

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

БОГДАНОВ ПАВЛО ВАЛЕРІЙОВИЧ



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

**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ
ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ВВЕДЕННЯ АНТИГЕНУ ТА
ГЛЮКОКОРТИКОЇДУ
(анатомо-експериментальне дослідження)**

14.03.01 – нормальна анатомія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Запоріжжя – 2019

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 Довгаль Геннадій Володимирович, завідувач кафедри анатомії людини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»;
- доктор медичних наук, професор Слободян Олександр Миколайович, завідувач кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Захист відбудеться « 26 » вересня 2019 р. об 11⁰⁰ 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 « 24 » червня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Т.В. Іваненко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Одним з актуальних і перспективних напрямків сучасної експериментальної медицини є вивчення впливу різноманітних екзо- та ендогенних факторів на плід, що розвивається. З одного боку, найчастіше організм жінки і плоду підданий впливу деяких інфекційних агентів вірусної та бактеріальної природи, з іншого боку – впливу лікарських препаратів, що використовуються під час вагітності [Перепелица С.А., 2018; Газазян М.Г., та ін. 2016].

Серед причин виникнення захворювань травної системи у дітей раннього віку виділяють вроджені патології, які можуть сформуватися ще під час внутрішньоутробного розвитку. Загальноновизнано, що стан здоров'я дитини формується до її народження, під час народження і в перші роки життя, а в подальшому лише зберігається і зміцнюється. Тож дослідження наслідків факторів, що можуть впливати на закладку та формування органів і систем є досить актуальним. Отже, проблема збереження та зміцнення здоров'я дітей є досить важливою та має носити стратегічний характер адже здорові діти сьогодні – це майбутнє соціального та економічного розвитку будь-якої держави завтра [Пересыпкина Т.В., 2014].

На сьогодні в Україні хвороби органів травлення серед дітей раннього та підліткового віку займають одне з провідних місць в загальній структурі захворюваності [Степанова Ю.Ю., 2012]. За даними щорічної доповіді про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України в структурі захворюваності дітей 0–17 років хвороби органів травлення займають четверте місце та складають 3,45 %. У структурі поширеності хвороб серед дітей віком 0–6 років хвороби органів травлення займають четверте рангове місце. Захворювання гепатобіліарної системи у дітей шкільного віку становлять близько 80 % усіх хронічних захворювань травної системи [Єщенко А.В. 2013].

Загально відомо, що фізіологічна вагітність перебігає за умов супресії імунної відповіді, отже, порушення гемоплацентарного бар'єру можуть сприяти проникненню антигенів різноманітної природи до плоду.

Враховуючи анатомічні особливості печінки плода, що розташовується на шляху току крові від матері до плода, вона є найбільш уразливою при потраплянні патогенів та інших речовин, які можуть проникати через гемоплацентарний бар'єр. Залежно від строку гестації антигенне навантаження на плід може впливати на темпи нормального морфогенезу органів і тканин, зокрема сполучної тканини, та приводити до виникнення недиференційованої дисплазії сполучної тканини [Волошин М.А., 2011, Абросімов Ю.Ю., 2017].

В останні роки більшість експериментальних досліджень присвячені вивченню розвитку печінки [Слободян О.М., 2015], опису патологічних змін органу [Туманський В.О., 2018], дослідженню гепатоцитів та непаренхіматозних клітин, що входять до складу печінки на ультрамікроскопічному рівні [Довгаль Г.В., 2014], але морфологічні зміни, які відбуваються в печінці плода після змін в системі мати-плацента-плід, вивчені недостатньо.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною планової науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини, топографічної анатомії та оперативної хірургії і кафедри гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету «Реактивність органів новонароджених після дії антигенів та факторів різної природи у внутрішньоутробному періоді» (номер державної реєстрації 0115U003875). Автор – відповідальний виконавець. Автором проведено дослідження особливостей формування та реактивності печінки новонароджених після внутрішньоутробного введення антигену та глюкокортикоїдів.

Мета дослідження: Визначити морфологічні особливості печінки щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону.

Завдання дослідження

1. Описати динаміку абсолютної та відносної маси печінки після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону;

2. Дослідити та описати динаміку змін відносної площі, яку займають печінкові перекладки, судини, сполучна тканина в печінці щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону;

3. Дослідити та описати динаміку клітинного складу печінкових часточок в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону;

4. Визначити вміст та особливості розподілу глікопротеїдів в клітинах печінкових дольок та жовчовивідних шляхів в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону;

5. Дослідити розподіл рецепторів до лектинів рицини (RCA), омели (VAA), лектину зародків пшениці (WGA) та лектину віки посівної (VSA), на клітинах печінки в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину й дексаметазону, а також визначити динаміку вмісту дендритних клітин в печінці в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону.

Об'єкт дослідження: закономірності будови печінки після внутрішньоутробної дії антигену та глюкокортикоїду.

Предмет дослідження: особливості співвідношення клітин, відносної площі, що займають печінкові перекладки, судини, сполучна тканина та осередки гемопоезу, розподіл глікопротеїдів та рецепторів до лектинів рицини (RCA), омели (VAA), зародків пшениці (WGA) та лектину віки посівної (VSA) на клітинах печінки після внутрішньоутробного введення антигену та глюкокортикоїдів.

Методи дослідження. За допомогою описового, анатомічного та органометричного методів досліджено зміни абсолютної та відносної маси печінки в нормі та експерименті. Використовуючи гістологічний, морфометричний методи встановлено динаміку відносної площі, яку займають печінкові перекладки, судини, сполучна тканина та осередки гемопоезу, співвідношення клітинного складу печінки в нормі та після внутрішньоутробного введення антигену та глюкокортикоїдів. З використанням гістохімічних та лектингістохімічних методів досліджено динаміку вмісту та розподілу глікопротеїдів, а також динаміку розподілу рецепторів до

лектинів рицини (RCA), омели (VAA), зародків пшениці (WGA) та лектину віки посівної (VSA) на клітинах печінки після внутрішньоутробного введення антигену та глюкокортикоїдів. Імуногістохімічним методом було уточнено розподіл CD8 alpha, CD20, CD4 – лімфоцитів в печінці в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону. За допомогою електронікроскопічного методу встановлені ультраструктурні зміни в печінці в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону. Використовуючи статистичний метод визначено достовірність отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. В роботі вперше за допомогою гістологічного, морфометричного, лектингістохімічного, імуногістохімічного, електронікроскопічного методів дослідження встановлені морфологічні особливості печінки щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону, які полягають у зниженні накопичення глікогену в гепатоцитах печінки після внутрішньоутробного введення дексаметазону протягом перших трьох тижнів після народження, збільшенні відносної площі волокон сполучної тканини в печінці щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону починаючи з 21-ї доби після народження.

В роботі доповнені дані щодо розподілу лімфоцитів в печінці після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону. Вперше за допомогою лектингістохімічного методу дослідження описано розподіл і динаміка вмісту дендритних клітин в печінці щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону (отримано патент України на корисну модель). Встановлено, що у щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону спостерігається статистично значимо зниження вмісту дендритних клітин в периферичній зоні печінкових часточок протягом першого тижні після народження.

Практичне значення одержаних результатів. Дані про морфологічні особливості структур печінки та жовчних шляхів новонароджених щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону мають практичне та теоретичне значення для морфологів, доповнюють уяву щодо особливостей реактивності печінці на тлі змін у системі мати-плацента-плід. Основні положення та висновки дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та при проведенні наукових досліджень на кафедрі анатомії людини імені М.Г. Туркевича ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», на кафедрі анатомії людини національного медичного університету імені О.О. Богомольця, на кафедрі анатомії людини «Дніпропетровської медичної академії МОЗ України», на кафедрі анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок дисертанта. Дисертація є самостійною та завершеною науковою працею. Автор самостійно виконав експеримент з внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону, забір печінки, виготовлення гістологічних препаратів, виконав описові макроскопічні та мікроскопічні,

морфометричні, гістологічні, гістохімічні, лектингістохімічні дослідження, імуногістохімічні дослідження. Здобувачем виконано статистичну обробку результатів, фотодокументацію, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовані основні положення і висновки роботи, написані наукові статті, тези та дисертація.

Апробація результатів дисертації відбулась на засіданні кафедр нормальної фізіології, анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, патологічної анатомії і судової медицини з основами права, мікробіології, вірусології та імунології, патологічної фізіології, гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету МОЗ України 19.12.2018 р.

Результати досліджень були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youthnanobiotech – 2014 м. Київ; III Регіональній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук», м. Запоріжжя, 2014 р.; Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я», м. Запоріжжя, 2015 р.; VI конгресі анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів, м. Запоріжжя, 2015 р.; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної анатомії та оперативної хірургії», присвяченій 75-річчю від дня народження професора В.І. Проняєва 24-25 березня 2016 р., м. Чернівці; Науково-практичній конференції з міжнародною участю пам'яті професора В.В. Дунаєва «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології» 24-25 листопада 2016 р., м. Запоріжжя; Науково-практичній конференції «Прикладні аспекти морфології», 21-22 вересня 2017 р. м. Вінниця; Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації -2017» м. Запоріжжя, 2017; IV международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» г. Алматы, 2017 г.; Республиканской научно-практической конференции и 27-я итоговая научная сессия Гомельского государственного медицинского университета, 2-3 ноября 2017 г., Гомель, Беларусь; Всеукраїнській науково-методичній конференції, що присвячена 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, 16-17 листопада 2017 р.; підсумковій LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», м. Тернопіль, 7 червня 2018 р.; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ), м. Запоріжжя, 18 – 25 квітня 2018 р.; науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю з дня народження С.І. Корхова, м. Одеса 19-20 квітня 2018 р.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць з них 3 статті у наукових фахових виданнях України, що індексуються міжнародними наукометричними базами, 2 статті у наукових фахових виданнях України (з них 1 стаття – без співавторів) і 1 стаття у збірнику матеріалів міжнародної науково-практичної конференції; 10 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-

практичних конференцій. Отримано 2 патенти України на корисну модель №112288 та №125482.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 214 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, розділу узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 38 рисунком та 24 таблицями. Список літератури містить 210 джерел (110 кирилицею та 100 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом дослідження стали печінки 192 білих лабораторних щурів з 1-ї по 90-у добу життя. При роботі з тваринами дотримувались правил та норм, встановлених "Європейською конвенцією по захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних і інших наукових цілях" (Страсбург, 18.03.86р.) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006 № 3447- IV, редакція від 09.12.2015, підстава 766-19). Всіх тварин умовно було поділено на 4 групи: I група – інтактні щури; II група – контрольна, – тварини, котрим на 18-у добу датованої вагітності черезматково, черезоболонково, підшкірно у міжлопаткову ділянку вводили фізіологічний розчин в кількості 0,05 мл. III група – експериментальні тварини, котрим на 18-у добу датованої вагітності чрезматково, чрезоболонково підшкірно вводили 0,05 мл анатоксину стафілококового очищеного рідкого (10-14 одиниць зв'язування у 1 мл, розведений у 10 разів). IV група тварин – експериментальні тварини, котрим на 18-у добу датованої вагітності вводили розчин дексаметазону в кількості 0,05 мл та розведенні 1:40 (патент України № 112288). Печінку вилучали на 1-у, 3-ю, 7-у, 14-у, 21-у, 30-у, 60-у та 90-у добу життя. Визначали масу тварин, абсолютну та відносну масу печінки. Шматочки печінки фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну. В якості перехідної суміші використовували розчини спирт-хлороформу та виготовляли парафінові блоки. В блоках шматочки розташовували в сагітальній площині так, щоб в зріз потрапляли паренхіма органу з капсулою. Серійні зрізи завтовшки 4 мкм виготовляли за допомогою ротаційного мікротому в кількості 60-110 з кожного блоку. Для оглядової світлової мікроскопії зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Кількісні та якісні морфологічні характеристики печінки вивчали за аналізом клітинного складу та вмісту речовин екстрацелюлярного матриксу в центральній та периферичній зонах печінкових часточок, згідно з Міжнародною анатомічною номенклатурою (2005).

Досліджували відносну площу, яку займають печінкові перекладки, синусоїди, центральні та міжчасткові вени, артерії та жовчні протоки, сполучна тканина та осередки гемопоезу. Підраховували клітинний склад печінки в двох зонах печінкових часточок: центральній та периферичній. При імерсійному збільшенні обчислювали кількість одно- та багатоядерних гепатоцитів, кількість гепатоцитів з ознаками мітозу, ендотеліоцити синусоїдів, клітини Купфера, лімфоцити, гемопоетичні клітини. Для виявлення повного комплексу глікопротеїдів в паренхімі печінки використовували ШЙК-реакцію у модифікації Л.А. Шабадаша. Для

диференціювання глікопротеїдів окремі зрізи попередньо обробляли амілазою. Оцінку отриманих результатів проводили напівкількісно в балах. Розрахунок відносної площі, яку займають ШІК-позитивні структури робили за допомогою електронної програми ImageJ з накладанням масок. Для вивчення вмісту та розподілу сполучної тканини в структурах печінки використовували забарвлення зрізів за методом Ван-Гізона. Для визначення відносної кількості колагенових волокон III типу використовували гістохімічну реакцію «імпрегнація сріблом» за Лейдлоу з подальшою обробкою отриманих результатів за допомогою програми ImageJ з накладанням масок. Проводили лектингістохімічні реакції з лектинами омели білої (VAA), рицини звичайної (RCA), зародків пшениці (WGA) та віки посівної (VSA) (виробництво НБК «Лектинтест» м. Львів). Інтенсивність відкладення бензидинової мітки оцінювали на мембрані гепатоцитів, на цитоплазматичних включеннях та на ядрах гепатоцитів; на клітинах капсули печінки, ендотеліоцитах судин, осередках гемопоезу, клітинах Купфера та лімфоцитах оцінювали в балах. Для проведення ЕМ шматочки печінки завтовшки 1x1 мм одразу ж після вилучення фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду з наступною обробкою в 1 % розчині тетраоксиду осмію. В подальшому шматочки проводили по висхідній батареї спиртів до 100 % спирту, ацетон з додатковим контрастуванням протягом двох годин в 2,5 % уранілацетаті при 70⁰С, заливку в блок здійснювали поступовим просочуванням тканини окисом ацетону з епоном (3:1; 1:1; 1:3) і заливали в чистий епон. Полімеризацію смол проводили в два етапи при 36⁰С (12 год) і 56⁰С (24 год). На ультратомі PowerTome RMC Boeckeler отримували напівтонкі (1-2 μm) і ультратонкі (55-65 nm) зрізи. Напівтонкої зрізи фарбували метиленовим синім. Ультратонкі зрізи контрастували цитратом свинцю за Рейнольдсом протягом 25 хвилин при кімнатній температурі. Ультратонкі зрізи вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-100-01 при прискорюючій напрузі 75 кВ. Для проведення ІГХ використовували парафінові зрізи завтовшки 4 мкм. Візуалізацію виконували за допомогою системи UltraVision Quanto HRP + DAB System з подальшим дофарбуванням ядер гематоксиліном Майєра. Для виявлення CD8-α + лімфоцитів використовували CD8-α (D-9) mouse monoclonal antibody (Santa Cruz Biotechnology, inc.); для виявлення CD4+ лімфоцитів використовували CD4 mouse monoclonal antibody (Santa Cruz Biotechnology, inc.). Для проведення імунофлюорисцентного забарвлення використовували первинні антитіла та вторинні флюорофор-кон'юговані антитіла дотримуючись протоколу забарвлення прописаного фірмою-виробником антитіл. Оцінювання результатів проводили за допомогою флюорисцентного мікроскопу «Primo Star» фірми «Carl Zeiss», Німеччина та відеосистемі «Axiolab».

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою персонального комп'ютера на базі операційної системи Windows XP, за допомогою статистичного пакету «Statistica for Windows 6.0» (StatSoftInc., серійний номер №AXXR712D833214FAN5), програма Excel (Microsoft Office, USA). Використовували методи варіаційної статистики. Достовірність відмінностей між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента-Фішера для рівня достовірності не менше 95%, ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз отриманих даних показав, що абсолютна маса печінки у новонароджених щурів інтактної та контрольної груп в середньому становить $213,67 \pm 12,52$ мг. Більш інтегративним показником, що відображає параметри розвитку органів є показник відносної маси, яка при народженні в середньому в контрольній групі складає $4,43 \pm 0,09$ %. Динаміка показників абсолютної маси печінки в інтактній та контрольній групах має поступову тенденцію до збільшення з першої до дев'ятої доби життя. Показники темпів приросту абсолютної маси печінки мають хвилеподібний характер з піками зростання на 21-у добу в 2,08 рази при порівнянні з 14-ї добою життя, на 30-у добу в 3,16 рази порівняно з 21-ї добою. Динаміка відносної маси печінки в інтактній та контрольній групах тварин також має хвилеподібний характер поступово зменшуючись к кінцю першого тижня та поступовим зростанням з 21-ї до 60-ї доби життя. Динаміка показників приросту абсолютної маси та показників відносної маси печінки у контрольних та інтактних тварин ймовірно пов'язані з критичними етапами розвитку тварин, а саме з гемоциркуляторними змінами в печінці після народження та змінами в раціоні харчування тварин - перехід на змішаний тип харчування (14-21 доба життя) та повний перехід на харчування твердою їжею (на 30-у добу).

В групі експериментальних тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили стафілококовий анатоксин на першу добу спостереження, абсолютна маса печінки вірогідно не відрізняється від контролю та становить $205,67 \pm 7,43$ мг. Динаміка показників абсолютної маси печінки має тенденцію до поступового збільшення до 90 доби життя з піком зростання на 14-у добу ($493,5 \pm 30,96$ мг). Динаміка приросту абсолютної маси печінки також як і в контролі має хвилеподібний характер зі зростанням з 21-ї по 30-у добу. Слід зазначити, що темпи приросту абсолютної маси печінки протягом перших двох тижнів перевищують показники інтактної та контрольної груп майже вдвічі з подальшим згасанням до 30-ї доби. Динаміка відносної маси печінки має хвилеподібний характер; звертає увагу збільшення відносної маси печінки на 7-у добу у порівнянні з контрольною групою ($3,06 \pm 0,05$ % - в експериментальній групі та $2,91 \pm 0,02$ % - в контрольній групі). На 60у добу спостерігається зниження відносної маси печінки у експериментальних тварин ($4,56 \pm 0,04$ %) у порівнянні з контрольною групою ($5,23 \pm 0,21$ %). Отримані результати співпадають з результатами досліджень печінки та внутрішніх органів новонароджених після антенатального введення гама-глобуліну та вакцини паротиту [Щербаков М.С., 1999], спліт вакцини [Лебединець О.М. та ін., 2013; Сирцов В.К. та ін., 2013] та являють собою прояви симптомокомплексу вісцеромегалії на внутрішньоутробне введення антигену М.А. Волошин (2006, 2011).

В експериментальній групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили розчин дексаметазону, абсолютна маса печінки на першу добу життя становить $197,17 \pm 13,84$ мг, що нижче за показники в інтактній та контрольній групах. Зниження абсолютної маси має більш виражений характер та набуває статистичної значимості на 7-у, 21-у та 30-у добу життя. В подальшому спостерігається збільшення абсолютної маси печінки, яке перевищує показники в інтактній та контрольній групах на 60-у та 90-у добу життя. Показники приросту абсолютної маси печінки мають

нерівномірний характер та нижчі за показники в контрольній групі до 60-ї доби спостереження, проте на 90-у добу життя спостерігається збільшення, порівняно з контролем, приросту абсолютної маси печінки майже вдвічі. Динаміка відносної маси печінки також має хвилеподібний характер. Показники нижчі за аналогічні показники в інтактній та контрольній групах та мають достовірні відмінності на 1-у, 3-ю та 60-у добу спостереження. Отримані дані співпадають з даними О.П. Ковтун (2013, 2014) щодо вивчення ефектів застосування глюкокортикоїдів під час вагітності та їх впливу на розвиток патологічних станів в післянатальному періоді.

Найбільшу частину паренхіматозних елементів печінки складають гепатоцити, які контактуючи між собою утворюють печінкові пластинки (або печінкові перекладки). У новонароджених тварин відносна площа, яку займають печінкові пластинки в інтактній та контрольній групі в середньому становить $56,0 \pm 2,34$ %. Поступово з розвитком органу та остаточним формуванням печінкових часточок цей показник збільшується. Так, з 1-ї до 14-ї доби життя відносна площа, яку займають печінкові пластинки, збільшується на 25,03 % (з $56,0 \pm 2,34$ % до $81,03 \pm 1,99$ %). В подальшому відмічається незначне зменшення (на 5,44 %) відносної площі, яку займають печінкові перекладки з $80,25 \pm 1,99$ % на 21-у добу життя до $74,81 \pm 1,87$ % на 90-у добу життя.

Динаміка абсолютної кількості гепатоцитів в центральній зоні печінкових часточок інтактних та контрольних щурів має хвилеподібний характер з поступовим зростанням кількості одноядерних гепатоцитів від народження до 21-ї доби життя від $51,83 \pm 1,22$ клітин на у.о.п. до $62,09 \pm 1,57$ клітин на у.о.п. При подальшому спостереженні відмічається поступове зменшення абсолютної кількості одноядерних гепатоцитів протягом наступних двох місяців спостереження. Динаміка кількості багатоядерних гепатоцитів має характер поступового зростання з $2,26 \pm 0,52$ клітин на у.о.п. на 1-у добу до $7,65 \pm 1,22$ клітин на у.о.п. на 90-у добу життя. Динаміка кількості клітин з ознаками мітозу в центральній зоні печінкових часточок носить регресивний характер протягом з 1-ї до 90-ї доби спостереження ($1,91 \pm 0,52$ клітин на у.о.п. на 1-у добу та $0,87 \pm 0,35$ клітин на у.о.п. на 90-у добу життя). Схожа динаміка кількості одноядерних та багатоядерних гепатоцитів спостерігається і в периферичній зоні печінкових часточок.

Відносна площа, яку займають синусоїди на першу добу життя в контрольній групі, становить $16,67 \pm 1,76$ % та має тенденцію до поступового зменшення протягом перших трьох місяців життя займаючи на 90-у добу $7,78 \pm 1,15$ %, що на 8,89 % менше порівняно з новонародженими. На долю центральних вен на першу добу життя припадає $3,11 \pm 0,82$ % загальної площі часточок. Цей показник зазнає зниження від народження до 21-ї доби до $2,00 \pm 0,70$ %, що на 1,11 % нижче ніж на першу добу життя. Та з 21-ї до 90-ї доби поступово збільшується на 2,07 %, становлячи $4,07 \pm 0,85$ % на 90 добу життя. Процес формування міжчасткових жовчних проток супроводжується поступовим зростанням відносної площі, яку вони займають протягом першого тижня післянатального життя на 0,89 % з $1,33 \pm 0,54$ % на першу добу до $2,22 \pm 0,78$ %, на 7-у добу життя. На 14-у добу спостерігається зниження відносної площі, яку займають міжчасткові жовчні протоки на 0,43 % порівняно з попереднім строком спостереження, та подальшим поступовим зростанням до 60-ї доби до $3,33 \pm 0,77$ %. На 90-у добу показник відносної площі, що

припадає на міжчасткові жовчні протоки, не відрізняється від показників 60ї доби спостереження, що свідчить про закінчення процесів формування внутрішньопечінкових жовчовивідних шляхів.

Абсолютна кількість ендотеліоцитів синусоїдів центральної зони печінкових часточок в інтактній та контрольній групі має незначні коливання протягом всього періоду спостереження з максимальним збільшенням на сьому ($8,17 \pm 1,04$ клітин на у.о.п.) та мінімальним значенням на 90-у добу життя ($5,39 \pm 1,04$ клітин на у.о.п.). В периферичній зоні часточок мінімальна кількість ендотеліоцитів синусоїдів зустрічається на 1-у добу спостереження та становить $4,35 \pm 0,69$ клітин на у.о.п., в подальшому кількість ендотеліоцитів поступово зростає, сягаючи максимуму на 7-у добу ($8,70 \pm 1,04$ клітин на у.о.п.). При подальшому спостереженні вміст ендотеліоцитів з 14-ї до 60-ї доби життя коливається в межах від $6,09 \pm 0,87$ до $6,78 \pm 1,04$ клітин на у.о.п. На 90-у добу життя цей показник становить $7,13 \pm 1,04$ клітин на у.о.п., що перевищує аналогічний показник в центральній зоні часточок.

Динаміка зміни відносної площі, яку займають міжчасткові артерії, також має хвилеподібний характер, поступово зростаючи на $2,04$ % протягом всього періоду спостереження (з $1,11 \pm 0,49$ % на першу добу до $3,15 \pm 0,75$ % на 90 добу життя). Пік зростання припадає на 30-у добу життя, сягаючи $3,85 \pm 0,97$ %. Динаміка відносної площі, яку займають міжчасткові вени, також має нерівномірний характер з мінімальними значеннями, що припадає на кінець другого тижня життя ($2,05 \pm 0,72$ %), з подальшим поступовим зростанням до $4,07 \pm 0,85$ % на 60-у добу життя. Сполучна тканина печінки переважно представлена колагеновими волокнами, які розташовані навколо міжчасткових судин, формують каркас синусоїдів та розташовуються в капсулі печінки. Динаміка відносної площі, яку займає сполучна тканина в групі інтактних та контрольних тварин, має характер поступового зростання з першої до 60-ї доби життя збільшуючись на $2,22$ %. Показник відносної площі сполучної тканини на 90-у добу не відрізняється від показника 60-ї доби і становить $3,33 \pm 0,77$ %, що також говорить про завершення процесів становлення строми печінки.

У експериментальних тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину відносна площа, яку займають печінкові пластинки (як і в контролі), має тенденцію до поступового зростання протягом перших двох тижнів життя, проте показники перевищують аналогічні показники в інтактній та контрольній групах, сягаючи статистично-значимої відмінності на 3-ю добу життя, перевищуючи даний показник в контрольній групі на $8,52$ % ($66,67 \pm 2,48$ % в експериментальній групі та $58,15 \pm 3,00$ % - в контрольній групі). У тварин цієї групи в центральній зоні часточок відмічається збільшення кількості багатоядерних гепатоцитів протягом перших трьох тижнів післянатального життя з максимальним вмістом на першу добу життя, що в $2,85$ рази більше ніж в контролі ($6,61 \pm 0,70$ клітин на у.о.п.).

Динаміка змін відносної площі, яку займають синусоїди у експериментальних тварин, також має хвилеподібний характер поступово зменшуючись протягом з першої до 90-ї доби життя на $11,37$ %. Проте відмічається збільшення відносної площі синусоїдів на 21-у добу життя, яка перевищує показник в контрольній групі на $5,72$ %. Абсолютна кількість ендотеліоцитів в центральній зоні на 1-у добу значно нижча за показники в інтактній та контрольній групі ($7,48 \pm 0,87$ клітин на

у.о.п. – в контрольній групі та $4,35 \pm 0,70$ клітин на у.о.п. – в експерименті), що скоріш за все пов'язано з компенсаторним збільшенням кількості гепатоцитів, їх розмірів на тлі внутрішньоутробного антигенного навантаження, яке підтверджується зменшенням відносної площі, яку займають синусоїди печінки у цієї групи тварин. При подальшому спостереженні кількість ендотеліоцитів збільшується та незначно перевищує аналогічні показники інтактної та контрольної груп. Динаміка відносної площі, що займають синусоїди перевищує показники контрольної групи на 21-у добу спостереження ($13,72 \pm 1,66$ % в експериментальній групі та $8,00 \pm 1,36$ % в контрольній групі). Відносна площа, яку займає сполучна тканина в експериментальній групі тварин, вище за показники контрольної групи з 14-ї до 30-ї доби життя, проте статистичної значимості таке збільшення не набуває. Відносна площа, яку займають міжчасткові артерії, має хвилеподібний характер змін протягом всього періоду спостереження з тенденцією до поступового збільшення незначно перевищуючи показники інтактної та контрольної груп протягом перших двох тижнів життя, проте протягом подальшого спостереження відмічається незначне зменшення відносної площі, що займають міжчасткові артерії порівняно з контролем, але статистичної значимості такі зміни не мають. Відносна площа, яку займають міжчасткові вени, також має хвилеподібну динаміку протягом спостереження маючи незначне зменшення порівняно з контролем на 1-у, 7-у та 60-у добу дослідження; та незначно перевищує показники контрольної групи на 3-ю, 14-у, 21-у, 30-у та 90-у добу, проте такі зміни не набувають статистичної значимості та ймовірно пов'язано зі змінами відносної площі інших досліджуваних структур печінкових часточок (синусоїдів, печінкових пластинок та гемопоетичних осередків).

У експериментальних тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили розчин дексаметазону, спостерігається поступове зростання відносної площі, яку займають печінкові пластинки протягом першого тижня спостереження з $58,67 \pm 2,84$ % на 1-у добу до $76,19 \pm 2,08$ % на 7-у добу, що майже не відрізняється від показників в інтактній та контрольній групах. На першу добу життя спостерігається значне збільшення кількості однадерних гепатоцитів в обох зонах печінкових часточок ($63,65 \pm 1,74$ клітин на у.о.п. в центральній та $60,70 \pm 1,74$ клітин на у.о.п. в периферичній зоні). На 21-у добу спостерігається статистично достовірне зниження відносної площі, що займають печінкові пластинки на $6,13$ % порівняно з аналогічним показником в контрольній групі ($74,12 \pm 2,38$ % в експериментальній групі та $80,25 \pm 1,99$ % в контрольній групі), яке супроводжується поступовим зменшення кількості однадерних гепатоцитів на 14-у добу ($51,83 \pm 1,22$ клітин на у.о.п. в експерименті та $66,61 \pm 1,39$ клітин на у.о.п. – в контролі) в центральній зоні, в обох зонах на 21-у та 30-у добу життя. З 30-ї до 90-ї доби життя спостерігається значне зменшення кількості як однадерних, так і багатоядерних гепатоцитів в периферичній зоні часточок.

Відносна площа, яка приходиться на синусоїди, має тенденцію до поступового зниження протягом першого тижня з $17,33 \pm 2,19$ % на першу добу до $9,05 \pm 1,40$ % – на сьому добу. На 14-у добу спостерігається збільшення відносної площі синусоїдів, яке набуває статистичної значимості на 21-у добу, перевищуючи показники в контрольній та інтактній групах на $4,94$ %. В подальшому спостерігається поступове

зменшення відносної площі синусоїдів, яке не відрізняється від показників інтактної та контрольної груп. Кількість ендотеліоцитів синусоїдів зменшується на 1-у добу в центральній зоні печінкових часточок порівняно з контрольною групою ($4,52 \pm 0,87$ клітин на у.о.п. – у експериментальних тварин та $7,48 \pm 0,87$ клітин на у.о.п. у контрольних). В подальшому спостерігається поступове зростання кількості ендотеліоцитів, яке сягає максимальних значень на 14-у добу ($14,96 \pm 1,39$ клітин на у.о.п. в центральній та $11,13 \pm 1,22$ клітин на у.о.п. в периферичній зоні часточок).

Збоку динаміки відносної площі, яку займає сполучна тканина у щурів, котрим у внутрішньоутробному періоді вводили розчин дексаметазону, відмічається поступове зростання цього показника з першої доби до кінця другого тижня життя. На 21-у добу цей показник майже вдвічі перевищує показник в контрольній групі ($4,71 \pm 1,15$ % – в експериментальній групі та $2,25 \pm 0,74$ % – в контрольній групі). На 30-у добу перевищення сягає статистичної значимості ($5,78 \pm 1,10$ % в експериментальній та $2,56 \pm 0,80$ % - в контрольній групі). Відносна площа, яку займає сполучна тканина на 60-у та 90-у добу життя в експериментальній групі, продовжує перевищувати аналогічні показники в контрольній групі на 2,6 % та 1,48 % відповідно, проте статистичної значимості таке збільшення не набуває. Динаміка відносної площі, яку займають міжчасткові артерії, має тенденцію до поступового збільшення та незначно перевищує показники контрольної групи з 7-ї по 14-у добу та з 30-ї по 90-у добу життя, проте статистичної значимості такі зміни не мають. Динаміка відносної площі міжчасткових вен має хвилеподібний характер. Показники протягом першого тижня життя незначно менші за показники контрольної групи поступово збільшуючись з 14-ї до 21-ї доби. Але такі зміни не набувають статистичної значимості.

Кількість зірчастих макрофагоцитів центральної зони печінкових часточок в динаміці спостереження у інтактних та контрольних тварин нерівномірно збільшується протягом з 1-ї до 90-ї доби життя від $8,52 \pm 1,04$ клітин на у.о.п. до $10,43 \pm 1,39$ клітин на у.о.п. з короткочасною депресією показника на 3-ю та 7-у добу ($6,78 \pm 1,04$ та $7,83 \pm 0,86$ клітин на у.о.п. відповідно). Схожа динаміка кількості зірчастих макрофагоцитів спостерігається в периферичній зоні печінкових часточок. Кількість зірчастих макрофагоцитів у щурів після введення стафілококового анатоксину має нерівномірний характер з піком зростання в периферичній зоні часточок на 14-у добу спостереження та максимальним зниженням в центральній зоні на 30-у добу спостереження. У експериментальних щурів після введення дексаметазону кількість зірчастих макрофагоцитів достовірно зменшена в обох зонах на першу добу ($2,26 \pm 0,69$ клітин на у.о.п. в центральній та $5,04 \pm 0,86$ клітин на у.о.п. в периферичній зоні). В подальшому відбувається зростання кількості клітин Купфера, яке сягає максимуму на 14-у добу життя в центральній ($14,61 \pm 1,39$ клітин на у.о.п.) та периферичній ($13,91 \pm 1,39$ клітин на у.о.п.) зонах, що може бути пов'язано з їх активацією.

В експериментальній групі тварин, яким внутрішньоутробно вводили дексаметазон в обох зонах спостереження, відмічається мінімальна кількість зірчастих макрофагоцитів на 1-у добу життя: $2,26 \pm 0,69$ ($8,52 \pm 1,04$ - в контролі) в центральній зоні часточок та $5,04 \pm 0,86$ ($9,57 \pm 1,21$ - в контролі) - в периферичній зоні печінкових часточок. На 14-у добу в обох зонах печінкових часточок

спостерігається статистично значиме збільшення кількості клітин Купфера: $14,61 \pm 1,39$ ($10,61 \pm 1,39$ - в контролі) в центральній зоні та $13,91 \pm 1,39$ ($9,56 \pm 1,22$ - в контролі) - в периферичній зоні часточок.

В печінці постійно присутні внутрішньотканинні лімфоцити, які розташовані в усіх зонах часточок. Кількість лімфоцитів в центральній зоні печінкових часточок інтактних та контрольних тварин в динаміці спостереження має хвилеподібний характер з максимальною кількістю клітин на 1-у ($2,26 \pm 0,52$ клітин на у.о.п.) та 30-у ($2,61 \pm 0,69$ клітин на у.о.п.) добу спостереження. На 60-у та 90-у добу життя кількість лімфоцитів в центральній зоні часточок зменшується та становить $1,39 \pm 0,52$ клітин на у.о.п.

У щурів після введення стафілококового анатоксину кількість лімфоцитів центральної зони печінкових часточок нижча за показники в інтактній та контрольній групі на першу добу складає $1,04 \pm 0,35$ клітин на у.о.п. ($2,26 \pm 0,52$ клітин на у.о.п. в контролі). Максимальне зниження кількості лімфоцитів в центральній зоні у експериментальних щурів на відміну від контролю припадає на 30-у добу життя разом з одночасним зниженням кількості макрофагоцитів Купфера та становить $0,70 \pm 0,35$ клітин на у.о.п. – в експерименті ($2,61 \pm 0,69$ клітин на у.о.п. в контрольній групі). Зниження кількості лімфоцитів спостерігається також і в периферичній зоні часточок порівняно з контролем з 3-ї до 30-ї доби життя, проте статистичної значимості такі зміни не мають. Так, на 3-ю добу життя абсолютна кількість лімфоцитів в експериментальній групі тварин становить $1,74 \pm 0,52$ ($2,43 \pm 0,69$ – в контролі); на 7-у добу – $1,57 \pm 0,52$ ($2,43 \pm 0,52$ – в контролі); на 14-у та 21-у добу – $1,57 \pm 0,52$ ($1,74 \pm 0,52$ – в контролі) та на 30-у добу $0,87 \pm 0,35$ в експериментальній групі ($1,22 \pm 0,35$ – в контрольній групі). Динаміка кількості лімфоцитів в групі щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону має більш рівномірний характер та не відрізняється від показників інтактною та контрольної груп в периферичній зоні часточок. Проте в центральній зоні спостерігається значиме збільшення кількості лімфоцитів на 14-у добу життя ($3,48 \pm 0,69$ клітин на у.о.п. в експериментальній групі та $1,57 \pm 0,52$ клітин на у.о.п. – в контрольній групі). На 30-у добу кількість лімфоцитів в центральній зоні часточок має статистично значиме зменшення сягаючи $0,70 \pm 0,35$ клітин на у.о.п.

Одними з антигенпрезентуючих клітин в печінці є дендритні клітини. На їх цитоплазматичній мембрані, цитоплазматичних включеннях та ядерній мембрані містяться рецептори до вуглеводних залишків β -D-Gal. Спорідненість лектину рицини (RCA) та властивість специфічно зв'язуватись з рецепторами до β -D-галактози було використано для виявлення RCA+ дендритних клітин в печінці. Динаміка вмісту RCA+ дендритних клітин в центральній та периферичній зоні печінкових часточок в інтактній та контрольній групах має тенденцію до поступового зменшення протягом перших двох тижнів післянатального життя. В периферичній зоні часточок протягом першого тижня абсолютна кількість RCA+ дендритних клітин перевищує показники центральної зони, при подальшому спостереженні кількість RCA+ дендритних клітин в периферичній зоні менша за показники в центральній зоні. У щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину зменшується кількість дендритних клітин з 3-ї до 14-ї доби, з мінімальними значеннями на 3-ю добу. В периферичній зоні часточок

мінімальна кількість дендритних клітин спостерігається на 1-у ($3,18 \pm 0,30$ клітин на у.о.п. в експериментальній та $4,32 \pm 0,36$ клітин на у.о.п. в контрольній групі) та 21-у добу ($0,72 \pm 0,18$ клітин на у.о.п. в експериментальній та $1,68 \pm 0,30$ клітин на у.о.п. в контролі). У тварин після введення дексаметазону в центральній зоні часточок спостерігається зниження кількості дендритних клітин протягом перших двох тижнів з мінімальними значеннями на першу та 14-у добу. В периферичній зоні часточок протягом першого тижня життя спостерігається статистично значиме зниження кількості дендритних клітин на умовній одиниці площі. В групі тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили стафілококовий анатоксин, спостерігається зменшення абсолютної кількості RCA+ дендритних клітин в обох зонах спостереження протягом перших трьох тижнів життя з подальшим нівелюванням змін. У тварин після внутрішньоутробного введення дексаметазону відмічається більш виражене зменшення абсолютної кількості RCA+ дендритних клітин протягом перших двох тижнів життя.

У інтактних та контрольних щурів відносна площа, яку займають гемопоетичні клітини, має характер поступового зниження протягом з 1-ї до 14-ї доби життя та повним згасанням гемопоетичної функції печінки на 21-у добу післянатального життя. Динаміка кількості клітин гемопоетичного ряду має регресивний характер. Кількість гемопоетичних клітин поступово зменшується в центральній зоні часточок з $16,17 \pm 2,09$ клітин на у.о.п. на 1-у добу життя до $1,04 \pm 0,35$ клітин на у.о.п. на 14-у добу життя та повністю зникає на 21-у добу. В периферичній зоні часточок спостерігається схожа динаміка змін кількості гемопоетичних клітин з $11,83 \pm 1,73$ клітин на у.о.п. на 1-у добу до $1,39 \pm 0,69$ клітин на у.о.п. на 14-у добу. У експериментальних тварин у щурів після введення стафілококового анатоксину спостерігається пригнічення гемопоетичної функції печінки, яке проявляється статистично значимим зниженням відносної площі, яку займають осередки гемопоезу в печінкових часточках на 1-у добу (на 4,95 % нижче за показник в контрольній групі) та 3-у добу життя (на 5,65 % нижче аналогічного показника в контрольній групі). На 14-у добу спостереження гемопоетичні осередки не виявляються в структурах часточок експериментальних щурів після введення анатоксину.

В групі експериментальних тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон, суттєвих відмінностей в кількості гемопоетичних клітин порівняно з контрольною та інтактною групами не було встановлено.

Динаміка розподілу глікопротеїдів в центральній зоні печінкових часточок в інтактній та контрольній групі має хвилеподібний характер з поступовим збільшенням майже в 2 рази відносної площі ШЙК-позитивних структур з 1-ї до 14-ї доби життя з $10,71 \pm 0,10$ % до $19,22 \pm 0,25$ % відповідно. В подальшому до 30-ї доби спостерігається поступове зменшення відносної площі, яку займають ШЙК-позитивні структури в центральній зоні часточок, сягаючи $12,69 \pm 0,14$ % на 30-у добу. Після чого, спостерігається друга хвиля збільшення відносної площі ШЙК-позитивних структур в центральній зоні часточок протягом до 90-ї доби спостереження, досягаючи значень $19,83 \pm 0,20$ %. В периферичній зоні часточок відносна площа ШЙК-позитивних структур також поступово зростає з першої до сьомої доби, збільшуючись на 13,69 % на 7-у добу порівняно з першою.

В подальшому відбувається незначне зменшення цього показника на 14 та упродовж до 30-ї доби життя, та повторним зростанням на 60-у та 90-у добу, збільшуючись на 90-у добу на 12,47 % порівняно з першою добою. Вірогідно, друга хвиля збільшення вмісту ШЙК-позитивних структур в печінці, значна кількість яких представлена глікогеном, що підтверджується постановкою контрольної реакції з амілазою, пов'язана з накопиченням саме цієї речовини при повному переході на самостійне харчування твердою їжею (зерном), яка містить достатню кількість даної речовини. В експериментальній групі тварин після внутрішньоутробного введення анатоксину на першу добу порівняно з контролем, збільшується відносна площа ШЙК-позитивних структур в центральній зоні, це збільшення продовжується і надалі, сягаючи статистичної значимості на 3 добу $16,55 \pm 0,27$ %. Другий пік підвищення припадає на 30-у добу, сягаючи статистичної значимості, перевищуючи показники контрольної групи на 5,39 %. В периферичній зоні також відмічається статистично значиме збільшення вмісту ШЙК-позитивних структур на 1-у добу (на 2,82 % більше ніж в контролі). На 3-у добу цей показник на 1,78 % нижче за аналогічний показник в контрольній групі. Другий пік підвищення припадає на 30-у добу ($16,74 \pm 0,21$ % в експериментальній групі та $15,78 \pm 0,19$ % в контролі). В групі експериментальних тварин після введення дексаметазону в центральній зоні печінкових часточок на 7-у добу спостерігається збільшення відносної площі, яку займають ШЙК-позитивні структури на 3,39 % порівняно з контролем. В подальшому протягом з 7-ї до 60-ї доби знижується відносна площа ШЙК-позитивних структур в центральній зоні часточок. В периферичній зоні часточок спостерігається зниження вмісту ШЙК-позитивних структур, починаючи з першої і протягом до 21-ї доби життя. Глюкокортикоїди здатні впливати на глюконеогенез шляхом його збільшення.

При електронно-мікроскопічному дослідженні у тварин, яким у внутрішньоутробному періоді вводили дексаметазон, на 3-ю та 7-у добу спостереження виявляється згладженість крипт в мітохондріях гепатоцитів, що може бути проявом виникнення оксидантного стресу в клітинах.

Таким чином, встановлено, що у щурів як після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину, так і дексаметазону визначаються морфологічні зміни печінки протягом трьох місяців після народження, які проявляються змінами абсолютної та відносної маси печінки, а також темпами приросту абсолютної маси органу. Змінюються співвідношення між печінковими перетинками, судинами, сполучною тканиною, клітинами гемопоетичних осередків. Виявляються зміни у клітинному складі печінкових часточок. Отже, після антенатального введення анатоксину спостерігається більш раннє зникнення гемопоетичної функції в печінці. Введення дексаметазону приводить до змін у формуванні сполучної тканини в печінці, а саме збільшення кількості сполучної тканини на віддалених строках спостереження.

ВИСНОВКИ

Незважаючи на велику кількість робіт щодо вивчення впливу факторів різноманітної природи на печінку залишаються недостатньо розкритими питання морфологічних змін, які відбуваються у печінці на тлі антенатального антигенного

навантаження та гормональних змін у системі мати-плацента-плід. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання нормальної анатомії, що полягає у встановленні морфологічних особливостей змін структур печінки щурів після внутрішньоутробного ведення стафілококового анатоксину та дексаметазону.

1. У щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину абсолютна маса печінки перевищує показники інтактної та контрольної груп, сягаючи статистично значимих значень на 14-у добу ($493,5 \pm 30,96$ мг в експериментальній групі та $373,67 \pm 32,77$ мг в контрольній групі). У щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону абсолютна маса печінки на першу добу життя становить $197,17 \pm 13,84$ мг, що нижче за показники в інтактній та контрольній групах ($213,67 \pm 12,52$ мг – в контрольній групі). Показники відносної маси печінки щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину достовірно перевищують показники контролю на сьому добу життя ($3,06 \pm 0,05$ % в експериментальній, та $2,91 \pm 0,02$ % – в контрольній групі), і, навпаки, у щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону ці показники нижчі за аналогічні показники в інтактній та контрольній групах та мають достовірні відмінності на 1-у ($4,05 \pm 0,06$ % – в експериментальній, та $4,43 \pm 0,09$ % – в контрольній групі), 3-ю ($3,46 \pm 0,23$ % – в експериментальній, та $4,83 \pm 0,04$ % – в контрольній групі) та 60-у добу спостереження ($3,10 \pm 0,14$ % – в експериментальній, та $5,23 \pm 0,21$ % – в контрольній групі).

2. У щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону протягом з 14-ї до 90-ї доби спостерігається збільшення відносної площі, яку займає сполучна тканина в печінці, досягаючи статистичної значимості на 30-у добу ($5,78$ % \pm $1,10$ в експериментальній групі та $2,56$ % \pm $0,80$ – в контрольній групі). Встановлено збільшення вмісту колагенових волокон III типу з 14-ї до 90-ї доби, з піком на 30-у добу спостереження ($2,95$ % \pm $0,34$ – в експериментальній групі та $1,94$ % \pm $0,38$ – в контрольній групі). Встановлено, що у щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину спостерігається збільшення відносної площі печінкових перекладок на 3 добу життя ($66,67$ % \pm $2,48$ в експериментальній групі та $58,15 \pm 3,0$ % – в контрольній групі) та збільшення відносної площі, що займають синусоїди з піком на 21-у добу життя ($13,72$ % \pm $1,66$ – в експериментальній групі та $8,00 \pm 1,36$ % – в контрольній групі). У тварин після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину спостерігається зменшення відносної площі, яку займають осередки кровотворення з мінімальними значеннями на 1-у ($12,38$ % \pm $1,61$ – в експериментальній групі та $17,33$ % \pm $1,78$ – в контрольній групі) та 3-ю добу ($11,39$ % \pm $1,67$ – в експериментальній групі та $17,04$ % \pm $2,29$ – в контрольній групі). З 14-ї доби життя в експериментальній групі зникають осередки кровотворення в печінці.

3. У експериментальних тварин обох груп змінюється клітинний склад печінкових часточок, а саме: у щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину на 1-у добу життя збільшується кількість багатоядерних гепатоцитів в центральній зоні часточок ($6,61 \pm 0,70$ клітин на у.о.п. в експерименті та $2,26 \pm 0,52$ клітин на у.о.п. в контролі), зменшується кількість

ендотеліоцитів синусоїдів ($4,35 \pm 0,70$ клітин на у.о.п. в експерименті та $7,48 \pm 0,87$ клітин на у.о.п. в контролі), на 14 добу життя збільшується кількість зірчастих макрофагоцитів в периферичній зоні ($13,74 \pm 1,56$ клітин на у.о.п. в експерименті та $9,56 \pm 1,22$ клітин на у.о.п. в контролі); у тварин після внутрішньоутробного введення дексаметазону на 1-у добу життя збільшується абсолютна кількість одноядерних гепатоцитів в центральній ($63,65 \pm 1,74$ клітин на у.о.п. в експерименті та $51,83 \pm 1,22$ клітин на у.о.п. в контролі), та в периферичній зоні ($60,70 \pm 1,74$ клітин на у.о.п. в експерименті та $50,96 \pm 1,04$ клітин на у.о.п. – в контролі), на 1-у добу зменшується абсолютна кількість ендотеліоцитів синусоїдів в центральній зоні часточок ($4,35 \pm 0,40$ клітин на у.о.п. – в експериментальній групі, та $7,48 \pm 0,87$ клітин на у.о.п. – в контролі), на 14-у добу збільшується абсолютна кількість зірчастих макрофагоцитів в центральній зоні ($14,61 \pm 1,39$ клітин на у.о.п. – в експериментальній групі, та $10,61 \pm 1,39$ клітин на у.о.п. – в контролі) та периферичній зоні ($13,91 \pm 1,39$ клітин на у.о.п. – в експериментальній групі, та $9,56 \pm 1,22$ клітин на у.о.п. – в контролі).

4. В експериментальній групі тварин після введення стафілококового анатоксину відмічається статистично значиме збільшення відносної площі, яку займають ШІК-позитивні структури в центральній зоні на 3-ю ($16,55 \% \pm 0,27$ – в експериментальній групі, та $13,43 \% \pm 0,25$ – в контролі) та 30-ту добу спостереження ($18,08 \% \pm 0,24$ – в експериментальній групі, та $12,69 \% \pm 0,14$ – в контролі), в периферичній зоні – на 30-ту добу ($16,74 \% \pm 0,21$ – в експериментальній групі, та $15,78 \% \pm 0,19$ – в контролі). В групі експериментальних тварин, після внутрішньоутробного введення дексаметазону спостерігається зниження відносної площі, яку займають ШІК-позитивні структури в центральній зоні продовж з 7-ї до 21-ї доби. В периферичній зоні зменшення носить більш виражений характер та спостерігається протягом перших трьох тижнів після народження.

5. Виявлено, що на дендритних клітинах в печінці експресуються рецептори до лектину рицини (RCA), кількість RCA+ дендритних клітин хвилеподібно змінюється протягом перших трьох місяців після народження. У щурів після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину зменшується кількість дендритних клітин протягом перших двох тижнів життя, мінімальна кількість спостерігається на 3-ю добу ($1,44 \pm 0,30$ клітин на у.о.п. – в експериментальній групі, та $2,28 \pm 0,30$ клітин на у.о.п. – в контролі). В периферичній зоні часточок зменшення кількості дендритних клітин спостерігається на 1-у ($3,18 \pm 0,30$ клітин на у.о.п. в експериментальній та $4,32 \pm 0,36$ клітин на у.о.п. в контрольній групі) та 21-у добу ($0,72 \pm 0,18$ клітин на у.о.п. в експериментальній та $1,68 \pm 0,30$ клітин на у.о.п. в контролі). У тварин після введення дексаметазону в центральній зоні часточок зменшується кількість дендритних клітин протягом перших двох тижнів з мінімальними значеннями на 1-у ($2,64 \pm 0,36$ клітин на у.о.п. – в експериментальній групі, та $3,66 \pm 0,36$ клітин на у.о.п. – в контролі) та 14-у добу ($1,20 \pm 0,30$ клітин на у.о.п. – в експериментальній групі, та $2,16 \pm 0,36$ клітин на у.о.п. – в контролі). В периферичній зоні часточок у тварин з цієї ж групи протягом першого тижня життя спостерігається статистично значиме зниження кількості дендритних клітин на умовній одиниці площі.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Щербаков М.С., Богданов П.В. Особливості морфогенезу та реактивності печінки щурів після внутрішньоутробної дії антигенів. *Актуальні питання мед. науки та практики*. 2015. Вип. 82, Т. 1, кн. 2. С. 151–157. (Дисертант виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).
2. Волошин М.А., Богданов П.В. Динаміка відносної площі структур печінки щурів у ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробної дії антигену та глюкокортикоїдів. *Морфологія*. 2016. Т. 10, № 3. С. 86–88. (Дисертант виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).
3. Волошин М.А., Богданов П.В. Порівняльна характеристика змін маси печінки у новонароджених після внутрішньоутробної дії антигенів та глюкокортикоїдів. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2016. Т. 15, № 2 (56). С. 47–49. (Дисертант виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).
4. Волошин М.А., Богданов П.В. Особливості клітинного складу печінки щурів з першого до третього місяця післянатального життя в нормі та після внутрішньоутробного введення антигену та глюкокортикоїду. *Актуальні питання медичної науки та практики*. 2017. Вип. 84, Т.1, кн.1. С. 11-16. (Дисертант виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).
5. Богданов П.В. Динамика распределения рецепторов к лектину зародышей пшеницы в печени крыс после внутриутробного введения глюкокортикоида. *Актуальные проблемы медицины* : сб. науч. ст. Гомель, 2018. С. 102–104.
6. Григор'єва О.А., Богданов П.В. Динаміка клітинного складу печінки щурів після внутрішньоутробного введення дексаметазону в ранньому післянатальному періоді. *Вісник наук. досліджень*. 2018. № 2. С. 120–124. DOI : 10.11603/2415–8798.2018.2.8982. (Дисертант виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).
7. Богданов П.В., Матвейшина Т.М. Динаміка вагових показників печінки щурів після внутрішньоутробної дії антигена. *Укр. наук.-мед. молодіжний журн.*: Матеріали Міжнародної наук.-практ. конф. Присвяченої Всесвітньому дню здоров'я 2014 року (м. Київ, 21-22 трав. 2014 р.). м. Київ. 2014. № 3 (80), спец. вип. С. 48. (Дисертант виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).
8. Васильчишина Н.Ю., Богданов П.В., Моница Е.В. Особенности динамики длины нижней конечности, массы печени и почек потомства крыс после введения глюкокортикоидов беременным. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук* : III регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених. (м. Запоріжжя, 29 лист. 2014 р.). Запоріжжя, 2014. С. 237–240. (Дисертант виконав аналіз отриманих результатів).
9. Богданов П.В., Волошин М.А., Вовченко М.Б., Захарцова Л.Б. Динаміка відносної площі структур печінки щурів до 3 місяця післянатального життя в нормі та після внутрішньоутробної дії глюкокортикоїдів. *Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, пам'яті проф. В.В. Дунаєва. (м. Запоріжжя, 24-25 лист. 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 30–31. (Дисертант виконав дослідження та аналіз отриманих результатів).

10. Богданов П.В. Вплив внутрішньоутробного введення гормонів та антигену на гемопоетичну функцію печінки. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017* : збірка тез всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки. (м. Запоріжжя, 11-12 трав. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 10.

11. Богданов П.В. Динамика клеточного состава печени крыс с 30 по 90 сутки жизни в норме и после внутриутробного введения антигена. *Наука и медицина: современный взгляд молодежи* : ISJM сб. IV междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. (г. Алматы, 20-21 апреля 2017 г.). Алматы, 2017. С. 589–590.

12. Григор'єва О.А., Богданов П.В. Динаміка розподілу рецепторів до лектину зародків пшениці в печінці щурів протягом перших трьох тижнів життя після внутрішньоутробної дії антигену. *Прикладні аспекти морфології* : зб. наук. праць наук.-практ. конф. (м. Вінниця, 21-22 верес. 2017 р.). Вінниця, 2017. С. 70–72. (*Дисертант виконав лектингістохімічне дослідження та аналіз отриманих результатів*).

13. Григор'єва О.А., Богданов П.В. Розподіл рецепторів лектину *Vicia Sativa* (VSA) в печінці щурів після антенатальної дії антигену. *Перспективи розвитку медичної науки і освіти* : зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., що присвяч. 25-річчю мед. ін-ту Сумського держ. ун-ту. (м. Суми, 16-17 лист. 2017 р.). Суми, 2017. С. 24. (*Дисертант виконав лектингістохімічне дослідження та аналіз отриманих результатів*).

14. Григор'єва О.А., Богданов П.В., Мамай І.Ю. Динаміка клітинного складу печінки щурів в ранньому післянатальному періоді після внутрішньоутробного впливу антигену. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 7 черв. 2018 р.). Тернопіль, 2018. С. 221–222. (*Дисертант виконав дослідження та аналіз отриманих результатів*).

15. Богданов П.В., Андреев П.С. Динаміка вмісту ШІК-позитивних включень в гепатоцитах щурів в нормі та після внутрішньоутробного введення дексаметазону. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* : зб. тез доп. Всеукр. наук.-практ. конференції. (м. Запоріжжя, 18-25 квіт., 30 трав. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 7. (*Дисертант виконав гістохімічне дослідження та аналіз отриманих результатів*).

16. Богданов П.В., Андреев П.С., Зінич О.Л., Штанько І.Ф. Динаміка розподілу рецепторів до лектину рицини на мембрані ендотеліоцитів синусоїдних капілярів печінки щурів після внутрішньоутробного введення антигену. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)* : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю з дня народж. С.І. Корхова. (м. Одеса, 19-20 квіт. 2018 р.). Одеса, 2018. С. 27. (*Дисертант виконав гістохімічне дослідження та аналіз отриманих результатів*).

17. 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. – № у 2016 06118; заявл. 06.06.2016; опубл.

12.12.2016, Бюл. №23 (*Дисертант розробив експериментальну модель; експериментальним шляхом підтвердив її спроможність*).

18. Патент на корисну модель № 125482 Україна, МПК (2006): G01N 21/00, G01N 33/50 (2006.01), G01N 1/28 (2006.01). Спосіб виявлення дендритних клітин у лабораторних тварин / Григор'єва О.А., Богданов П.В., Зінич О.Л. – № u201712225; заявл. 11.12.2017; опубл. 10.05.2018, Бюл. №9/2018 (*Дисертант виконав пошук та аналіз даних щодо експресії рецепторів на дендритних клітинах; експериментальним шляхом з використанням лектингістохімічної реакції з лектином RCA встановив експресію рецепторів β -D-Gal екранованою сіаловою кислотою на дендритних клітинах*).

АНОТАЦІЯ

Богданов П.В. Морфологічні особливості печінки щурів після внутрішньоутробного введення антигену та глюкокортикоїду (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, 2019.

Встановлено що, як внутрішньоутробне введення стафілококового анатоксину, так і внутрішньоутробне введення дексаметазону приводять до морфологічних змін печінки протягом трьох місяців після народження, які проявляються змінами абсолютної та відносної маси печінки, а також темпами приросту абсолютної маси органу. Змінюються співвідношення між печінковими перетинками, судинами, сполучною тканиною, клітинами гемопоетичних осередків. Виявляються зміни у клітинному складі печінкових часточок. Отже, після антенатального введення анатоксину спостерігається більш раннє зникнення гемопоетичної функції в печінці. Введення дексаметазону приводить до змін у формуванні сполучної тканини в печінці, а саме збільшення кількості сполучної тканини на віддалених строках спостереження.

Ключові слова: печінка, внутрішньоутробний, антиген, глюкокортикоїд, щур, морфогенез.

АННОТАЦИЯ

Богданов П.В. Морфологические особенности печени крыс после внутриутробного введения антигена и глюкокортикоида (анатомо-экспериментальное исследование). - На правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. – Запорожский государственный медицинский университет МОЗ Украины, Запорожье, 2019.

Установлено, что как внутриутробное введение стафилококкового анатоксина, так и внутриутробное введение дексаметазона приводят к морфологическим изменениям печени крыс в течение первых трёх месяцев после рождения, проявляющиеся изменениями абсолютной и относительной массы печени, а также

темпами прироста абсолютной массы органа. Изменяются соотношения между печёночными балками, сосудами, соединительной тканью, очагами гемопоэза. Выявляются изменения в клеточном составе печёночных долек. После антенатального введения анатоксина наблюдается более раннее исчезновение гемопоэтической функции в печени. Введение дексаметазона приводит к изменениям в формировании соединительной ткани в печени, а именно увеличение количества соединительной ткани на отдалённых сроках наблюдения.

Ключевые слова: печень, внутриутробный, антиген, глюкокортикоид, крыса, морфогенез.

ANNOTATION

Bohdanov P.V. Morphological features of rat liver after intrauterine effect of an antigen and glucocorticoid. (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, 2019.

It was ascertained in the thesis that both intrauterine introduction of staphylococcal anatoxin and intrauterine introduction of Dexamethasone result in morphological changes in rat liver during the first three months after birth, manifesting in changes in the absolute and relative liver weight and in rates of the organ weight increase. There are changes in relations between the hepatic tubules, vessels, connective tissue, hemopoietic centers. Earlier termination of liver hemopoiesis is observed within the group of animals with previous intrauterine introduction of staphylococcal anatoxin. Changes are found in liver acinus cellular structure. Both experimental groups show the decrease of the absolute amount of RCA+ dendritic cells in both central and peripheral zones of liver acinus during the first two weeks of life.

Dexamethasone introduction results in changes in liver connective tissue forming that are in the increase of connective tissue amount in long date observations.

There are changes in relative area of liver PAS-positive structures found in animals after intrauterine introduction of both staphylococcal anatoxin and Dexamethasone. Those changes manifest in the increase of PAS-positive structure relative area within the experimental group with previous intrauterine introduction of staphylococcal anatoxin and in the decrease of PAS-positive structure relative area within the group with previous intrauterine introduction of Dexamethasone.

Key words: liver, intrauterine, antigen, glucocorticoid, rat, morphogenesis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

WGA	– Wheat germ agglutinin
VSA	– Vicia sativa agglutinin
RCA	– Ricinum Communis Agglutinin
VAA	– Viscum Album Agglutinin
ШЙК	– Шифф-йодна кислота
ПП	– печінкові перекладки
СК	– синусоїдні капіляри (синусоїд)
ЦВ	– центральні вени
МЖП	– міжчасткові жовчні протоки
МА	– міжчасткові печінкові артерії
МВ	– міжчасткові печінкові вени
СТ	– сполучна тканина
ОК	– осередки кровотворення
Го	– гепатоцит одноядерний
Гб	– гепатоцит багатоядерний
М	– гепатоцит з ознаками мітозу
ЄС	– ендотеліоцит синусоїдів
ЗМ	– зірчастий макрофагоцит
Л	– лімфоцит
Інш	– інші клітини
Гк	– гемопоетична
у.о.п.	– умовна одиниця площі
ЕМ	– електронно-мікроскопічне дослідження
ІГХ	– імуногістохімічне дослідження

Підписано до друку 12.06.2019. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60*90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9

Наклад – 100 прим. Замовлення № 8393.

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