashov K, Sheng Y, Salybekova A, Shinozaki Y, Asahara T, et al. Cardioimmunology in Health and Diseases: Impairment of the Cardio-Spleno-Bone marrow axis following myocardial infarction in diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(21):11833. doi: 10.3390/ijms252111833
84. Salybekov AA, Hassanpour M, Tashov K, Salybekova A, Sheng Y, Shinozaki Y, et al. Abstract 16084: Impairment of Cardio-Spleno-Bone marrow axis following myocardial infarction in diabetes mellitus. *Circulation*. 2023b;148(1). doi: 10.1161/circ.148.suppl\_1.16084
85. Almutairi SM. Metabolic impairment of natural killer cells in Type 2 diabetes (T2D) individuals: a Double-Edged Sword elevating susceptibility to infections and cancer. *Biosciences Biotechnology Research Asia*. 2024;21(2):633–44. doi: 10.13005/bbra/3252

**Ханенко О.Б., Попович Ю.І. Зміни морфометричних показників лімфоцитів селезінки щурів в умовах експериментального стрептозотоцинового цукрового діабету та його корекції.**

**Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна.**

**РЕФЕРАТ.** Діабет – це складне захворювання, яке впливає на різні органи організму, в тому числі і на імунну систему. **Мета** дослідження: встановлення особливостей морфометричних змін лімфоцитів селезінки щурів при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті та в умовах корекції інсуліном і дапагліфлозином. **Методи.** У дослідженні на 35 щурах із модельованим стрептозотоциновим діабетом проведено морфометричний та кластерний аналіз клітин селезінки на фоні корекції інсуліном і

дапагліфлозином. За допомогою методу K-mean виділено три статистично значущі популяції клітин, диференційовані за розмірними параметрами та ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. **Результати.** У цьому дослідженні вивчали морфометричні зміни лімфоцитів селезінки за умов експериментального цукрового діабету, індукованого стрептозотоцином, а також його корекції за допомогою інсуліну та дапагліфлозину. Самців щурів розподілили на групи: контрольну, діабету, монокорекції інсуліном та комбінованої корекції інсуліном із дапагліфлозином. Зразки селезінки відбирали на 42-й та 56-й дні експерименту. Гістологічні зрізи аналізували методом морфометрії. Кластерний аналіз здійснювали на основі площі профілю клітини та ядра, округлості, великого та малого діаметрів. Виявлено три кластери, що представляють різні морфологічні профілі. У контрольній групі переважали малі клітини (Кластер 0), тоді як у щурів з цукровим діабетом зростала частка лімфоцитів середнього і великого розмірів (Кластери 1 та 2). При монокорекції інсуліном частково відновлювався вміст малих клітин, більш виражений при комбінованій корекції з дапагліфлозином. На 56-й день у контрольній групі зберігалось переважання клітин Кластера 0, у групі діабету відзначалося виражене прогресування патологічних змін. **Підсумок.** Комбінація дапагліфлозину та інсуліну ефективно зменшує морфологічні зміни в клітинах селезінки.

**Ключові слова:** морфометрія, лімфоцити, селезінка, цукровий діабет, стрептозоточин, інсулін, дапагліфлозин.

**М.М. Шевчук**<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»<sup>2</sup> Державна спеціалізована установа «Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи»

Львів, Україна


**Morphologia**  
2026;20(1):67-75DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.67-75>Морфологія / Morphologia / Morfologiã  
ISSN 1997-9665

УДК 611.1-091-018-078.73-076.4-074-019

**АНАТОМО-МОРФОЛОГІЧНІ, ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ІНТАКТНОГО БІЛОГО ЩУРА**Shevchuk M.M.   Anatomical-morphological, histological and immunohistochemical features of the cardiovascular system of the intact white rats.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University; State Specialized Institution «Lviv Regional Bureau of Forensic Medical Examination», Lviv, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** The rat heart is one of the standard objects in experimental studies that model human cardiovascular pathologies. The high degree of homology of the mammalian heart structure allows the use of the results of morphological studies for comparative anatomy and pathophysiology. **Objective:** To study the anatomical-morphological, histological, and immunohistochemical features of the cardiovascular system of intact laboratory white rats. **Methods.** Experimental studies were conducted on 10 sexually mature white non-linear male rats weighing 180-230 g. During the 10 days of quarantine, daily observations were made of the appearance, behavior, food intake and general condition of the animals. After preparation, rat heart tissue was fixed in 10% buffered formalin solution, followed by alcohols of increasing concentration and paraffin embedding according to standard protocols. Then, histological sections with a thickness of 5±1 µm and semi-thin sections with a thickness of 1 µm were prepared. Immunohistochemical studies were performed using monoclonal antibodies for vascular endothelium CD31 (Clone JC70A, Thermo Fisher scientific). Visualization of IGH reactions was performed using the DAKO EnVision+System detection system with diaminobenzidine chromogen. Morphometry of rat heart vessels, in particular their diameters and wall thickness, was performed using Aperio ImageScope v12.3.3 software (Leica biosystems, Wetzlar, Germany). **Results.** The anatomical and morphological features of the heart of laboratory white male rats under normal functional conditions are considered. A detailed description of the macroscopic structure of the heart is given, the histological structure of the heart muscle, endocardium, pericardium and heart vessels is investigated. The results of macroscopic and histological studies of the structure of the heart muscle, endocardium, pericardium and vascular network of the heart supplement data on the norm of the cardiovascular system, which is important for fundamental and experimental cardiology, as well as for the assessment of pathological changes in models of cardiovascular diseases. Immunohistochemical and morphometric analysis confirmed that in the myocardium of intact rats the vascular bed is represented by arteries of various calibers, arterioles, a dense capillary network and venous vessels. The arterial wall had a clearly expressed intima, media and adventitia. Arterioles were characterized by thin but clearly defined media, while venules had thin walls with a minimal muscular component. The combination of histological description of vessels with morphometry creates a reliable basis for further control-experimental comparisons. In rat myocardium, uniform expression of CD31 reflects the integrity of the vascular endothelial layer and the absence of inflammatory or dystrophic damage. The obtained indicators can serve as a reference morphological basis for experimental studies of cardiovascular pathology. **Conclusion.** The identified features of macro- and microscopic organization and morphometric parameters of the vascular bed of the heart are important for establishing a reference basis and subsequently for comparison with the detected changes obtained in experimental models of induced pathologies.

**Key words:** heart, vessels, morphology, histology, immunohistochemistry, morphometry, intact rats. Shevchuk M.M. 0000-0001-7852-5980For correspondence:  Shevchukmm@gmail.com

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license, which allows other people to freely distribute the published work with a mandatory reference to the authors of the original work and the first publication of the work in this journal.

**Citation:** Shevchuk MM. [Anatomical-morphological, histological and immunohistochemical features of the cardiovascular system of the intact white rats]. Morphologia. 2026;20(1):67-75. Ukrainiandoi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.67-75>

Отримано / Received: 25.12.2025

Рецензовано / Revised: 26.02.2026

Прийнято / Accepted: 20.03.2026

Опубліковано / Published: 27.03.2026

## Вступ

На сьогоднішній день захворювання серцево-судинної системи займають лідируюче місце у структурі смертності у багатьох країнах світу. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), серцево-судинні захворювання стали причиною 17,9 мільйона смертей у 2019 році, що становить 32% усіх смертей у світі [1]. Прогнозується, що тягар серцево-судинних захворювань зростатиме в наступні роки внаслідок старіння населення, урбанізації та змін способу життя [2, 3]. В Україні реєструється також один із найвищих рівнів смертності від серцево-судинної патології серед країн Європи, що асоціюється з високими рівнями захворюваності [4]. Тому досі актуальними є не тільки лікування серцево-судинної патології, а й профілактика. Важливу роль у профілактиці й лікуванні серцево-судинних захворювань приділяється фармакотерапії і фітотерапії, а доклінічні дослідження на лабораторних тваринах з визначенням безпеки застосування лікарських засобів мають велике значення і результати можуть використовуватися для клінічних випробувань [5]. Серце щурів є одним із стандартних об'єктів в експериментальних дослідженнях, а експериментальні моделі серцевих захворювань відіграють ключову роль у розумінні патофізіології захворювання та розробці нових методів лікування [6]. Високий ступінь гомології структури серця щурів і людини дозволяє використовувати результати морфологічних досліджень для порівняльної анатомії та патофізіології [7, 8]. Таким чином, знання анатомо-морфологічних і гістологічних особливостей серцево-судинної системи лабораторних білих щурів є важливими для дослідників, які працюють у галузі доклінічних досліджень лікарських речовин, а також для фахівців, які вивчають гістологію, фізіологію та патологію серцево-судинної системи.

**Метою** роботи було вивчити анатомо-морфологічні, гістологічні, імуногістохімічні особливості серцево-судинної системи лабораторних білих щурів в нормі.

## Матеріали та методи

Експериментальне дослідження виконане на 10 статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях масою 180–230 г, віком 5–7 місяців. Для проведення дослідження тварин ретельно відбирали, оглядали, зважували. Впродовж 10 діб щури проходили адаптаційний період в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Тварини мали стандартний раціон з вільним доступом до води. Під час адаптаційного періоду велися щоденні спостереження за зовнішнім виглядом, поведінкою, поїданням корму та загальним станом тварин.

Перед проведенням забору матеріалу щурів виводили з експерименту шляхом використання

диетилового ефіру. Експеримент проведений з дотриманням морально-етичних норм у відповідності до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/ EU, Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження» [9, 10]. Проведення дослідження було схвалене членами комісії з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і встановлено, що наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01. 11. 2000 року (протокол №7 від 29 серпня 2022 року).

Тканину сердець щурів після їх препарування фіксували в 10% забуференому розчині формаліну, проводку за допомогою спиртів зростаючої концентрації і заливку в парафін проводили за стандартними протоколами. В подальшому виготовляли гістологічні зрізи завтовшки  $5 \pm 1$  мкм, які потім наносили на предметні спеціальні адгезивні скельця, проводили депарафінізацію і забарвлювали гематоксиліном та еозином за стандартною методикою [11]. Також виготовляли напівтонкі зрізи завтовшки 1 мкм, які фарбували метиленовим синім і досліджували під світловим мікроскопом за допомогою імерсії при збільшенні мікроскопа  $\times 1000$  [12]. Імуногістохімічні дослідження проводили на гістологічних зрізах з парафінових блоків, призначених для стандартного морфологічного дослідження. У роботі використовувалися моноклональні антитіла для ендотелію судин CD31 (Клон JC70A, Thermo Fisher scientific). Дослідження проводили відповідно до протоколу виробника з необхідними контролюями. Візуалізацію ІГХ реакції виконували за допомогою системи детекції DAKO EnVision+System з хромогеном діамінобензидином [13]. Для аналізу та мікрофотографування гістологічних препаратів використовували світлооптичний мікроскоп Leica DM 2500 (Leica Microsystems GmbH, Німеччина) з цифровою камерою Leica DFC450 C (Німеччина) та ліцензованим програмним забезпеченням Leica Application Suit Version 3.8. Морфометрію судин серця щурів, зокрема їх діаметри і товщину стінки здійснювали за допомогою програмного забезпечення Aperio ImageScope v12.3.3 (Leica biosystems, Wetzlar, Німеччина). Середні показники діаметрів нами представлені у вигляді середнього арифметичного із середнім квадратичним відхиленням ( $M \pm SD$ ) [14].

## Результати

При макроскопічному дослідженні серце розташоване у грудній порожнині у передньому середостінні грудної клітки, у перикарді. У щура верхівка серця більше спрямована до грудини, а лівий шлуночок до передньої стінки грудної клітки. Форма серця овоїдно-сферична. На поверхні

серця добре візуалізувалася поперечно розташована венозна борозна і поздовжня передня міжшлуночкова борозна. Серце щура чотирикамерної будови, розділене на праву та ліву частини. Кожна частина включала передсердя та шлуночок. Ліве передсердя кулястої форми отримує артеріальну кров із чотирьох легеневих вен, але особливість в тому, що одна легенева вена йде від лівої легені і три – від правої легені. Лівий шлуночок мав товстіший міокард, ніж правий, формував основну частину серцевого конусу і забезпечував системний кровообіг через аорту. Праве передсердя приймає венозну кров через верхню і нижню порожнисті вени, але особливістю у щура є дві краніальні порожнисті вени – права і ліва, які утворені злиттям відповідних яремних та підключичних вен, що впадають у праве передсердя окремо.

Правий шлуночок мав тоншу стінку порівняно з лівим. Основними судинами є аорта, що виходить із лівого шлуночка і має краніальний напрямок, легенева артерія, що бере початок у правому шлуночку, а також коронарні артерії, які забезпечують м'яз кровопостачанням. Кровопостачання серця щура загалом схоже з анатомією коронарних судин людини. У щурів виділяли перегородкові гілки правої коронарної артерії, які беруть участь у кровопостачанні міжшлуночкової перегородки. Крім того, кровопостачання міжшлуночкової перегородки здійснювалося і лівою коронарною артерією.

Примітно, що у щурів великі коронарні артерії майже відразу розташовувалися інтрамурально, розгалужувалися на артерії середнього і дрібного калібру, і далі на артеріоли і капіляри. Капіляри здебільшого були орієнтовані паралельно до міокардіоцитів і утворювали великі анастомози між собою. Венозна кров збиралася у найменші вени серця, які впадали у вени більшого калібру і формували його основні вени. У щурів розгалуження коронарних вен дуже мінливе і варіабельне, проте у більшості випадків венозна система була представлена лівою веною, великою каудальною веною, правою та лівою конічною венами.

При гістологічному дослідженні структур серця складалася з трьох оболонок. Це внутрішня оболонка – ендокард, середня оболонка – міокард, який становив основну масу серця і зовнішня оболонка – епікард, який є вісцеральним листком перикарда. Ендокард покривав всю поверхню шлуночків та передсердь, а також клапани, трабекули, сосочкові м'язи, які виступали у їхній просвіт. У щурів ендокард не був виразний, дуже тоненький і шари практично не помітні. При світловій мікроскопії вдалося розрізнити лише ендотелій та невелику кількість пухкої сполучної тканини. Клапани серця тоненькі, візуалізувалися як складка ендокарда з прошарком сполучної тканини. Межі шарів нечіткі, спонгіозний шар був дуже тонкий і

помітний тільки біля основи клапанів.

Епікард і перикард тоненькі, з малою кількістю сполучної тканини. Також в епікарді щурів була майже відсутня жирова тканина, згрупована в ділянки міжшлуночкової та міжпередсердної борозен. Перикард складався з двох листків: фіброзного зовнішнього та серозного внутрішнього (пристінкового і вісцерального шару).

Міокард на поздовжніх зрізах був представлений поперечно-смугастою м'язовою тканиною. Звертали увагу на те, що більшість кардіоміоцитів були двоядерними. Ядра кардіоміоцитів округлої або овальної форми, займали центральну частину клітин. Кардіоміоцити по краях були з'єднані між собою чіткими вставними дисками для забезпечення скоротливої спроможності міокарда. Поперечна посмугованість скоротливих кардіоміоцитів добре виразна, поздовжня посмугованість також чітко визначалася. Між кардіоміоцитами розташовувалася строма у вигляді вузького простору з тонкими прошарками пухкої волокнистої сполучної тканини і судинами (рис. 1).

При гістологічному та імуногістохімічному дослідженні встановлено, що судинне русло міокарда щурів було представлене артеріями різного калібру, артеріолами, густою капілярною сіткою і венозними судинами. Стінка артерій мала чітко виражені інтиму, медію та адвентицію. Артеріоли характеризувалися тонкою, чітко окресленою медією, тоді як венули мали тонкі стінки з мінімальним м'язовим компонентом (рис. 2, 3).

Для візуалізації судинного русла застосовували імуногістохімічний маркер ендотелію CD31 (PECAM-1), який забезпечував чітку мембранну експресію в ендотелії всіх типів судин, максимальна щільність експресії була характерною для капілярів. Так, в артеріях великого і середнього калібру візуалізувалася чітка лінійна мембранна імунопозитивність уздовж внутрішньої поверхні інтими, ендотелій формував безперервний шар сплосчених клітин, експресія CD31 рівномірна, інтенсивність середня або помірно висока, гладком'язові клітини медії залишалися імунонегативними. У дрібних артеріях та артеріолах спостерігалася виразна CD31-позитивна вистилка просвіту, у дрібних артеріолах експресія CD31 особливо чітка через маленьку товщину стінки. Імуномаркування також дозволило легко відмежувати артеріоли від венул у товщі міокарда. У капілярах візуалізувалася найбільш інтенсивна і часта експресія CD31, капіляри виглядали як тонкі, чітко окреслені трубчасті структури між кардіоміоцитами. У венулах CD31-позитивний ендотелій з менш чіткою організацією просвіту порівняно з артеріолами, стінка тонка, медія практично відсутня, що добре корелювало з морфологічними особливостями. У венах експресія була слабшою, ніж у капілярах, через більший діаметр просвіту та меншу щільність ендотеліальних клітин у стінці (рис. 4).

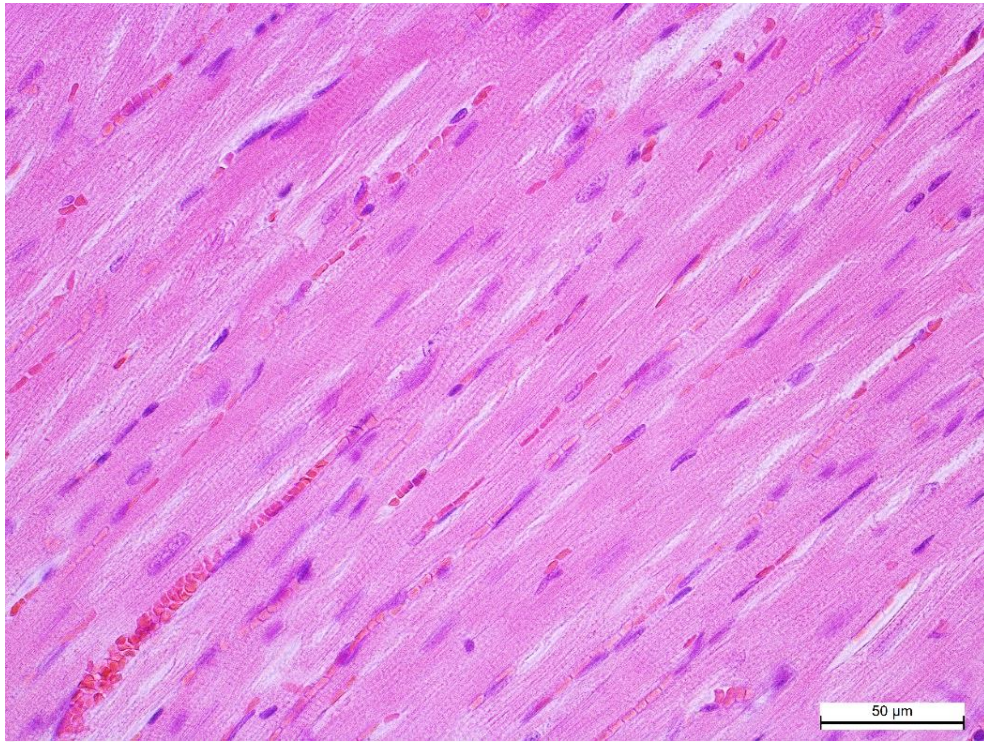


Рис. 1. Міокард інтактного щура. Поперечна і поздовжня посмугованість скоротливих кардіоміоцитів добре виразна, між кардіоміоцитами строма у вигляді вузького простору з тонкими прошарками пухкої волокнистої сполучної тканини і судинами. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

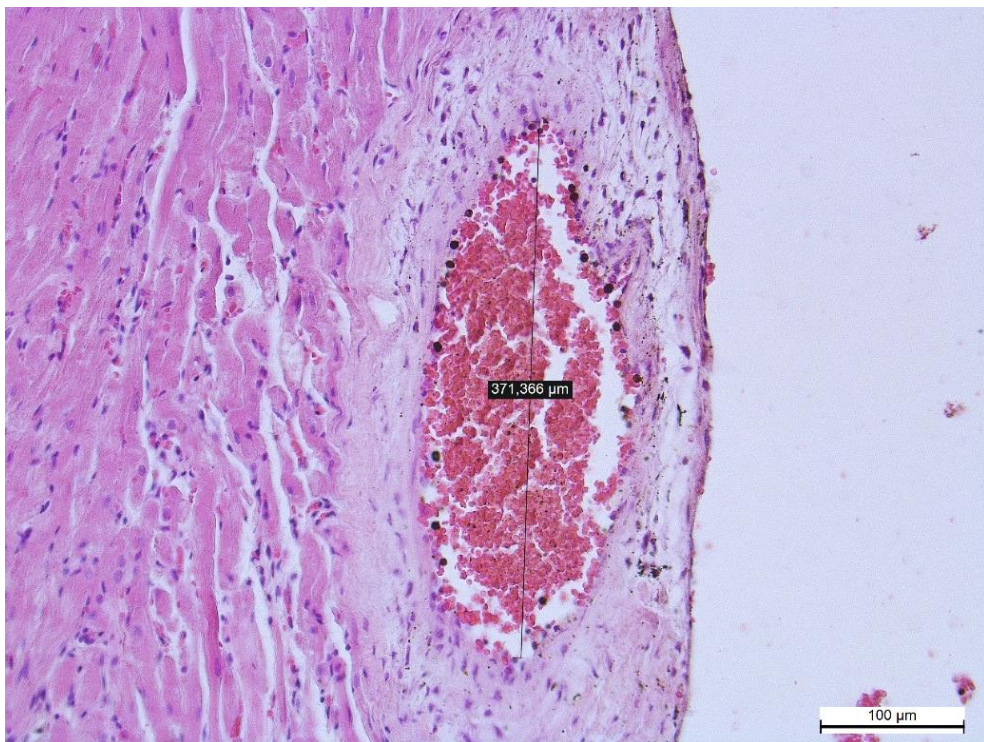


Рис. 2. Гістологічна структура міокарда та судин. В інтактному міокарді артерія великого калібру зі збереженими оболонками, чітко організованою гладком'язовою оболонкою, внутрішня оболонка утворена ендотелієм, тонкою підендотеліальною сполучною тканиною, внутрішньою еластичною мембраною, зовнішня оболонка з колагеновими волокнами, фібробластами та нервовими елементами. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .



Рис. 3. Гістологічна структура міокарда та судин. В інтактному міокарді вена дрібного калібру з тонкою стінкою і малою кількістю м'язових клітин. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

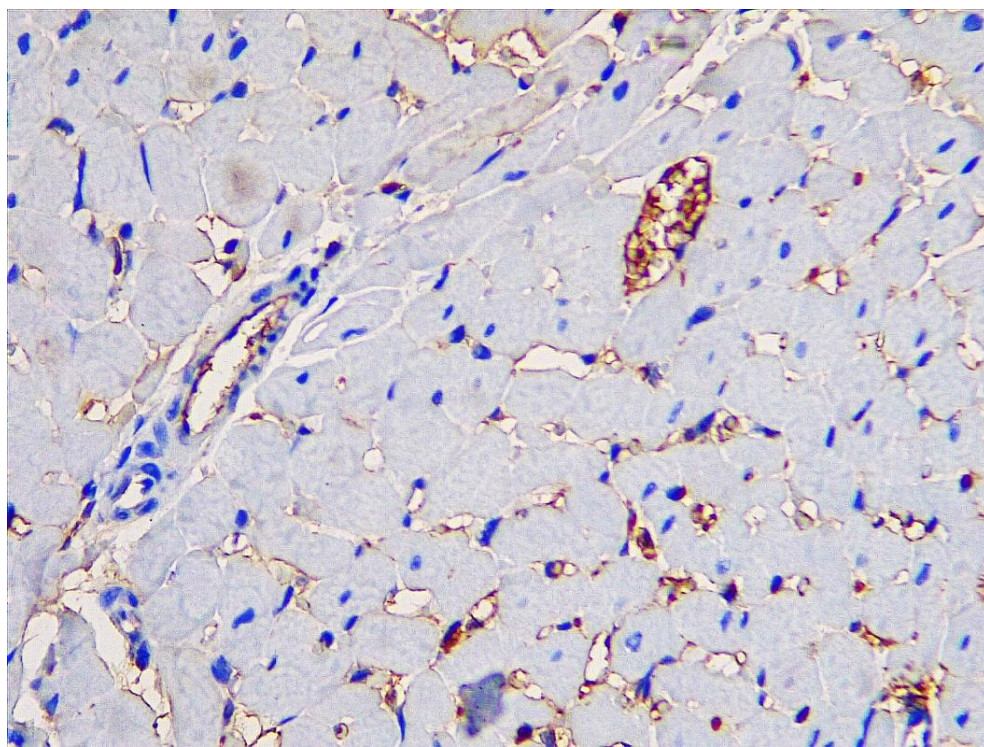


Рис. 4. В інтактному міокарді висока щільність CD31-позитивних мікросудин, переважно капілярів, рівномірно розподілених між кардіоміоцитами. Репрезентативні результати імуногістохімії для CD31. CD31-позитивні ендотеліоцити капілярів, вени і артерії дрібного калібру зафарбовані у коричневий колір. ІГХ типування ендотеліоцитів за допомогою маркера CD31 (Клон JC70A, Thermo Fisher scientific).  $\times 400$ .

При морфометричному дослідженні діаметрів судин різного калібру і товщини їх стінки було встановлено, що зовнішній діаметр коронарних артерій великого калібру був у діапазоні від 126–300 мкм і більше і становив в середньому  $197,83 \pm 25,17$  мкм, внутрішній діаметр –  $161,51 \pm 23,12$  мкм, в середньому становила  $35,13 \pm 6,02$  мкм. Структурно товщина інтими була 2-5 мкм, медії –  $23,51 \pm 4,12$  мкм, адвентиції 9-14 мкм. Медія формувала основну частину товщини. Діаметр деяких артерій великого калібру був менший і коливався в діапазоні від 126 мкм до 155 мкм, середній діаметр становив  $140,57 \pm 12,15$  мкм.

Інтрамуральні артерії середнього і дрібного калібру були помірно кровонаповнені, з чіткою тонкою медією, ендотелій на базальній мембрані був на вигляд сплющений, ядра ендотеліальних клітин мали витягнуту форму, базофільні при забарвленні гематоксиліном та еозином. За результатами морфометрії артерій середнього калібру середній зовнішній діаметр становив  $87,65 \pm 2,12$  мкм, внутрішній –  $58,47 \pm 2,07$  мкм. Розрахована товщина судинної стінки становила  $14,59 \pm 1,13$  мкм. Діаметр артерій дрібного калібру коливався від 26 мкм до 50 мкм, середній зовнішній діаметр становив  $35,69 \pm 1,23$  мкм, внутрішній діаметр –  $23,54 \pm 1,12$  мкм. Товщина стінки становила  $6,08 \pm 0,83$  мкм. Артеріоли є судинами м'язового типу дрібного калібру, з діаметром в діапазоні 10-30 мкм, які відіграють ключову роль у регуляції периферичного опору та мікроциркуляції. У гістологічних препаратах при забарвленні гематоксиліном та еозином артеріоли характеризувалися наявністю просвіту округлої або овальної форми, стінка артеріол відносно товста порівняно з діаметром просвіту, чітко візуалізувався шар гладком'язових клітин. Інтима була представлена плоскими ендотеліальними клітинами, ядра витягнуті, підендотеліальний шар слабо виражений, внутрішня еластична мембрана не завжди виражена, в окремих полях зору в артеріолах відсутня, на відміну від артерій середнього калібру. Медія була представлена 1-2 концентричними шарами гладком'язових клітин, інколи таких шарів було 3, ядра гладком'язових клітин видовжені, розташовані циркулярно. Адвентиція характеризувалася тонким шаром пухкої сполучної тканини. У міокарді артеріоли локалізувалися між кардіоміоцитами, часто супроводжували венули. Середній зовнішній діаметр артеріол становив  $26,57 \pm 0,15$  мкм, внутрішній діаметр –  $18 \pm 0,11$  мкм. Товщина стінки становила  $4,29 \pm 0,09$ . Капіляри міокарда характеризувалися тоненькою ендотеліальною вистилкою і розташовувалися паралельно до м'язових волокон. У просвіті капілярів діаметром від 5 мкм до 8 мкм містилися еритроцити.

Посткапілярні венули міокарда діаметром від 10 мкм до 50 мкм характеризувалися тонкою стінкою, представленою плоским ендотелієм, з

відсутніми гладком'язовими клітинами і слабо виразною базальною мембраною. Просвіт судин мав здебільшого неправильну форму, в якому візуалізувалися формені елементи крові. Будова венул відповідала судинам мікроциркуляторного русла венозного відділу.

Вени міокарда у гістологічних препаратах мали ширший просвіт, ніж супровідні артерії, часто неправильної або сплющеної форми, характеризувалися тоншою стінкою, ніж артерії того ж калібру. Медія була слабо розвинена, адвентиція переважала за товщиною та містила щільні колагенові волокна й фіброласти. У товщі міокарда найчастіше зустрічалися вени дрібного і середнього калібру. Діаметр вен був у діапазоні від 51 мкм до 150 мкм, причому середній діаметр вен і венул достовірно перевищував середній діаметр артеріол ( $p < 0,05$ ). У стінці вен і венул ендотеліоцити на вигляд чіткі, суцільні, розташовані одні від одних на значній відстані.

Таким чином, судини міокарда щура формують послідовний морфофункціональний ряд від артерій до вен, при цьому відбувається закономірне зменшення товщини медії та збільшення питомої ваги адвентиції у венозному сегменті. Артеріоли виступають основною ланкою регуляції мікроциркуляції, тоді як посткапілярні венули є ключовою ділянкою судинної проникності та клітинної міграції.

#### Обговорення

Отримані нами дані щодо гістологічної будови та морфометричних параметрів судин міокарда інтактних білих щурів-самців відображають типову для серця ссавців ієрархічну організацію коронарного русла: від провідних артерій і артерій середнього калібру до регуляторного артеріолярного сегмента, обмінної капілярної ланки та емнісного венозного відділу. Зіставлення морфологічної картини з морфометричними параметрами дозволяє інтерпретувати отримані величини не лише як "геометрію" судини, а як прояв її функціональної ролі в коронарній гемодинаміці.

Показники, що характеризують відносну "потовщеність" стінки артерії, такі як індекси Керногана і Вогенворта, закономірно зростають в артеріях дрібного калібру та артеріолах, оскільки саме цей сегмент визначає основну частку коронарного опору і забезпечує тонке узгодження перфузії з метаболічними потребами міокарда. У сучасних оглядах підкреслюється, що головні локуси коронарного опору припадають на малі артерії та артеріоли, тоді як капіляри та венули значно менше впливають на сумарний опір [15]. Це пояснює, чому саме в дрібному артеріальному руслі відносні індекси стінки є найінформативнішими для опису норми та ремоделювання, навіть, якщо це стосується інших басейнів, проте принципи інтерпретації для мікроциркуляції універсальні [16]. У нашому матеріалі дрібні артерії та артері-

оли мають відносно більший вміст м'язових елементів у стінці, що забезпечує ефективну вазомоторну регуляцію.

Важливим контекстом для інтерпретації морфології є те, що капілярна сітка міокарда є неоднорідною. Класичні кількісні дослідження геометрії мікросудин серця щура показали систематичні відмінності між артеріолярними та венулярними капілярними ділянками. Так, у венулярній ділянці автори описували вищу щільність капілярів, більш рівномірне розташування і збільшений їх діаметр, що пояснює кращу дифузію кисню при нижчому парціальному тиску у напрямку венозної ділянки капілярного русла [17]. Капіляри міокарду належать до соматичного типу, а стан ендотелію є раннім індикатором мікросудинної дисфункції. В експериментальних роботах на щурах було показано, що при метаболічних або гемодинамічних порушеннях виникають фокальні зміни ендотеліальної ферментативної активності та ультраструктури капілярного ендотелію, що розглядають як компоненти мікросудинного ураження й передумови капілярної дисфункції [18]. Тому важливим є дослідження ендотелію в інтактних тварин для подальших експериментальних серій із оцінкою ендотеліальної реактивності, в тому числі за експресією CD31/PECAM-1 при імуногістохімічному дослідженні. CD31 є надійним універсальним маркером ендотелію судин серця щурів. У нормі спостерігається безперервна мембранна експресія у всіх ланках судинного русла, найбільш інтенсивна — у капілярах та артеріолах. Це дозволяє використовувати CD31 для морфометричного аналізу мікроциркуляції та оцінки судинної інтеграції в експериментальній кардіології.

Посткапілярні венули вважаються ключовою ділянкою для трансендотеліальної міграції лейкоцитів та регуляції судинної проникності. Сучасні експериментальні моделі підкреслюють, що стінка посткапілярної венули — це не лише ендотелій, але й перичити і базальна мембрана, притому що взаємодія цих компонентів модулює адгезію та діapedез нейтрофілів [19]. На рівні механізмів діapedезу показано, що лейкоцити проходять переважно через посткапілярні венули [20]. Це узгоджується з нашими морфологічними критеріями ідентифікації венул, в яких тоненька стінка, відсутність або мінімум гладком'язових клітин, неправильний просвіт і підвищена лабільність форми в гістологічному препараті.

Окремо варто підкреслити те, що сучасні морфологічні реконструкції та модельні підходи до вивчення бар'єрних властивостей прекапілярних артеріол і посткапілярних венул демонструють принципові відмінності їхньої архітектоніки стінки, що потрібно враховувати при інтерпретації будь-яких експериментальних змін проникності/набряку міокарда [21].

Для вен міокарда характерні широкий про-

світ, тонша медія і відносно домінування адвентиції, що відповідає їх ємнісній функції та здатності адаптуватися до змін об'єму крові. У нашій роботі опис венозного сегмента доповнює цілісну характеристику русла, так як посткапілярні венули є функціональною зоною бар'єра чи запалення, а вени є зоною депонування або відтоку, і зміни у венозному руслі при експериментальних впливах можуть мати інший характер, як застій, дилатація, периваскулярний набряк, ніж в артеріолах, в яких зміни можуть бути у вигляді ремоделювання чи гіпертрофії медії. Показники товщини стінки судин, отримані в інтактних тварин, можуть бути використані як референтні значення для кількісної оцінки при експериментальних моделях метаболічних чи інших порушень [22].

### Висновки

Результати макроскопічного та гістологічного дослідження структури серцевого м'яза, ендокарда, перикарда та судинної сітки серця щурів доповнюють дані щодо норми серцево-судинної системи, що є важливим для фундаментальної та експериментальної кардіології, а також для оцінки патологічних змін у моделях серцево-судинних захворювань.

Імуногістохімічний та морфометричний аналіз підтвердив, що в міокарді інтактних щурів судинне русло представлене артеріями різного калібру, артеріолами, густою капілярною сіткою та венозними судинами. Стінка артерій мала чітко виражені інтиму, медію та адвентицію. Артеріоли характеризувалися тонкою, але чітко окресленою медією, тоді як венули мали тонкі стінки з мінімальним м'язовим компонентом. Поєднання гістологічного опису судин із морфометрією створює надійну основу для подальших порівнянь «контроль-експеримент».

У міокарді щура рівномірна експресія CD31 відображає інтактність ендотеліального шару судин та відсутність запального чи дистрофічного ушкодження. Отримані показники можуть слугувати референтною морфологічною базою для експериментальних досліджень серцево-судинної патології.

### Перспективи подальших досліджень

Отримані дані щодо гістологічної будови та морфометричних параметрів судин міокарда інтактних білих щурів-самців мають велике значення для подальших експериментальних досліджень впливу олії КБД та конопляної олії.

### Інформація про конфлікт інтересів

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

### Інформація про фінансування

Це дослідження не отримувало спеціального гранту від жодної фінансової установи у державному, комерційному чи некомерційному секторі.

## Літературні джерела References

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Accessed: Sep 22, 2023.
2. Ma LY, Chen WW, Gao RL, Liu LS, Zhu ML, Wang YJ, Wu ZS, Li HJ, Gu DF, Yang YJ, Zheng Z, Hu SS. China cardiovascular diseases report 2018: an updated summary. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17(1):1–8. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.01.001.Jan
3. Luo Y, Liu J, Zeng J, Pan H. Global burden of cardiovascular diseases attributed to low physical activity: An analysis of 204 countries and territories between 1990 and 2019. *Am J Prev Cardiol*. 2024;17:100633. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100633
4. Hutor TH, Kolinkovskyi OM, Lafarenko ORV, Tyshko LO, Timchenko NF, Omelyash UV. [Epidemiology of cardiovascular diseases in Ukraine: general trends]. *Public Health Journal*. 2025;1(7):77–84. Ukrainian. doi: 10.32782/pub.health.2025.1.11
5. Ritskes-Hoitinga M, Leenaars M, Avey M, Rovers M, Scholten R. Systematic reviews of preclinical animal studies can make significant contributions to health care and more transparent translational medicine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(3):ED000078. doi: 10.1002/14651858.ED000078
6. Oh JG, Kho C, Hajjar RJ, Ishikawa K. Experimental models of cardiac physiology and pathology. *Heart Fail Rev*. 2019;24(4):601–15. doi: 10.1007/s10741-019-09769-2
7. Buetow BS, Laflamme MA. Chapter 10 – Cardiovascular Research/Editor(s): Piper M. Treuting, Suzanne M. Dintzis, Kathleen S. Montine. *Comparative Anatomy and Histology (Second Edition)*, Academic Press; 2018:163–189. ISBN 9780128029008. doi: 10.1016/B978-0-12-802900-8.00010-5
8. Allen PS, Dell'Italia LG, Esvelt M, Conte ML, Cadillac JM, Myers DD. Chapter 25 - Cardiovascular Research/Editor(s): Mark A. Suckow, F. Claire Hankenson, Ronald P. Wilson, Patricia L. Foley. *The Laboratory Rat (Third Edition)*, Academic Press; 2020:927–65. ISBN 9780128143384. doi: 10.1016/B978-0-12-814338-4.00025-8
9. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: Council of Europe. 1986;123:52. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.
10. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Off J Eur Union*. 2010;53(L276):33–79. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>
11. 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
12. Hayat MA. *Principles and techniques of electron microscopy: Biological applications [4th ed.]*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. 543 p. doi: 10.1006/anbo.2001.1367
13. Nguyen T. *Immunohistochemistry: A Technical Guide to Current Practices*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. 264 p.
14. Hruziova TS, Lekhan VM, Ohniev VA, Haliienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. [Biostatistics]. Vynnytsia: New Book; 2020. 384 p. ISBN 978-966-382-857-2. Ukrainian.
15. Brandt MM, Cheng C, Merkus D, Duncker DJ, Sorop O. *Mechanobiology of Microvascular Function and Structure in Health and Disease: Focus on the Coronary Circulation*. *Front Physiol*. 2021;12:771960. doi: 10.3389/fphys.2021.771960
16. Ritt M, Schmieder RE. Wall-to-lumen ratio of retinal arterioles as a tool to assess vascular changes. *Hypertension*. 2009;54(2):384–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133025
17. Batra S, Koyama T, Gao M, Horimoto M, Rakusan K. Microvascular geometry of the rat heart. Arteriolar and venular capillary regions. *Jpn Heart J*. 1992;33(6):817–28. doi: 10.1536/ihj.33.817
18. Okruhlicova L, Tribulova N, Weismann P, Sotnikova R. Ultrastructure and histochemistry of rat myocardial capillary endothelial cells in response to diabetes and hypertension. *Cell Res*. 2005;15(7):532–8. doi: 10.1038/sj.cr.7290322
19. Lauridsen HM, Pober JS, Gonzalez AL. A composite model of the human postcapillary venule for investigation of microvascular leukocyte recruitment. *FASEB J*. 2014;28(3):1166–80. doi: 10.1096/fj.13-240986
20. Alon R, van Buul JD. Leukocyte Breaching of Endothelial Barriers: The Actin Link. *Trends Immunol*. 2017;38(8):606–15. doi: 10.1016/j.it.2017.05.002
21. Nees S, Juchem G, Eberhorn N, Thallmair M, Förch S, Knott M, Senftl A, Fischlein T, Reichart B, Weiss DR. Wall structures of myocardial precapillary arterioles and postcapillary venules reexamined and reconstructed in vitro for studies on barrier functions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(1):H51–68. doi: 10.1152/ajpheart.00358.2011
22. Hollander MR, de Waard GA, Konijnenberg LS, Meijer-van Putten RM, van den Brom CE, Paauw N, de Vries HE, van de Ven PM, Aman J, Van Nieuw-

Amerongen GP, Hordijk PL, Niessen HW, Horrevoets AJ, Van Royen N. Dissecting the Effects of Ischemia and Reperfusion on the Coronary Microcir-

ulation in a Rat Model of Acute Myocardial Infarction. PLoS One. 2016;11(7):e0157233. doi: 10.1371/journal.pone.0157233

**Шевчук М.М. Анатомо-морфологічні, гістологічні та імуногістохімічні особливості серцево-судинної системи інтактного білого щура.**

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; Державна спеціалізована установа «Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи», Львів, Україна.

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Серце щурів є одним із стандартних об'єктів в експериментальних дослідженнях, що моделюють серцево-судинні патології людини. Високий ступінь гомології структури серця ссавців дозволяє використовувати результати морфологічних досліджень для порівняльної анатомії та патофізіології. **Мета.** Вивчити анатомо-морфологічні, гістологічні, імуногістохімічні особливості серцево-судинної системи лабораторних білих щурів в нормі. **Методи.** Експериментальні дослідження проведені на 10 статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях масою 180-230 г. Експерименти проведені з дотриманням морально-етичних норм. Тканину серцець щурів після їх препарування фіксували в 10% забуференому розчині формаліну, проводку за допомогою спиртів зростаючої концентрації і заливку в парафін проводили за стандартними протоколами. В подальшому виготовляли гістологічні зрізи завтовшки  $5 \pm 1$  мкм, напівтонкі зрізи завтовшки 1 мкм. Імуногістохімічні дослідження проводили із використанням моноклональних антитіл для ендотелію судин CD31 (Клон JC70A, Thermo Fisher scientific). Дослідження проводили відповідно до протоколу виробника з необхідними контролюями. Візуалізацію ІГХ реакції виконували за допомогою системи детекції DAKO EnVision+System з хромогеном діамінобензидином. Для аналізу та мікрофотографування гістологічних препаратів використовували світлооптичний мікроскоп Leica DM 2500 (Leica Microsystems GmbH, Німеччина) з цифровою камерою Leica DFC450 C (Німеччина) та ліцензованим програмним забезпеченням Leica Application Suit Version 3.8. Морфометрію судин серця щурів, зокрема їх діаметри і товщину стінки здійснювали за допомогою програмного забезпечення Aperio ImageScore v12.3.3 (Leica biosystems, Wetzlar, Німеччина). Середні показники діаметрів нами представлені у вигляді середнього арифметичного із середнім квадратичним відхиленням ( $M \pm SD$ ). **Результати.** Розглянуто анатомо-морфологічні особливості серця лабораторних білих щурів-самців за умов функціональної норми. Наведено детальний опис макроскопічної будови серця, досліджено гістологічну структуру серцевого м'яза, ендокарда, перикарда та судин серця. Результати макроскопічного та гістологічного дослідження структури серцевого м'яза, ендокарда, перикарда та судинної сітки серця доповнюють дані щодо норми серцево-судинної системи, що є важливим для фундаментальної та експериментальної кардіології, а також для оцінки патологічних змін у моделях серцево-судинних захворювань. Імуногістохімічний та морфометричний аналіз підтвердив, що в міокарді інтактних щурів судинне русло представлене артеріями різного калібру, артеріолами, густою капілярною сіткою та венозними судинами. Стінка артерій мала чітко виражені інтиму, медію та адвентицію. Артеріоли характеризувалися тонкою, але чітко окресленою медією, тоді як вени мали тонкі стінки з мінімальним м'язовим компонентом. Поєднання гістологічного опису судин із морфометрією створює надійну основу для подальших порівнянь контроль–експеримент. У міокарді щура рівномірна експресія CD31 відображає інтактність ендотеліального шару судин та відсутність запального чи дистрофічного ушкодження. Отримані показники можуть слугувати референтною морфологічною базою для експериментальних досліджень серцево-судинної патології. **Підсумок.** Визначені особливості макро-мікроскопічної організації та морфометричні параметри судинного русла серця є важливими для встановлення еталонної основи і в подальшому для співставлення з виявленими змінами, отриманими на експериментальних моделях індукованих патологій.

**Ключові слова:** серце, судини, морфологія, гістологія, імуногістохімія, морфометрія, щури, норма.

*Ювілей, новини, хроніка, історія*  
*Anniversaries, news, chronicle, history*

Ілона Челпанова  
 Олександр Луцик  
 Христина Струс  
 Леся Панкевич

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

Morphologia  
 2026;20(1):75-85

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.75-85>  
 Морфологія / Morphologia / Morfologiã  
 ISSN 1997-9665



**СВІТЛО ЗНАНЬ І НАУКОВОГО ПО-  
 ШУКУ: ДО ЮВІЛЕЮ ПРОФЕСОРА  
 АНТОНІНИ МИХАЙЛІВНИ ЯЩЕНКО**

Chelpanova I.V.  ✉, Lutsyk O.D. , Strus Kh.I. , Pankevych L.V.  The light of knowledge and scientific search: to the Anniversary of Professor Antonina Mykhailivna Yashchenko. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

**ABSTRACT.** Professor Antonina Mykhailivna Yashchenko is a distinguished scientist and morphologist whose research has enriched both national and global science with valuable discoveries. Her research interests encompass a broad spectrum of issues, ranging from the fundamental aspects of histology to complex problems in immunohistochemistry. A key aspect of Professor Yashchenko's professional activity is her significant contribution to the advancement of lectinology—a field dedicated to studying the role of lectins in biological processes. Antonina Yashchenko is a leading figure in the promotion and implementation of both fundamental and applied principles of lectinology within the morphological science of Ukraine. Her primary scientific achievements are systematized in her doctoral dissertation, "Lectins as Markers in Norm and Pathology." This work is the first to substantiate and implement lectin histochemistry methods as precision tools for monitoring cell differentiation processes and verifying pathological conditions. Priority Research Areas: Professor Yashchenko's scientific activity focuses on the comprehensive analysis of lectin-reactive glycopolymer remodeling patterns during embryonic and postnatal morphogenesis. Her significant contributions include: determining the selective marker potential of lectins for specific cell types; investigating lectin binding heterogeneity based on histogenetic origin and the degree of maturity of cell subpopulations. Her scientific portfolio comprises approximately 300 scientific papers published in leading national and international journals. The results of her innovative activities are secured by two certificates of authorship for inventions. Professor Antonina Yashchenko is a pivotal figure in the creation of modern educational literature: National Textbooks: Co-author of fundamental editions in Histology, cytology, and embryology for medical (2018) and dental faculties (2020). Professional Awards: Yaroslav Mudryy Award from the Academy of Sciences of Ukraine (1999) for developing the Atlas of Microanatomy of the Oral Cavity; Honorary Award of the Society of AHET for outstanding contributions to the development of morphological science and education (2021). Honorary title of "Honored Professor" of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (2021) for outstanding achievements in the development of science and education and the training of highly qualified scientific personnel. Honorary Certificate of the Ukrainian Scientific AHET Society (2025) for prominent achievements in the advancement of national morphology, significant organizational work, support for young scientists, and preservation of historical scientific heritage.

 Chelpanova I.V. 0000-0001-5215-814X;  Lutsyk A.D. 0000-0001-6819-804X;  
 Strus Kh.I. 0000-0001-5161-9899;  Pankevych L.V. 0000-0001-8687-7628  
 For correspondence: ✉ [ilona.med75@gmail.com](mailto:ilona.med75@gmail.com)



© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license, which allows other people to freely distribute the published work with a mandatory reference to the authors of the original work and the first publication of the work in this journal.



**Citation:** Chelpanova IV, Lutsyk OD, Strus KhI, Pankevych LV. [The light of knowledge and scientific search: to the Anniversary of Professor Antonina Mykhailivna Yashchenko]. Morphologia. 2026;20(1):76-85. Ukrainian  
 doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.1.76-85>

*Отримано / Received: 10.01.2026*  
*Рецензовано / Revised: 16.02.2026*  
*Прийнято / Accepted: 20.03.2026*  
*Опубліковано / Published: 27.03.2026*

У колі провідних вчених, чия праця визначає вектори розвитку сучасної морфології, серед провідних морфологів, які зробили значний внесок у розвиток галузі, чільне місце посідає професор Антоніна Михайлівна Яценко. Цьогоріч ми маємо честь відзначити ювілейну дату в житті цієї непересічної особистості, чие ім'я стало синонімом глибоких знань, невтомного пошуку істини та беззаперечного авторитету у світі морфологічної науки. Професор Антоніна Михайлівна Яценко – це, перш за все, блискучий науковець - морфолог, чий дослідження збагатили вітчизняну та світову науку цінними відкриттями. Її науковий інтерес охоплює широкий спектр проблем, від ґрунтовних аспектів гістології до складних питань імуногістохімії. Ключовим аспектом діяльності професора Яценко є її внесок у розвиток лектинології – галузі, яка вивчає роль лектинів у біологічних процесах. Антоніна Михайлівна є од-

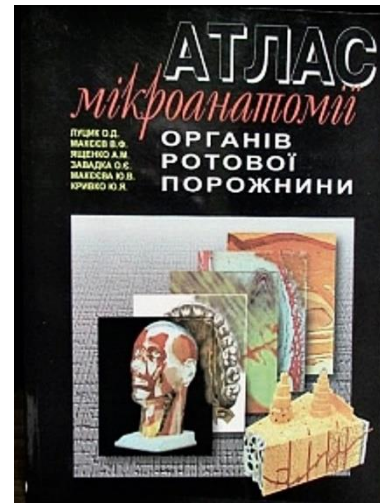
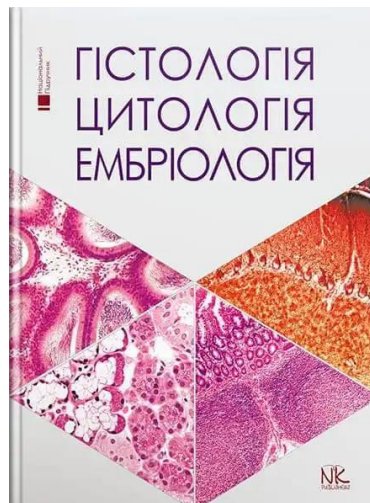
ним із провідних ініціаторів популяризації та втіленні фундаментальних та прикладних принципів лектинології в морфологічній науці України. Її дослідження у цій сфері відкрили нові перспективи для розуміння міжклітинних взаємодій, діагностики та навіть терапевтичних підходів. Особливе місце у доробку професора посідають праці, спрямовані на дослідження впливу тиреоїдних гормонів на гістотопографію рецепторів лектинів у слинних залозах шурів; гістохімічному дослідженню лектинових рецепторів підшлунковій залозі [1], аналізу лектино-пероксидазних маркерів мікроглії у парафінових зрізах [2, 3].

Професор Антоніна Яценко є членом авторського колективу національного підручника з гістології, цитології та ембріології, який став гідним зразком інтелектуальної та видавничої праці. Даним підручником користуються не лише студенти, а й аспіранти, докторанти та викладачі вищих медичних навчальних закладів України.



*На презентації підручника “Гістологія. Цитологія. Ембріологія” (2018) у загальному читальному залі бібліотеки (фото проф. О. С. Заячківської).*

Книга 2018 року “Гістологія. Цитологія. Ембріологія” перемогла у номінації “Навчальна, довідкова та професійна література”, а опублікований у 1999 р. «Атлас мікроанатомії органів ротової порожнини», за співавторством професора Яценко Антоніни Михайлівни, був удостоєний відзнаки Ярослава Мудрого АН Вищої школи України [4, 5].



Як співавтор базових національних підручників для медичних і стоматологічних факультетів (2018, 2020 рр.), Антоніна Михайлівна отримала високе визнання фахової спільноти, що у 2021 році підтвердилося врученням відзнаки Наукового товариства АГЕТ України.



«Почесна Грамота» Президії та відзнака Наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України (2021)



Почесне звання «Заслужений професор» (2021) за визначні здобутки в розвитку науки і освіти та підготовці наукових кадрів вищої кваліфікації. Почесна грамота НТ АГЕТ України (2025) за видатні досягнення у розбудові вітчизняної морфології, велику організаційну роботу, підтримку молодих науковців, збереження історичної наукової спадщини

Не менш значущою є роль професора Антоніни Михайлівни як талановитого педагога, мудрого наставника та керівника. Численні покоління студентів та молодих вчених пам'ятають її лекції як джерело глибоких знань, де складні концепції гістології, цитології та ембріології оживали, стаючи зрозумілими та захоплюючими. Значна увага Антоніни Яценко приділяється залученню молоді до науки. Впродовж тривалого часу керувала студентським науковим гуртком, де своїм досвідом, знаннями та ерудицією вмilo захоплювала студентів до наукового пошуку.

Серія наукових студентських робіт, викона-

них під керівництвом Антоніни Михайлівни із застосуванням методів лектинової гістохімії, була відзначена високими нагородами Національної академії медичних наук України.

Її здатність запалити іскру наукової цікавості, терпляче вести молодих дослідників через терни дисертаційних робіт, формувати не лише висококваліфікованих фахівців, а й особистостей з високими моральними принципами – є безцінною спадщиною. Під керівництвом Антоніни Яценко успішно захищено низку кандидатських дисертацій, що є яскравим свідченням формування потужної наукової школи [6, 7].



*Студентська Олімпіада з гістології, цитології та ембріології (2024)*

Професор Антоніна Ященко – це вчений, який постійно перебуває у пошуку, не зупиняючись на досягнутому. Її активна позиція у науковому житті, участь у конференціях, семінарах, публікація статей у провідних фахових виданнях – все це свідчить про невичерпну енергію та відданість справі [8]. Антоніна Ященко є прикладом

того, як можна поєднувати фундаментальні дослідження з їхнім практичним застосуванням, роблячи науку живою, актуальною та корисною для суспільства. До фахової думки Антоніни Михайлівни дослухаються провідні представники академічної спільноти, визнаючи її глибоку ерудицію та науковий досвід.



*У колі колег та однодумців. Зліва направо: проф. Ростислав Стойка, доц. Ілона Челпанова, проф. Олександр Луцик, проф. Антоніна Ященко (2024)*

Професор Антоніна Михайлівна Ященко активно співпрацює з колегами суміжних кафедр, зокрема з кафедрами фізіології та патологічної анатомії, що дозволяє реалізовувати міждисциплінарні наукові проекти. Яскравим прикладом є

плідна робота з професорами Оксаною Заячківською, Оленою Гаврилук та ін. результатом якої є спільні публікації та доповіді на численних науково-практичних конференціях в Україні та за її межами. [9, 10].



*Професор Антоніна Яценко та професор Оксана Заячківська під час міжнародної наукової конференції (Ялта, 2007)*



*Конгрес анатомів, гістологів та топографоанатомів (Конча-Заспа, 2003)*

Антоніна Михайлівна активно ділиться своїми знаннями та досвідом, консультуючи здобувачів наукових ступенів суміжних кафедр власного університету та інших вищих навчальних закладів

України щодо виконання фрагментів дисертаційних робіт морфологічного напрямку, чим сприяє формуванню молодих наукових кадрів та розвитку науки [11-18].

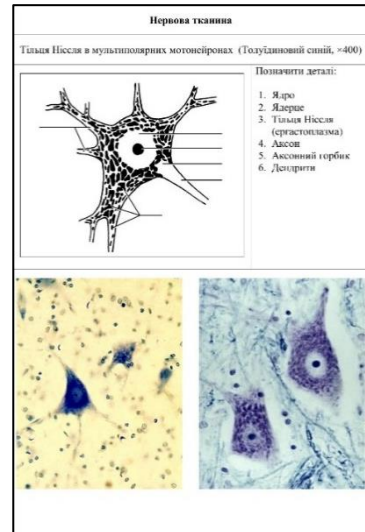
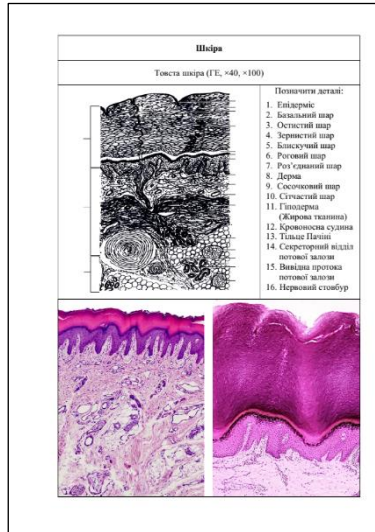
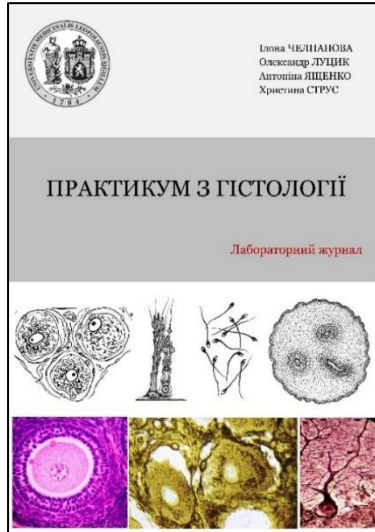


*З колегами та здобувачами наукових ступенів*

Попри критичні виклики сьогодення – тривалі карантинні обмеження, зумовлені пандемією COVID-19 та умови воєнного стану, внаслідок повномасштабної збройної агресії проти України, — професор Антоніна Яценко забезпечила безперервність науково-педагогічної діяльності. Реалізуючи освітній процес у змішаному та дистанційному форматах вагомим здобутком була розробка авторського лабораторного журналу, який став

ключовим посібником для ефективного вивчення гістологічних препаратів за умов обмеженого доступу до навчальних лабораторій.

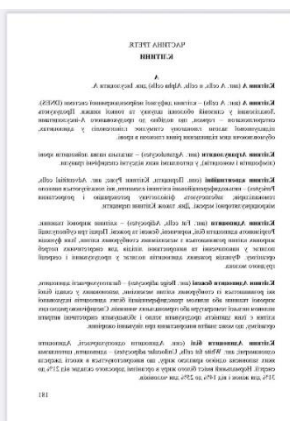
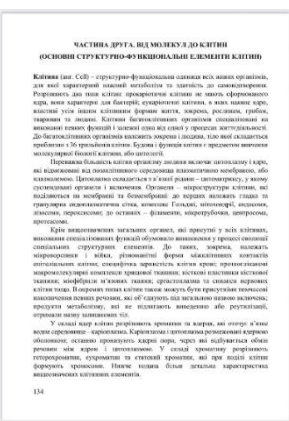
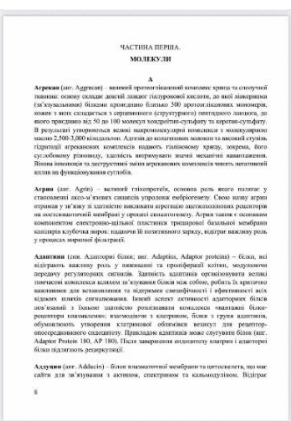
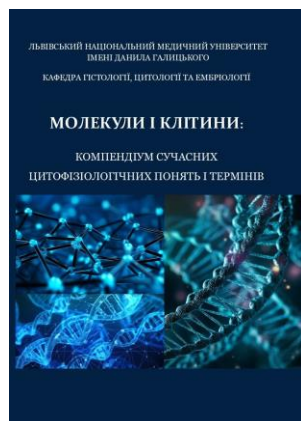
Вагомим науково-методичним досягненням останніх років була робота над створенням фундаментального енциклопедичного видання «Компендіум сучасних цитофізіологічних понять і термінів».



Навчальний посібник *Практикум з гістології для студентів медичного та стоматологічного факультетів (для дистанційної форми навчання)*

Компендіум сучасних цитофізіологічних понять і термінів (2024) – посібник з цитології з основами молекулярної біології клітини. Книга орієнтована на студентів та викладачів морфологічних дисциплін вищих медичних навчальних закладів України. Посібник містить короткі тлумачення більш як 1200 сучасних цитофізіологічних понять і термінів. Основною метою цього видання була ідея допомогти студентам поглибити знання стосовно засадничих понять і принципів молекулярної патології і медицини через опанування ними сучасної цитологічної та гістологічної термінології. Аби уникнути суб’єктивізму при

відборі термінів для тлумачення було проведено порівняння з двома іншими світовими бестселерами університетських підручників з гістології [19,20] і залучено до цього компендіуму лише ті терміни, які представляють безсумнівний науковий і дидактичний інтерес. Кожен термін ґрунтовно опрацьований з використанням українських та англійських редакцій електронних баз даних Pubmed, Google Scholar, Elsevier, Wiley Online Library, Wikipedia [21,22], а також гармонізовано зі світовими медичними енциклопедичними бестселерами [23,24].



Структура книги *«Компендіум сучасних цитофізіологічних понять і термінів» (2024)*

Професор А.М. Яценко активно працювала у спеціалізованих вчених радах (Д 20.601.02, Івано-Франківський національний медичний університет, спеціальність 14.03.09 — гістологія, цитологія, ембріологія; Д 35.600.03, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, спеціальність 14.03.01 — нормальна ана-

томія) та на даний час продовжує роботу у спеціалізованій вченій раді Д 35.246.01 (Інститут біології клітини НАН України) за спеціальністю 03.00.11 — цитологія, клітинна біологія, гістологія.

Регулярно входить до складу разових спеціалізованих як провідний експерт для проведення атестації наукових кадрів.



*Захист дисертації Марти Василю на здобуття ступеня доктора філософії (2024)*



*Захист кандидатської дисертації Ольги Дудок. Професор Яценко А.М. перша праворуч (2017)*



*Професори Антоніна Яценко та Олександр Луцик на засіданні спеціалізованої Вченої ради Д29.601.02 Івано-Франківського національного медичного університету (2019)*

Експертиза Антоніни Яценко, як офіційного опонента численних дисертаційних робіт, має високий попит серед наукових праць, що охоплюють морфологічну та лектиногістохімічну тематику. Антоніна Михайлівна є членом редакційних рад наукових журналів: «Cell Biology: Research and Therapy» (США) та «Вісник наукових досліджень», а також рецензентом статей, навчально-методичних посібників та монографій.

Шановна Антоніно Михайлівно! У цей святковий день ми захоплюємося Вашим талантом, мудрістю та безмежною відданістю науці. Ваш життєвий та науковий шлях є прикладом беззапе-

речної відданості науці, високого професіоналізму та невичерпної енергії. Ви є втіленням найкращих якостей української наукової інтелігенції – глибокої ерудиції, принциповості, людяності та щирої любові до своєї справи. Від усієї душі бажаємо Вам міцного здоров'я, довголіття, невичерпного натхнення, нових наукових звершень та особистого щастя! Нехай кожен Ваш день буде сповнений радістю, повагою колег та вдячністю студентів, а Ваша наукова зірка яскраво світить на небосхилі української та світової морфологічної науки ще довгі роки.

З глибокою повагою та вдячністю – наукова спільнота, колеги та учні

#### Літературні джерела References

1. Makeyeva JV. Histochemical study of lectin-receptors in the submandibular salivary glands and pancreas. *Eur J Physiol.* 1995;430(4):324. doi: 10.1007/BF01844031.

2. Lutsyk AD, Yashchenko AM, Detiuk ES. [Influence of thyroid hormones on the histotopography of lectin receptors in the salivary glands of a rat]. *Bull Exp Biol Med.* 1987;103(4):492-495. doi: 10.1007/BF00835398.

3. Lutsyk AD, Lutsyk BD, Yashchenko AM. Lectin-peroxidase markers of microglia in paraffin sections. *Arkh Pathol.* 1991;53(4):60–63. PMID: 1750796.

4. Lutsyk AD, Chaikovskiy YuB, Barinov EF et.al., authors; Lutsyk AD, Chaikovskiy YuB, editor:

*Histolohiya. Tsytolohiya. Embriolohiya [Histology. Cytology. Embryology].* Vinnytsia: Nova Kniga; 2018. 591 p. Ukrainian.

5. Lutsyk AD, Makeev VF, Yashchenko AM, et.al., authors: *Atlas mikroanatomiyi orhaniv rotovoyi porozhnyny [Atlas of microanatomy of the oral cavity organs].* Lviv: Nautilus; 1999. 218 p.

6. Yashchenko AM, Stoika BR, Smolkova OV, Nakonechna OV, Lutsyk AD. [Hypothetical role of lectin receptors as markers of apoptosis in testicular cells under thyroid pathology]. *Tavria Medical and Biological Journal.* 2003;6(3):153-5. Ukrainian.

7. Yashchenko AM, Balush LV, Lutsyk AD. [Lectin histochemistry of rat liver in streptozotocin-induced diabetes mellitus]. *Bulletin of Morphology.*

2008;14(1):240–5. Ukrainian.

8. Yashchenko A. Google Scholar Profile. Available at: [https://scholar.google.com.ua/citations?hl=ru&user=v0gXTAsAAAAJ&view\\_op=list\\_works&sortby=pubdate](https://scholar.google.com.ua/citations?hl=ru&user=v0gXTAsAAAAJ&view_op=list_works&sortby=pubdate)

9. Zayachkivska OS, Gzhegotsky MR, Terletska OI, Yashchenko AM, Dzhura OR. Influence of viburnum opulus proanthocyanidins on stress-induced gastrointestinal mucosal damage. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(5):155–67.

10. Varyvoda OY, Yashchenko AM, Lutsyk AD, Bilyy RO, Afanasiev SV, Filyak YZ, Stoika RS. Mice with pituitary tumor transforming gene (PTTG) knockout demonstrate increased urinary space in renal corpuscles. *Biopolymers and Cell.* 2014;30(2):122–128. doi: 10.7124/bc.000889.

11. Yashchenko AM, Lutsyk SA. The influence of hypo- and hyperthyroidism on morphogenesis and histophysiology of adrenal glands. *J Embryol Stem Cell Res.* 2018;2(1):000107. doi: 10.23880/jes-16000107.

12. Pavlovskiy Y, Lutsyk M, Yashchenko A, Zaichko N, Wallace J, Zayachkivska O. ATB 340, A modulator of Sulfite Oxidase activity, reduces oxidative stress in hyperglycemia and stress exposed gastric mucosa in old rats. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2018;54(2):33–41. doi: 10.25040/ntsh2018.02.033.

13. Nasadyuk CM, Sogomonyan EA, Yashchenko AM, Sklyarov AY. Lectinocytochemical study of rat stomach mucosa under the conditions of cyclo-oxygenase-1/-2 blockage and pretreatment with H-GLU-ASP– GLU-OH. *Ukr Biochem J.* 2020;92(2):33–43. doi: 10.15407/ubj92.02.033.

14. Pavlovskiy Y, Yashchenko A, Zayachkivska O. H2S Donors Reverse Age-Related Gastric Malfunction Impaired Due to Fructose-Induced Injury via CBS, CSE, and TST Expression. *Front. Pharmacol.* 2020;11:1134. doi: 10.3389/fphar.2020.01134.

15. Revenko O, Pavlovskiy Y, Savytska M, et al. Hydrogen Sulfide Prevents Mesenteric Adipose Tissue Damage, Endothelial Dysfunction, and Redox Imbalance From High Fructose Diet-Induced Injury in Aged Rats. *Front Pharmacol.* 2021;12:693100. doi: 10.3389/fphar.2021.693100.

16. Zastavnyy I., Yashchenko A. Can toluidine blue and lectins become new histochemical markers for early recurrent pregnancy miscarriage ? *Cell Biol (Henderson, NV).* 2017;6:1–6. doi: 10.4172/2324-9293.1000128.

17. Shegedin A., Yashchenko A., Lutsyk A. Modification of rat testis carbohydrate determinants in postnatal morphogenesis as detected by lectin probes. *J Cell Sci Ther* 2017; 8(4):274. doi: 10.4172/2157-7013.1000274.

18. Shchur MB, Strus KI, Smolkova OV, Yashchenko AM, Lutsyk AD. Glycoconjugates of the rat eyeball structural components under experimental hypothyroidism according to lectin histochemistry studies. *Cell Biology Research & Therapy.* 2017;06(01). doi: 10.4172/2324-9293.1000129.

19. Mescher AL. Junqueira's basic histology: text and atlas. 16th ed. New York: McGraw Hill (Lange); 2021. ISBN: 978-1-260-46298-2.

20. Gartner LP. Textbook of histology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. ISBN: 978-0-323-35563-6.

21. List of distinct cell types in the adult human body. [https://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_distinct\\_cell\\_types\\_in\\_the\\_adult\\_human\\_body](https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_distinct_cell_types_in_the_adult_human_body).

22. Electronic databases Pubmed, Google Scholar, Elsevier, Wiley Online Library, Wikipedia.

23. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 30th ed. (Ukrainian translation). Lviv: Nautilus; 2007. 2 vol. ISBN: 966-8574-04-1.

24. Electronic resource: Encyclopaedia Britannica: [www.britannica.com/topic/Encyclopaedia-Britannica-English-language-referencework](http://www.britannica.com/topic/Encyclopaedia-Britannica-English-language-referencework).

**Челпанова І.В., Луцик О.Д., Струс Х.І., Панкевич Л.В. Світло знань і наукового пошуку: до ювілею професора Антоніни Михайлівни Яценко.**

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

**РЕФЕРАТ.** Професор Антоніна Михайлівна Яценко – блискучий науковець - морфолог, чий дослідження збагатили вітчизняну та світову науку цінними відкриттями. Її науковий інтерес охоплює широкий спектр проблем, від ґрунтовних аспектів гістології до складних питань імуногістохімії. **Ключовим аспектом** діяльності професора Яценко є її внесок у розвиток **лектинології** – галузі, яка вивчає роль лектинів у біологічних процесах. Антоніна Михайлівна є одним із **провідних ініціаторів популяризації** та втіленні фундаментальних та прикладних принципів лектинології в морфологічній науці України. Фундаментальні здобутки вченої систематизовані у докторській дисертації «Лектини як маркери в нормі і патології». У роботі вперше обґрунтовано та впроваджено методи лектиногістохімії як прецизійного інструментарію для моніторингу процесів клітинної диференціації та верифікації патологічних станів. Пріоритетні напрями досліджень. Наукова діяльність професора А. М. Яценко зосереджена на комплексному аналізі закономірностей перебудови лектин-реактивних глікополімерів протягом ембріонального та постнатального морфогенезу. Вагомим внеском є: визначення селективної маркерної здатності лектинів щодо специфічних типів клітин; дослідження гетерогенності зв'язування лектинів залежно від гістогенетичної приналежності та ступеня зрілості клітинних субпопуляцій. Творчий доробок налічує близько 300 наукових праць, опублікованих у провідних вітчизняних та міжнародних виданнях, що індексуються у наукометричних

базах. Результати інноваційної діяльності захищені двома авторськими свідоцтвами на винаходи. Професор Антоніна Яценко є ключовою постаттю у створенні сучасної навчальної літератури. Національні підручники: співавтор фундаментальних видань з гістології, цитології та ембріології для студентів медичного (2018) і стоматологічного (2020) факультетів. Професійні нагороди: відзнаки Ярослава Мудрого АН Вищої школи України (1999) за розробку «Атласу мікроанатомії органів ротової порожнини»; Почесна відзнака Товариства АГЕТ України (2021) за визначний внесок у розвиток морфологічної науки та освіти, Почесне звання «Заслужений професор» (2021) за визначні здобутки в розвитку науки і освіти та підготовці наукових кадрів вищої кваліфікації. Почесна грамота НТ АГЕТ України (2025) за видатні досягнення у розбудові вітчизняної морфології, велику організаційну роботу, підтримку молодих науковців, збереження історичної наукової спадщини.

*Рецензії, відгуки, презентації*  
*Reviews, comments, presentations*

**Гістологія, цитологія та ембріологія: атлас гістологічних зображень з описами = Histology, Cytology and Embryology: Atlas of Histological Images with Descriptions : навч. наоч. посіб.: двомовне укр.-англ. вид. / О.Ю. Степаненко, Н.І. Мар'єнко. – К.: ВСВ «Медицина», 2025. – 327 с.**

ISBN 978-617-505-989-0

УДК 616-018

ББК 28.706я73яб

Рецензенти:

професор С.Б. Геращенко (Івано-Франківський національний медичний університет)

професор О.В. Цигикало (Буковинський державний медичний університет)



Цей атлас гістологічних зображень поєднує оригінальні авторські малюнки та мікрофотографії гістологічних препаратів, що використовуються при вивченні гістології, цитології та ембріології в Україні. До ілюстрацій наведено пояснювальний текст і перелік умовних позначок українською та англійською мовами. Атлас укладено з урахуванням програми медичних спеціальностей вищих навчальних закладів України. Всі терміни наведено відповідно до міжнародних гістологічної та ембріологічної номенклатур. Поєднання української та англійської мов робить цей навчальний наочний посібник корисним для опанування медичної термінології англійською мовою.

Розраховано на здобувачів освіти та викладачів вищих навчальних закладів — медичних університетів, інститутів і академій, лікарів різних спеціальностей та біологів.

## Передмова

Основою вивчення та викладання гістології, цитології та ембріології у вищій медичній школі є ілюстративні матеріали та упорядковані на їх основі атласи. Протягом понад 30 років незалежності України було видано чимало якісних підручників з гістології, цитології та ембріології українською мовою, однак українських та україномовних гістологічних атласів було опубліковано обмаль. Зокрема, у 2017 р. ВСВ «Медицина» випустило перше, а у 2020 р. - друге видання «Гістологія, цитологія та ембріологія. Атлас», написане трьома мовами (українською, англійською та російською), правонаступником якого є атлас, запропонований читачеві зараз. А в 2021 р. це ж видавництво випустило видання «Гістологія: підручник і атлас. З основами клітинної та молекулярної біології: 8-е видання: у 2 томах / Войцех Павліна, Майкл Г. Росс» у перекладі українською мовою.

Автори видання, яке читач тримає в руках, взяли за мету створити якісний та інформативний гістологічний атлас, орієнтований на програму медичних спеціальностей вищих навчальних закладів України. Цей атлас містить кольорові зображення гістологічних препаратів, що використовуються при вивченні гістології, цитології та ембріології в Україні. Це видання ми вирішили зробити двомовним — українською та англійською мовами, що робить цей посібник корисним не тільки для вивчення гістології, цитології та ембріології, а й для опанування медичної термінології англійською мовою.

Важлива особливість цього атласу унікальні авторські малюнки гістологічних препаратів, які, з одного боку, є реалістичними та подібними до препаратів, з іншого боку, схематизовані й ідеалізовані. Крім малюнків, атлас містить кольорові мікрофотографії гістологічних мікропрепаратів. Поєднане використання двох видів ілюстрацій у цьому атласі має такі переваги:

- Малюнки гістологічних препаратів є простими для візуального сприйняття та зрозумілими, особливо при першому ознайомленні з матеріалом.

- Будова структур на малюнках є ідеалізованою, тому ці ілюстрації особливо інформативні для вивчення мікроскопічної будови структур: на ідеалізованому зображенні можна побачити більше, ніж на звичайній мікрофотографії.

- Малюнки можна використовувати у якості зразка при самостійному замальовуванні мікропрепаратів.

- На мікрофотографіях структури показано саме такими, якими вони виглядають під мікроскопом.

- Поєднання малюнків та мікрофотографій в одному виданні полегшує сприйняття візуально складної інформації: маючи поруч спрощене й ідеалізоване зображення певної структури, набагато легше ідентифікувати цю структуру і зрозуміти особливості її будови на мікрофотографії та під час роботи з мікроскопом.

Ілюстративні матеріали, що лягли в основу цього атласу, є оригінальними напрацюваннями. Для мікрофотозйомки були використані гістологічні препарати із колекції кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету. Малюнки гістологічних препаратів були створені одним із співавторів, Наталією Мар'єнко.

До кожного препарату ми наводимо пояснювальний текст та перелік умовних позначок. Робота з ними буде корисна тим, хто бажає або швидко, прискорено працювати з препаратом, не вникаючи в пояснювальний текст, або, навпаки повільно і поглиблено працювати з препаратом. Звертаємо увагу користувачів, що автори не ставили за мету позначити і описати «абсолютно всі» деталі будови; деякі (не основні) структури залишились непозначеними. Це надає тим, хто навчається самостійно, простір для творчості, а викладачам поле для дискусії.

Атлас можна використовувати як для вивчення теоретичного матеріалу з гістології, цитології та ембріології, так і в якості візуального гіда для опанування практичних навичок під час роботи з мікропрепаратами та мікроскопом.

Сподіваємося, що цей український гістологічний атлас, створений українськими авторами, допоможе здобувачам освіти уявити, «побачити» і, головне, зрозуміти будову клітин, тканин та органів, а отримані знання стануть основою для їх професійного становлення та зростання.

Атлас призначений для здобувачів освіти та викладачів вищих навчальних закладів — медичних університетів, інститутів й академій, лікарів різних спеціальностей та біологів.

*Олександр Степаненко*

*Наталія Мар'єнко*

## Зміст

Передмова	Preface	5
<b>Розділ 1. Цитологія</b>	<b>Chapter 1. Cytology</b>	<b>16</b>
<b>Препарат № 1</b> Загальна морфологія клітини	<b>Slide № 1</b> General Morphology of the Cell	16
<b>Препарат № 2</b> Комплекс Гольджі в нейронах спинномозкового ганглія	<b>Slide № 2</b> Golgi Complex in Spinal Ganglion Neurons	18
<b>Препарат № 3</b> Включення глікогену в клітинах печінки	<b>Slide № 3</b> Glycogen Inclusions in Liver Cells	20
<b>Препарат № 4</b> Ліпідні включення в клітинах печінки	<b>Slide № 4</b> Lipid Inclusions in Liver Cells	22
<b>Препарат № 5</b> Пігментні включення у пігментних клітинах	<b>Slide № 5</b> Pigment Inclusions in Pigment Cells	24
<b>Препарат № 6</b> Мітоз	<b>Slide № 6</b> Mitosis	26
<b>Розділ 2. Ембріологія</b>	<b>Chapter 2. Embryology</b>	<b>28</b>
<b>Препарат № 7</b> Яйцеклітина	<b>Slide № 7</b> Ovum	28
<b>Препарат № 8</b> Сперматозоїди	<b>Slide № 8</b> Spermatozoa	30
<b>Препарат № 9</b> Бластула	<b>Slide № 9</b> Blastula	32
<b>Препарат № 10</b> Первинна смужка	<b>Slide № 10</b> Primitive Streak	34
<b>Препарат № 11</b> Осьові органи зародка	<b>Slide № 11</b> Axial Organs of the Embryo	36
<b>Препарат № 12</b> Тулубова й амніотична складки	<b>Slide № 12</b> Body and Amniotic Folds	38
<b>Препарат № 13</b> Мезенхіма	<b>Slide № 13</b> Mesenchyme	41

<b>Розділ 3. Епітеліальні тканини</b>	<b>Chapter 3. Epithelial Tissues</b>	<b>43</b>
<b>Препарат № 14</b> Одношаровий кубоїдний епітелій	<b>Slide № 14</b> Simple Cuboidal Epithelium	43
<b>Препарат № 15</b> Одношаровий стовпчастий епітелій	<b>Slide № 15</b> Simple Columnar Epithelium	45
<b>Препарат № 16</b> Мезотелій	<b>Slide № 16</b> Mesothelium	47
<b>Препарат № 17</b> Одношаровий багаторядний (псевдобагатошаровий) війчастий (миготливий) епітелій	<b>Slide № 17</b> Pseudostratified Columnar Ciliated Epithelium	49
<b>Препарат № 18</b> Перехідний епітелій	<b>Slide № 18</b> Transitional Epithelium	51
<b>Препарат № 19</b> Прості трубчасті залози	<b>Slide № 19</b> Simple Tubular Glands	54
<b>Препарат № 20</b> Прості нерозгалужені альвеолярні залози	<b>Slide № 20</b> Simple Unbranched Alveolar Glands	57
<b>Розділ 4. Сполучні тканини</b>	<b>Chapter 4. Connective Tissues</b>	<b>59</b>
<b>Препарат № 21</b> Пухка сполучна тканина	<b>Slide № 21</b> Loose Connective Tissue	59
<b>Препарат № 22</b> Сухожилок (поздовжній зріз)	<b>Slide № 22</b> Tendon (Longitudinal Section)	64
<b>Препарат № 23</b> Еластична зв'язка (поздовжній зріз)	<b>Slide № 23</b> Elastic Ligament (Longitudinal Section)	67
<b>Препарат № 24</b> Ретикулярна тканина лімфатичного вузла	<b>Slide № 24</b> Reticular Tissue of a Lymph Node	69
<b>Препарат № 25</b> Жирова тканина	<b>Slide № 25</b> Adipose Tissue	71
<b>Розділ 5. Хрящові тканини</b>	<b>Chapter 5. Cartilage</b>	<b>74</b>
<b>Препарат № 26</b> Галіновий хрящ	<b>Slide № 26</b> Hyaline Cartilage	74
<b>Препарат № 27</b> Еластичний хрящ	<b>Slide № 27</b> Elastic Cartilage	77
<b>Препарат № 28</b> Волокнистий хрящ	<b>Slide № 28</b> Fibrous Cartilage	80

<b>Розділ 6. Кісткові тканини</b>	<b>Chapter 6. Bone</b>	<b>82</b>
<b>Препарат № 29</b> Поперечний зріз трубчастої кістки	<b>Slide № 29</b> Cross Section through the Compact Bone	82
<b>Препарат № 30</b> Розвиток кісткової тканини з мезенхіми (прямий остеогенез)	<b>Slide № 30</b> Intramembranous Bone Formation	87
<b>Препарат № 31</b> Розвиток кістки на місці хряща (непрямий остеогенез)	<b>Slide № 31</b> Endochondral Ossification	89
<b>Розділ 7. М'язові тканини</b>	<b>Chapter 7. Muscle Tissues</b>	<b>96</b>
<b>Препарат № 32</b> Гладка м'язова тканина	<b>Slide № 32</b> Smooth Muscle Tissue	96
<b>Препарат № 33</b> Скелетна (несерцева) посмугована м'язова тканина	<b>Slide № 33</b> Skeletal (Non-cardiac) Striated Muscle Tissue	99
<b>Препарат № 34</b> Серцева м'язова тканина	<b>Slide № 34</b> Cardiac Muscle Tissue	102
<b>Розділ 8. Нервова тканина</b>	<b>Chapter 8. Nervous Tissue</b>	<b>104</b>
<b>Препарат № 35</b> Хроматофільна речовина у нейронах	<b>Slide № 35</b> Nissl Bodies in the Neurons	104
<b>Препарат № 36</b> Нейрофібрили у нейронах	<b>Slide № 36</b> Neurofibrils in the Neurons	107
<b>Препарат № 37</b> Безмієлінові нервові волокна	<b>Slide № 37</b> Unmyelinated Nerve Fibers	109
<b>Препарат № 38</b> Мієлінові нервові волокна	<b>Slide № 38</b> Myelinated Nerve Fibers	111
<b>Розділ 9. Кров і органи кровотворення. Імунна система</b>	<b>Chapter 9. Blood and Organs of Hemopoiesis. Immune System</b>	<b>113</b>
<b>Препарат № 39</b> Кров людини	<b>Slide № 39</b> Human Blood	113
<b>Препарат № 40</b> Червоний кістковий мозок	<b>Slide № 40</b> Red Bone Marrow	118
<b>Препарат № 41</b> Загруднинна залоза (тимус)	<b>Slide № 41</b> Thymus	125

<b>Препарат № 42</b> Піднебінний мигдалик	<b>Slide № 42</b> Palatine Tonsil	128
<b>Препарат № 43</b> Лімфатичний вузол	<b>Slide № 43</b> Lymph Node	131
<b>Препарат № 44</b> Селезінка	<b>Slide № 44</b> Spleen	136

<b>Розділ 10. Нервова система</b>	<b>Chapter 10. Nervous System</b>	<b>140</b>
<b>Препарат № 45</b> Спинномозковий вузол	<b>Slide № 45</b> Dorsal Root Ganglion	140
<b>Препарат № 46</b> Спинний мозок	<b>Slide № 46</b> Spinal Cord	143
<b>Препарат № 47</b> Мозочок	<b>Slide № 47</b> Cerebellum	146
<b>Препарат № 48</b> Кора великих півкуль головного мозку	<b>Slide № 48</b> Cerebral Cortex	150

<b>Розділ 11. Органи чуття</b>	<b>Chapter 11. Organs of Special Senses</b>	<b>155</b>
<b>Препарат № 49</b> Рогівка	<b>Slide № 49</b> Cornea	155
<b>Препарат № 50</b> Стінка ока	<b>Slide № 50</b> The Wall of the Eyeball	158
<b>Препарат № 51</b> Завитка. Спіральний орган	<b>Slide № 51</b> Cochlea. Organ of Corti	162

<b>Розділ 12. Серцево-судинна система</b>	<b>Chapter 12. Cardiovascular System</b>	<b>168</b>
<b>Препарат № 52</b> Мікроциркуляторне русло	<b>Slide № 52</b> Microcirculatory Bed	168
<b>Препарат № 53</b> Артерія м'язового типу	<b>Slide № 53</b> Muscular Artery	171
<b>Препарат № 54</b> Артерія еластичного типу	<b>Slide № 54</b> Elastic Artery	176
<b>Препарат № 55</b> Вена м'язового типу	<b>Slide № 55</b> Medium (Muscular) Vein	179
<b>Препарат № 56</b> Стінка серця	<b>Slide № 56</b> Heart Wall	182

<b>Розділ 13. Ендокринна система</b>	<b>Chapter 13. Endocrine System</b>	<b>186</b>
<b>Препарат № 57</b> Гіпофіз	<b>Slide № 57</b> Pituitary Gland	186
<b>Препарат № 58</b> Щитоподібна залоза	<b>Slide № 58</b> Thyroid Gland	191
<b>Препарат № 59</b> Прищитоподібна залоза	<b>Slide № 59</b> Parathyroid Gland	195
<b>Препарат № 60</b> Надниркова залоза	<b>Slide № 60</b> Adrenal Gland	198

<b>Розділ 14. Загальний покрив організму</b>	<b>Chapter 14. Integumentary System</b>	<b>203</b>
<b>Препарат № 61</b> Товста шкіра	<b>Slide № 61</b> Thick Skin	203
<b>Препарат № 62</b> Тонка шкіра з волоссям	<b>Slide № 62</b> Thin Skin with Hair	209

<b>Розділ 15. Травна система</b>	<b>Chapter 15. Digestive System</b>	<b>216</b>
<b>Препарат № 63</b> Ниткоподібні сосочки язика	<b>Slide № 63</b> Filiform Papillae of the Tongue	216
<b>Препарат № 64</b> Листоподібні сосочки язика	<b>Slide 64</b> Foliate Papillae of the Tongue	218
<b>Препарат № 65</b> Розвиток зуба, рання стадія (закладка емалевого органа)	<b>Slide № 65</b> Tooth Development, Early Stage (Formation of Enamel Organ)	220
<b>Препарат № 66</b> Розвиток зуба, пізня стадія (утворення дентину та емалі)	<b>Slide № 66</b> Tooth Development, Late Stage (Formation of Dentin and Enamel)	223
<b>Препарат № 67</b> Привушна слинна залоза	<b>Slide № 67</b> Parotid Gland	227
<b>Препарат № 68</b> Змішана слинна залоза	<b>Slide № 68</b> Mixed Salivary Gland	231
<b>Препарат № 69</b> Стравохід	<b>Slide № 69</b> Esophagus	235
<b>Препарат № 70</b> Перехід стравоходу в шлунок	<b>Slide № 70</b> Esophagogastric Junction	238

<b>Препарат № 71</b> Дно шлунка	<b>Slide № 71</b> Fundus of the Stomach	241
<b>Препарат № 72</b> Пілорична частина шлунка	<b>Slide № 72</b> Pyloric Region of the Stomach	247
<b>Препарати № 73, 74</b> Тонка кишка	<b>Slides № 73 and 74</b> Small Intestine	251
<b>Препарат № 73</b> Тонка кишка. I. Дванадцятипала кишка	<b>Slide № 73</b> Small Intestine. I. Duodenum	252
<b>Препарат № 74</b> Тонка кишка. II. Порожня і клубова кишки	<b>Slide № 74</b> Small Intestine. II. Jejunum or Ileum	255
<b>Препарат № 75</b> Товста кишка	<b>Slide № 75</b> Large Intestine	259
<b>Препарати № 76, 77</b> Печінка	<b>Slides № 76, 77</b> Liver	262
<b>Препарат № 76</b> Печінка свині	<b>Slide № 76</b> Pig Liver	262
<b>Препарат № 77</b> Печінка людини	<b>Slide № 77</b> Human Liver	262
<b>Препарат № 78</b> Підшлункова залоза	<b>Slide № 78</b> Pancreas	268

<b>Розділ 16. Дихальна система</b>	<b>Chapter 16. Respiratory System</b>	<b>272</b>
<b>Препарат № 79</b> Трахея	<b>Slide № 79</b> Trachea	272
<b>Препарат № 80</b> Легеня	<b>Slide № 80</b> Lung	275

<b>Розділ 17. Сечова система</b>	<b>Chapter 17. Urinary System</b>	<b>282</b>
<b>Препарат № 81</b> Нирка	<b>Slide № 81</b> Kidney	282
<b>Препарат № 82</b> Сечовід	<b>Slide № 82</b> Ureter	290
<b>Препарат № 83</b> Сечовий міхур	<b>Slide № 83</b> Urinary Bladder	293

<b>Розділ 18. Чоловіча статеві система</b>	<b>Chapter 18. Male Reproductive System</b>	<b>296</b>
<b>Препарат № 84</b> Яєчко	<b>Slide № 84</b> Testis	296
<b>Препарат № 85</b> Над'яєчко	<b>Slide № 85</b> Epididymis	301
<b>Препарат № 86</b> Передміхурова залоза	<b>Slide № 86</b> Prostate Gland	304

<b>Розділ 19. Жіноча статеві система</b>	<b>Chapter 19. Female Reproductive System</b>	<b>308</b>
<b>Препарат № 87</b> Яєчник	<b>Slide № 87</b> Ovary	308
<b>Препарат № 88</b> Жовте тіло	<b>Slide № 88</b> Corpus Luteum	316
<b>Препарат № 89</b> Матка	<b>Slide № 89</b> Uterus	318
<b>Препарат № 90</b> Грудна (молочна) залоза	<b>Slide № 90</b> Mammary Gland	321
<b>Препарат № 91</b> Плацента	<b>Slide № 91</b> Placenta	323
<b>Препарат № 91.1</b> Плодова частина плаценти	<b>Slide № 91.1</b> Fetal Portion of the Placenta	323
<b>Препарат № 91.2</b> Материнська частина плаценти	<b>Slide № 91.2</b> Maternal Portion of the Placenta	324



This engraving depicts a human brain, viewed from a lateral perspective. The brain is shown within the skull, with the cerebral cortex and underlying structures clearly delineated. A vertical line bisects the brain, likely representing the midline. The drawing is highly detailed, showing the intricate patterns of the brain's surface. A small letter 'd' is located to the left of the brain, with a line extending from it towards the upper part of the skull. At the bottom of the brain, there are small letters 'm' and 'n', which likely refer to specific anatomical features or structures. The overall style is characteristic of 17th or 18th-century scientific illustrations.