

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ЧЕРНЯВСЬКИЙ АРТУР ВАЛЕРІЙОВИЧ**



УДК: 611.36.018:[611.013:[616-097.1+615.357]].08:599.323.4

**ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ СЕРЦЯ В ПОСТНАТАЛЬНОМУ  
ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОПЛІДНОЇ ДІЇ АНТИГЕНУ ТА  
ДЕКСАМЕТАЗОНУ  
(анатомо-експериментальне дослідження)**

14.03.01 – нормальна анатомія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Запоріжжя – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:**

- доктор медичних наук, професор **Волошин Микола Анатолійович**, Заслужений діяч науки і техніки України, Запорізький державний медичний університет МОЗ України;
- доктор медичних наук, професор Григор'єва Олена Анатоліївна, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії.

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор Козлов Сергій Володимирович, професор кафедри патологічної анатомії і судової медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»;
- доктор медичних наук, професор Гнатюк Михайло Степанович, завідувач кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського.

Захист відбудеться « 24 » вересня 2020 р. об 11<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.04 Запорізького державного медичного університету МОЗ України за адресою: 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «20» серпня 2020 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
к.мед.н., доцент



Т.В. Іваненко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Захворювання серцево-судинної системи є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. За даними ВООЗ, станом на 2018 рік, патологія серцево-судинної системи займає перше місце в структурі смертності від неінфекційних причин та становить 44 % [WHO, 2018]. Зокрема, в Україні, яка за цим критерієм посідає одне з перших місць у світі, цей показник сягає 67 % [Гандзюк В. А., 2017, Данильченко Л.І., 2017, Корольчук О. Л., 2015].

Наприкінці ХХ сторіччя англійський епідеміолог Девід Баркер сформулював теорію, згідно якої кондиції внутрішньоутробного розвитку обумовлюють формування здоров'я та захворювань у майбутньому житті [Нестерцова Н. С., 2018, Cooke R. F., 2019]. Ця теорія отримала підтвердження у великій кількості сучасних експериментальних досліджень, де було встановлено епігенетичні механізми отриманих змін [Reynolds, L. P. et al., 2019, Conradt E. et al., 2018]. Зокрема, було з'ясовано, що несприятливі умови у внутрішньоутробному періоді можуть програмувати серцево-судинні захворювання у дорослому віці [Miranda J. O. et al., 2017, Kumaran K. et al., 2017]. У ролі факторів, які можуть впливати на плід в пренатальному періоді, можуть виступати як деякі лікарські препарати, які призначаються жінкам у третьому триместрі вагітності, так і інфекційні агенти бактеріальної природи, що проникають через плацентарний бар'єр [Перепелица С.А., 2018, Crowther C. A. et al., 2019].

Одним з факторів фетального програмування захворювань дорослого віку є плацентарна недостатність [Lesseur C., Chen J., 2018, Dimasuy K. G. et al., 2016]. Відомо, що наслідком патології плаценти є порушення фетоплацентарного бар'єру, яке може супроводжуватися проникненням до плоду таких материнських інфекційних агентів, як стафілокок, котрий є коменсалом людського організму. Ряд досліджень, проведених співробітниками кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії ЗДМУ показав, що внутрішньоутробне проникнення антигенів призводить до порушення темпів морфогенезу органів та тканини плода [Волошин М. А. та співавт., 2014]. Основою цих змін може бути дисплазія сполучної тканини (СТ), яка проявляється дезорганізацією волокон сполучної тканини, що поступово призводить до зниження адаптаційних можливостей органу [Григор'єва О. А., Волошин М. А., 2011]. Втім, морфологічні зміни, що відбуваються у внутрішніх органах, зокрема в серці, при розвитку дисплазії СТ в літературі висвітлені недостатньо.

Призначення синтетичних глюкокортикоїдних гормонів жінкам при загрозі передчасних пологів для профілактики респіраторного дистрес-синдрому плода є звичайною практикою в багатьох високорозвинених країнах світу [Busada J. T., Sidlowski J. A., 2017]. Згідно оновлених «Європейських рекомендацій по веденню передчасно народжених дітей із респіраторним дистрес-синдромом» (2019), пренатальна терапія кортикостероїдами рекомендується всім жінкам із загрозою передчасних пологів до 34-го тижня вагітності [Sweet D. G. et al., 2019]. Також в Україні, згідно клінічного протоколу з надання акушерської допомоги «Передчасні пологи» (Наказ МОЗ № 624 від 03.11.2008 р.), при загрозі передчасних пологів,

проводять профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода з 24 по 34 тиждень шляхом внутрішньом'язового введення дексаметазону по 6 мг кожні 12 годин, 24 мг на курс. Проте, доцільність призначення глюкокортикоїдних гормонів після 34-го тижня вагітності в літературі є предметом активних дискусій, зважаючи на можливі негативні віддалені наслідки [Karlsson L. et al., 2018]. Зокрема, низка авторів вказує на зв'язок пренатального впливу синтетичних глюкокортикоїдів із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань в дорослому віці [Song R. et al., 2019]. Однак, морфологічна основа описаних змін в літературі розкрита недостатньо.

Таким чином, особливості морфогенезу серця в постнатальному періоді після внутрішньооплідної дії стафілококового антигену та дексаметазону є недостатньо вивченими і є актуальною проблемою сучасної морфології, а її вирішення має велику практичну та теоретичну цінність.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Тема дисертаційної роботи є частиною планової науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету «Реактивність органів новонароджених після дії антигенів та факторів різної природи у внутрішньоутробному періоді» 2015-2019 рр. (номер державної реєстрації 0115U003875). Автором проведено дослідження особливостей морфогенезу серця після внутрішньоутробного введення антигену та глюкокортикоїду.

**Мета дослідження:** вивчити структурні особливості морфогенезу серця в постнатальному періоді після внутрішньооплідної дії стафілококового антигену та дексаметазону.

**Завдання дослідження:**

1. Описати динаміку маси тіла, абсолютної та відносної маси серця, товщини стінки лівого, правого шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину.

2. Описати динаміку маси тіла, абсолютної та відносної маси серця, товщини стінки лівого, правого шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення дексаметазону.

3. Визначити динаміку розподілу Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів, змін ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів шлуночків серця щурів, на ультрамікроскопічному рівні описати особливості ядер кардіоміоцитів в нормі та в експерименті.

4. Дослідити та описати динаміку змін відносної площі, яку займає сполучна тканина в міокарді шлуночків серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону.

5. Визначити та описати динаміку відносної площі, яку займають артерії в міокарді серця щурів, та динаміку змін товщини артеріальної стінки в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону.

6. Визначити вміст та особливості розподілу PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів та тканинних базофілів в міокарді шлуночків серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону.

*Об'єкт дослідження:* особливості будови серця після внутрішньоплідної дії антигену та дексаметазону.

*Предмет дослідження:* особливості динаміки маси серця, товщини стінок шлуночків і міжшлуночкової перегородки; кількості Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів, ядер і ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів стінки шлуночків, відносної площі сполучної тканини, артеріальних судин, вмісту тканинних базофілів та PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді шлуночків серця щурів після внутрішньоплідної дії антигену та дексаметазону.

*Методи дослідження.* Анатомічним та органометричним методами досліджено зміни маси тіла, абсолютної та відносної маси серця щурів в нормі та експерименті. Гістологічними та морфометричними методами встановлено динаміку товщини лівого і правого шлуночків та міжшлуночкової перегородки, товщини стінки та відносної площі, яку займають артерії, а також динаміку ядерно-цитоплазматичного відношення в кардіоміоцитах і темпи стратифікації шарів шлуночків серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення антигену та дексаметазону. Використовуючи гістохімічні та морфометричні методи досліджено динаміку відносної площі, яку займають еластичні та колагенові волокна і розподіл тканинних базофілів в міокарді шлуночків серця в нормі та експерименті. Лектингістохімічним методом описано динаміку лімфоцитів, які експресують на своїй поверхні рецептори до лектину арахісу в різних шарах міокарда шлуночків в нормі та після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину та глюкокортикоїду. Імуногістохімічним методом було встановлено вміст гладких міоцитів, які експресують  $\alpha$ -SMA в стінках артеріальних судин та Ki-67-позитивних кардіоміоцитів в міокарді шлуночків серця щурів. Електронномікроскопічним методом визначені особливості ядер кардіоміоцитів шлуночків серця в нормі та після внутрішньоутробного впливу антигену та дексаметазону. Статистичним методом встановлена достовірність отриманих результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** За результатами проведених досліджень вперше встановлено, що після внутрішньоплідного введення анатоксину та дексаметазону у щурів протягом перших 45-ти діб життя в міокарді шлуночків серця реєструється менша відносна площа артеріальних судин та достовірно тонша їх стінка, а також менший вміст тканинних базофілів в міокарді протягом третього тижня життя тварин. Доповнено дані щодо пренатального впливу анатоксину та дексаметазону на зменшення маси тіла та абсолютної масі серця новонароджених тварин.

Вперше встановлено, що після внутрішньоплідного введення дексаметазону у щурів протягом перших трьох діб життя має місце потовщення стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки з подальшим невілюванням цих параметрів до 21-ї доби, а також доповнені дані щодо дозрівання тканини серця та динаміки ядерно-цитоплазматичного відношення в кардіоміоцитах шлуночків після пренатального впливу дексаметазону. Встановлено, що після внутрішньоплідного введення дексаметазону в міокарді шлуночків серця щурів з 9-ї до 14-ї доби життя має місце достовірно менший вміст Ki-67<sup>+</sup> кардіоміоцитів, а з 14-ї доби життя – зменшена відносна площа колагенових волокон III типу.

Вперше показано, що після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину у щурів протягом другого тижня життя в міокарді шлуночків серця спостерігається більший вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів та менше ядерно-цитоплазматичне відношення кардіоміоцитів, а також доповнені дані щодо антенатального впливу стафілококового анатоксину на динаміку відносної площі сполучної тканини: починаючи з 21-ї доби життя в міокарді щурів реєструється менший вміст колагенових волокон.

**Практичне значення одержаних результатів.** Дані щодо морфологічних особливостей будови серця в постнатальному періоді можуть бути використані в експериментальній морфології, а також представляти інтерес для неонатологів, імунологів, педіатрів, кардіологів і ревматологів. Після антенатальної дії дексаметазону може відбуватися програмування патології серцево-судинної системи дорослого віку шляхом зниження маси серця, змін його термінів та темпів дозрівання, стоншенням стінки артерій та зменшенням вмісту колагенових волокон. На тлі внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину може розвиватися дисплазія сполучної тканини, яка в майбутньому може стати підґрунтям для прогресування серцево-судинної патології та зниження адаптаційних можливостей серця. Основні положення та висновки дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, «Дніпропетровської медичної академії МОЗ України»; на кафедрі анатомії людини імені М.Г. Туркевича ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» та при проведенні наукових досліджень на кафедрі клінічної анатомії і оперативної хірургії Української медичної стоматологічної академії, а також на кафедрі анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету.

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертація є самостійною завершеною науковою роботою. Автор самостійно здійснив експеримент з внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону, отримав експериментальний матеріал, виготовив гістологічні препарати, провів мікроскопічні, морфометричні, гістологічні, гістохімічні та лектингістохімічні дослідження. Приймав участь у проведенні електронної мікроскопії та імуногістохімічному дослідженні. Здобувач виконав статистичну обробку результатів, фотодокументацію, аналіз і узагальнення отриманих результатів, сформулював основні положення і висновки роботи, написав наукові статті, тези та дисертацію.

**Апробація результатів дисертації** відбулась 5 березня 2020 року на спільному засіданні кафедр анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії; гістології, цитології та ембріології; мікробіології, вірусології та імунології; патологічної анатомії і судової медицини, нормальної фізіології, патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Результати досліджень були представлені на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації-2016», Запоріжжя – 2016; V Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених,

Суми – 2017; Всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю Медичного інституту Сумського Державного університету, Суми – 2017; Підсумковій LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», Тернопіль – 2018; XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, Тернопіль, 2019; Науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019», Запоріжжя – 2019; VII конгресі наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, Одеса – 2019; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині», приуроченій 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці – 2019.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України, (з яких 2 статті – без співавторів), 9 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій. Отримано патент України на корисну модель №112288.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 187 сторінках, складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, розділу узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, списку літератури з 235 джерел (з яких 128 написані латиницею, 107 – кирилицею) та додатків. Робота ілюстрована 39 рисунками та 13 таблицями.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Об'єктом дослідження були серця 192 білих лабораторних щурів з 1-ї по 45-ту добу постнатального розвитку. Всі тварини були поділені на 4 групи: I група – інтактні щури; II – група експериментальних тварин, кожній з яких на 18-ту добу внутрішньоутробного розвитку чрезматково, чрезоболонково, підшкірно у міжлопаткову ділянку вводили антиген [очищений рідкий стафілококовий анатоксин, розведений у 10 разів (10-14 одиниць зв'язування у 1 мл)] в кількості 0,05 мл. III група – експериментальні тварини, котрим на 18-ту добу датованої вагітності вводили 0,05 мл дексаметазону за описаним вище методом (патент на корисну модель України №112288). Контролем слугували тварини IV групи, котрим на 18-ту добу датованої вагітності чрезматково, чрезоболонково вводили фізіологічний розчин в кількості 0,05 мл. При роботі з тваринами керувались правилами та нормами, встановленими "Європейською конвенцією по захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних і інших наукових цілях" (Страсбург, 18.03.86 р.) та Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006 № 3447- IV, редакція від 09.12.2015, підстава 766-19). Серце отримували на 1, 3, 5, 9, 14, 21, 30 та 45-ту добу життя щурів. Визначали масу тварин, абсолютну та відносну масу серця. Отримані серця фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну з подальшим зневодненням у висхідній батареї спиртів, проводили по перехідним середовищам

та заливали в парафін. Серця орієнтували в парафінових блоках таким чином, щоб повздовжня вісь органу співпадала з повздовжньою віссю блока та була перпендикулярною до площини зрізу мікротомного ножа. З кожного блоку на ротаційному мікротомі «Microm HM340E» («Thermo Fisher Scientific», Німеччина) отримували 70-90 серійних гістологічних зрізів серця 4 мкм завтовшки в горизонтальній площині на рівні середини шлуночків. Для оглядової мікроскопії та морфометричного дослідження парафінові зрізи забарвлювали гематоксилином та еозином. В мікроскопі «Primo Star» з відеосистемою «AxioCam ERc 5s» («Carl Zeiss», Німеччина) із застосуванням програмного забезпечення AxioVision 4.8 проводили морфометричні дослідження структур серця: вимірювали товщину стінки лівого шлуночка (ЛШ), правого шлуночка (ПШ), міжшлуночкової перегородки (МШП) та внутрішньої і середньої оболонок артерій серця середнього калібру (середній діаметр –  $46,68 \pm 7,82$  мкм). Відносну площу, яку займали артеріальні судини та ядерно-цитоплазматичне відношення (ЯЦВ) у кардіоміоцитах (КМЦ) шлуночків серця щурів обчислювали за допомогою програми ImageJ на стандартизованій площі зрізу, що дорівнювала  $9000 \text{ мкм}^2$ , та визначали у відсотках як відношення кількості пікселів, що відповідали досліджуваним структурам, до загальної кількості пікселів у цифровому зображенні мікропрепарату. Кількість тканинних базофілів підраховували у гістологічних зрізах, забарвлених альціановим синім, у полі зору мікроскопа при збільшенні об'єктива  $\times 40$  (кількість клітин на  $40000 \text{ мкм}^2$ ) з подальшим обчисленням щільності розташування клітин на  $1 \text{ мм}^2$  міокарда. Вміст та розподіл колагенових волокон в стінках шлуночків серця вивчали в препаратах, забарвлених методами Масон-трихром та за Ван-Гізон, вміст еластичних волокон визначали в препаратах, забарвлених орсеїном. Для диференціації та визначення відносної площі колагенових волокон III типу використовували імпрегнацію карбонатом срібла за Лейдлоу. Відносну площу, яку займали в міокарді волокна сполучної тканини визначали у програмі ImageJ у відсотках, шляхом поділу пікселів, які відповідали позитивно забарвленому матеріалу, на загальну кількість пікселів у цифровому зображенні гістологічного препарату. За допомогою лектину арахісу НБК «Лектинотест» (м. Львів) виявляли PNA<sup>+</sup>-лімфоцити, що мають на своїй поверхні вуглеводні залишки  $\beta$ -D-галактози. Ділянки зв'язування лектинів зі структурами виявляли за допомогою системи 3,3-діамінобензидин-пероксидази хрому. Кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів визначали при збільшенні у 100 разів (кількість клітин на  $6500 \text{ мкм}^2$ ) з подальшим обчисленням щільності розташування клітин на  $1 \text{ мм}^2$  міокарда. Для електронної мікроскопії дрібні шматочки міокарда лівого шлуночка серця фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду, обробляли 1 % розчином тетраоксиду осмію, проводили через спирти зростаючої концентрації, контрастували протягом двох годин в 2,5 % ураніацетаті на 70 % спирті, зневоджували у абсолютному спирті та ацетоні і заливали в епон. Напівтонкі (1-2 мкм) та ультратонкі (55-65 нм) зрізи одержували на ультратомі PowerTome RMC Boeckeler (США). Напівтонкої зрізи забарвлювали метиленовим синім, а ультратонкі контрастували цитратом свинцю за Рейнольдсом протягом чверті години при кімнатній температурі. Ультратонкі зрізи досліджували в електронному мікроскопі ПЕМ-100-01 при прискорюючій напрузі 75 кВ.



Імуногістохімічні дослідження проводили за стандартними методиками виробників антитіл. Для виявлення гладких міоцитів використовували моноклональні антитіла mouse Smooth Muscle Actin, *Clone B4* (Santa Cruz Biotechnology); для виявлення проліферуючих кардіоміоцитів використовували моноклональні антитіла mouse Ki-67, *Clone Ki-67* (Santa Cruz Biotechnology) Візуалізацію імуногістохімічної реакції проводили за допомогою системи UltraVision Quanto HRP + DAB System фірми «Thermo Scientific» з подальшим дозабарвленням гематоксином Майєра. Кількість Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів підраховували в програмі ImageJ з подальшим перерахуванням на 10<sup>5</sup> мкм<sup>2</sup> міокарда шлуночків серця тварин.

Статистичний аналіз результатів роботи проводили за допомогою персонального комп'ютера на базі операційної системи Windows 10 та програмного забезпечення «Statistica v. 13.0 (TIBCO Software Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), і програми Excel (Microsoft Office, USA). Числові дані обробляли методом варіаційної статистики та представляли у вигляді M±m (середня арифметична величина ± стандартна помилка середньої). Нормальність розподілу значень у виборці перевіряли за допомогою критерія Колмогорова-Смирнова та Лілієфорса. Достовірність відмінностей між середніми оцінювали за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента при нормальному розподілі і непараметричного U-критерію Манна-Уїтні - при ненормальному розподілі та вважали статистично значущою при рівні достовірності не менше 95 %, (p < 0,05).

**Результати дослідження та їх обговорення.** В процесі аналізу отриманих результатів було встановлено, що маса тіла інтактних та контрольних щурів збільшується з моменту народження до сорок п'ятої доби життя відповідно у 8,04 та 8,35 рази, а момент найінтенсивнішого приросту показника припадає на період з двадцять першої до тридцятьої доби, коли значення показника зростає у 2,07 та 2,05 рази відповідно. Динаміка абсолютної маси серця носить схожий характер: за весь термін спостереження показник в інтактній групі збільшується в 8,52 рази, а в контрольній – в 7,73, причому максимальній приріст значення показника також припадає на останній тиждень першого місяця життя. Динаміка відносної маси серця носить хвилеподібний характер та коливається протягом всього періоду спостереження в межах 0,597 – 0,672 %. В групі щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину спостерігається достовірно менша маса тіла при народженні та на п'яту, дев'яту і тридцятьу добу після народження, однак на сорок п'яту дещо перевищує значення контрольної групи. В експериментальній групі тварин після внутрішньоплідного введення дексаметазону спостерігається достовірно менша маса тіла при народженні, на дев'яту добу життя та з двадцятьої по тридцятьу. Разом з тим, абсолютна маса серця є достовірно меншою порівняно із контрольною групою, на третю та з дев'ятої по двадцять першу добу життя. Слід відзначити, що відносна маса серця на першу та тридцятьу добу життя є достовірно більшою в експериментальній групі, порівняно із контролем, що пояснюється низькою масою тіла на цих строках. Отримані результати збігаються з літературними даними щодо зв'язку пренатального введення синтетичних глюкокортикоїдів вагітним та малою масою тіла та серця при народженні у потомства [Abrantes M. A. et al., 2019, Chen G. et al., 2019].

За результатами морфометричного дослідження встановлено, що товщина стінки ЛШ та ПШ серця інтактних і контрольних тварин інтенсивно збільшується протягом першого тижня життя та від народження до дев'ятої доби в середньому збільшується у 1,56 та 1,59 рази відповідно, після чого зростання товщин стінок уповільнюється, а приріст товщини ЛШ та ПШ з чотирнадцятої до сорок п'ятої доби після народження становить всього 13,5 % та 3,5 % відповідно. Зростання товщини МШП відбувається більш рівномірно: найбільший приріст спостерігається з третьої до п'ятої доби життя (в 1,55 рази), а на інших термінах спостереження приріст був майже однаковий. На загал, з першої до сорок п'ятої доби життя товщина ЛШ, ПШ та МШП серця інтактних тварин збільшується у 1,83, 1,66 та 2,41 рази відповідно. В групі тварин після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину товщина стінки ЛШ була достовірно меншою за показники контрольної групи на першу, дев'яту, чотирнадцяту, двадцять першу добу та тридцяту добу, однак на сорок п'яту ставала достовірно більшою. Товщина стінки ПШ була достовірно меншою порівняно із значеннями контрольних тварин на першу, п'яту, дев'яту та чотирнадцяту добу, після чого показник наздоганяв, а на сорок п'яту добу – перевищував значення щурів контрольної групи. Товщина МШП тварин після внутрішньоутробної дії антигену також була достовірно меншою на першу, п'яту, дев'яту та чотирнадцяту добу порівняно із значеннями контрольних щурів, а на сорок п'яту достовірно перевищувала їх. Такі зміни свідчать про нерівномірне зростання стінок серця в постнатальному періоді та є проявом порушення нормального морфогенезу серця після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину. Аналогічний диспропорційний розвиток серця щурів в період з сьомої до шістдесятої доби після народження спостерігав Ю. Г. Резніченко (2013) в експерименті з внутрішньоутробним впливом антигенів різної природи. В групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон товщина стінки ЛШ на першу та третю добу є достовірно більшою, ніж в контрольних щурів, на п'яту добу відмінностей не спостерігається, з дев'ятої по двадцять першу показники стають достовірно меншими, після чого відмінності нівелюються. Аналогічну динаміку демонструє товщина МШП: протягом перших трьох діб після народження її товщина достовірно більше порівняно із контрольною групою, з п'ятої по двадцять першу стає достовірно меншою, а вже з тридцятої по сорок п'яту відмінностей не спостерігалось. Зміни товщини стінки ПШ мають дещо іншу характеристику: на першу та п'яту добу життя показник в експериментальній групі достовірно більше за значення контрольних тварин, до тридцятої відмінностей не спостерігається, а на сорок п'яту стає достовірно меншим порівняно із групою контролю.









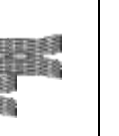

В міокарді шлуночків виділяють 3 шари за орієнтацією м'язових волокон до поздовжньої вісі шлуночка: зовнішній косий – субепікардіальний, середній горизонтальний – циркулярний та внутрішній поздовжній – субендокардіальний. Однак, пошарова морфологія шлуночків серця виражена на різних термінах не однаково. Так, в групі інтактних та контрольних щурів чітка стратифікація шарів міокарда лівого шлуночка відмічається тільки на двадцять першу добу після народження. В групі щурів після внутрішньоплідного введення антигену стратифікація відбувається пізніше – на 30 добу, а в серці тварин після

внутрішньоплідного введення дексаметазону чітка візуалізація шарів міокарда відмічається вже на 9-ту добу.

Аналіз динаміки ЯЦВ в кардіоміоцитах лівого шлуночка інтактних та контрольних щурів показав, що поступове збільшення показника триває з народження до чотирнадцятої доби, після чого спостерігається різке його зниження в 1,92 рази на двадцять першу добу з поступовим зменшенням до сорок п'ятої доби життя. На думку М. С. Гнатюка (2016), ядерно-цитоплазматичне відношення в кардіоміоцитах є наглядним показником, за яким можна судити про структуру та функціональний стан міокарда серця, в тому числі, про проліферативну активність КМЦ. Динаміка ЯЦВ свідчить про збільшення кількості ядер і, відповідно, кількості КМЦ протягом двох тижнів після народження, а різке падіння показника вказує на збільшення розмірів КМЦ. Отримані дані описують зміну гіперпластичного зростання міокарда на гіпертрофічний, яка у людей відбувається ще у пренатальному періоді, а у щурів продовжується протягом 14 діб після народження та збігаються з літературними даними [Paradis A. N. et al., 2014, Günthel M. et al., 2018]. Основою таких змін морфогенезу серця є термінальна бінуклеація КМЦ – неповний клітинний цикл, під час якого відбувається каріокінез без цитокінезу з формуванням бінуклеарних КМЦ, які втрачають здібність мітотично ділитися, а можуть лише збільшуватись в розмірах [Govindsamy A. et al., 2018, Jonker S. S., Louey S., 2016]. Динаміка змін ЯЦВ в міокарді лівого шлуночка експериментальних тварин після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину була аналогічною контрольній та інтактній групам – зростання до чотирнадцятої доби, після чого різке зниження. Однак, спостерігалась тенденція до менших значень показника протягом перших двох тижнів після народження, зокрема, на дев'яту та чотирнадцяту добу життя зміни набували статистичної відмінності. Отримані результати свідчать про зменшення площі та кількості ядер КМЦ в міокарді серця щурів після внутрішньоутробного проникнення антигенів до плоду, що збігається з даними інших дослідників [Maior G. I. S. et al., 2018]. Динаміка змін ЯЦВ в міокарді шлуночків серця щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону має хвилеподібний характер. Показник інтенсивно збільшується з першої по п'яту добу на 23,75 %, після чого знижується до сорок п'ятої на 52,5 %. У порівнянні із показниками контрольних тварин, значення ЯЦВ в експериментальній групі достовірно більше на першу, третю, п'яту, двадцять першу, тридцяту та сорок п'яту добу життя, але достовірно менше на чотирнадцяту. Аналіз динаміки ЯЦВ показав, що найбільшого значення в експериментальній групі показник досягнув на п'яту добу, в той час як в контрольній групі – на чотирнадцяту. Електронномікроскопічним дослідженням ядер КМЦ міокарда шлуночків експериментальних щурів було виявлено значно більшу кількість гетерохроматину на чотирнадцяту добу після народження, в той час як в ядрах КМЦ контрольних тварин спостерігалась більша кількість еухроматину, тобто після антенатального впливу дексаметазону КМЦ втрачають здатність до мітотичного поділу на другому тижні життя, тоді як кардіоміоцити контрольної групи ще можуть поділитися. Підтверджується дане припущення і імуногістохімічним методом: в експериментальній групі абсолютна кількість Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів на 9-ту та 14-ту добу життя (200,0±12,8 та 126,4±3,2 клітин на 10<sup>5</sup> мкм<sup>2</sup>) є достовірно меншою, ніж в

контролі (відповідно  $248,0 \pm 14,4$  та  $297,1 \pm 22,4$  клітин на  $10^5$   $\mu\text{m}^2$ ). Отримані результати свідчать про більш інтенсивне збільшення кількості ядер КМЦ протягом перших п'яти діб в експериментальній групі, після чого міокард зростає за рахунок збільшення розміру КМЦ, а не їхньої кількості, що збігається з літературними даними про передчасне структурне дозрівання серця після антенатального впливу дексаметазону [Sakurai K. et al., 2019]. М. S. Gay та співавт. (2016) були детально описані молекулярні особливості впливу дексаметазону на проліферативну активність КМЦ щурів. Було встановлено, що вплив дексаметазону призводить до передчасного підвищення кількості бінклеарних та зменшення кількості  $\text{Ki-67}^+$ -КМЦ, а молекулярний механізм такої зміни морфогенезу полягає у зменшенні експресії активатора клітинного циклу цикліну D2 та підвищенні експресії інгібіторів циклін-залежної кінази p21 і p27. Таким чином, дексаметазон, який взаємодіє з глюкокортикоїдними рецепторами на ядерній мембрані кардіоміоцитів, впливає на процеси їх каріокінеза, що призводить до передчасної бінклеації КМЦ. Як наслідок, відбувається зменшення загальної кількості кардіоміоцитів, або функціональних одиниць серця, з подальшим збільшенням їх розмірів за рахунок цитоплазми, що на світло-оптичному рівні проявляється зменшенням ядерно-цитоплазматичного відношення (табл. 1).

Таблиця 1 – Схема строків термінальної диференціації кардіоміоцитів серця щурів на прикладі одного кардіоміоцита

Доба Життя \ Група	3	5	14	21	30
IV					
III					

Примітка 1. III – група щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону;

Примітка 2. IV – група контрольних щурів.

Ці зміни в кардіоміоцитах відбуваються компенсаторно для розвитку достатньої сили скорочення внаслідок збільшення навантаження, що припадає на кожен окремий кардіоміоцит та може призвести до компенсаторної гіпертрофії та зниження адаптаційних можливостей міокарда, що у майбутньому може підвищувати ризик розвитку ішемічної хвороби серця [Agnew E.J. et al., 2018].

Отримані результати узгоджуються з описаною в літературі концепцією програмування серцево-судинної патології в дорослому віці внаслідок пренатального впливу як ендогенних, так і екзогенних глюкокортикоїдів [Murphy M. O. et al., 2017, Peng J. et al., 2018].

Сполучнотканинний компонент міокарда серця щурів представлений головним чином колагеновими та еластичними волокнами. Відносна площа, яку

займають колагенові та еластичні волокна в міокарді лівого шлуночка інтактних та контрольних тварин, збільшується від народження до сорок п'ятої доби в 3 рази та досягає 9,61 %, що погоджується із даними І. А. Дем'яненко (2014). У складі колагенових волокон важливе місце посідають волокна III типу, адже саме вони формують сполучнотканинний матрикс, що оточує КМЦ та забезпечує підтримку форми та пружності міокарда при його скороченнях. Відносна площа, яку займають колагенові волокна III типу в міокарді лівого шлуночка інтактних та контрольних щурів має подібну динаміку до всіх колагенових і еластичних волокон та протягом перших 45-ти діб після народження збільшується у 2,82 рази. Найбільший приріст показника спостерігається на чотирнадцяту добу життя – 26,1 %. Однак, частка колагенових волокон III типу у структурі всіх колагенів збільшується тільки до двадцять першої доби спостереження, після чого поступово знижується. Після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину, відносна площа, яку займали колагенові волокна в міокарді шлуночків щурів інтенсивно збільшується до п'ятої доби життя в 1,6 рази, після чого її приріст до сорок п'ятої доби склав всього 28,4 %. Починаючи з двадцять першої доби вміст колагенових волокон в міокарді експериментальних щурів був достовірно меншим, порівняно із показниками контрольної групи. Водночас аналіз відносної площі, яку займали колагенові волокна III типу, показав нерівномірну динаміку розподілу цих волокон в міокарді шлуночків та достовірно менші значення, починаючи з чотирнадцятої доби після народження у порівнянні із показниками контрольних щурів. Отримані дані свідчать про диспропорційне зростання та менший, порівняно із контролем вміст колагенових волокон в міокарді шлуночків серця щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину. Відносна площа, яку займають колагенові волокна в міокарді шлуночків серця щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону поступово збільшується в постнатальному періоді з першої ( $2,38 \pm 0,32$  %) по сорок п'яту добу життя ( $5,58 \pm 0,48$  %) та має тенденцію до менших значень відносно показників контрольних тварин протягом першого місяця після народження, а на сорок п'яту добу ці відмінності стають статистично достовірними. Порівняно із значеннями контрольної групи, відносна площа, яку займають колагенові волокна III типу в міокарді серця експериментальних щурів була достовірно меншою з чотирнадцятої по тридцяту добу. Зміни цих волокон в експериментальній групі носять не тільки кількісний, але й якісний характер: при мікроскопії спостерігались неупорядковані короткі, товсті та звивисті колагенові волокна III типу, в той час як в міокарді контрольних тварин вони мали вигляд тонких, довгих хвилястих стрічок, розташованих уздовж м'язових волокон. Таким чином, після внутрішньоплідного введення дексаметазону спостерігається менша, порівняно із контролем, відносна площа, яку займають колагенові волокна, головним чином за рахунок кількісних (достовірно менший вміст на чотирнадцяту, двадцять першу та тридцяту добу життя) та якісних (зміна розмірів та форми) змін колагенових волокон III типу. Отримані результати збігаються з даними інших авторів, які після підшкірного введення дексаметазону щурам спостерігали зменшення вмісту колагену в серці та нирках [Rajashree S., Puvanakrishnan R., 2000].

Аналіз динаміки відносної площі, яку займають артерії в міокарді серця контрольних щурів показав хвилеподібний її характер з інтенсивним зростанням з

моменту народження до 30-ї доби, коли показник набуває свого найбільшого значення, та подальшим незначним зменшенням до 45-ї доби. Максимальній приріст частки артерій припадав на термін з 3-ї до 5-ї доби, коли показник виріс на 66,5 %. Динаміка відносної площі, яку займають артеріальні судини в міокарді шлуночків щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину носить хвилеподібний характер з піковим значенням на 14-ту добу, на відміну від контрольної групи, де цей момент припадає на 30-ту добу життя, та саме на цей термін спостереження відмінності між значеннями цих груп набувають статистичної значимості. Динаміка відносної площі, яку займають артерії в міокарді серця щурів, яким у внутрішньоутробному періоді вводили глюкокортикостероїд носить хвилеподібний характер зі зростанням до 14-ї доби та подальшим зниженням до 45-ї, причому, на 30-ту добу життя значення показника в експериментальній групі є достовірно меншим, ніж в контрольній.

Аналіз динаміки товщини внутрішньої та середньої оболонки артерій шлуночків серця контрольних щурів показав, що інтенсивне збільшення показника відбувається з моменту народження до двадцять першої доби життя – в 2,75 рази, а до сорок п'ятої доби приріст склав всього 4,35 %. Отримані дані співпадають з думкою К. W. New (2003), що морфогенез коронарних артерій та їхніх гілок у щурів продовжується ще місяць після народження шляхом потовщення медії за рахунок проліферації сполучної тканини та гіпертрофії гладких міоцитів. Товщина комплексу інтима-медія артерій серця щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину мала схожу динаміку із змінами показника у контрольних тварин, але її значення були достовірно меншими протягом всього терміну спостереження. Зокрема, на двадцять першу добу після народження спостерігались найбільш виражені зміни товщини стінки артерій в експериментальній групі: вона була на 19,44 % меншою, ніж в групі контрольних тварин. Найбільших змін зазнавала внутрішня еластична мембрана та середня оболонка артерій. Аналіз товщини стінки артеріальних судин серця щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону показав, що інтенсивне збільшення товщини комплексу інтима-медія відбувається з першої до дев'ятої доби – в 2 рази, після чого продовжує збільшуватися, але її приріст до сорок п'ятої доби складає всього 19,64 %. При порівнянні показника із значеннями контрольної групи звертає на себе увагу достовірно менша товщина комплексу інтима-медія в експериментальній групі на всіх строках спостереження, окрім дев'ятої доби, що може бути пов'язано із зміною динаміки зростання товщини стінки артерій (найбільший приріст в експериментальних щурів спостерігався на дев'яту добу, в контрольних – на двадцять першу). Менша товщина стінки артеріальних судин, порівняно із контролем, обумовлюється стоншенням середньої оболонки артерій – медії, яка складається з гладких м'язових волокон та сполучної тканини. Такі зміни узгоджуються з даними літератури про те, що дексаметазон здатен пригнічувати проліферацію гладкої м'язової мускулатури, зупиняючи клітинний цикл у фазі G1 [Michas G. et al., 2011].

Поруч із судинами, починаючи з дев'ятої доби після народження, спостерігаються тканинні базофіли. Вони розташовуються переважно під ендокардом та епікардом, але більша їх кількість знаходиться періартеріально, по

одній або по дві клітини. Динаміка вмісту тканинних базофілів в міокарді шлуночків серця контрольних тварин має хвилеподібну форму: з дев'ятої по двадцять першу добу їх кількість збільшується (з  $2,5 \pm 1,1$  до  $6,5 \pm 1,6$  клітин на  $\text{мм}^2$ ), після чого знижується до сорок п'ятої доби до  $2,8 \pm 1,1$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда. Схожа динаміка вмісту тканинних базофілів та товщини стінки артерій (інтенсивно збільшуються, досягаючи найбільшого значення на двадцять першу добу) пояснюється активною участю перших в ангиогенезі [Надеин, К. А., 2012]. В групі тварин після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину була встановлена тенденція до меншого вмісту тканинних базофілів у внутрішньому та зовнішньому шарах міокарда серця експериментальних тварин у порівнянні із показниками контрольних щурів, причому на чотирнадцяту та двадцять першу добу після народження ці зміни у субепікардіальному шарі міокарда набували статистичної відмінності. Вміст тканинних базофілів ( $1,6 \pm 0,8$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда) в субепікардіальному шарі міокарда шлуночків щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону на 30 добу життя був достовірно меншим порівняно із значенням контрольних тварин ( $4,6 \pm 1,3$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда), а на всіх інших термінах дослідження відзначалась тенденція до менших значень показника. Отримані результати мають схожий характер із змінами відносної площі, яку займають артерії в міокарді шлуночків та товщиною їх стінок, описаними вище, що вказує на участь тканинних базофілів в морфогенезі артерій серця, а зниження їхньої кількості може сприяти розвитку артеріальної дисфункції в дорослому віці.

Аналіз вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді лівого шлуночка серця інтактних та контрольних щурів показав, що щільність розташування клітин в субепікардіальному шарі міокарда має хвилеподібну динаміку: з моменту народження до третьої доби кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів достовірно не змінюється, після чого інтенсивно зростає на п'яту добу, тримається на такому рівні до чотирнадцятої, а потім починає поступово знижуватись. Щільність розташування PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в субендокардіальному шарі міокарда має схожу динаміку: дещо знижується до третьої доби, максимально збільшується на п'яту, а починаючи з дев'ятої доби спостереження поступово знижується. Згідно концепції «Лімфоцит – фактор морфогенезу», сформованої М. А. Волошиним (2005), клітини імунної системи відіграють одну з ключових ролей у внутрішньоутробному розвитку тканин та органів плода. Одними з таких клітин можуть виступати  $\gamma\delta^+$ T-лімфоцити, які на своїй поверхні експресують термінальні залишки D-галактози, з котрими, за даними В. О. Антонюка (2005), здатен специфічно зв'язуватись лектин арахісу – Peanut agglutinin. Найбільший вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді шлуночків щурів протягом першого тижня після народження співпадає з періодом інтенсивних морфологічних змін у серці, що дає право стверджувати про участь наївних PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в нормальному морфогенезі серця щурів в ранньому постнатальному періоді. Динаміка вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у зовнішньому шарі міокарда шлуночків серця щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину має хвилеподібний характер з поступовим збільшенням їхньої кількості з першої до дев'ятої доби (в 1,77 рази) та наступним зниженням до сорок п'ятої, причому вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в субепікардіальному шарі міокарда

експериментальних тварин на дев'яту добу життя є достовірно більшим за показник контрольних тварин та перевищує його у 2,28 рази. Динаміка щільності розташування PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у внутрішньому шарі міокарда серця експериментальних щурів має схожу динаміку, але найбільшого свого значення набуває вже на п'яту добу після народження ( $34,2 \pm 6,8$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда) з поступовим зниженням його до сорок п'ятої. Вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в субендокардіальному шарі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили антиген, виявився достовірно більшим у порівнянні із показниками контрольних щурів на п'яту, чотирнадцяту та двадцять першу добу життя. Отримані дані підтверджують концепцію М. А. Волошина (2005) про те, що внутрішньоутробне проникнення антигенів різної природи до плоду призводить до передчасного виходу лімфоцитів (у тому числі і  $\gamma\delta$ -лімфоцитів) з тимусу, які впливають на процеси проліферації, диференціації та дозрівання клітин, тим самим змінюють темпи та терміни морфогенезу внутрішніх органів. Кількість PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в зовнішньому повздожньому шарі міокарда серця щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону інтенсивно збільшується протягом перших трьох діб після народження (в 4 рази), після чого тримається на високому рівні до дев'ятої доби та починає знижуватися. Аналогічну динаміку демонструє вміст PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у внутрішньому шарі міокарда, однак досягає більших значень ( $18,1 \pm 5,4$  на  $\text{мм}^2$  міокарда на п'яту добу після народження), ніж в субепікардіальному шарі ( $14,3 \pm 4,8$  на  $\text{мм}^2$  міокарда на третю добу життя). Щільність розподілу PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів достовірно не відрізняється від значень контрольної групи на всіх термінах спостереження, однак у новонароджених тварин відмічається тенденція до менших значень і у внутрішньому, і у зовнішньому шарах міокарда серця тварин експериментальної групи.

## ВИСНОВКИ

Питання внутрішньоутробного програмування серцево-судинних захворювань дорослого віку є однією з найактуальніших проблем сучасної експериментальної морфології та медицини в цілому. Останніми роками в літературі активно досліджуються особливості пренатального впливу факторів різної природи на стан здоров'я і, зокрема, серця. В дисертаційній роботі комплексним анатомо-експериментальним дослідженням вирішено актуальне проблемне питання нормальної анатомії, що полягає у встановленні особливостей морфогенезу серця в постнатальному періоді після внутрішньоплідної дії стафілококового анатоксину та дексаметазону.

1. У новонароджених щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину маса тіла ( $4,42 \pm 0,08$  г) достовірно менша, ніж у тварин контрольної групи ( $5,38 \pm 0,22$  г),  $p < 0,01$ . У подальшому спостерігається нівелювання відмінностей цього показника у експериментальних тварин від значень контрольної групи. Від народження до 45-ї доби має місце стоншення стінок правого і лівого шлуночків та міжшлуночкової перегородки у порівнянні з контролем, що найбільш виражено на 1-шу та 9-ту добу життя.



2. В групі щурів після внутрішньоплідного введення дексаметазону на 1-шу добу життя маса тіла достовірно менше, порівняно із контрольною групою ( $4,48 \pm 0,27$  г проти  $5,38 \pm 0,22$  г),  $p < 0,01$ . Протягом перших двох тижнів після народження спостерігається достовірно менша маса серця у щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону. Протягом першого тижня після народження у експериментальних щурів встановлено потовщення стінок правого і лівого шлуночків та міжшлуночкової перегородки у порівнянні з контролем. У подальшому відбувається стоншення стінок серця, найбільш виражена для стінки правого шлуночка, яка на 45-ту добу стає достовірно тоншою ( $348,54 \pm 8,10$  – в експерименті та  $369,24 \pm 4,34$  мкм – в контролі),  $p < 0,01$ .

3. В міокарді шлуночків щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину поступово збільшується ядерно-цитоплазматичне відношення кардіоміоцитів міокарда шлуночків від народження до 14-ї доби, після чого значення цього показника різко знижується, так само, як і в контрольній групі, але значення показника на 9-ту та 14-ту добу (відповідно  $0,254 \pm 0,012$  та  $0,317 \pm 0,012$ ) є достовірно меншим порівняно із контролем ( $0,346 \pm 0,012$  та  $0,375 \pm 0,015$  відповідно),  $p < 0,05$ . В групі тварин після внутрішньоутробного введення дексаметазону значення ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів має хвилеподібну динаміку з піком на 5-ту добу ( $0,4 \pm 0,013$ ), на відміну від контрольних тварин, у яких максимальне значення визначається на 14-ту добу ( $0,375 \pm 0,015$ ),  $p < 0,01$ . В експериментальній групі після внутрішньоутробного введення дексаметазону абсолютна кількість Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів на 9-ту та 14-ту добу життя ( $200,0 \pm 12,8$  та  $126,4 \pm 3,2$  клітин на  $10^5$  мкм<sup>2</sup>) є достовірно меншою, ніж в контролі (відповідно  $248,0 \pm 14,4$  та  $297,1 \pm 22,4$  клітин на  $10^5$  мкм<sup>2</sup>),  $p < 0,01$ . В ядрах кардіоміоцитів щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону на ультрамікроскопічному рівні виявляється більша кількість гетерохроматину, а в ядрах кардіоміоцитів контрольної групи – еухроматину.

4. В експериментальній групі щурів після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, у порівнянні з контрольними тваринами, починаючи з 4-го тижня та до кінця терміну спостереження відзначається менша відносна площа, яку займають волокна сполучної тканини. Відбувається це головним чином за рахунок меншої частки колагенових волокон III типу з 14-ї до 45-ї доби. Найбільш виражені зміни визначаються на 21-шу добу ( $3,74 \pm 0,14$  % – в експериментальній групі та  $5,57 \pm 0,38$  % – в контрольній),  $p < 0,01$ . У щурів, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон встановлено менше значення частки колагенових волокон у порівнянні з контролем. Найбільш виражені відмінності значень спостерігаються на 45-ту добу життя ( $5,58 \pm 0,48$  % проти  $7,88 \pm 0,34$  % – в контрольній групі),  $p < 0,01$ . Ці зміни відбуваються переважно за рахунок колагенових волокон III типу, найбільш виражена різниця у вмісті яких припадає на 14-ту добу ( $3,16 \pm 0,19$  % – в експериментальній групі,  $4,87 \pm 0,36$  % – в контрольній групі),  $p < 0,01$ .

5. Відносна площа, яку займають артеріальні судини в міокарді шлуночків щурів обох експериментальних груп є достовірно меншою, ніж в контрольній групі на 30-ту добу після народження ( $3,73 \pm 1,15$  % – у тварин після введення антигену та  $3,34 \pm 1,18$  % – після введення дексаметазону проти  $7,05 \pm 1,67$  % – у контролі),

$p < 0,05$ . Достовірно стоншення комплексу інтима-медіа артерій серця щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину спостерігається на всіх термінах спостереження з найбільш вираженими змінами на 3-тю ( $3,35 \pm 0,09$  мкм проти  $4,95 \pm 1,03$  мкм в контролі) та 21-шу ( $7,57 \pm 0,25$  мкм проти  $9,5 \pm 1,62$  мкм в контролі) добу життя,  $p < 0,01$ . На 21-шу добу після народження спостерігається достовірно менший вміст тканинних базофілів у зовнішньому шарі міокарда шлуночків експериментальних тварин ( $2,4 \pm 0,9$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда), ніж контрольних щурів ( $6,5 \pm 1,6$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда),  $p < 0,05$ . В групі тварин після внутрішньоплідного введення дексаметазону товщина стінки артерій серця також була достовірно меншою за значення контрольних щурів майже на всіх строках дослідження,  $p < 0,05$ . Кількість тканинних базофілів в субепікардіальному шарі міокарда характеризується меншими значеннями, порівняно із показником контрольних тварин, які на 30-ту добу набувають статистичної відмінності ( $1,6 \pm 0,8$  проти  $4,6 \pm 1,3$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда),  $p < 0,05$ .

6. У тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину спостерігається достовірно більша кількість  $\text{PNA}^+$ -лімфоцитів як у зовнішньому шарі міокарда шлуночків, так і у внутрішньому, де ці зміни більш виражені протягом третього тижня після народження у порівнянні з контролем: вміст  $\text{PNA}^+$ -лімфоцитів на 14-ту та 21-шу добу після народження в експериментальній групі (відповідно  $22 \pm 5,9$  та  $16,7 \pm 4,9$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда) достовірно вище за показники контрольної групи ( $7,8 \pm 3,7$  та  $5,1 \pm 2,9$  клітин на  $\text{мм}^2$  міокарда відповідно на 14-ту та 21-шу добу),  $p < 0,05$ . В серці новонароджених щурів, яким внутрішньоплідно вводили дексаметазон, спостерігається тенденція до зменшення кількості  $\text{PNA}^+$ -лімфоцитів, порівняно із значеннями контрольних щурів, однак статистичних відмінностей між показниками цих груп на всіх строках спостереження не виявлено.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Динаміка товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідного впливу дексаметазону. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3, № 3 (12). С. 12-15. DOI : 10.26693/jmbs03.03.012. (Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).

2. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Особливості вмісту волокон сполучної тканини у міокарді шлуночків щурів в нормі та після внутрішньоплідного введення анатоксину. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 4, Т. 2 (147). С. 262-265. DOI : 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-262-265. (Дисертант самостійно виконав дослідження, статистичну обробку даних та підготовку матеріалу до друку).

3. Чернявський А. В. Особливості розподілу та динаміки волокон сполучної тканини міокарда шлуночків щурів в нормі та після внутрішньоутробного впливу дексаметазону. *Морфологія*. 2018. Т. 12, № 4. С. 99-103. DOI : 10.26641/1997-9665.2018.4.99-103.

4. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Морфометрична характеристика вінцевих артерій серця щурів в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення глюкокортикоїдів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 1, Т. 2 (149). С. 282-285. DOI : 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-282-285. (Дисертант самостійно виконав дослідження, аналіз отриманих результатів та підготовку матеріалу до друку).

5. Чернявський А. В. Динаміка ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів у серці щурів в ранньому постнатальному періоді в нормі та експерименті. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019. Т. 23, № 1. С. 89-93. DOI : 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-14.

6. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Морфометричні особливості стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоплідної дії антигену. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2 (91). С. 129-132. DOI : 10.11603/2415-8798.2018.2.8981. (Дисертант самостійно виконав дослідження, статистичну обробку даних та підготовку матеріалу до друку).

7. Чернявський А. В., Волошин Н. А. Динаміка маси тела и сердца крыс в норме и после внутриутробного воздействия гормона. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2016* : зб. тез Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки. (м. Запоріжжя, 12-13 трав. 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 51. (Дисертант самостійно виконав набір матеріалу, аналіз даних).

8. Чернявський А. В., Волошин М. А. Динаміка відносної маси серця щурів в нормі та після внутрішньоплідного впливу антигену. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини* : зб. тез доп. V Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених. (м. Суми, 20–21 квіт. 2017 р.). Суми, 2017. С. 85-86. (Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).

9. Чернявський А. В., Григор'єва О. А. Динаміка товщин стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоплідного впливу гормону. *Перспективи розвитку медичної науки і освіти* : зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., що присвячена 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету. (м. Суми, 16-17 листоп. 2017 р.). Суми, 2017. С. 24-25. (Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).

10. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Товщина стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в нормі та після внутрішньоутробної дії антигену. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 7 черв. 2018 р.). Тернопіль, 2018. С. 222-223. (Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).

11. Чернявський А. В., Григор'єва О. А. Товщина стінок артерій серця щурів в нормі та після внутрішньоутробного впливу антигену. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених* : зб. матеріалів конгресу. (м. Тернопіль, 15-17 квіт. 2019 р.). Тернопіль, 2019. С. 306. (Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).

12. Григор'єва О. А., Чернявський А. В. Зміни ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів в серці щурів в постнатальному періоді після внутрішньоутробного введення антигену. *International Trends in Science and Technology* : сб. науч. ст. XII міжнар. наук.-практ. конф. (м. Варшава, 30 квіт. 2019 р.). Варшава, 2019. Т. 2. С. 24-27. (Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).

13. Чернявський А. В. Динаміка ядерно-цитоплазматичного відношення кардіоміоцитів в серці щурів в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення дексаметазону. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019* : зб. тез наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів. (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 27.

14. Чернявський А. В., Григор'єва О. А. Морфометричні особливості міокарда серця щурів після дії дексаметазону у внутрішньоутробному періоді. *VII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України* : зб. тез конгресу. (м. Одеса, 2-4 жовт. 2019 р.). Одеса, 2019. С. 322-323. (Дисертант самостійно виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).

15. Чернявський А. В. Динаміка вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді серця щурів у постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення антигену. *Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, приуроченої 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». (м. Чернівці, 24-25 жовт. 2019 р.). Чернівці, 2019. С. 110-111.

16. Патент на корисну модель 112288 Україна, МПК G 09 B 23/28, A 61 K 38/22, A 61 P 37/02. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів / Волошин М.А., Аравіцький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В.; Власники Запорізький державний медичний університет, Волошин М.А., Аравіцький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В. – № и 2016 06118; заявл. 06.06.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. №23. (Дисертант експериментальним шляхом підтвердив спроможність експериментальної моделі).

## АНОТАЦІЯ

**Чернявський А. В. Особливості морфогенезу серця в постнатальному періоді після внутрішньоплідної дії антигену та дексаметазону (анатомо-експериментальне дослідження) – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Встановлено, що після внутрішньоплідного введення як стафілококового анатоксину, так і дексаметазону спостерігаються морфологічні зміни структур міокарда шлуночків серця щурів протягом 45 діб після народження, які проявляються змінами товщини стінок шлуночків, міжшлуночкової перегородки та артеріальних судин, а також змінами ядерно-цитоплазматичного відношення

кардіоміоцитів та відносної площі, яку займають колагенові волокна і артеріальні судини в міокарді шлуночків серця щурів. Після внутрішньоплідного введення дексаметазону спостерігається передчасне зниження Ki-67<sup>+</sup>-кардіоміоцитів. Пренатальне введення стафілококового анатоксину приводить до збільшення вмісту PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в міокарді серця щурів.

**Ключові слова:** серце, внутрішньоутробний період, антиген, дексаметазон, щур, морфогенез.

## АННОТАЦІЯ

**Чернявский А. В. Особенности морфогенеза сердца в постнатальном периоде после внутриплодного действия антигена и дексаметазона (анатомо-экспериментальное исследование) – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. – Запорожский государственный медицинский университет МОЗ Украины, Запорожье, 2020.

Установлено, что после внутриплодного введения как стафилококкового анатоксина, так и дексаметазона наблюдаются морфологические изменения структур миокарда желудочков сердца крыс в течение 45 суток после рождения, проявляющиеся изменениями толщины стенок желудочков, межжелудочковой перегородки и артериальных сосудов, а также изменениями ядерно-цитоплазматического отношения кардиомиоцитов и относительной площади, которую занимают коллагеновые волокна и артериальные сосуды в миокарде желудочков сердца крыс. После внутриплодного введения дексаметазона наблюдается преждевременное снижение Ki-67<sup>+</sup>-кардиомиоцитов. Пренатальное введение стафилококкового анатоксина приводит к увеличению содержания PNA<sup>+</sup>-лимфоцитов в миокарде сердца крыс.

**Ключевые слова:** сердце, внутриутробный период, антиген, дексаметазон, крыса, морфогенез.

## ANNOTATION

**Cherniavskiy A. V. Morphological features of heart in postnatal period after intrauterine effect of an antigen and Dexamethasone (anatomical and experimental research). –As manuscript.**

Candidate's of Medical Science dissertation in specialty 14.03.01 – normal anatomy. – Zaporizhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhia, 2020.

It was found that after intrauterine administration of both staphylococcal toxoid and Dexamethasone, morphological changes in the structures of the ventricles of the heart of rats are observed during the 45 days after birth.

The decrease in heart weight in the group of animals after intrauterine administration of Dexamethasone is accompanied by a significant decrease of the relative area occupied by collagen fibers, arterial vessels, a decrease in the nuclear-cytoplasmic ratio. There are signs of premature stratification of myocardial layers and an increase of the ventricular wall thickness, interventricular septum, nuclear-cytoplasmic ratio, and

premature reduction number of Ki-67<sup>+</sup>-cardiomyocytes. On the 14<sup>th</sup> day, a higher amount of heterochromatin was visualized in the nuclei of cardiac myocytes in the heart of rats after intrauterine administration of glucocorticoid, while in the control group cardiomyocytes nuclei contained more euchromatin. Thus, intrauterine administration of Dexamethasone leads to early maturation of cardiomyocytes, which reduces their number and may increase the risk of developing cardiovascular diseases in adulthood.

After prenatal injection of staphylococcal toxoid was determined increase number of PNA<sup>+</sup>-lymphocytes in rat myocardium of the heart, accompanied by morphogenetic changes in myocardium – significantly thinner ventricular wall, interventricular septum, arteries wall, lower relative area, occupied by the connective tissue, arteries and smaller, in comparison with the control. In the experimental group after the intrauterine administration of staphylococcal toxoid, there is a decrease in number of mast cells in the external layer of myocardium at the 21<sup>st</sup> day of life. Changes in the nuclear-cytoplasmic ratio of cardiomyocytes in the ventricles of heart of antigen-treated animals are characterized by similar dynamics with control rats, but the value of nuclear-cytoplasmic ratio in the experimental group on the 9<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day were significantly less than in the control group. Thus, intrauterine antigen impact disturbed intensity but not dynamics of cardiomyocytes proliferation.

**Key words:** heart, fetal period, antigen, Dexamethasone, rat, morphogenesis.

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

- ЕЦМ – екстрацелюлярний матрикс
- КМЦ – кардіоміоцит
- ЛШ – лівий шлуночок
- МШП – міжшлуночкова перегородка
- ПШ – правий шлуночок
- СТ – сполучна тканина
- ЯЦВ – ядерно-цитоплазматичне відношення
- PNA – Peanut agglutinin

Підписано до друку 12.08.2020. Гарнітура Times New Roman  
Папір друкарський. Формат 60\*90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9

Наклад – 100 прим. Замовлення № 8910.

Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.