МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кафедра описової та клінічної анатомії

АНОТАЦІЯ

НДР «МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЕКЗОГЕННОГО ВПЛИВУ»

Науковий керівник роботи:
завідувач кафедри, д.мед.н, професор І.В. Дзевульська

Відповідальний виконавець:
к.мед.н, доцент Т.В. Лахтадир

Термін виконання: 02.2022 - 12.2026

АНОТАЦІЯ

Вступ. Отруєння внаслідок укусів змій (гадюк), скорпіонів, формальдегідами, бібліотичним пилом є частою, але занедбаною проблемою охорони здоров'я в усьому світі та особливо в тропічних країнах. Щорічна смертність як наслідок зміїних укусів, та укусів скорпіонів перевищує 138 000. Вважають, що дана проблема є недооціненою і в багатьох країнах окремі випадки укусів не підлягають фіксації в закладах охорони здоров'я. В Індії кожного року від ускладнень, спричинених отрутою змій та гадюк помирає близько 58 000 людей [Bawaskar H. S. et al., 2019; Variawa S. et al., 2021;].

На сьогоднішній день відомо близько 200 видів отруйних змій та більше 10 видів скорпіонів, велика кількість формальдегідів, що впливають на життєвоважливі функції організму. Бібліотечний пил складається з мінеральних та органічних часток з домішками вугілля, золи, кислот, солей та інших хімічних сполук.

Ендокринна система, володіючи широким діапазоном гормонального впливу на різноманітні органи і системи, відіграє надзвичайно важливу роль у виникненні реакцій організмі на дію подразників. При цьому не окремі

гормони, а сумарний ендокринний баланс, що формується у стані стресу, напруги, обумовлює характер і силу компенсаторно-пристосувальних і захисних процесів для адаптації і резистентності організму вцілому.

На сьогоднішній день опубліковано незначну кількість робіт щодо впливу отрути змій та гадюк, скорпіонів, формальдегідів на органи ендокринної системи, особливо гіпофіз та / або надниркові залози. Відомо, що особливості гістоструктури та біохімічних процесів в організмі роблять його надзвичайно вразливими до дії різних токсинів. Оскільки організм знаходяться (в основному) під контролем гіпоталамо-гіпофізарної системи, з'ясування механізмів патологічної дії отрути на нього є важким завданням [Bhattacharya S. et al., 2020].

За даними наукових джерел, гіпопітуїтаризм є рідкісним, однак добре дослідженим ускладненням укусів гадюк. Патофізіологічні механізми, що лежать в основі ураження гіпофізу при цьому пов'язані з пошкодженням системи капілярів, розвитком набряку залози, прямим стимулюючим впливом токсину на клітини. Відомо, що токсини гадюк здатні стимулювати дозо-залежну продукцію АКТГ, СТГ, ТТГ, не спричиняючи загибель клітин гіпофіза [Finol H. J. et al., 2020]. Дослідження демонструють, що судинні розлади залози пов'язані з мікротромбозом, кровотечами. Набряк органу зумовлює значне порушення його кровопостачання через здавлення судин і підвищення інтраселлярного тиску. Також, можливим є розвиток ДВЗ-синдрому, крововиливу чи навіть некрозу гіпофіза [Shivaprasad C. et al., 2019; Naik B. et al., 2018].

Таким чином, значне різноманіття компонентів отрути гадюк стають причиною виникнення виражених патологічних змін органів і систем. Розвиток того, чи іншого ускладнення внаслідок укусів змій та скорпіонів, впливу формальдегідів та бібліотечного пилу багато в чому залежить від дози отрути, швидкості її розподілу в організмі постраждалих та наявності хронічних захворювань. Однак порушення нормального систем організму є надзвичайно згубним, підвищує тривалість лікування та реабілітації, а також стає причиною

значних економічних втрат внаслідок порушення працездатності. Тому важливим є всебічне та глибоке дослідження даної проблеми в усьому світі, а не лише в країнах з високою частотою випадків отруєння з метою розробки заходів профілактики, швидкої діагностики ускладнень та ефективного лікування.

Стан даної проблеми в Україні на сьогоднішній день

Згідно даних МОЗ в Україні з початку 2020 року зареєстровано 36 випадків укусів змій (в Закарпатській, Львівській, Донецькій, Житомирській областях), серед яких – шестеро дітей. При цьому слід зазначити, що протягом 2019-2020 років смертельних випадків внаслідок дії токсинів змій не було. На території України наявні лише отруйні гадюки, такі як: гадюка звичайна (Vipera berus), гадюка степова (Vipera ursinii), гадюка Нікольського (Vipera nikolskii), гадюка Ренарда (Vipera renardi) та гадюка носата (Vipera ammodytes). Значна їх поширеність зареєстрована в південних і східних областях і лише один вид в західних та північних [Мельницька Г. М., Погоріла І. О., 2015].

На сьогоднішній день у вітчизняних наукометричних базах знайдені лише поодинокі дослідження щодо вивчення складу отрути гадюк та її впливу на розвиток патологічних станів у потерпілих. Внаслідок ретельного пошуку зазначеної інформації нами знайдено обмежену кількість даних, що окреслюють тільки загальну картину проблеми.

Таким чином, склад отрути гадюк та скорпіонів, впливу формальдегідів та бібліотечного пилу та особливості її впливу на організм людини є досить різноманітними. Переважання того, чи іншого компоненту токсину стає визначальним для появи ускладнень чи навіть смерті. Не зважаючи на достатньо грунтовні і масштабні дослідження науковців світу, досі не встановленими є окремі складові елементи токсинів змій та скорпіонів, особливості їх дії та патогенез ураження внутрішніх органів. Зокрема, механізми пошкодження внутрішніх органів щурів за даних умов розкриті не в повній мірі і не надають інформації щодо особливостей морфологічних змін органів на світлооптичному та субмікроскопічному рівнях. Крім того, дані про вплив токсинів гадюк V. berus berus та V. berus nikolskii на структуру та функції

внутрішніх органів на даний момент повністю відсутні. Тому дослідження даного питання з метою ранньої діагностики, попередження ускладнень та можливостей покращення методів лікування є актуальною задачею.

Мета дослідження:

Визначення особливостей морфологічних та біохімічних параметрів структури внутрішніх органів при впливі отрути гадюк та скорпіонів, впливу формальдегідів та бібліотечного пилу.

Завдання дослідження:

1. Виявити на світлооптичному рівні прояви пошкодження внутрішніх органів щурів при впливі отрути гадюк та скорпіонів, впливу формальдегідів та бібліотечного пилу.

2. Встановити ультраструктурні зміни внутрішніх органів щурів при впливі отрути гадюк та скорпіонів, впливу формальдегідів та бібліотечного пилу.

3. Визначити біохімічні маркери ураження тканини внутрішніх органів щурів при впливі отрути гадюк та скорпіонів, впливу формальдегідів та бібліотечного пилу.

Об’єкти дослідження:

Особливості пошкодження та компенсаторно-пристосувальних змін внутрішніх органів щурів при впливі отрути гадюк та скорпіонів, впливу формальдегідів та бібліотечного пилу.

Матеріали та методи дослідження:

Для виконання поставлених у дослідженні завдань і досягнення мети, ми використовували наступні методи дослідження:

- гістологічний – для вивчення мікроструктури структурних елементів внутрішніх органів щурів;
- електронно-мікроскопічний – для вивчення ультраструктури складових структурних елементів внутрішніх органів щурів;
- біохімічний – для визначення маркерів ураження тканини внутрішніх органів щурів;

- математичної статистики – для оцінки залежності між біохімічними параметрами та структурними змінами внутрішніх органів щурів.

Експеримент буде поставлений з моделювання на нелінійних щурах-самцях стану гострої інтоксикації отрутою гадюк та скорпіонів, впливу формальдегідів та бібліотечного пилу. Здійснення контролю за змінами внутрішніх органівна різних рівнях структурної організації буде проведено шляхом порівняння отриманих мікро-, ультрамікроскопічних і біохімічних даних між групами інтактних щурів (контрольна група), і щурами дослідної групи.

Погодження та співробітництво з іншими установами.

Для проведення досліджень є погодження з усіма зацікавленими організаціями (кафедрами біохімії та клінічної медицини КНУ імені Тараса Шевченка, кафедрою гістології та ембріології НМУ ім. О. О. Богомольця, кафедрою гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського).

Для виконання гістологічних досліджень ми плануємо співробітництво з Тернопільським національним медичним університетом ім. І. Я. Горбачевського.

Наукова новизна дослідження.

Вперше буде дана комплексна оцінка морфофункціонального стану внутрішніх органів щурів на різних рівнях структурної організації при впливі отрути гадюк та скорпіонів, впливу формальдегідів та бібліотечного пилу

Теоретичні положення НДР можуть бути використані в навчальному процесі на кафедрах морфологічного, біохімічного і терапевтичного профілю.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

1 - 2 квартал 2022 року:

1. Проведення пошуку аналогів в науковій літературі і патентній документації за темою дослідження.

2. Збір інформації та планування НДР

3 - 4 квартал 2022 року:

1. Проведення експерименту.
2. Контроль та спостереження за групами.
3. Виступи з усними та стендовими доповідями на конференціях.

1 - 2 квартал 2023 року:

1. Підготовка гістологічних препаратів.

2. Публікація статей у журналах.

3 - 4 квартал 2023 року:

1. Опис гістологічних препаратів.

2. Публікація статей у журналах.

3. Виступи з усними та стендовими доповідями на конференціях та конгресах.

1 – 2 квартал 2024 року:

1. Статистичний аналіз результатів мікрометричних досліджень.

2. Публікація статей та тез у журналах і наукових збірниках.

3. Виступи з усними та стендовими доповідями на конференціях та конгресах.

3 – 4 квартал 2024 року:

1. Проміжний звіт.

2. Публікація статей у журналах та наукових збірниках.

1 – 2 квартал 2025 року:

1. Виступи з усними та стендовими доповідями на конференціях та конгресах.

2. Опис електронограм.

3 - 4 квартал 2025 року:

1. Написання розділів власних досліджень.
2. Публікація статей у журналах та наукових збірниках.

1 - 2 квартал 2026 року:

1. Виступи з усними та стендовими доповідями на конференціях та конгресах.

2. Статистична обробка отриманих результатів.

3. Публікація статей у журналах та наукових збірниках.

3 - 4 квартал 2026 року:

1. Оцінка клінічної відповіді і статистичний аналіз отриманих результатів.

4. Подання заключного звіту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Димерные дизинтегрины из яда степной гадюки Vipera ursinii / Е. В. Крюкова и др. *Доклады академии наук*. 2019. Т. 488, № 5. С. 567-570.
2. Alangode A., Rajan K., Nair B. G. Snake antivenom: challenges and alternate approaches. *Biochem Pharmacol*. 2020. Vol. 181. URL: https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114135.
3. Animal toxins – nature's evolutionary-refined toolkit for basic research and drug discovery / V. Herzig et al. *Biochemical Pharmacology*. 2020. Vol. 181. URL: https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114096.
4. Bawaskar H. S., Bawaskar P. H. Snake bite: prevention and management in rural Indian settings. *Lancet Glob Health*. 2019. Vol. 7 (9): e1178. Doi: 10.1016/S2214-109X(19)30275-X.
5. Bickler P. E. Amplification of snake venom toxicity by endogenous signaling pathways. *Toxins (Basel)*. 2020. Vol. 12 (2). URL: https://doi.org/10.3390/toxins12020068.
6. Binu A. J., Mishra A. K., Gunasekaran K., Iyadurai R. Cardiovascular manifestations and patient outcomes following snake envenomation: a pilot study. *Trop Doct*. 2019. Vol. 49 (1). P. 10-13.
7. Biological activities and proteomic profile of the venom of Vipera ursinii ssp., a very rare Karst viper from Croatia / M. L. Balija et al. *Toxins (Basel)*. 2020. Vol. 12 (3). URL: https://doi.org/10.3390/toxins12030187.
8. Biomedical applications of snake venom: from basic science to autoimmunity and rheumatology / C. A. Canas et al. *J Transl Autoimmun*. 2020. Vol. 4. URL: https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100076.
9. Cardiac effect induced by Crotalus durissus cascavella venom: Morphofunctional evidence and mechanism of action / L. O. Simoes. *Toxico Lett*. 2021. Vol. 337. P. 121-133.
10. Cardiac involvement in vasculotoxic and neurotoxic snakebite – A not so uncommon complication / K. S. Sunil et al. *J Assoc Physicians India*. 2020. Vol. 68 (11). P. 39-41.

11. Casewell N. R., Jackson T. N. W., Laustsen A. H., Sunagar K. Causes and consequences of snake venom variation. *Trends Pharmacol Sci*. 2020. Vol. 41 (8). P. 570-581.

12. Crotalus durissus ruruima snake venom and a phospholipase A2 isolated from this venom elicit macrophages to form lipid droplets and synthesize inflammatory lipid mediators / A. E. Z. de Carvalho et al. *J Immunol Res*. 2019. Vol. 4. URL: https://doi.org/10.1155/2019/2745286.

13. Delayed hypopituitarism following Russell's viper envenomation: a case series and literature review / C. Shivaprasad et al. *Pituitary*. 2019. Vol. 22 (1). P. 4-12.

14. Endocrine and metabolic manifestations of snakebite envenoming / S. Bhattacharya et al. *Am J Trop Med Hyg*. 2020. Vol. 103 (4). P. 1388-1396.

15. Hiu J. J., Yap M. K. K. Cytotoxicity of snake venom enzymatic toxins: phospholipase A2 and L-amino acid oxidase. *Biochem Soc Trans*. 2020. Vol. 48 (2). P. 719-731.

16. Hypotensive snake venom components – a mini-review / O. Peterfi et al. *Molecules*. 2019. Vol. 24 (15). URL: https://doi.org/10.3390/molecules24152778.

17. Identifying the snake: First scoping review on practices of communities and healthcare providers confronted with snakebite across the world / I. Bolon et al. *PLoS One*. 2020. Vol. 15 (3). URL: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229989.

18. Jeon Y. J., Kim J. W., Park S., Shin D. W. Risk factor, monitoring, and treatment for snakebite induced coagulopathy: a multicenter retrospective study. *Acute Crit Care*. 2019. Vol. 34 (4). P. 269-275.

19. Lazarovici P., Marcinkiewicz C., Lelkes P. I. From snake venom's disintegrins and C-type lectins to anti-platelet drugs. *Toxins (Basel)*. 2019. Vol. 11 (5). URL: https://doi.org/10.3390/toxins11050303.

20. Minghui R., Malecela M. N., Cooke E., Abela-Ridder B. WHO's snakebite envenoming strategy for prevention and control. *Lancet Glob Health*. 2019. Vol. 7 (7). P. 837-838.

21. Multifunctional toxins in snake venoms and therapeutic implications: From pain to hemorrhage and necrosis / C. R. Ferraz et al. *Front Ecol*. 2019. Vol. 7. URL: https://doi.org/10.3389/fevo.2019.00218.

22. Olaoba O. T., dos Santos P. K., Selistre-de-Araujo H. S., de Souza D. H. F. Snake venom metalloproteinases (SVMPs): A structure-function update. Toxicon X. 2020. Vol. 21. URL: https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2020.100052.

23. Paediatric snakebite envenoming: recognition and management of cases / J. L. Geyt et al. *Arch Dis Child*. 2021. Vol. 106 (1). P. 14-19.

24. Prospective review of cytotoxic snakebite envenomation in a pediatric population / S. Variawa et al. *Toxicon*. 2021. Vol. 190. P. 73-78.

25. Qualitative and quantitative study of the changes in the ultrastructure of mammalian adrenal cortex caused by the Venezuelan Tigra Mariposa (Bothrops venezuelensis) snake venom / H. J. Finol et al. *J Microsc Ultrastruct*. 2020. Vol. 8 (3). P. 104-114.

26. Razok A., Shams A., Yousaf Z. Cerastes cerastes snakebite complicated by coagulopathy and cardiotoxicity with electrocardiographic changes. *Toxicon*. 2020. Vol. 188. P. 1-4.

27. Snake venom components: Tools and cures to target cardiovascular diseases / J. Frangieh et al. *Molecules*. 2021. Vol. 26 (8). URL: https://doi.org/10.3390/molecules26082223.

28. The procoagulant snake venom serine protease potentially having a dual, blood coagulation factor V and X-activating activity / Z. Latinovic et al. *Toxins (Basel)*. 2020. Vol. 12 (6). URL: https://doi.org/10.3390/toxins12060358.

29. Ullah A. Structure-function studies and mechanisms of action of snake venom L-amino acid oxidases. *Front Pharmacol*. 2020. Vol. 11. URL: https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00110.

30. Vipera berus berus venom from Russia: Venomics, bioactivities and preclinical assessment of microgen antivenom / R. I. Al-Shekhadat et al. *Toxins*. 2019. Vol. 11 (2). URL: https://doi.org/10.3390/toxins11020090.

31. Vipers of major clinical relevance in Europe: taxonomy, venom composition, toxicology and clinical management of human bites / M. K. Di Nicola et al. *Toxicology*. 2021. Vol. 453. URL: https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152724.
32. Wong K. Y., Tan K. Y., Tan N. H., Tan C. H. A neurotoxic snake venom without phospholipase A2: Proteomics and cross-neutralization of the venom from Senegalese Cobra, Naja senegalensis (Subgenus: Uraeus). *Toxins (Basel)*. 2021. Vol. 13 (1). URL: https://doi.org/10.3390/toxins13010060.
33. Zinenko O., Tovstukha I., Korniyenko Y. PLA2 inhibitor vaserpladib as an alternative to the antivenom treatment for bites from Nikolsky's viper vipera berus nikolskii. *Toxins*. 2020. Vol. 12. URL: https://doi.org/10.3390/toxins12060356.

Науковий керівник:
Завідувач кафедри
описової та клінічної анатомії
НМУ ім. О.О. Богомольця,
д.мед.н., професор І.В. Дзевульська

Виконавець:
к.мед.н., доцент кафедри
описової та клінічної анатомії
НМУ ім. О.О. Богомольця Т.В. Лахтадир