

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КОВАЛЬЧУК КАТЕРИНА СЕРГІЇВНА

УДК 611.651:612.65]:[612.63.03:611-053.13].08-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ ЯЄЧНИКІВ ПОТОМСТВА ЩУРІВ
ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ПРОГЕСТЕРОНУ САМКАМ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ
(анатомо-експериментальне дослідження)**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ К.С.Ковальчук

Наукові керівники: **Волошин Микола Анатолійович**, Заслужений діяч науки і
техніки України, доктор медичних наук, професор;

Григор'єва Олена Анатоліївна, доктор медичних наук, професор.

Запоріжжя – 2020

АНОТАЦІЯ

Ковальчук К.С. Особливості морфогенезу яєчників потомства щурів після введення прогестерону самкам під час вагітності (анатомо-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню особливостей будови яєчників потомства щурів після експериментального моделювання впливу прогестерону шляхом його внутрішньом'язового введення самкам із 15-ої по 18-ту добу вагітності за допомогою анатомічних, морфометричних, гістологічних, імуногістохімічних та статистичних методів дослідження.

При дослідженні динаміки масо-ростових показників тварин встановлено, що впродовж перших трьох місяців постнатального розвитку маса тіла контрольних та експериментальних тварин поступово зростає зі збільшенням строку спостереження, досягаючи максимальних значень наприкінці строку дослідження. У тварин, народжених від самок із порушеним гормональним статусом, із 1-ої по 9-ту добу життя включно, маса тіла вірогідно перевищує контрольні значення, а на 14-ту добу різниця між показниками маси нівелюється. У тварин експериментальної групи встановлено, тенденцію щодо достовірного відставання показників маси тіла від групи контролю, починаючи з 30-ої доби і до кінця терміну дослідження ($102,47 \pm 2,11$ г та $123,86 \pm 1,76$ г, відповідно). у потомства тварин всіх груп експериментального дослідження виявлено поступове поступове збільшення потилично-куприкової довжини з максимальними її значенням на 90-ту добу життя, без вірогідних відмінностей ($10,91 \pm 0,15$ см – у тварин групи контрольних та $10,32 \pm 0,17$ см - у

експериментальних тварин, відповідно). Однак, на 14-ту добу життя у експериментальних щурів показник потилично-куприкової довжини є вірогідно вищим від контрольних значень ($5,58 \pm 0,13$ см та $5,18 \pm 0,23$ см відповідно). У групі експериментальних тварин на 1-шу та 9-ту добу життя після народження простежується вірогідне перевищення показників індексу маси тіла (ІМТ) над контрольними значеннями. На 45-ту добу життя, навпаки, відмічається вірогідне відставання показника ІМТ експериментальної групи. Однак, починаючи із 60-ої доби і до кінця строку спостереження різниця ІМТ у групах тварин нівелюється ($1,0 \pm 0,02$ г/см² та $0,96 \pm 0,07$ г/см² відповідно).

Вперше встановлено характерне порушення процесу формування пулу примордіальних фолікулів у потомства тварин, народжених від самок, яким вводили ін'єкції прогестерону з 15-ої по 18-ту добу вагітності. На 1-шу добу після народження у експериментальних тварин відносна площа, яку займають сформовані примордіальні фолікули, є меншою від цього показника у контрольних тварин ($34,34 \pm 1,14$ % проти $36,45 \pm 0,67$ % відповідно). При цьому, вірогідної різниці між показниками відносної площі, яку займають кластери, у групах експериментального дослідження не виявлено. На 3-тю добу життя у групі тварин після впливу прогестерону у період внутрішньоутробного розвитку, на відміну від контрольних щурів, присутні незруйновані кластери, що займають $4,31 \pm 0,22$ % площі органу відповідно. У тварин усіх досліджуваних груп пул примордіальних фолікулів поступово зменшується та досягає наприкінці терміну спостереження $2,62 \pm 0,11$ % у експериментальних щурів, що вірогідно менше, ніж у тварин контрольної групи ($4,0 \pm 0,57$ %). Аналогічна тенденція щодо зменшення відносної площі виявлена й у первинних фолікулах. Однак, наприкінці 3-го місяця життя різниця між показниками відносної площі тварин як експериментальної та контрольної груп нівелюється ($2,98 \pm 0,22$ % та $3,24 \pm 0,18$ % відповідно). Динаміка відносної площі, яку займають вторинні фолікули у тварин контрольної групи, носить хвилеподібний

характер. Починаючи з 9-ої доби життя і до кінця 2-го місяця життя поступово збільшується, а на 90-ту добу життя зменшується майже вдвічі (від $31,22 \pm 0,37$ % до $13,13 \pm 0,35$ %). Щодо тварин, народжених від самок із порушеним гормональним статусом, то для них тенденція до зростання відносної площі зберігається до 45-ої доби життя включно, що є вірогідно меншою від групи контролю ($22,68 \pm 0,10$ % проти $28,89 \pm 0,39$ % відповідно). Вищеописана тенденція щодо відставання показника відносної площі вторинних фолікулів від контрольних значень зберігається до кінця терміну дослідження. У тварин експериментальної групи на 9-ту добу постнатального життя з'являються пухирчасті яєчникові фолікули, в той час як у контрольній групі їх поява спостерігається на 21-шу добу експерименту. Більш рання поява пухирчастих фолікулів може вказувати на ймовірне порушення темпів та етапності фолікулогенезу після впливу прогестерону під час вагітності. Також, у період з 21-ої по 60-ту добу життя, у експериментальної групи щурів відмічається вірогідне превалювання показника відносної площі пухирчастих фолікулів. Зазначимо, що до кінця строку спостереження цей показник навпаки відстає від контрольних значень ($4,13 \pm 0,12$ % та $5,79 \pm 0,36$ % відповідно). Наприкінці 3-го місяця життя у тварин усіх груп досліджування починаються циклічні зміни в яєчнику, що підтверджується появою третинних (антральних) фолікулів. При цьому відмічається різниця між показниками відносної площі цих фолікулів із тенденцією до відставання цього показника у групі експериментальних тварин порівняно із контрольною групою ($9,26 \pm 0,10$ % проти $11,69 \pm 0,37$ %). Окрім третинних фолікулів, певний відсоток площі яєчників займають циклічні жовті тіла – у групі експериментальних тварин показник їх відносної площі є статистично вірогідно більшим від аналогічного показника щурів контрольної групи ($14,28 \pm 0,34$ % проти $11,39 \pm 0,23$ % відповідно). Досліджено динаміку абсолютної площі вторинних, пухирчастих та третинних фолікулів. Встановлено, що з 9-ої доби та до кінця 2-го місяця життя

включно, абсолютна площа вторинних фолікулів експериментальної групи тварин превалює над показниками щурів контрольної групи, однак наприкінці терміну життя різниця нівелюється ($5153,05 \pm 31,67$ мкм² та $5099,30 \pm 25,35$ мкм² відповідно). Схожа динаміка є характерною і для пухирчастих фолікулів, яка спостерігається з 21-ої доби життя. Не встановлено вірогідної різниці при порівнянні даних абсолютної площі третинних фолікулів, щурів експериментальної та контрольної груп ($49384,45 \pm 85,36$ мкм² та $49217,24 \pm 117,95$ мкм² відповідно). Доведено, що показники відносної площі пухирчастих фолікулів корелюють із показниками їх абсолютної площі. Виявлено співвідношення площ, які займають фолікули всіх типів та сполучна тканина. Встановлено, що зі збільшенням строку життя у потомства тварин всіх досліджуваних груп поступово вичерпується фолікулярний басейн, однак паралельно зростає відсоток площі, який припадає на сполучну тканину. При цьому, найбільш виражені ці зміни спостерігаються наприкінці терміну дослідження, причому у потомства тварин, народжених від самок, які отримували розчин прогестерону у період вагітності, визначається вірогідне превалювання показника відносної площі сполучної тканини порівняно із групою контролю ($48,19 \pm 0,34$ % та $40,42 \pm 0,25$ %, відповідно). Досліджено вміст колагенових волокон III типу у тварин експериментальної групи дослідження на 1-шу, 3-тю, 30-ту та 45-ту добу життя – спостерігається збільшення цього показника над контрольними значеннями. Встановлено, що у потомства тварин після введення прогестерону відмічається вірогідне відставання показника відносної площі, яку займають кровоносні судини протягом усього строку спостереження ($9,59 \pm 0,13$ % проти $7,12 \pm 0,11$ % відповідно). При дослідженні клітинного складу сполучної тканини яєчників у всіх групах досліджування груп встановлено поступове зростання абсолютної кількості фіброцитів та зменшення фібробластів на умовній одиниці площі (у.о.п). Наприкінці терміну дослідження у тварин експериментальної групи

абсолютна кількість фібробластів дорівнює $38,70 \pm 0,1$ на у.о.п., що є вірогідно меншим від контрольної групи ($34,30 \pm 0,14$ клітин на у.о.п.). Зазначено, що абсолютна кількість на у.о.п., навпаки, превалює над контрольними значеннями ($79,25 \pm 0,07$ проти $64,24 \pm 0,11$ на у.о.п.). У потомства тварин, які отримували прогестерон у період внутрішньоутробного розвитку, спостерігається поступове виснаження популяції макрофагоцитів у сполучній тканині порівняно із контролем ($5,43 \pm 0,03$ та $8,04 \pm 0,10$ клітин на у.о.п.). Уперше досліджено абсолютну кількість макрофагоцитів у тека-оболонці вторинних, пухирчастих та третинних фолікулів. З'ясовано, що у тварин експериментальної групи показник кількості макрофагоцитів на у.о.п у тека-шарі вторинних та третинних фолікулів вірогідно менше від контрольних значень, у той час як для пухирчастих фолікулів є характерною зворотня тенденція. Встановлено, що експериментальне зниження кількості макрофагоцитів у тека-оболонці фолікулів, зважаючи на їх функціональне значення, може мати негативний вплив на процеси овуляції. У потомства тварин, народжених від самиць із порушеним гормональним статусом, спостерігається хвилеподібна динаміка абсолютної кількості лімфоцитів із тенденцією до збільшення наприкінці терміну дослідження, однак із відставанням від групи контролю ($7,14 \pm 0,14$ проти $7,44 \pm 0,35$ клітин на у.о.п.). У експериментальних тварин на 1-шу добу після народження відмічається статистично достовірне зменшення вмісту тучних клітин було, а на 3-тю добу – зростання абсолютної кількості їх на у.о.п. порівняно із контрольними значеннями. На нашу думку, це пояснюється участю тучних клітин у процесі руйнування зародкових гнізд та формуванні примордіальних фолікулів. За допомогою лектингістохімічного методу підраховано абсолютну кількість на у.о.п. PNA+-лімфоцитів та дендритних клітин в сполучній тканині яєчників. Встановлено, що абсолютна кількість PNA+-лімфоцитів хвилеподібно змінюється протягом строку спостереження, із максимальними значеннями на 1-шу добу після народження та протягом

перших трьох тижнів життя. Однак на 1-шу добу у тварин потомства експериментальної групи відмічалється вірогідне відставання від контрольних показників ($3,12 \pm 0,10$ проти $3,65 \pm 0,31$ клітин на у.о.п.), а наприкінці 3-го місяця життя різниця показників абсолютної кількості цих клітин у групах нівелюється. У тварин контрольної групи максимальна кількість дендритних клітин у сполучній тканині на у.о.п. спостерігається наприкінці терміну дослідження. При цьому у потомства експериментальних тварин відмічається вірогідне відставання від контролю ($4,16 \pm 0,65$ проти $6,74 \pm 0,92$ клітин на у.о.п.). При вивченні особливостей клітинного складу жовтих тіл яєчників, встановлено вірогідне відставання абсолютної кількості макрофагоцитів та дендритних клітин у тварин експериментальної групи, причому кількість останніх відстає порівняно із групою контролю майже вдвічі ($3,23 \pm 0,61$ проти $6,52 \pm 1,07$ клітин на у.о.п.) Вважаємо, що вищезазначені зміни можуть впливати на процеси лютеогенезу та повноцінного функціонування жовтого тіла. За допомогою імуногістохімічного методу досліджено рівень експресії до білків p53 та bcl-2 у фолікулярних клітинах. У потомства тварин, народжених від самок, які отримували прогестерон із 15 по 18 добу вагітності встановлено інтенсивний рівень експресії p53 (2 бали) у пухирчастих фолікулах, також помірна експресія (2 бали) p53 та слабка експресія (1 бал) bcl-2 у клітинах гранульози примордіальних та первинних фолікулів. На електронно-мікроскопічному рівні мікроскопії в яйцеклітинах експериментальних тварин групи спостерігаються ознаки пошкодження мітохондрій.

Ключові слова: яєчники, морфогенез, щури, прогестерон, фолікули, сполучна тканина.

ANNOTATION

Kovalchuk K.S. Peculiarities of the rats' offspring ovary morphogenesis after introduction of progesterone to females during pregnancy (anatomical and experimental research). – Qualifying scientific work as a manuscript copyright.

Thesis for a doctor of philosophy degree in specialty 222 «Medicine». – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

The dissertation is devoted to the study of the structure peculiarities of the ovaries of the rats' offspring after experimental modeling of the progesterone effect by introducing a hormone solution to females from 15th to 18th days of pregnancy using anatomical, morphometric, histological, immunohistochemical and statistical methods of study.

Using anatomical and morphometric methods the dynamics of mass-growth parameters of animals were investigated. During the first three months of postnatal development, the weight of control and experimental animals gradually increased along with the observation time increase, reaching maximum values by the end of the study period. In animals born from females with impaired hormonal status, from 1st to 9th days of age, inclusive, body weight is likely to exceed the control values, on the 14th day the difference between the mass indexes is balanced. In the future, from the 30th day until of the end of the observation period for the body mass indexes of the animals of the experimental group, there is a characteristic tendency to the significant lag from the controls ($102,47 \pm 2,11$ g та $123,86 \pm 1,76$ g, respectively). Investigating the dynamics of occipital-coccygeal distance in the offspring of animals, a gradual increase in this indicator was found in all study groups of animals with maximum values after the ninety-day life, with no significant differences between the groups – $10,9 \pm 0,15$ cm in control animals and $10,3 \pm 0,17$ cm in experimental animals,

respectively. However, at day 14th in experimental rats, the body length index was significantly higher than the control values ($5,58 \pm 0,13$ cm and $5,18 \pm 0,23$ cm, respectively). In the group of experimental animals at 1st and 9th days of postnatal life after birth, a significant excess of body mass index (BMI) was observed over the control values. On the 45th day of life, on the contrary, there was a significant lag in the BMI in the experimental group. However, from the 60th day to the end of the observation period, the BMI difference in the animal groups was balanced ($1,0 \pm 0,02$ g/cm² and $0,96 \pm 0,07$ g/cm², respectively).

It was first established that the offspring of animals born to females receiving progesterone injections from 15th to 18th days of gestation were characterized by impaired process of formation of a pool of primordial follicles. At 1st day after birth in experimental animals, the relative area occupied by the formed primordial follicles is smaller than in the control animals ($34,34 \pm 1,14$ % vs. $36,45 \pm 0,67$ %, respectively). However, there was no significant difference between clusters relative indices in the groups. On the 3rd day of life in the group of animals after progesterone exposure during the prenatal period, unlike control rats, non-destructive clusters were present, occupying $4,31 \pm 0,22$ % of organ area, respectively. Hence, in all the study groups of animals, the pool of primordial follicles has gradually decreased, reaching $2,62 \pm 0,11$ % in experimental rats by the end of the observation period, which is significantly lower than in control rats ($4,0 \pm 0,57$ %, respectively). A similar tendency to decrease the relative area was observed for primary follicles. However, at the end of the third month of life, the difference between the experimental and control groups was balanced ($2,98 \pm 0,22$ % and $3,24 \pm 0,18$ %, respectively). The dynamics of the relative area occupied by the secondary follicles in the control animals is wavy: from 9th days to the end of the second month life it gradually increases, and after 90th life it decreases almost twice (from $31,22 \pm 0,37$ % to $13,13 \pm 0,15$ %). For animals born to females with hormonal impairment, the tendency for growth was maintained up to 45th days inclusive, which is significantly lower than in than the control

($22,68 \pm 0,10$ % compared to $28,89 \pm 0,39$ %, respectively). The above tendency to lag behind the control values for the indicator of the relative area of the secondary follicles persists until the end of the study period. In the experimental group animals, vesicular follicles appeared on day 9th of the postnatal life, whereas in the control group, their appearance was characteristic for 21st days of the study. Earlier appearance of vesicular follicles may indicate a likely impairment rate and stage of folliculogenesis after progesterone exposure during pregnancy. Also, from the 21st to the 60th day of life inclusive, in the experimental group of rats there was a significant prevalence of the indicator of the relative area of the vesicular follicles. Further, by the end of the observation period, on the contrary, this indicator lags behind the control values ($4,13 \pm 0,12$ % and $5,79 \pm 0,36$ %, respectively). At the end of the third month of life in animals of all study groups, cyclical changes in the ovary begin, which is confirmed by the appearance of tertiary (antral) follicles. The difference between the indices of the relative area of these follicles with a tendency to lag in the group of experimental animals was compared with the control – $9,26 \pm 0,10$ % versus $11,69 \pm 0,37$ %. In addition to the tertiary follicles, a certain percentage of the ovarian area is occupied by cyclic corpus luteum - in the group of experimental animals, their relative area is statistically significantly greater than that of control rats ($14,28 \pm 0,34$ % versus $11,39 \pm 0,23$ %, respectively). The dynamics of the absolute area of the secondary, vesicular and tertiary follicles were investigated. It was found that from the moment of appearance until the end of the second month of life inclusive, the absolute area of the secondary follicles of the experimental group of animals prevailed over the indicators of control rats, but at the end of life the difference is offset ($5153,05 \pm 31,6 \mu\text{m}^2$ and $5099,30 \pm 25,3 \mu\text{m}^2$, respectively). Similar dynamics are characteristic of vesicular follicles, however, starting at 21st day of life. Regarding the absolute area of the tertiary follicles, no probable difference was found when comparing experimental and control rat's data – $49384,45 \pm 85,3 \mu\text{m}^2$ and $49217,24 \pm 117,95 \mu\text{m}^2$. The established of the dynamics of the relative area of the

vesicular follicles interrelate with the indicators of their absolute area. The peculiarities of the ratio of the areas involved in follicles of all types and connective tissue were investigated. Along with the increase of life expectancy in the offspring of animals in all study groups, the follicular pool gradually depletes, but in parallel increases the percentage of connective tissue area. These changes were most pronounced at the end of the study period, with the offspring of animals born from females treated with progesterone solution during pregnancy showing a significant prevalence of connective tissue relative area index compared to controls ($48,19 \pm 0,34$ % and $40,42 \pm 0,25$ %). The content of type III collagen fibers was also investigated: the animals of the experimental group during the study period on the 1st, 3rd, 30th and 45th days of life the prevalence of this indicator over the control values was observed. It was found that the offspring of animals after the introduction of progesterone showed a significant lag in the relative area occupied by blood vessels throughout the observation period ($9,59 \pm 0,13$ % versus $7,12 \pm 0,11$ %, respectively).

In the study of the cellular composition of the connective tissue of the ovaries for all study groups, the gradual increase in the absolute number of fibrocytes and the reduction of fibroblasts of the relative area unit. By the end of the study period, the absolute number of fibroblasts in the animals of the experimental group was $38,70 \pm 0,1$ cells per ounce, which is significantly smaller than in the control group ($34,30 \pm 0,14$ cells per ounce). With regard to fibrocytes, their absolute number per cu, on the contrary, prevails over control values ($79,25 \pm 0,07$ versus $64,24 \pm 0,11$ cells per ounce). It was found that the progeny of animals treated with progesterone during the pre-natal development period exhibited a blunted depletion of the macrophagocyte population in the connective tissue compared to controls ($5,43 \pm 0,03$ and $8,04 \pm 0,10$ cells per ounce). The absolute number of macrophagocytes in the membrane of the secondary, vesicular and tertiary follicles was also investigated. It was found that in animals of the experimental group, the indicator of the number of macrophagocytes per cu in the secondary and tertiary follicles in the layer is

significantly smaller than the control values, while the vesicular follicles have the opposite tendency. Regarding reduction in the number of macrophagocytes in the follicle's theca membrane, due to their function, may have a negative impact on ovulation processes. With respect to the absolute lymphocyte count, offspring of animals born to females with impaired hormonal status exhibit wavy dynamics with a tendency to increase by the end of the study period, but with a lag of control of $7,14 \pm 0,14$ versus $7,44 \pm 0,35$ cells per ounce. In the study of the content of mast cells, it was found that in experimental animals at 1st day after birth, a statistically significant lag is observed, and at 3rd days – the prevalence of the absolute number of cu. compared to control values. This may be due to the involvement of mast cells in the destruction of germ cells and the formation of primordial follicles. With the help of the lectin-histochemical method, the absolute amount cells on the unit area of the square was calculated. PNA+ lymphocytes and dendritic cells in the connective tissue of the ovary. It was established that the absolute number of PNA+ lymphocytes changes wavy over the observation period, with maximal values at 1 day after birth and during the first three weeks of life. However, at day 1st, animals in the experimental offspring showed a significant lag from the control values ($3,12 \pm 0,10$ vs. $3,65 \pm 0,31$ cells per ounce). By the end of the third month of life, the difference in the absolute numbers of these cells in the groups is balanced. The dynamics of dendritic cells in connective tissue was investigated – in animals of the control group the maximum number of them per cu. was observed at the end of the study period. In the offspring of experimental animals, a significant lag from the control was noted – $4,16 \pm 0,65$ cells per ounce against $6,74 \pm 0,92$ cells per ounce. The peculiarities of the cellular composition of the ovarian corpus luteum were also studied – a probable lag of the absolute number of macrophagocytes and dendritic cells of the experimental group was observed, with the number of the latter lagging behind the control almost twice – $3,23 \pm 0,65$ versus $6,52 \pm 1,07$ cells per ounce. The above noted changes can affect the processes of luteogenesis and the full functioning of the corpus luteum. The

level of expression of p53 and bcl-2 proteins in follicular cells was investigated by the immunohistochemical method. The offspring of animals born to females treated with progesterone from 15th to 18th days of gestation had an intense p53 expression level (2 points) in vesicular follicles, moderate expression (2 points) p53 and poor expression (1 point) of bcl-2 in cells granulosas of primordial and primary follicles. When using the electron microscopy method, in ovary cells of a group of experimental animals, signs of mitochondrial damage were observed.

Key words: ovaries, morphogenesis, rats, progesterone, follicles, connective tissue.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. Особливості внутрішньої будови яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2 (91). С. 125 – 128. (Дисертант виконав дослідження та проаналізував отримані результати).
2. Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. До питання про класифікацію фолікулів яєчників щурів. *Морфологія*. 2018. Т. 12, № 4. С.116 – 121. (Дисертант самостійно проаналізував джерела літератури та інтерпретував отримані результати).
3. Ковальчук К.С. Особливості розподілу та динаміки клітин сполучної тканини яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності. *Вісник проблем біології та медицини*. 2019. Вип.1, Т.2 (149). С. 277 – 281.
4. Kovalchuk K.S. Dynamics of ovaries' follicles of rats offspring during the first three month of postnatal life in norm and after introduction of progesterone during pregnancy. *Deutscher Wissenschaftsherold*. 2019. № 3. P.34-39. URL: DOI:10.19221/2019310.
5. Волошин М.А., Тополенко Т.А., Зінич О.Л., Ковальчук К.С. Несприятливий вплив прогестерону на розвиток репродуктивних органів потомства. *Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., пам'яті професора В.В. Дунаєва, м. Запоріжжя, 24 – 25 листопада 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 32 – 33. (Дисертант виконав дослідження та аналізував отримані результати).*
6. Волошин М.А., Ковальчук К.С. Особливості динаміки маси тіла потомства щурів після введення прогестерону вагітним самкам. *Сучасні аспекти медицина та фармації: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., м. Запоріжжя, 11 – 12 травня 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 24. (Дисертант аналізував отримані результати).*

7. Ковальчук К.С., Тополенко Т.А. Динаміка маси тіла потомства самок щурів у нормі та після дії прогестерону під час вагітності. *Актуальні питання клінічної медицини: тези за матер. XI всеукр. наук.-практ. конфер. мол. вч., м. Запоріжжя, 27 жовтня 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 32-33. (Дисертант виконав дослідження та аналізував отримані результати).*
8. Ковальчук К.С., Булига В.С., Григор'єва О.А. Особливості співвідношення структур яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: тези доп. підсум. LXI наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 230 – 231. (Дисертант виконав дослідження та аналізував отримані результати).*
9. Ковальчук К.С., Тополенко Т.А., Булига В.С. Особливості динаміки площі фолікулів яєчників потомства щурів після дії прогестерону під час вагітності. *Сьогodenня біологічної науки: матер. II Міжнар. наук. конф., м. Суми, 9-10 листопада 2018 р. Суми, 2018. С. 203 – 204. (Дисертант виконав дослідження та аналізував отримані результати).*
10. Ковальчук К.С. Особливості динаміки і співвідношення фіброblastів та фіброцитів у яєчниках потомства щурів після внутрішньоутробної дії прогестерону. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених: матер. конгресу, м. Тернопіль, 15 – 17 квітня 2019 року. Тернопіль, 2019. С. 294 – 295.*
11. Ковальчук К.С., Булига В.С. Особливості динаміки та співвідношення фолікулів, сполучної тканини та судинного русла яєчників потомства щурів протягом першого місяця життя після введення прогестерону у період вагітності. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації: наук.-практ. конф. з міжнар. уч. молод. вч. та студ., м. Запоріжжя, 13 – 17 травня 2019 року. Запоріжжя, 2019. С. 10 – 11. (Дисертант виконав дослідження та аналізував отримані результати).*

12. Ковальчук К.С., Тополенко Т.А. Особливості динаміки макрофагоцитів у тека-шарі фолікулів яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності. *VII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України: матер. конгресу, м. Одеса, 2 – 4 жовтня 2019 р. Одеса, 2019. С. 345 – 347. (Дисертант виконав дослідження та аналізував отримані результати).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	19
Розділ 1. СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО МОРФОГЕНЕЗ ТА СТРУКТУРНО- ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЯЄЧНИКІВ	26
1.1 Закономірності розвитку та будови яєчників щурів	26
1.2 Особливості морфогенезу жовтих тіл та клітинного складу яєчників.	35
1.3 Естральний цикл	47
1.4 Морфо-функціональна характеристика яєчників після впливу гормональних факторів	49
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
Розділ 3. ДИНАМІКА МАСИ ТІЛА САМОК ПОТОМСТВА ЩУРІВ У НОРМІ ТА ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ПРОГЕСТЕРОНУ САМКАМ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ	60
Розділ 4. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЯЄЧНИКІВ ПОТОМСТВА ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ПРОГЕСТЕРОНУ САМКАМ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ	67
4.1 Особливості динаміки та співвідношення коркової та мозкової речовини яєчників потомства щурів у нормі та після введення прогестерону самкам під час вагітності	67
4.2 Динаміка та розподіл сполучної тканини мозкової речовини яєчників потомства щурів після введення прогестерону вагітним самкам.....	97
Розділ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	127
ВИСНОВКИ.....	145
Список використаних джерел	149
Додаток А Акти впровадження.....	179
Додаток Б Наукові праці, опубліковані за темою дисертації	184
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	187

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

E2 – естрадіол

ЕЦМ – екстрацелюлярний матрикс

ЖТ – жовте тіло

ІМТ – індекс маси тіла

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ПВЯ – передчасне виснаження яєчників

у.о.п. – умовна одиниця площі

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ФФК – фібробластно-фіброцитарний коефіцієнт

AIF – apoptosis inducing factor

ER α – estrogen receptors alpha

ER β – estrogen receptors beta

MCP-1 – моноцитарний хемоаттрактантний білок-1

PAQR3 – progestin and adipoQ receptor family member 3

PGMRC1 – progestin membrane receptor component 1

PGMRC2 – progestin membrane receptor component 2

PNA – Peanut agglutinin

PR A – progesterone receptor A

PR B – progesterone receptor B

VEGF – Vascular endothelial growth factor

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Однією із актуальних медико-соціальних проблем в Україні є погіршення репродуктивного здоров'я населення, викликане низьким рівнем народжуваності внаслідок підвищення рівня вродженої і набутої патології з боку як жіночої, так і чоловічої статеві системи. За даними 2017 р., на території України сумарний коефіцієнт народжуваності становив 1,47. Проблема безпліддя торкається кожної 5 із 15 000 000 подружніх пар [15, 32]. Частота жіночого безпліддя в Україні становить 2,8 – 3,5 випадків на 1000 осіб [16]. Етіопатогенетичні чинники, що призводять до жіночого безпліддя, досить різноманітні: аномалії будови внутрішніх органів статеві системи, порушення менструального циклу, набута патологія матки та яєчників, системні хвороби, ятрогенні фактори [18].

Близько 1 % жінок страждає на передчасне виснаження яєчників (ПВЯ) – стан, що характеризується припиненням регулярних менструальних циклів у жінок віком до 40 років. Причинами виникнення ПВЯ можуть бути генетичні, аутоімунні ураження яєчників, інфекції, наслідки хіміотерапії та хірургічних втручань. Однак, у більшості випадків етіологічні чинники ПВЯ невідомі [8, 113]. Тому справедливо вважати, що тригерами передчасного настання менопаузи у жінок репродуктивного віку можуть бути фактори довкілля, впливу яких організм зазнавав ще у внутрішньоутробному періоді.

Значну зацікавленість на сьогодні викликає питання механізмів та наслідків впливу лікарських препаратів, зокрема гормонів, які отримує вагітна жінка, на плід. З метою збереження вагітності у випадку загрози її переривання, при багатоплідній вагітності в акушерсько-гінекологічній практиці часто використовуються препарати прогестерону згідно діючого наказу МОЗ України № 624 від 03.12.2008 року «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Не зважаючи на доведену безпечність та рутинне використання препаратів прогестерону у період вагітності, було

проведено ряд досліджень, що демонстрували наслідки впливу гормону на плід [33, 49, 140, 196]. Однак на сьогодні недостатньо даних про наслідки прийому вагітною гормону прогестерону та можливих порушень з боку жіночої репродуктивної системи плода, а саме – розвитку та функціонування яєчників після народження, які є органом-мішенню. Це свідчить про необхідність та актуальність даного питання та потребує більш поглибленого вивчення.

Суттєвою перепоною у дослідженні є морально-етичний бік цієї проблеми, тому для вирішення поставлених питань проводиться моделювання впливу гормону на експериментальних лабораторних тварин шляхом введення прогестерону вагітним самкам. Ця експериментальна модель є прототипом, що дозволить простежити наслідки впливу гормону у системі «мати-плацента-плід». З огляду на теоретичну і практичну можливість об'єктивних анатомічних фактів щодо особливостей розвитку яєчників потомства щурів після впливу прогестерону у внутрішньоутробному періоді розвитку проведення даного дослідження вважаємо актуальним і пріоритетним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету МОЗ України: «Реактивність органів новонароджених після дії антигенів та факторів різної природи у внутрішньоутробному періоді», (№ державної реєстрації 0115U003875).

Мета дослідження. Визначити особливості структурної організації яєчників потомства щурів у нормі та після введення прогестерону вагітним самкам.

Завдання:

1. Простежити зміни маси тіла, потилично-куприкової довжини та індексу маси тіла потомства тварин, народжених від самок, що отримували прогестерон у період вагітності.

2. Встановити динаміку та співвідношення відносної площі, яку займають всі типи фолікулів, сполучна тканина, кровоносні судини та жовті тіла, вміст колагену III типу у сполучній тканині яєчників потомства щурів у нормі та після введення прогестерону самкам під час вагітності.

3. Описати динаміку змін абсолютної площі вторинних, пухирчастих та третинних фолікулів яєчників потомства щурів у нормі та після введення прогестерону у період вагітності.

4. Дослідити динаміку і співвідношення клітинного складу сполучної тканини, та дати характеристику макрофагоцитів у тека-шарі вторинних, пухирчастих та третинних фолікулів, описати клітинний склад жовтих тіл яєчників потомства тварин у нормі та після введення вагітним самкам прогестерону.

5. Визначити рівень експресії p53 та bcl-2 у фолікулярних клітинах яєчників потомства у нормі та після введення прогестерону самкам під час вагітності.

Об'єкт дослідження: закономірності будови яєчників потомства щурів після введення прогестерону самкам під час вагітності.

Предмет дослідження: вікова та адаптивна морфологія структур яєчників нащадків щурів після введення гормону прогестерону самицям під час вагітності.

Методи дослідження: за допомогою описового та анатомічного методів дослідження встановлено зміни масо-ростових показників потомства тварин нормі та після введення прогестерону вагітним самкам. Для визначення динаміки відносної площі, що займають фолікули, сполучна тканина, кровоносні судини, жовті тіла, співвідношення клітинного складу сполучної тканини, тека-шару та жовтих тіл яєчників потомства тварин у нормі та після введення прогестерону самкам у період вагітності було використано морфометричний метод дослідження. За допомогою гістохімічного методу

простежено під час вагітності динаміку вмісту колагену III типу в яєчниках у нормі та після введення прогестерону під час вагітності. З використанням лектингістохімічного методу встановлено динаміку лімфоцитів та дендритних клітин у сполучній тканині та жовтих тілах яєчників потомства щурів у нормі та після введення прогестерону вагітним самкам. В результаті використання імуногістохімічний метод встановлено розподіл p53+ та bcl-2+-клітин у фолікулах яєчників. За допомогою методу електронної мікроскопії досліджено ультраструктурні зміни в яєчниках потомства щурів у нормі та після введення прогестерону самкам під час вагітності. Для встановлення об'єктивності отриманих кількісних показників застосовано методи варіаційної статистики.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше за допомогою анатомічного, морфометричного, гістохімічного, імуногістохімічного методів та методу електронної мікроскопії встановлено особливості будови яєчників потомства щурів після народження у нормі та після введення прогестерону самкам у період вагітності. Вперше з'ясовано, що у яєчниках потомства експериментальних тварин відбуваються зміни темпів дозрівання та співвідношення типів фолікулів. Уперше визначено динаміку та співвідношення клітинного складу сполучної тканини, тека-оболонки фолікулів та жовтих тіл – виснаження популяції макрофагоцитів та дендритних клітин у потомства тварин, народжених від самок із порушеним гормональним статусом. Встановлено співвідношення фібробластів та фіброцитів у яєчниках потомства тварин, отриманих від самок, яким вводили прогестерон під час вагітності. Відмічено достовірне відставання показника відносної площі судинного русла та достовірне збільшення вмісту сполучної тканини у потомства тварин, народжених від самиць, що отримували прогестерон у період вагітності. Розширено поняття про особливості експресії білків p53 та bcl-2 у гранульозних клітинах фолікулів.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані відомості розширюють знання щодо морфологічних особливостей яєчників потомства тварин у нормі та після введення вагітним самкам прогестерону під час вагітності та мають теоретичне та практичне значення для морфологів. Згідно нормативних документів, ухвалених Урядом України: «Репродуктивне здоров'я нації - 2015», «Глобальні цілі сталого розвитку (2015-2030)», результати проведеного анатомо-експериментального дослідження можуть бути використані у науково-дослідних лабораторіях для визначення впливу прогестерону на структурну функціональну організацію яєчників людини. Результати дослідження можуть бути використані при виданні посібників, атласів та монографій з ембріології, гістології, анатомії, що стосується морфогенезу та фоллікулогенезу яєчників. Одержані дані є теоретичною основою для наступних експериментальних порівняльно-анатомічних досліджень. Отримані результати дослідження впроваджено в навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету, кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії Української медичної стоматологічної академії, кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Особистий внесок дисертанта. Дисертація є завершеною науковою працею. Дисертантом самостійно виконано патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури, проведено експеримент по введенню розчину прогестерону вагітним самкам, забір гістологічного матеріалу та виготовлення гістологічних препаратів. Самостійно проведено описові, макро-мікроскопічні,

морфометричні, гістохімічні, імуногістохімічні та статистичні методи дослідження. Виконано фотодокументацію, проаналізовано отримані результати. Основні наукові положення і висновки, сформульовані разом із науковим керівником. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, участь здобувача є визначальною.

Апробація отриманих результатів. Основні наукові положення дисертації оприлюднені на: Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті професора В.В. Дунаєва «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології» (Запоріжжя, 2016); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицина та фармації – 2017» (Запоріжжя, 2017); XI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених "Актуальні питання клінічної медицини" (Запоріжжя, 2017); підсумковій LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018); науково-практичній конференції «Сьогодення біологічної науки» (Суми 2018); XXIII Міжнародному медичному конгресі 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 анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України (Одеса, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, із них: 3 статті у наукових фахових виданнях України (одна стаття – одноосібна), 1 одноосібна стаття у зарубіжному журналі, 8 публікацій - у матеріалах наукових форумів різного рівня.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 187 сторінках машинопису та складається із анотації українською та англійською мовами, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення

отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 38 рисунками та 12 таблицями. Список літератури містить 247 джерел (із них 49 - кирилицею та 198 - латиницею).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО МОРФОГЕНЕЗ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЯЄЧНИКІВ

1.1 Закономірності розвитку та будови яєчників щурів

Вибір білих щурів як оптимального об'єкта експериментального дослідження та вивчення морфофункціональних особливостей яєчників обумовлений насамперед схожою анатомічною будовою органу із людським яєчником. Також у щурів короткі естральні цикли (4 – 5 днів), що є зручним при вивченні циклічних змін у яєчниках [1, 156, 195].

Гризуни відносяться до групи незрілонароджених тварин, оскільки ріст та диференціювання органів та тканин, у тому числі і яєчників, відбуваються у них після народження [180, 111, 202].

У щурів яєчники розташовані на каудальному кінці нирок та фіксовані до них за допомогою зв'язки. У новонароджених тварин ця зв'язка розширюється і у вигляді трикутної сумки охоплює екстраоваріальну сітку яєчника. Ця сітка має вигляд згорнутих трубочок, які розташовані з краніального боку яєчника, а також частково із дорсального та вентрального. Після того, як екстраоваріальна сітка входить в яєчник, вона продовжується вже як з'єднуюча сітка, оскільки вона зв'язує екстраоваріальну сітку із інтраоваріальною [180]. У статевозрілих самок яєчники оточені жировою тканиною, їх поверхня має вигляд виноградних грон за рахунок наявності третинних фолікулів. Також яєчник має власну брижу, що містить судини. Яєчник разом із брижою маткової труби та дистальною частиною власної брижі утворює яєчникову сумку – вона заповнена жиром, та майже повністю закриває яєчник [40].

Яєчник зовні покритий шаром модифікованого мезотелію – поверхневий яєчниковий епітелій. Він побудований із одного шару плоских епітеліальних клітин. Оваріальний поверхневий епітелій грає важливу роль під час процесу

овуляції та в період післяовуляторних змін у яєчнику. А саме – проліферація епітеліальних клітин приймає участь у відновленні пошкодження поверхні яєчника після овуляції, що відбувається на тлі короткочасного підвищення рівня гонадотропних гормонів перед кожною овуляцією [79, 225, 227]. Це змушує клітини поверхневого епітелію поблизу преовуляторних фолікулів синтезувати протеолітичні ферменти, які приймають участь у лізисі стінки фолікула під час овуляції та полегшують вихід яйцеклітини [228]. Findlay J. K. припускає, що поверхневий епітелій є джерелом стовбурових клітин, які діляться шляхом мітозу й можуть приймати участь у відтворенні популяції примордіальних фолікулів [118]. Поверхневий епітелій знаходиться на базальній пластинці, яка відділяє епітеліоцити від білочної оболонки. Ця пластинка побудована із ламініну, протеогліканів гепаринсульфату та колагену IV типу [151, 240].

Під поверхневим епітелієм знаходиться щільна білкова оболонка, товщина якої варіює в різних відділах яєчника. Білкова оболонка не васкуляризується, побудована вона із фібробластоподібних клітин та щільного переплетення волокон колагену I, III та IV типу, а також еластичних волокон [163]. Як і поверхневий епітелій, білкова оболонка здатна до відновлення після руйнування в момент овуляції фолікула [204]. Зовнішній шар тека-оболонки побудований із колагену I та III типу, а базальна мембрана фолікула – із IV типу колагенових волокон [74].

Іннервація яєчника забезпечується верхнім яєчниковим нервом та блукаючим нервом, що утворюють яєчникове нерве сплетіння [106]. Кровообіг яєчників забезпечується парною яєчничовою артерією, а. ovarica – судина, яка відходить безпосередньо від аорти, каудальніше ниркової артерії [40]. Артерія проникає через ворота яєчника у мозкову речовину, де утворює судинне сплетення. Від нього відходять більш дрібні гілки для кровопостачання стромы, фолікулів та жовтих тіл. Ці артеріальні гілки

у корковій речовині набувають спіральної форми. Навколо зростаючих фолікулів артеріальні гілки формують сплетення у вигляді кошика [123].

Примордіальні та первинні фолікули, незважаючи на розташовані поряд капіляри, власного судинного русла не мають і отримують поживні речовини та кисень шляхом пасивної дифузії. Ангіогенез у тека-шарі фолікулів починається у вигляді судинних плям, які поступово збільшуються, стають більш структурованими. До появи порожнини у фолікулі судинна архітектура структурується наступним чином: судинне кільце поблизу базальної мембрани та судинні плями на периферії тека-шару. Судинне русло розгалуджується лише в тека-шарі фолікулів, а гранульозні клітини власного судинного русла не мають. Антральні (порожністі) фолікули мають дві концентричні мережі судин, що з'єднується між собою анастомозами. Внутрішня сітка представлена кровоносними судинами невеликого діаметру, що прилягають безпосередньо до базальної мембрани, зовнішня мережа містить судини більшого діаметру [57, 123, 181]. Ангіогенез завершується набором періендотеліальних клітин для побудови зрілих судин, залученням періцитів та відкладанням екстрацелюлярного матриксу в субендотеліальну базальну мембрану, а зниження проліферації ендотеліальних клітин сприяє дозріванню та диференціюванню судин [184]

В яєчниках постійно відбувається активний неоангіогенез: ріст кровоносних судин навколо фолікулів різних генерацій, під час процесу овуляції та утворення жовтого тіла. Стан судинного русла та його проникливість для різних речовин є одною із причин розвитку захворювань яєчників [67, 108, 208]. Одним із ключових факторів, що регулює ангіогенез у яєчниках є фактор росту ендотелію судин (VEGF). Активація росту фолікулів пов'язана зі збільшенням кількості VEGF та відповідно збільшенням площі кровоносних судин [43, 126]. У яєчнику щурів виділяють коркову та мозкову речовину. Коркова речовина розподіляється на строму та паренхіму. Строма

утворена щільною сполучною тканиною. Паренхіма містить у собі фолікули усіх генерацій та жовті тіла. Мозкова речовина представлена пухкою сполучною тканиною і пронизана кровоносними та лімфатичними судинами, нервовим сплетінням [40, 91]. Сполучна тканина яєчників представлена клітинами (фібробласти, фіброцити, макрофагоцити, тучні клітини, лімфоцити, дендритні клітини) та екстрацелюлярним матриксом.

Екстрацелюлярний матрикс (ЕЦМ) є важливим компонентом у циклічній регуляції функції яєчників, що приймає участь у процесі росту фолікулів, їх атрезії, овуляції та розвитку жовтого тіла, процеси стероїдогенезу, впливає на морфологію клітин, їх проліферацію. ЕЦМ забезпечує специфічну позаклітинну архітектуру органу та модулює функцію клітин шляхом взаємодії із їхніми рецепторами, особливо у тканинах, що зазнають циклічного ремоделювання [162, 237]. Превалюючим компонентом ЕЦМ є колагени I та III типу, які забезпечують механічну підтримку та створюють каркас органу [185].

Важливі етапи розвитку яєчників у щурів аналогічні тим, що в людини, однак, вони відбуваються у більш стислі терміни. Остаточна гістологічна організація яєчника щурів відбувається після народження [107, 144]. Як і в людини, у самок гризунів овогенез починається диференціюванням епітеліальноподібних клітин генітальних гребнів із мезонефричних епітеліальних клітин та їх наступною проліферацією. Генітальні гребні розташовані на вентральній частині мезонефроса та мають вигляд смужок, утворених ціломічним епітелієм. Статеве диференціювання гонад у самок щурів проходить аналогічно із етапами у людській гонаді. Генітальний гребінь є статеві індиферентним до 12,5 дня вагітності [199, 201]. У самиць гризунів між 12,5 та 13,5 днем вагітності статеві клітини проліферують мітотично та зв'язуються із соматичними клітинами та утворюють так звані зародкові гнізда або кластери. Мітотичні поділи статевих клітин відбуваються також протягом їх міграції із жовточного мішка. Після серії мітозів первинні статеві клітини

перетворюються на овогонії. Починаючи із 13,5 доби вагітності овогонії розмножуються мейозом, та мейотичний поділ зупиняється на профазі I на стадії диплотени. Після цього овогонії мають назву овоцитів [87, 190, 192, 199]. Овоцит залишається затриманим у профазі до тих пір, поки він знаходиться в фолікулі [124]. Целомічний епітелій в яєчниках піддається процесам проліферації, інвагінації та розширенню, все це призводить до формування так званих яєчникових шнурів або зв'язок – епітеліальних структур у вигляді кишень, що складаються із зародкових гнізд. В стінках цих кишень знаходяться судини та недиференційована сполучна тканина [207].

Початок загибелі статевих клітин співпадає зі вступом їх у мейотичний поділ – збільшується швидкість апоптозу, а швидкість проліферації зменшується. Можливою причиною масової загибелі овогоній може бути невдалий мейоз статевих клітин або недостатня кількість прегранульозних клітин для формування примордіальних фолікулів [200]. На відміну від чоловічих, проліферація жіночих статевих клітин відбувається у період внутрішньоутробного розвитку. Однак ряд досліджень продемонстрував, що яєчники у постнатальний період розвитку мають мітотичну та проліферативну активність за рахунок так званих жіночих зародкових стовбурових клітин, що в майбутньому може сприяти утворенню повноцінно функціонуючих фолікулів, здатних до овуляції [99, 165, 172, 216, 223].

Апоптоз є невід'ємним процесом у нормальному функціонуванні яєчника. Він відповідальний за процеси фолікулогенезу, розвитку жовтого тіла, атрезію фолікулів, овуляцію [17, 215]. Близько 99 % фолікулів загинуть в результаті атрезії протягом репродуктивного періоду, і лише 1% досягне овуляції. Це гарантує, що найбільш якісні фолікули досягнуть кінцевої стадії розвитку та овуляції [61, 75, 246]. У період внутрішньоутробного розвитку овоцити гинуть шляхом апоптозу, а в постанатальному періоді процес апоптозу відбувається у гранульозних клітинах фолікулів [119, 244]. Окремо слід зазначити, що у

фолікулах, які не мають порожнини (преантральні) процес атрезії проходить шляхом аутофагії фолікулоцитів, а антральні фолікули гинуть через апоптоз [177]. Аутофагія є необхідним процесом для нормальної життєдіяльності клітини, оскільки шляхом деградації компонентів та органел, підтримується клітинний метаболізм [130, 245].

Регуляція процесу апоптозу контролюється сімейством Bcl-2 білків, що підрозділяються на проапоптотичні (Bax, Bad, Bim, Bik або Bcl-xs) та протиапоптотичні (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1 або A1) підсімейства [102]. Білки сімейства Bcl-2 забезпечують мітохондріальний шлях апоптозу, що проявляється пошкодженням мембрани мітохондрій та виходом мітохондріальних білків - цитохром та апоптозініціюючий фактор (AIF) [173].

Після неповного мейозу овоцити оточуються попередниками фолікулярних клітин і в результаті формують кластери або зародкові кісти. Вони мають вигляд гнізд, стінки яких утворені попередниками гранульозних клітин, всередині яких знаходиться декілька овогоній. Між клітинами зародкових кіст є містки, які з'єднують та утримують клітини кісти разом після поділу [58, 88, 212, 231]. Зародкові гнізда потрібні для накопичення поживних речовин, щоб забезпечити подальший повноцінний розвиток та дозрівання майбутніх фолікулів [219]. Овогонії, що знаходиться в кластерах, і не поділились за допомогою мейозу, можуть надалі проліферувати і зберігати міжклітинні містки [118]. Зародкові кластери мають ключові характеристики, що включають синхронний поділ клітин, спільну цитоплазму для зародкових клітин та морфологічну схожість. Спільна цитоплазма забезпечує обмін органелами між зародковими клітинами [111, 170].

Яєчник щурів після народження має наступні періоди розвитку: неонатальний період (1 – 7-й день), інфантильний період (8 – 20-й день), ювенільний період (21 – 32-й день), періпубертатний (33 – 37-а доба життя) та пубертатний періоди (із 38-ої по 55-ту добу життя) [175, 176].

Руйнування зародкових гнізд та збірка примордіальних фолікулів у гризунів відбувається від 24 до 72 годин після народження. В перші 24 години примордіальних фолікулів може зовсім не спостерігатися [60, 85, 192]. Одразу ж після народження певна кількість овоцитів видаляється шляхом апоптозу, а решта оточується прегранульозними клітинами і перетворюється на примордіальні фолікули [128, 129, 169, 171]. Під час руйнування зародкових гнізд втрачається до 75 % овоцитів [148]. Руйнування кластерів та формування примордіальних фолікулів у щурів мають видові особливості – починається від центру, мозкової речовини, і продовжується до периферії – поверхневого епітелію яєчника [63].

У неонатальний період яєчник є нечутливим до дії гормонів, а знаходиться під впливом місцевих факторів росту [176]. На першу добу після народження і до кінця неонатального періоду (до 7-ої доби включно) в яєчнику не диференціюється коркова та мозкова речовина. Протягом 1-ої доби після народження для яєчника характерна будова, як у внутрішньоутробному періоді. Із центру яєчника проходять циліндричної форми кишені – яєчникові шнури, які відкриті до його поверхні. На другу добу ці кишені закриваються і в кожній із них знаходиться декілька овоцитів, оточених попередниками фолікулярних клітин. Третя доба характеризується повним зникненням кишень та формуванням примордіальних фолікулів, які займають всю площу яєчника [60, 180, 204, 207]. На 3-й день постнатального розвитку в яєчнику також можна спостерігати первинні та вторинні фолікули, однак примордіальні фолікули переважають у своїй кількості [176].

Процес розвитку фолікулів включає в себе ряд послідовних етапів: початковий відбір фолікулів із фолікулярного басейну, ріст, відбір домінантного фолікула, його овуляція та лютеїнізація [52, 206]. Важлива роль у процесі росту та дозрівання фолікулів відводиться паракринним факторам, що продукують

овоцити, та які здатні стимулювати проліферацію та диференціювання оточуючих соматичних клітин [122].

Подальша доля примордіальних фолікулів може бути різною: вони можуть залишитись в спокої і створити оваріальний резерв яєчника, може піддаватись процесам атрезії і призвести до репродуктивного старіння, і третій варіант – активація та повноцінний розвиток фолікулів для забезпечення гормонального гомеостазу та циклічної функції яєчників [95]. Ініціювання росту фолікулів є незворотнім процесом, внаслідок чого поступово відбувається репродуктивне старіння. Однак саме поступова активація примордіальних фолікулів забезпечує баланс між постійним рекрутуванням фолікулів до естрального циклу та одночасним обмеженням передчасного виснаження оваріального резерву [188].

Незважаючи на спільне джерело походження клітин – попередників фолікулоцитів, є певна часова різниця у виникненні прегранульозних клітин у вигляді двох популяцій: початкової та неонатальної. Початкова обумовлює формування фолікулів, що знаходяться в мозковій частині яєчника, а неонатальна в свою чергу сприяє виникненню кортикальних фолікулів [77, 209].

Найпершою ознакою того, що примордіальний фолікул вступив у фазу росту є морфологічні зміни фолікулярних клітин, які змінюють свою форму із плоскої на кубічну. Також фолікулярним клітинам стає притаманна мітотична активність, що дозволить повністю оточити з усіх боків зростаючий фолікул та яйцеклітину [92, 145]. Активація росту примордіальних фолікулів може бути ініційована сигналами місцевих факторів росту або із фолікулярних клітин, або із самих овоцитів. Однак не зважаючи на це, ріст овоцитів та фолікулоцитів є узгодженим процесом, що є необхідним процесом для в період росту фолікулів. [92, 222]. Фолікулярні клітини, що оточують яйцеклітину під час розвитку фолікулів забезпечують останню факторами росту, поживними речовинами. Також існує перехресний обмін поживними речовинами між яйцеклітиною та

фолікулоцитами, що є істотно необхідним для виживання обох типів клітин [53, 209, 220].

Наступний період постнатального розвитку яєчників – інфантильний, продовжується із 8-ої по 20-ту добу. У цей період яєчник стає чутливим до дії ЛГ (лютеїнізуючий гормон) та ФСГ (фолікулостимулюючий гормон). Протягом усього інфантильного періоду формування фолікулів відбувається у мозковій речовині, де фолікули є більше розвиненими, ніж на периферії. Для цього періоду є характерним чітке радіальне положення фолікулів у корі яєчника, що є також характерним і для ембріонального періоду розвитку [176].

Найбільш характерними особливостями ювенільного періоду розвитку (21 – 32-й день) яєчника є апоптоз гранульозних клітин та атрезія фолікулів. Найбільше виражена атрезія у період із 26-ої по 28-му добу постнатального життя. З цього моменту більш розвинені фолікули знаходяться не у мозковій, а у корковій речовині [176]. Можливо хвиля атрезії пов'язана зі зниженим рівнем ЛГ, і тому це викликає апоптоз фолікулярних клітин, адже підвищення рівня ЛГ сприяє пригніченню апоптозу [150].

Перипубертатний (33 – 37-ма доба життя) та пубертатний періоди (із 38-ої по 55-ту добу постнатального розвитку) характеризуються появою овуляційних (третинних, антральних) фолікулів у корі яєчника та початком овуляції. У цей цього часу у яєчниках вже присутні третинні фолікули та відбуваються ранкові підвищення рівня ЛГ, що призводять до овуляції. Діаметр овуляторного фолікула досягає 0,9 – 1,0 мм [176]. У щурів чутливість фолікулярних клітин до ФСГ не змінюється протягом росту антрального фолікула, тому кожен фолікул, незалежно від кількості рецепторів та їх чутливості, може реагувати на підвищення концентрації ФСГ [69]. Однак дані щодо першої овуляції суперечливі, оскільки деякі дослідження демонструють, що статевозрілими є самки, починаючи із 90-ої доби життя [10, 41]. Не зважаючи на досить велику кількість робіт, присвячених внутрішньоутробному розвитку яєчників та їх

будові, недостатньо вивченим залишається питання щодо особливостей структурно-функціональних змін яєчників після впливу факторів різної природи, зокрема гормональних препаратів, які мали вплив на плід у період вагітності.

1.2 Особливості морфогенезу жовтих тіл та клітинного складу яєчників

У сучасній літературі є декілька поглядів на класифікацію фолікулів. Згідно Міжнародної гістологічної номенклатури (2010) передбачається розподіл фолікулів на примордіальні, первинні, вторинні, третинні та зрілі (передовуляційні) фолікули. Примордіальний фолікул має овоцит, оточений одним шаром плоских епітеліальних клітин. Первинні фолікули мають більший діаметр, однак головною відмінністю між примордіальними і первинними фолікулами є форма фолікулярних клітин. У первинних фолікулів овоцит оточує одношаровий кубічний епітелій. Вторинні фолікули характеризуються добре вираженою прозорою оболонкою. Овоцит оточений багат шаровим епітелієм кубічної форми. Також характерною ознакою вторинних фолікулів є поява тека-шару навколо нього, що забезпечує окреме кровопостачання фолікула. Для третинних (пухирчастих) фолікулів характерним є формування порожнини (фолікулярної печери) у товщі фолікулярних клітин, яка заповнена фолікулярною рідиною. Зрілий (передовуляційний) фолікул має повністю сформовану порожнину із фолікулярною рідиною, в якій вільно плаває яйцеклітина. Перед овуляцією відбувається підвищення тиску всередині фолікула і яйцеклітина разом із променистою короною притискується до його стінки, що обумовлює виникнення яйценосного горбка на поверхні фолікула [9]. По мірі росту фолікулу та утворення повноцінної порожнини клітини гранульози на два анатомічно та фізіологічно відмінні типи – купчасто-гранульозні клітини, що оточують яйцеклітину та гранульозні клітини, що вистилають стінку фолікула, утворюючи стратифікований епітелій із базальною мембраною. Купчасто-гранульозні клітини демонструють більш виражену

швидкість проліферації та низьку стероїдогенну здатність, також вони мають здатність до секреції гіалуронової кислоти [70].

Згідно класифікації Pedersen & Peters (1968), розробленої для вивчення фолікулів гризунів, фолікули можна розділити на наступні 8 категорій, виходячи із розміру ооцитів, кількості шарів гранульозних клітин та морфології фолікулів. Залежно від розміру фолікули розподіляються на малі, середні та великі [1, 146, 149, 167, 176]. Малі, середні та великі в свою чергу розподіляються на типи згідно кількості фолікулярних клітин, які підраховуються на найбільшому поперечному зрізі фолікулу. Фолікули малих розмірів включають 1, 2 та 3а типи. 1 тип фолікулів представляє собою неактивні ооцити, не оточені шаром підтримуючих клітин. Гранульозні клітини є основними клітинами фолікулів, що забезпечують підтримку мікроточення овоцита. Ці клітини здатні диференціюватись протягом фолікулогенезу, починаючи від стадії примордіальних фолікулів і до утворення жовтого тіла [198].

Тип 2 – примордіальні фолікули, які представляють собою овоцити, оточені одним шаром плоских прегранульозних клітин. Тип 3а має шар гранульози, що суцільним кільцем оточує зростаючий ооцит. Тип 3b, 4 та 5 відносяться до фолікулів середніх розмірів. 3а та 3b тип можна розрізнити за кількістю гранульозних клітин – до 20 та 21 - 60 гранульозних клітин відповідно. 4 тип фолікулів має 2 шари гранульозних клітин (від 61 до 100 клітин), але не мають видимої порожнини. 5а тип є проміжною стадією між фолікулами середнього та великого розміру. У гранульозі таких фолікулів нараховується від 101 до 200 клітин, які розташовані у три шари. Для типу 5b характерний повністю сформований ооцит, оточений в великою кількістю шарів гранульозних клітин (від 201 до 400). Порожнина фолікула не заповнена рідиною. Фолікули 6 типу (ранні антральні фолікули) мають порожнину (антрум), гранульозні клітини розділені декількома областями фолікулярної

рідини. Шари гранульозних клітин нараховують від 401 до 600 клітин. Тип 7 має кумулюс та одну, повністю сформовану порожнину фолікула з рідиною. Фолікул оточений більше, ніж 600 гранульозними клітинами. 8 тип (преовуляційні фолікули) мають добре сформовану порожнину із рідиною та добре виражений кумулюс [129, 167]. Однак описана класифікація не є зручною при дослідженні яєчників саме щурів, оскільки вона досить громіздка і при підрахунку фолікулярних клітин є ризик похибки через суб'єктивний характер оцінювання.

Окрім класифікації, запропонованої Pedersen T. та Peters H., фолікули розподіляють згідно інших параметрів: діаметру фолікула та відповідності діаметру кількості фолікулярних клітин. Діаметр визначали за допомогою двох взаємно перпендикулярних ліній, які проходили через центр овоцита фолікула. І також враховується відповідність діаметру до кількості фолікулярних клітин [71, 179]. Згідно даної класифікації фолікули малі (діаметром до 275 мкм) та великі (діаметр більше 275 мкм). В свою чергу малі фолікули включали в себе п'ять класів: примордіальні – навколо овоцита у вигляді кільця один ряд сплюснутих фолікулярних клітин; одношарові первинні – яйцеклітина також була оточена кільцем фолікулярних клітин, однак серед сплюснутих клітин зустрічаються клітини кубічної форми. Їх кількістю варіюється від однієї клітини до повністю кубічного епітелію. Подальші класи багатшарові: клас А – має 1 – 3 шари фолікулярних клітин, діаметр сягає до 75 мкм; діаметр фолікулів класу В від 76 до 150 мкм; клас С – від 151 до 274 мкм. Великі ж фолікули розподіляються згідно класифікації Османа наступним чином: клас 1 – діаметр 275 – 350 мкм; клас 2 включає фолікули діаметром від 351 до 400 мкм; клас 3 – від 401 до 450 мкм; клас 4 та клас 5 – від 451 до 575 мкм та більше 575 мкм відповідно [117, 214].

Також у гризунів використовують класифікацію фолікулів, згідно якої фолікули розподілені як примордіальні, зростаючі та атретичні. В основу даної

класифікації взято морфологію фолікулів. Примордіальні фолікули мають овоцит, що оточений одним шаром сплюснутих попередників фолікулярних (прегранульозних) клітин. До групи зростаючих фолікулів відносяться первинні, вторинні, пухирчасті та третинні. У первинних фолікулах яйцеклітина оточена одним шаром кубічних та сплюснутих фолікулярних клітин. Вторинні характеризуються тим, що навколо овоцита знаходяться два та більше шарів фолікулярних клітин, є сформований шар тека-клітин та наявна прозора оболонка (*zona pellucida*), побудована із глікопротеїнів, які синтезуються овоцитами. Спочатку прозора оболонка має вигляд шматків або конгломератів, які в подальшому зливаються в одну безперервну оболонку та відділяють яйцеклітину від оточуючих фолікулоцитів [92, 232, 233]. Однак фолікулоцити та яйцеклітина взаємодіють між собою за допомогою певних структур, що мають назву трансзональні проекції – тонкі цитоплазматичні філаменти, які направляються від гранульозних клітин до плазматичної мембрани яйцеклітини. Трансзональні проекції забезпечують цілісність гранульозо-овоцитарного комплексу та множині міжклітинні зв'язки [72]. Пухирчасті фолікули у шарі фолікулярних клітин мають декілька порожнин, відокремлених одна від іншої та заповнених фолікулярною рідиною. Щодо третинних (або антральних), то вони мають повністю сформовану фолікулярну порожнину та кумулюс [139,154]. Представлена класифікація є найбільш зручною, тому надалі буде використовуватись саме вона.

Під час росту та розвитку фолікулів від стадії примордіального до стадії овуляторного фолікула відбуваються кількісні та якісні зміни компонентів фолікулів: збільшується овоцит, змінюється форма та кількість гранульозних клітин, з'являється тека-оболонка та власна васкуляризація у фолікулі [64, 104, 145, 147].

Не менш важливу роль у нормальному розвитку фолікулів і дозрівання овоцитів відіграють взаємодії різних типів клітин та стромы

(екстрацелюлярного матриксу). Екстрацелюлярний матрикс є важливим та динамічним фактором у фолікулогенезі, впливаючи на морфологію, проліферацію та зв'язок між клітинами, також він діє як резервуар паракринних та ендокринних сигналів для доступу їх всередину фолікула [237]. Відбуваються також зміни у базальній мембрані, яка відокремлює шар фолікулоцитів від тека-клітин. Зовні від шару гранульозних клітин знаходиться базальна мембрана, як чітко відмежовує фолікул від мозкової речовини [63].

Перша хвиля захоплення примордіальних фолікулів для початку процесу фолікулогенезу відбувається протягом перших 3 тижнів після народження [105]. Процес рекрутування відбувається для тих примордіальних фолікулів, що знаходяться найближче до мозкової речовини, оскільки саме в цій частині краще кровопостачання [184].

Доведено, що у гризунів існує дві популяції примордіальних фолікулів, що відрізняються між собою локалізацією. Перша хвиля активації примордіальних фолікулів є ановуляторною, відбувається у допубертатний період розвитку яєчника і цим самим забезпечуючи подальшу присутність повноцінних зрілих яйцеклітин для репродуктивного життя. Ця популяція фолікулів знаходиться в мозковій частині яєчника. Інша популяція примордіальних фолікулів, а фактично це і є оваріальний резерв, розташованих у кортикальній зоні, вступає в ріст вже у статевозрілої тварини [224].

Перехід від стадії примордіальних до стадії первинних фолікулів є незворотнім процесом [129]. Розвиток фолікулів починається у центральній частині яєчника, де примордіальні фолікули перетворюються на первинні та вторинні фолікули [176].

Розрізняють початковий та циклічний набір фолікулів із оваріального пулу. Початковий набір відбувається безперервно, протягом всього життя, починаючи від моменту народження. Циклічний же – починається від моменту статевого дозрівання. Важливою відмінністю є регуляція факторами росту: до початка

циклічного набору ріст фолікулів регулюється місцевими факторами росту, а після – дозрівання фолікулів буде залежати від рівня ФСГ та експресії його рецепторів. З моменту початку циклічного набору фолікулів, частина з них гине шляхом атрезії, що не є характерним для примордіальних та первинних фолікулів [144, 159].

Яєчник має пул неростучих (відпочиваючих) та пул зростаючих фолікулів. Неростучі (відпочиваючі) фолікули або примордіальні фолікули є функціональною одиницею розмноження [168]. Мікрооточення примордіальних фолікулів сприяє активації каскаду сигналів та забезпечує пробудження «сплячих» овоцитів та запускає процес росту та дозрівання фолікулів. Зв'язок між соматичними і зародковими клітинами та їх оточуючим мікросередовищем є важливою умовою для наступного повноцінного процесу фолікулогенезу [202].

Усі фолікули схильні до регресії, окрім домінуючого (передовуляторного) фолікула [191]. Щури відносяться до поліовуляторних тварин – під час естрального циклу у них відбувається зростання кількох фолікулів, які продукують певні фактори і підтримують ріст та дозрівання один одного. На відміну від моноуляторних видів, у яких більш виражені процеси селекції та домінування одного фолікула [120]. Збільшення діаметру зрілого фолікула відбувається головним чином за рахунок потовщення шару тека-клітин. Розвиток текальної оболонки є важливим у процесі фолікулогенезу [21, 133]. Тека-клітини з'являються у той час, коли клітини стають чутливими до лютеїнізуючого гормону. Тека-оболонка складається із двох шарів: зовнішнього та внутрішнього. Зовнішній має декілька прошарків колагенових волокон IV типу та клітині – текальні фіброласти. Внутрішній шар містить стероїдопродукуючі клітини (текальні ендокриноцити) та добре розвинену сітку кровоносних судин. Стероїдопродукуючі клітини видовженої форми, мають велику кількість гладкої ендоплазматичної сітки, мітохондрій та ліпідних

включень. Ці клітини продукують андростендіон – попередник андрогенів, який по базальній пластинці передається до фолікулярних клітин [9, 123, 241, 237]. У щурів, на відміну від людей, андрогени продукуються лише яєчником [56].

Ріст фолікулів до появи порожнини в них регулюється взаємодією між фолікулоцитами та тека-клітинами, а також фолікулостимулюючим та лютеїнізуючим гормонами. Вони є необхідними для дозрівання фолікула та синтезу стероїдів. Лютеїнізуючий гормон сприяє виробництву андрогенів із прегненолону, та стимулюють активність 17α -гідроксилази у текальних клітинах. Надалі андрогени дифундують до гранульозних клітин, де за участі фолікулостимулюючого гормону із андрогенів синтезуються естрогени [100].

Вибір доміантних фолікулів у щурів відбувається на початку фази метаеструсу та обумовлений зниженням рівня ФСГ у крові у відповідь на збільшення синтезу естрадіолу когортою антральних фолікулів. Для щурів характерним є стан суперовуляції - утворення множинних преовуляторних фолікулів. Тому й овулюють одразу декілька фолікулів кожен естральний цикл. Також важливим критерієм відбору є високий рівень секреції естрадіолу фолікулом [69, 242].

Після народження у гризунів відбувається тимчасове підвищення рівня фолікулостимулюючого гормону. Однак його підвищення не стимулює ріст фолікулів та не викликає овуляцію, а лише є необхідною умовою для продукції естрадіолу (E2) незрілим яєчником. E2 в свою чергу приймає участь у повноцінному програмуванні репродуктивної функції зрілого яєчника [59].

У розриві фолікула відіграють важливу роль два злагоджені механізми – реконструкція екстрацелюлярного матриксу та зміни у судинному руслі [74]. Одразу після овуляції базальна мембрана між гранульозними та тека-клітинами руйнується, далі капілярні судини шару тека-клітин проростають у шар гранульози і створюють щільну судинну сітку. Ця судинна сітка оточує гранульозні клітини, що перетворюються на лютеоцити [208]. Переважна

більшість клітин (близько 50 %) у новоутвореному жовтому тілі – це саме капілярні ендотеліальні клітини, оскільки процеси перетворення фолікула у жовте тіло проходять завдяки процесам швидкого ангиогенезу. Стероїдогенні лютеоцити становлять близько 30 % [94, 123]. Однак процес лютеїнізації фолікулоцитів може початись без розриву фолікула, в той же час і овуляція та вихід яйцеклітини не гарантією нормального розвитку та функціонування жовтого тіла [69, 221].

Серед ссавців лише щури мають чотири типи жовтих тіл: циклічні, жовті тіла вагітності, лактації та псевдовагітності [205]. Загалом, жовте тіло складається із кількох типів клітин, включаючи стероїдогенні (лютеоцити) та нестероїдогенні клітини (ендотеліальні клітини, фібробласти та імунні клітини [200].

Циклічні ЖТ можна класифікувати на нові – утворені під час останньої овуляції (1 – 5 днів), останні – є результатом овуляції від декількох попередніх циклів (приблизно 5 – 20 днів), та старі жовті тіла – утворені більш, ніж 4 цикли тому (≥ 21 день назад) і ще повністю не регресували [149, 154]. Новоутворені жовті тіла характеризуються веретеноподібними малими базофільними лютеоцитами, і часто мають порожнину в центрі, що утворилась після овуляції. Під час метаеструсу лютеоцити збільшуються в розмірі, але базофільність стає меншою. В стадії диеструсу лютеоцити починають дегенерувати, жовте тіло має більше виражене еозінофільне фарбування. В проеструсі регресія ЖТ досягає максимуму із утворенням масивного фіброзу [116, 154]. ЖТ регресують повільно, тому можна одночасно спостерігати декілька поколінь жовтих тіл (від 4 до 5), які відображають кількість овуляцій [203]. Повна регресія жовтих тіл відбувається протягом кількох циклів [154].

Розрізняють функціональну та структурну регресію жовтого тіла. Функціональна обумовлена припиненням секреції жовтим тілом прогестерону, структурна ж – поступовою загибеллю лютеоцитів шляхом апоптозу та

аутофагії [215]. Структурна регресія жовтого тіла починається із апоптозу ендотеліальних клітин капілярів, порушення проникності капілярного бар'єру [81]. У щурів лютеоліз контролюється гормоном пролактином – основним лютеотропним гормоном. Коли жовте тіло перестає продукувати прогестерон, пролактин індукує лютеоліз. Підвищення пролактину відбувається наприкінці фази проєструсу. Тому уповільнення процесів апоптозу у жовтому тілі протягом дієструсу обумовлене саме низьким рівнем пролактину в цей час [80, 134, 181].

У самок щурів під час вагітності (тривалість 21 – 23 дні) спостерігається максимальне підвищення рівня прогестерону у період із 13-ої по 19-ту добу. Пік секреції прогестерону припадає на 16-ту добу вагітності. Регресія жовтого тіла вагітності відбувається за 2 – 3 дні до пологів [187].

Імунні клітини відіграють важливу роль у таких важливих процесах репродуктивної системи жінки, як дозрівання фолікулів, овуляції, лютеогенезу та лютеолізу, імплантації та менструації [239].

Звичайні імунні клітини присутні в нормі у яєчник: це макрофагоцити, нейтрофіли, еозинофіли, цитотоксичні Т-клітин і НК-клітин. Популяції цих клітин змінюються в залежності від циклу, і служать для управління функціями фолікулярного росту і атрезії, овуляція, а також лютеальним ростом і регресією ЖТ. В-клітини і Т-хелперні клітини зазвичай є відсутніми в яєчнику [174].

Процеси овуляції та регресії жовтого тіла розцінюються імунною системою як запальні процеси, тому до періовуляторного фолікулу мігрують макрофаги, еозинофіли, нейтрофіли та Т-лімфоцити [200, 239]

Вважається, що під час активного функціонування ЖТ роль імунних клітин полягає у взаємодії із лютеоцитами та підтримці ЖТ, а під час регресії ці клітини регулюють апоптоз та ремоделювання тканин. Співвідношення популяцій клітин змінюється протягом періоду функціонування жовтого тіла та протягом фаз естрального циклу [166, 229]. Макрофагоцити регулюють ангіогенез та стероїдогенез періовуляторного фолікула шляхом локальної

секреції цитокінів. Як наслідок збільшується проникність судин та неангіогенез фолікула та зростає інфільтрація його імунними клітинами, цим самим забезпечується більша доза ЛГ конкретному фолікулу. При зменшенні кількості нейтрофілів пригнічується овуляція, що підкреслює ключову роль нейтрофілів у овуляції [93, 213].

Макрофагоцити відіграють значну роль у процесах регресування та атрезії зростаючих фолікулів, вони розташовані переважно в ендокринних відділах яєчника – тека-шарі та в стромі між первинними фолікулами. Кількість цих клітин змінюється протягом циклу, різко збільшуючись перед овуляцією у тека-шарі. Ранні стадії росту фолікулів (примордіальні та первинні) є незалежними від макрофагів. Макрофагоцити сприяють росту та розвитку їх, регулюють проліферацію клітин, продукуючи фактори росту та цитокіни і водночас пригнічують апоптоз фолікулоцитів [47, 65, 121, 135, 186, 211]. Запальні цитокіни, вивільнені з макрофагоцитів під час фолікулярного росту, також можуть допомогти стимулювати проліферацію клітин гранульоз під час росту фолікулів [51].

Поступово кількість макрофагоцитів в мозковій речовині збільшується по мірі дозрівання яєчника. В тека-шарі їх кількість також зростає. Ще вони концентруються в центрі ЖТ. На відміну від людини, макрофагоцити в жовтому тілі щура є більш рясними в центрі [65].

Безпосередньо перед овуляцією макрофагоцити мігрують у жовте тіло. Це, швидше за все, відповідь місцевим підвищення регуляції хемокіну MCP-1, продукованого самими макрофагоцитами. Макрофагоцити викликають овуляція в силу своїх прозапальних цитокінів і протеазних ферментів допомагають розчиняти фолікулярну стінку. Однак вони не несуть повної відповідальності для ініціювання овуляції, так як лише рекрутують нейтрофіли до ділянки, які в свою чергу сприяють розчиненню фолікулярної стінки. Експериментальне виснаження макрофагоцитів яєчників порушує процес

овуляції [174]. Макрофагоцити виділяють фактори росту, такі як VEGF, EGF і bFGF, які стимулюють продукування прогестерону лютеальними клітинами. Хоча ці клітини мають важливе значення у формуванні лютеїну, кількість їх найвища при лютеальній регресії. При регресії ЖТ спостерігається міграція макрофагоцитів в жовте тіло, з меншою кількістю еозинофілів і CD8+ [143, 182]. Після овуляції вони приймають участь у процесах продукування цитокінів та факторів росту, а також регулюють стероїдогенну функцію лютеоцитів [76, 135, 136].

Функція макрофагоцитів регулюється естрогенами, які стимулюють проліферацію макрофагоцитів та синтез їх факторів росту, модулюють фагоцитарну активність. Дія естрогенів на макрофагоцити опосередкована через рецептори ER α и GPER1 [211]. Макрофагоцити в інтерстиції яєчників знаходяться в імуносупресивному стані здебільшого за рахунок високого рівня прогестерону, який продукують тека-клітини [174]. Також не менш важлива роль цих клітин у підтриманні цілісності судин яєчника [76].

T-лімфоцити знаходяться в мозковій речовині і стромі. В яєчнику з ЖТ їх кількість збільшується в мозковій речовині. В тека-шарі не відмічалось відмінностей між передовуляційними і овуляційними яєчниками. Менше лімфоцитів також і в ЖТ в порівнянні з макрофагоцитами [66].

Тучні клітини походять із кісткового мозку, після чого вони мігрують до різних органів та дозрівають в залежності від їхнього мікрооточення. Зрілі тучні клітини класифікуються на дві субпопуляції – тучні клітини слизової оболонки та сполучної тканини [157, 234]. Після дозрівання ці клітини приймають участь у адаптивному імунітеті при виникненні патологічних процесів, також не менш важлива їхня роль для функціонування репродуктивної системи [142, 158, 236]. У гризунів тучні клітини локалізуються у воротах та мозковій речовині яєчників. Однак локалізація тучних клітин у яєчниках дрібних гризунів є спірною, що доведено рядом досліджень [97, 127]. Максимальна концентрація тучних клітин

спостерігається у фази еструсу та метаеструсу, адже доведена висока чутливість тучних клітин до жіночих статевих гормонів [247]. Але за даними різних авторів є розбіжності щодо зміни кількості тучних клітин протягом естрального циклу. Maraspin and Bo встановили, що більш високий рівень прогестерону призводить до зростання вмісту тучних клітин, в той час як підвищення рівня естрогену призводить до зворотної тенденції [137]. Інші дослідження доводять, що вірогідної різниці у кількості мастоцитів протягом фаз естрального циклу не виявлено [141]. У фазу проеструсу більшість клітин дегранулюють, однак у фазу еструсу вони знову накопичують гранули гістаміну [125].

Дендритні клітини разом із макрофагоцитами та моноцитами відносяться до системи мононуклеарних фагоцитів [109]. Ці клітини є антигенпрезентуючими, вони мають вирішальне значення у процесі індукції та регуляції імунного контролю шляхом активації «наївних» Т-лімфоцитів та підтримці гомеостазу тканин [110, 193, 194]. Дендритні клітини у яєчнику відносяться до інтерстиціального типу дендритних клітин міелоїдного походження. Цей тип ДК знаходиться у інтерстиції практично усіх органів, в тому числі і ендокринної системи. Окрім головної імунорегулюючої функції, вони продукують фактори росту, направлені на підтримку повноцінного функціонування клітин ендокринних органів [34].

Дія естрогену на статеву систему опосередкована зв'язуванням його із певними рецепторами на клітинах-мішенях – ER α та ER β . В яєчниках незрілих щурів низький рівень експресії ER α виявлений серед фолікулярних клітин та тека-клітин протягом всього естрального циклу. Відсутня реакція на фолікулярних клітинах первинних, вторинних та третинних фолікулів та клітинах жовтого тіла. Однак клітини інтерстиціальних залоз демонструють ядерне фарбування ER β . Експресія ER β в яєчнику більш виражена у фолікулярному шарі клітин, з найінтенсивнішою експресією у передовуляторних фолікулах. На відміну від ER α , овоцити не дають позитивну

імунореактивність із ER β . Відрізняється інтенсивність експресії рецепторів ER β серед клітин атретичних фолікулів [189, 230].

Дія прогестерону опосередкована через чотири типи рецепторів: PR-A та PR-B, RAQR3, PGMRC1 та PGMRC2, які відрізняються локалізацією та експресію в різних структурах яєчника [178]. Присутність PR-A є вирішальною для успішної овуляції, в той час як відсутність PR-B не позначається на процесах фолікулогенезу та овуляції. Експресія PR-A та PR-B відсутня протягом неонатального періоду у цитоплазмі овоцитів та фолікулярних клітин, і лише на 7-му добу життя присутня незначна реакція. Значна експресія PR-A та PR-B відбувається в фолікулярних клітинах гризунів у відповідь на овуляторний сплеск гормонів гіпофізу. Змінюється експресія цих рецепторів і залежно від фаз естрального циклу: протягом всього циклу PR-A визначається в тека-клітинах преантральних та антральних фолікулах, без вираженої експресії на ранніх стадіях фолікулів. На початку еструса реакція із PR-A є також і у жовтому тілі, на відміну від інших фаз циклу. Щодо PR-B – він експресується на всіх стадіях фолікулогенезу у фолікулоцитах та тека-клітинах протягом всього естрального циклу. Також він локалізований у жовтих тілах [88, 101]. Таким чином, низка робіт, присвячених клітинному складу яєчників, дозволяє проаналізувати особливості розподілу і функцій цих клітин. Однак більш поглибленого вивчення потребують особливості співвідношення клітин між собою та у віковому аспекті дозрівання статевої системи, а також актуальним є дослідження динаміки клітин при циклічних змінах яєчників.

1.3 Естральний цикл щурів

У щурів зовнішніми непрямими ознаками статевого дозрівання є відкриття піхви та перший вагінальний еструс, тобто зроговіння епітеліальних клітин піхви, що є достовірним та надійним маркером статевого дозрівання. Зазвичай це пов'язано із збільшенням рівня секреції естрадіолу у крові гризунів. І хоча обидва процеси у самок щурів проходять майже одночасно, точну інформацію

про стан статевого дозрівання може вказати лише гістологічне дослідження яєчників на наявність жовтого тіла [82, 84, 90]. Регулярні естральні цикли продовжуються приблизно до 10-12-місячного віку тварини, після цикли стають тривалими і нерегулярними. До віку 12-15 місяців тварини входять до стійкої еструсу, а за цим слідує стійка стадія діеструсу, і зрештою настає анестральний період [144].

Естральний цикл самок щурів має декілька фаз, що безперервно змінюють одна одну – діеструс, проеструс, еструс та метаеструс. Під час кожної фази відбуваються характерні зміни у органах репродуктивної системи [73, 78, 112, 191, 226, 235]. У гризунів обидва яєчника проявляють одні й ті ж морфологічні зміни протягом всього естрального циклу й овуляція відбувається одночасно в обох яєчниках [191]. Молоді самки, із нестійким естральним циклом, можуть мати більш довшу стадію діеструсу (4 – 5 днів замість 2 днів), іншою особливістю може бути два послідовних еструси – «подвійний еструс» [203].

Під час діеструсу у яєчниках присутні новоутворені жовті тіла від попередньої овуляції, які досягають свого розквіту. Вони є найкращим маркером визначення цієї стадії естрального циклу, хоча в яєчнику також присутні й жовті тіла на інших стадіях розвитку [149]. Жовті тіла рівномірно розміщені у корковій речовині яєчника, вони вкриті сполучнотканинною капсулою. Від капсули до центру жовтого тіла направлені тонкі прошарки сполучної тканини, що містять лімфатичні та кровоносні судини. Лютеїнові клітини, що входять до складу жовтих тіл, мають округлу або овальну форму та чіткі межі [44]. Але клітинний склад у різних ділянках менструального жовтого тіла неоднаковий – на периферії переважають дрібні лютеоцити, а ближче до центру – більші за розміром клітини. Ядра лютеоцитів відносно великі, темні за рахунок гранул хроматину, розташовані вони як правило у центрі клітини [14]. Нові жовті тіла містять у своєму центрі базофільні вакуолізовані клітини із пінистою цитоплазмою, що свідчить про активний стероїдогенез. У центрі

жовтого тіла формується фіброзна тканина на місці порожнини із рідиною [235].

Наступний етап (проєструс) характеризується жовтими тілами, що проходять стадію зворотнього розвитку. У проєструсі фолікули швидко розвиваються до стадії овуляції до кінця проєструсу. На цьому етапі на поверхні яєчника можна спостерігати від двох до чотирьох великих фолікулів [191]. Для жовтих тіл цієї стадії характерна більш розвинена фіброзна тканина у центрі. Лютеоцити починають піддаватися апоптозу, для них характерна цитоплазматична вакуолізація [154, 235]. Овуляція відбувається від початку проєструсу до кінця еструсу [138].

Для фази еструсу характерна присутність новоутвореного жовтого тіла, що сформувалося після овуляції. Нове жовте тіло формується від 8 до 11 годин після початку еструсу і росте приблизно 48 годин. Після цього жовте тіло протягом всього естрального циклу більше не росте. Регресія його настає на початку нового еструсу і продовжується повільніше, протягом 4 днів. Виражену регресію можна спостерігати на 8-й день після утворення [149]. Характерною рисою фази метаєструсу є початок секреції прогестерону жовтим тілом. Новоутворене жовте тіло максимальних розмірів досягне у дієструсі. Лютеоцити мають базофільну цитоплазму, із великими ядрами. Жовте тіло попереднього циклу демонструє виражений фіброз у центрі [154]. Однак, не зважаючи на досить велику кількість наукових робіт, спірним залишається питання щодо віку тварин, в якому починається овуляція, що робить дану роботу актуальною.

1.4 Морфофункціональні характеристики яєчників після впливу факторів гормональної природи

На сьогодні досить багато питань виникає навколо наслідків впливу гормональних лікарських препаратів у період вагітності на плід та функціонування системи «мати-плацента-плід». Репродуктивна система є

чутливою до факторів навколишнього середовища, а надто – під час внутрішньоутробного розвитку, що є критичним періодом та одним із предикторів подальшого формування повноцінного організму та репродуктивного потенціалу. Вплив антенатальних аспектів, що можуть бути причиною майбутніх патологічних станів та хвороб людини підтверджуються теорією «внутрішньоутробного програмування» [13, 39, 89].

Певна кількість досліджень, що підтверджують теорію «фетального програмування», присвячена наслідкам пренатального впливу гормональних препаратів, зокрема естрадіолу та тестостерону, на репродуктивну систему плода [68, 86, 98, 103].

Прогестерон – гормон жовтого тіла яєчників, ключова роль якого полягає у забезпеченні настання вагітності та її подальшій підтримці. Згідно наказу МОЗ України № 624 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» при багатоплідній вагітності чи у разі загрози викидня використовуються препарати прогестерону. Рутинне використання препаратів натурального прогестерону у акушерсько-гінекологічній практиці обумовлене доведеною ефективністю та безпечністю для організму матері та дитини [37, 155]. Також є дані щодо шкідливого впливу препаратів гормону жовтого тіла на плід жіночої статі, а саме – зафіксовано випадки вірілізації, жіночого гермафродитизму, також спостерігались аномалії розвитку чоловічих статевих органів [19, 30, 152]. Вищезазначені негативні ефекти можна відстежити та скоригувати після народження дитини. В той час як віддалені наслідки для репродуктивної системи, а саме – для яєчників, що можуть виникнути після пренатального впливу препаратів прогестерону потребують більш поглибленого вивчення.

Доведено, що рівень статевих гормонів матері (естрогену та прогестерону) під час вагітності стримує руйнування кластерів у внутрішньоутробному періоді розвитку, цим самим попереджаючи передчасну загибель овоцитів. Однак на

пізніх строках вагітності та на момент пологів рівень гормонів знижується, призводячи до руйнування кластерів та овоцитів після народження [96, 217]. Овоцити, які загинуть, можуть мати підтримуючу функцію для тих овоцитів, що вижили, в певній мірі компенсуючи їх метаболічні потреби та забезпечує підтримку подальшого повноцінного розвитку. Тому в певній мірі вирішальним фактором для виживання зародкових клітин є їх здатність збиратись у примордіальні фолікули [87]. У інших дослідженнях також була підтверджена гіпотеза, згідно якої високий рівень прогестерону у крові матері та плоду запобігає передчасній збірці примордіальних фолікулів та їх наступній активації для переходу у стадію первинних фолікулів. Різке зниження рівня статевих стероїдів після народження призводить до активації процесу формування примордіальних фолікулів [129]. Однак невивченим залишається питання щодо особливостей формування примордіальних фолікулів внаслідок впливу статевих гормонів під час вагітності та критичних періодів розвитку статевої системи плода, і тому потребує подальшого дослідження.

При дослідженні впливу препаратів прогестерону на судини кровоносного русла статевих залоз було встановлено, що протягом перших трьох місяців після народження в яєчках лабораторних щурів спостерігалась хвилеподібна динаміка зміни відносної площі судинного русла із тенденцією до зниження порівняно із контрольною групою. Окрім цього, на фоні зменшення показника відносної площі кровносних судин простежувалось поступове розростання сполучної тканини [45]. Вивчаючи вплив ін'єкцій прогестерону та фолікуліну на судинне русло яєчників самиць протягом декількох днів, було встановлено зниження трофічного показника органу та зменшення відносної площі кровоносних судин [20]. Було проведено вивчення віддалених наслідків впливу статевих гормонів на гонади лабораторних щурів шляхом внутрішньоочеревинного введення розчину прогестерону самиці на 17-ту та 19-ту добу вагітності. В результаті було встановлено, що маса тварин, які

піддавалися впливу прогестерону під час внутрішньоутробного розвитку, вірогідно перевищувала контрольні значення. Аналогічна тенденція була справедливою і для відносної маси яєчників та яєчок експериментальної групи. Також при дослідженні було зафісовано збільшення діаметру фолікулів яєчників у групі експериментальних тварин [35]. Та все ж вищеописаних даних недостатньо, що робить дане дослідження актуальним.

Таким чином, подальшого вивчення потребують питання щодо особливостей формування басейну примордіальних фолікулів, а також зміни у співвідношенні площ, які займають фолікули та строма у яєчниках потомства щурів після дії прогестерону. Актуальним є питання відносно співвідношення типів фолікулів, темпів та особливостей фолікулогенезу протягом перших трьох місяців життя тварини. Особливої уваги заслуговує вивчення клітинного складу сполучної тканини та жовтих тіл яєчників, стан судин кровоносного русла після народження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Експериментальні тварини

Дослідження проведене на самицях білих лабораторних щурів. Тварини були отримані із розплідника Об'єднання ветеринарної медицини ПП «Біомодельсервіс», м. Київ: КІ - 33 №049566 від 23.05.2016 р., КІ - 33 № 054439 від 15.09.2016 р. Акліматизація (карантин) – 7 днів перед початком дослідження. Щури перебували у акрилових клітках, об'ємом 300 см³, не більше ніж 4-5 особин у клітці, при вільному доступі до води та їжі. Тварини перебували при температурі повітря 20-25 °С. Тривалість світлового дня становила з 7-00 до 19-00 години. При роботі із тваринами було дотримано "Міжнародних рекомендацій для проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин" [29]. Також дотримувались основних положень «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених указом МОЗ України №753 від 12 серпня 1997 р., Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових задач (Страсбург, 18.03.1986), Указу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. «Про заходи по подальшому удосконаленню організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин» і Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006 № 3447-IV, редакція від 09.12.2015, підстава 766-19). Згідно протоколу № 14 від 19.12.2019 р. Комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Самок та самців утримували у клітці у співвідношенні 4 : 1. Перший день вагітності підтверджували наявністю сперматозоїдів у піхвовому мазку самки. Самок, відібраних для експерименту, відсаджували окремо після 14-ої доби вагітності і надалі утримували в аналогічних умовах [29]. Пологи наставали на

21-23-тю добу вагітності, протікали без особливостей. Кількість тварин у посліді від 3 до 8. Після досягнення потомством місячного віку та переходу їх на повністю самостійне харчування, самку відсаджували в окрему клітку.

2.2 Дизайн дослідження

Об'єктом дослідження були яєчники потомства щурів. Потомство тварин було розподілено на три групи по 56 щурів. Перша група – інтактні тварини. Друга – експериментальна група: потомство щурів було отримане від самок, яким із 15-ої по 18-ту добу датованої вагітності внутрішньом'язово вводили 2,5 % масляний розчин прогестерону у дозуванні 0,33 мл. У якості розчину гормону використовували препарат «Інжеста» (ПАТ «Фармак»). Введення препарату здійснювали у стегнову групу м'язів тварини. Третя група – контрольні щури, народжені від самок, які отримували фізіологічний розчин NaCl 0,9 % із 15-ої по 18-ту добу датованої вагітності шляхом внутрішньом'язового введення препарату у еквівалентному дозуванні.

Потомство тварин виводили із експерименту на 1-шу, 3-тю, 9-ту, 14-ту, 21-шу, 30-ту, 45-ту, 60-ту добу. На із 90-ту добу життя самкам усіх груп методом піхвового мазка визначали стадію естрального циклу. Яєчники у потомства тварин для експериментального дослідження забирали у фазу еструса. Кількість тварин по групах представлена у таблиці 2.1.

Потомство тварин зважували на аптечних вагах, отриману масу вимірювали у грамах. Вимірювали потилично-куприкову відстань у см, надалі обчислювали індекс маси тіла ($\text{г}/\text{см}^2$).

Яєчники були фіксовані у 10 % розчині нейтрального формальдегіду протягом 48-72 годин. Після фіксації гістологічний матеріал промивали у проточній воді протягом доби. Надалі проводили зневоднення тканини у висхідній батареї спиртів, починаючи із 50° до 100° етилового спирту.

Таблиця 2.1 – Дизайн дослідження

Доба життя	Кількість тварин в групах спостереження		
	інтактна група	контрольна група	експериментальна група
1 доба	8	8	8
3 доба	6	6	6
9 доба	6	6	6
14 доба	6	6	6
21 доба	6	6	6
30 доба	6	6	6
45 доба	6	6	6
60 доба	6	6	6
90 доба	6	6	6
всього	56	56	56
загальна кількість	168		

Як перехідне середовище було використано розчини спирт-хлороформ у співвідношенні 2:1, 1:1, 1:2, хлороформ, хлороформ-парафін. Тривалість перебування шматочків тканини у розчинах коливалась від 1 до 5 хвилин. Потім яєчники заливали у суміш воск-парафін-каучук, при цьому шматочки орієнтували таким чином, що зріз проходив вздовж продольної осі яєчника. Із блоків за допомогою мікротома виготовляли 100 – 150 серійних зрізів товщиною 4,5 мкм.

2.3 Методи дослідження

Комплекс методів, які були використанні у нашому дослідженні для вивчення морфофункціонального стану яєчників, представлений у таблиці 2.1.

При дослідженні структур яєчників керувались Міжнародною гістологічною номенклатурою [9].

Таблиця 2.2 – Методи дослідження, які використовувались для вивчення морфофункціонального стану яєчників

№ п/п	Методи дослідження	
1	Анатомічний, описовий	Зважування тварин, визначення масо-ростових показників, опис зовнішньої будови яєчників
2	Обзорна мікроскопія, морфометричне вивчення відносної площі, що займають структури яєчників, площі фолікулів, клітинного складу сполучної тканини та тека-шару	Забарвлення гематоксиліном та еозіном, забарвлення зрізів розчином альціанового синього з критичною концентрацією $MgCl_2$ -0,2M
3	Гістохімічний метод виявлення колагенових волокон	Імпрегнація сріблом зрізів за методикою Лейдлоу
4	Гістохімічне визначення рецепторів до лектину арахісу (PNA)	Пряма реакція із кон'югатами лектину арахісу та пероксидазою хрину
5	Метод електронної мікроскопії	Дослідження ультраструктур яєчників
6	Імуногістохімічне визначення експресії p53 та bcl-2, рецепторів до CD68 на макрофагоцитів	p53 mouse monoclonal antibody (C-11) (Santa Cruz Biotechnology, inc), Bcl-2 mouse monoclonal antibody (C-2) (Santa Cruz Biotechnology, inc), CD68 mouse monoclonal antibody (KP1) (Santa Cruz Biotechnology, inc).
7	Обробка результатів	Метод варіаційної статистики

У зрізах яєчника при збільшенні $\times 400$ мікроскопа «Primo Star» фірми «Carl Zeiss» визначали співвідношення структур яєчників методом кількісного візуального обліку морфологічних структур С.Б. Стефанова.

Вивчали відносну площу, яку займають примордіальні, первинні, вторинні, пухирчасті та антральні (третинні) фолікули, сполучна тканина, кровоносні судини та жовті тіла. За допомогою програми ImageG проведено вимірювання абсолютної площі вторинних, пухирчастих та третинних фолікулів [46]. При імерсійному збільшенні мікроскопа проводили підрахунок абсолютної кількості клітин (фібробластів, фіброцитів, макрофагоцитів, тучних клітин, лімфоцитів) сполучної тканини мозкової речовини і тека-оболонки.

Також підраховано абсолютну кількість клітин жовтого тіла (фібробластів, фіброцитів, макрофагоцитів, лютеоцитів, лімфоцитів) із перерахуванням отриманих результатів на умовну одиницю площі 10000 мкм^2 .

Вивчали динаміку розподілу рецепторів до лектинів арахісу (PNA). Обробку зрізів проводили кон'югатом лектину арахісу – пероксидаза хрину (PNA-HRP), із використанням стандартизованих наборів «Лектинтест» (м. Львів) протягом 45 хвилин при температурі $+37^\circ\text{C}$ в темряві після попередньої інактивації ендогенної пероксидази. Контрольні зрізи обробляли розчинами відповідних вуглеводів – лектин арахісу (PNA) до D-галактози. Візуалізацію осередків зв'язування лектину проводили в системі діамінобензидин-пероксид водню. Було підраховано абсолютну кількість PNA+ лімфоцитів та дендритних клітин у сполучній тканині та жовтому тілі яєчників при імерсійному збільшенні мікроскопа «Primo Star» фірми «Carl Zeiss».

З метою визначенні вмісту колагенових волокон III типу було проведено гістохімічну реакцію імпрегнації сріблом за методикою Лейдлоу, із подальшою обробкою отриманих результатів, із використанням програми ImageJ з накладанням масок.

Для проведення електронної мікроскопії шматочки яєчників після вилучення фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду та подальшою обробкою в 1 % розчині тетраоксиду осмію. Далі тканину проводили по висхідній батареї спиртів до 100 % спирту включно, ацетон з додатковим контрастуванням протягом двох годин в 2,5 % ураніацетаті при 70° С. Приготування блоків відбувалось поступовим просочуванням тканини окисом ацетону з епоном (3:1; 1:1; 1:3) і заливкою в чистий епон. Полімеризацію смол проводили в два етапи при 36°С (12 год) і 56°С (24 год). З допомогою ультратома PowerTome RMC Воескелер отримали напівтонкі (1–2 μm) і ультратонкі (55–65 nm) зрізи. Напівтонкі зрізи фарбувалися метиленовим синім. Ультратонкі зрізи було контрастовано цитратом свинцю за методикою Рейнольдса протягом 25 хвилин при кімнатній температурі. Ультратонкі зрізи вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-100-01 при прискорюючій напрузі 75 кВ.

Для імуногістохімічних досліджень було використано зрізи завтовшки 4,5 мкм на скельця із адгезивним покриттям. За допомогою РТ-модуля фірми «Thermo Fisher Scientific» проводилась депарафінізація, регідратація та демаскування антигенів у цитратному буфері. Із використанням перекису водню 3% відбувалось ендогенної пероксидази. Надалі для імунолокалізації p53 та bcl-2 зрізи оброблялись p53 mouse monoclonal antibody (C-11) (Santa Cruz Biotechnology, inc), Bcl-2 mouse monoclonal antibody (C-2) (Santa Cruz Biotechnology, inc), CD68 mouse monoclonal antibody (KP1) (Santa Cruz Biotechnology, inc. За допомогою UltraVision Quanto HRP + DAB System проводилось демаскування із подальшим дофарбовуванням ядер клітин гематоксиліном Майєра. Заключними етапами були дегідратація та заключення у бальзам. Інтенсивність імуногістохімічної реакції оцінювали напівкількісно: (0 балів) – відсутнє забарвлення; (1 бал) – слабке забарвлення; (2 бали) – помірне забарвлення; (3 бали) – інтенсивне забарвлення. Для верифікації на

поверхнях макрофагоцитів рецепторів CD68 було застосовано CD68 mouse monoclonal antibody (KP1) (Santa Cruz Biotechnology, inc).

За допомогою мікроскопу «Primo Star» фірми «Carl Zeiss» (Німеччина) та відеосистеми AxioCamERc5s виконували мікрофотографування препаратів.

Обробка отриманих даних та аналіз результатів дослідження проводився на персональному комп'ютері в операційному середовищі Windows XP за допомогою програми Excel (Microsoft Office, USA), ліцензійного статистичного пакету «Statistica for Windows 6.0» (StatSoftInc., №AXXR712D833214FAN5). Отримані результати є у паперовій та електронній базах даних. Для всіх показників оцінювали характер розподілу ознаки, розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M) і похибки арифметичної середньої (m) і стандартне квадратичне відхилення (σ). При порівнянні даних при нормальному розподілі ознак використовували параметричний t-критерій Стюдента ($p < 0,05$), в інших випадках достовірність різниці визначали за допомогою U-критерію Мана-Уїтні [36].

РОЗДІЛ 3

ДИНАМІКА МАСИ ТІЛА САМОК ПОТОМСТВА ЩУРІВ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ПРОГЕСТЕРОНУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Пологи відбувались на 21 – 23 добу датованої вагітності, протікали без особливостей. Кількість тварин у посліді становила від 3 до 7 осіб.

У **новонароджених тварин** інтактної групи маса тіла становить $4,77 \pm 0,06$ г, у контрольних – $4,95 \pm 0,15$ г (рис.3.1). При цьому у потомства тварин, які отримували розчин прогестерону під час вагітності, показник маси тіла достовірно вищий від показників інтактної та контрольної групи – $5,83 \pm 0,15$ г, відповідно.



Рисунок 3.1 – Потомство щурів на першу добу після народження контрольної (а) та експериментальної (б) групи.

Потилично-куприкова відстань у новонароджених тварин інтактної групи становила $3,76 \pm 0,13$ см, у контрольних $3,8 \pm 0,07$ см, відповідно. У тварин експериментальної групи при порівнянні із контролем вірогідної різниці виявлено не було – $3,93 \pm 0,10$ см. При визначенні індексу маси тіла (ІМТ, $\text{г}/\text{см}^2$) у інтактних та контрольних тварин цей показник становив $0,33 \pm 0,02$ $\text{г}/\text{см}^2$ і $0,34 \pm 0,01$ $\text{г}/\text{см}^2$, відповідно. У потомства тварин, отриманих після введення

прогестерону під час вагітності, відмічалось вірогідне превалювання індексу маси тіла над контрольними значеннями – $0,37 \pm 0,01$ г/см².

На третю добу постнатального життя маса тіла тварин у інтактній та контрольній групах незначно зростає порівняно із першою добою спостереження – $5,10 \pm 0,29$ г та $5,45 \pm 0,17$ г, довжина тіла становила $3,92 \pm 0,08$ см і $3,91 \pm 0,11$ см, відповідно. У експериментальних тварин зберігається тенденція до вірогідного перевищення показника маси тіла порівняно із контрольною групою – $6,22 \pm 0,25$ г, однак при вимірюванні потилично-куприкової відстані у цієї групи тварин достовірних відмінностей від контрольної групи не спостерігалось. Щодо показника ІМТ – при порівнянні із контролем вірогідної різниці між показниками виявлено не було (табл. 3.1).

На дев'яту добу постнатального життя показник маси тіла потомства тварин в усіх досліджуваних групах збільшується майже втричі у порівнянні із новонародженими щурами. У інтактних та контрольних самок достовірної різниці у показниках маси не спостерігається – $14,52 \pm 0,30$ г та $14,14 \pm 0,18$ г відповідно. Однак у потомства експериментальних тварин маса тіла на момент дослідження статистично достовірно вища, ніж показники контролю (табл.3.1). Порівняно із третьою добою дослідження спостерігається незначне зростання показника потилично-куприкової відстані, однак при порівнянні показників досліджуваних груп достовірних відмінностей не спостерігалось ($4,47 \pm 0,17$ см у інтактних, $4,58 \pm 0,11$ см у контрольних та $4,81 \pm 0,12$ см у експериментальних щурів, відповідно). Також, у експериментальних тварин показник ІМТ вірогідно перевищував аналогічний показник у контрольній групі – $0,74 \pm 0,33$ г/см² та $0,66 \pm 0,02$ г/см², відповідно.

На чотирнадцяту добу життя зберігається тенденція щодо зростання показників маси тіла, потилично-куприкової довжини та ІМТ у потомства щурів в усіх досліджуваних групах порівняно із попередньою добою.

Таблиця 3.1 – Динаміка масо-ростових показників самок щурів із 1-ої по 21-шу добу постнатального життя ($M \pm \sigma$).

Доба життя	Групи тварин	Маса тіла, г	Потилично-куприкова відстань, см	ІМТ, г/см ²
1	інтактна	4,77 ± 0,06	3,76 ± 0,13	0,33 ± 0,02
	контрольна	4,95 ± 0,15	3,80 ± 0,07	0,34 ± 0,01
	експериментальна	5,83 ± 0,15*	3,93 ± 0,10	0,37 ± 0,01*
3	інтактна	5,10 ± 0,29	3,90 ± 0,08	0,33 ± 0,03
	контрольна	5,45 ± 0,17	3,91 ± 0,11	0,35 ± 0,02
	експериментальна	6,22 ± 0,25*	3,95 ± 0,16	0,4 ± 0,02
9	інтактна	14,52 ± 0,3	4,47 ± 0,17	0,66 ± 0,04
	контрольна	14,14 ± 0,18	4,58 ± 0,11	0,66 ± 0,02
	експериментальна	17,20 ± 0,21*	4,81 ± 0,12	0,74 ± 0,03*
14	інтактна	20,32 ± 1,23	5,25 ± 0,14	0,73 ± 0,08
	контрольна	21,94 ± 1,15	5,18 ± 0,10	0,81 ± 0,05
	експериментальна	22,62 ± 1,24	5,58 ± 0,13*	0,72 ± 0,07
21	інтактна	29,73 ± 1,73	6,23 ± 0,29	0,76 ± 0,07
	контрольна	30,91 ± 0,47	6,31 ± 0,14	0,77 ± 0,05
	експериментальна	33,67 ± 1,06*	6,35 ± 0,13	0,83 ± 0,04

Примітка. Символ * – означає, що $p < 0,05$ при порівнянні результатів тварин експериментальної та контрольної групи.

Однак наприкінці другого тижня життя різниця між показниками у групах тварин нівелюється: у інтактних та контрольних тварин – $20,32 \pm 1,23$ г та $21,94 \pm 1,15$ г та у експериментального потомства – $22,62 \pm 1,24$ г відповідно (табл. 3.1, рис. 2). Стосовно різниці між потилично-куприковою відстанню, то у тварин інтактної та контрольної груп ці показники становили $5,25 \pm 0,14$ см та $5,18 \pm 0,10$ см, відповідно. У тварин експериментальної групи відмічалось вірогідне збільшення аналогічного показника над контрольними значеннями – $5,58 \pm 0,13$ см. При порівнюванні показників ІМТ між досліджуваними групами тварин достовірної різниці виявлено не було (табл. 3.1).

На двадцять першу добу постнатального життя продовжує збільшуватись довжина тіла та зростає показник ІМТ, однак для них залишається справедливою тенденція щодо відсутності вірогідної різниці у цих показниках при порівнянні контрольної та експериментальної групи (табл.3.1). Показники маси тіла інтактних та контрольних щурів також продовжують зростати зі збільшенням строку спостереження (табл.3.1; рис.3.2).

Тенденція до збільшення є характерною також і для потомства тварин, народжених від самок, що отримували прогестерон у період вагітності. Однак у порівнянні із тваринами контрольної групи показник маси тіла експериментальних щурів є достовірно вищим – $33,67 \pm 1,06$ г, ніж в контролі.

На тридцять добу постнатального життя маса тіла щурів інтактної та контрольної групи продовжує збільшуватись порівняно із 21 добою спостереження і становить $37,73 \pm 0,92$ г та $37,44 \pm 0,46$ г, відповідно. Щодо потомства тварин, що піддавалися впливу прогестерону під час внутрішньоутробного розвитку, то їх показник маси тіла наприкінці першого місяця життя є достовірним нижчим ніж аналогічний показник у тварин контрольної групи – $33,15 \pm 1,02$ г відповідно. Потилично-куприкова відстань у всіх досліджуваних групах тварин зростає відносно попередньої доби спостереження, однак достовірних відмінностей між групами не спостерігалось ($6,95 \pm 0,16$ см у інтактних, $6,93 \pm 0,13$ см у контрольних та $6,98 \pm 0,17$ см у експериментальних щурів, відповідно). Аналогічна ситуація є характерною і для показника ІМТ (табл.3.2).

На сорок п'яту добу після народження зберігається тенденція до збільшення масо-ростових показників тварин у всіх групах (рис.3.2). У тварин інтактної групи показник маси тіла становить $65,65 \pm 1,48$ г, для контрольної групи – $65,17 \pm 1,39$ г, відповідно. У тварин експериментальної групи спостерігається достовірне відставання показника маси тіла від контрольних значень (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Динаміка масо-ростових показників самок щурів із 30 по 90 добу постнатального життя ($M \pm \sigma$).

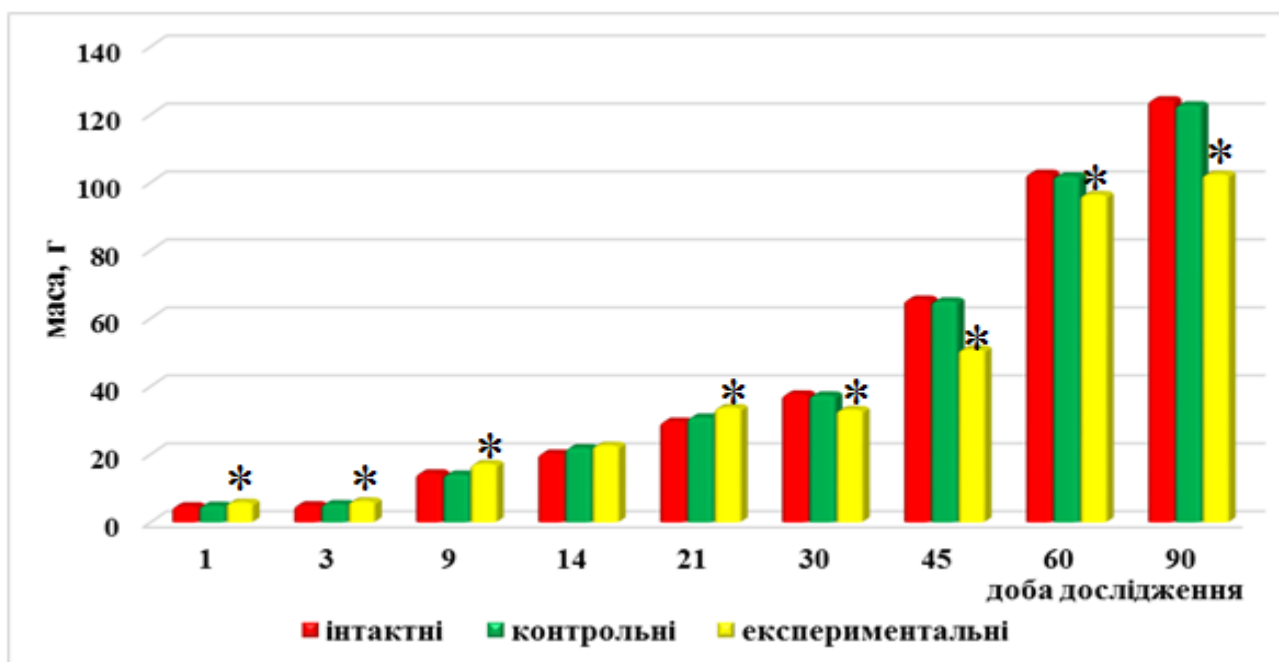
Доба життя	Групи тварин	Маса тіла тварин, г	Потилично-куприкова відстань, см	ІМТ, г/см ²
30	інтактна	37,73 ± 0,92	6,95 ± 0,16	0,78 ± 0,02
	контрольна	37,44 ± 0,46	6,93 ± 0,13	0,77 ± 0,02
	експериментальна	33,15 ± 1,02*	6,98 ± 0,17	0,72 ± 0,06
45	інтактна	65,65 ± 1,48	8,56 ± 0,16	0,89 ± 0,02
	контрольна	65,17 ± 1,39	8,43 ± 0,12	0,91 ± 0,03
	експериментальна	50,97 ± 1,11*	8,35 ± 0,17	0,73 ± 0,03*
60	інтактна	102,73 ± 2,08	10,25 ± 0,07	0,99 ± 0,05
	контрольна	101,92 ± 1,43	10,05 ± 0,14	1,01 ± 0,03
	експериментальна	96,46 ± 2,05*	9,96 ± 0,24	0,96 ± 0,08
90	інтактна	124,34 ± 1,67	11,14 ± 0,25	1,0 ± 0,03
	контрольна	123,86 ± 1,76	10,93 ± 0,15	1,0 ± 0,02
	експериментальна	102,47 ± 2,11*	10,35 ± 0,17	0,96 ± 0,07

Примітка. Символ * – означає, що $p < 0,05$ при порівнянні результатів тварин експериментальної та контрольної групи.

Щодо показника потилично-куприкової відстані, то вірогідних відмінностей між контрольними та експериментальними групами виявлено не було ($8,43 \pm 0,12$ см у контрольних, $8,56 \pm 0,16$ см у інтактних та $8,35 \pm 0,17$ см у експериментальних тварин, відповідно). Показник ІМТ у інтактних та контрольних тварин становив $0,89 \pm 0,02$ г/см² та $0,91 \pm 0,03$ г/см², а у експериментальних щурів аналогічний показник є вірогідно меншим від контрольних значень – $0,73 \pm 0,03$ г/см².

На шестидесяту добу життя показник маси тіла у інтактних та контрольних тварин збільшується у 1,5 рази у порівнянні із попереднім строком дослідження (рис.3.2). Показник маси тіла інтактних тварин становить

102,73 ± 2,08 г, у контрольних тварин аналогічний показник майже не відрізняється від інтактної групи – 101,92 ± 1,43 г. У потомства тварин після пренатального впливу гормону маса тіла достовірно менша від значень контрольної групи – 96,46 ± 2,05 г відповідно (табл.2). Показник потилично-куприкової відстані зростає відносно попередньої доби дослідження і становить у інтактних тварин 10,25 ± 0,07 см, у контрольних 10,05 ± 0,14 см та 9,96 ± 0,24 см, відповідно, однак при порівнянні показників контрольної та експериментальної групи достовірних відмінностей не встановлено. Відносно ІМТ, то також вірогідних відмінностей між показниками груп виявлено не було (табл. 3.2).



Примітка. Символ * – означає, що $p < 0,05$ при порівнянні результатів тварин експериментальної та контрольної групи.

Рисунок 3.2 – Динаміка показників маси тіла потомства щурів від моменту народження до 90-ої доби життя.

На дев'яносту добу постнатального життя у всіх досліджуваних групах тварин масо-ростові показники досягають максимальних значень за весь термін спостереження (рис.3.2; табл.3.2). У експериментальних тварин показник маси тіла є вірогідно нижчим порівняно із контрольною групою

тварин – $102,47 \pm 2,11$ г та $123,86 \pm 1,76$ г відповідно (табл. 3.2; рис. 2). Для показників потилично-куприкової відстані та показників ІМТ щурів справедливою залишається тенденція попередніх строків спостереження щодо відсутності вірогідних відмінностей між групами (табл. 3.2).

Отже, у потомства тварин інтактної та контрольної групи масо-ростові показники зростають протягом усього періоду спостереження, досягаючи максимальних значень на кінець строку спостереження. На 14-ту добу постнатального життя показники маси тіла усіх досліджуваних груп нівелюються. Щодо потомства тварин, які отримували прогестерон у період вагітності, також спостерігається приріст маси тіла протягом перших трьох місяців після народження. До 21-ої доби визначається достовірно більша маса тіла у потомства експериментальних тварин у порівнянні із контролем, але починаючи із 30-ої доби життя спостерігається протилежна тенденція: маса тіла експериментальних самок стає вірогідно меншою у порівнянні із контролем і ця тенденція зберігається до кінця терміну спостереження. Вірогідних відмінностей між показниками потилично-куприкової відстані у тварин усіх досліджуваних груп не спостерігалось, окрім 14-ої доби життя – відмічались достовірно достовірно більші значення даного показника у тварин експериментальної групи порівняно із контрольними. Щодо показника індексу маси тіла – встановлено, що на 1-шу та 9-ту добу постнатального життя у тварин експериментальної групи простежувалось вірогідне превалювання, а на 45-ту добу спостереження – вірогідне відставання показника ІМТ від контрольних значень. До кінця терміну спостереження різниця між показниками експериментальної та контрольної груп щурів нівелюється.

Матеріали розділу опубліковані [4, 6, 26].

РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ЯЄЧНИКІВ ПОТОМСТВА ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ПРОГЕСТЕРОНУ САМКАМ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

4.1 Особливості динаміки та співвідношення коркової та мозкової яєчників потомства щурів у нормі та після введення прогестерону самкам під час вагітності

На момент народження яєчник має вигляд білуватого щільного тяжу із потовщеннями на кінцях. Зовні він покритий одношаровим кубічним епітелієм. Під покривним епітелієм візуалізується тонка білочна оболонка, утворена колагеновими волокнами.

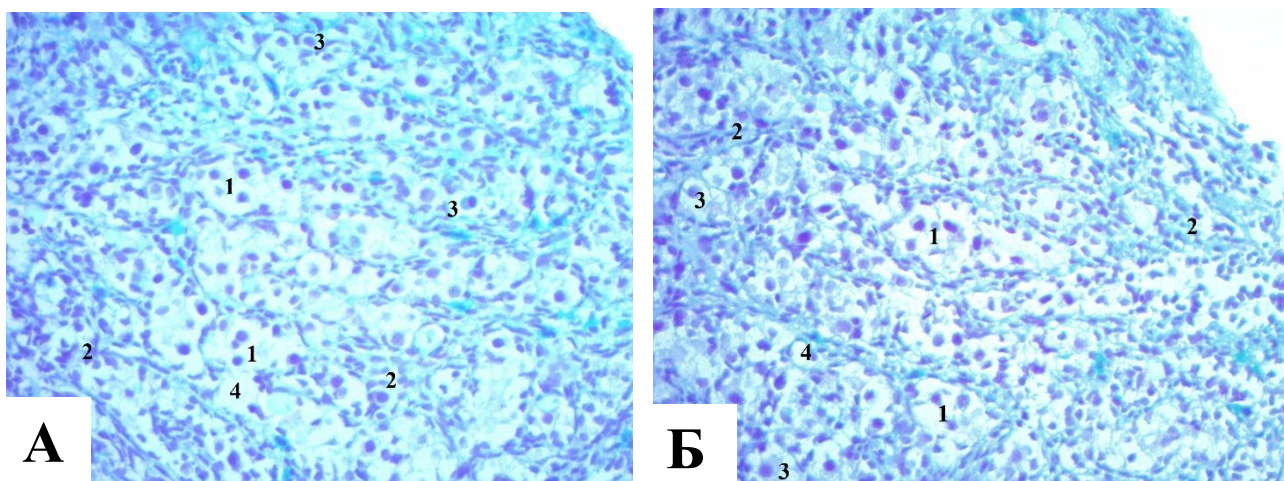


Рисунок 4.1 – Яєчник контрольного (А) та експериментального (Б) щура на 1 добу постнатального життя. Забарвлення альціановим синім. Зб.: x 400.

1 – кластери; 2 – сполучнотканинні перегородки; 3 – примордіальні фолікули;
4 – судини.

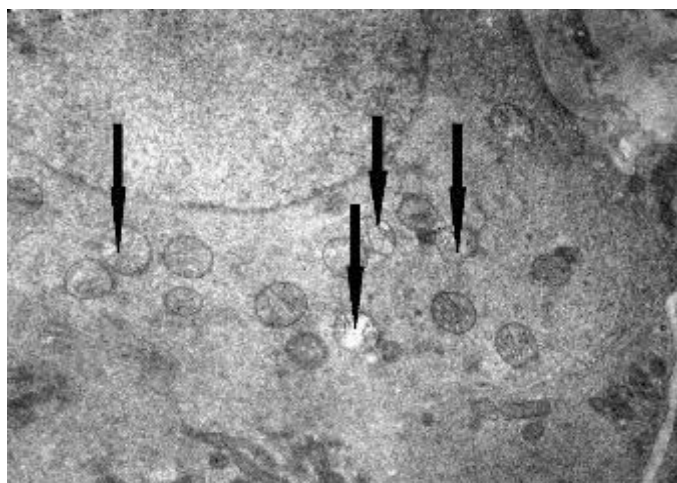
Коркова та мозкова речовина не диференціюються. У групах інтактних та контрольних тварин на 1-шу добу після народження паренхіма яєчника представлена численними кишеньковоподібними структурами циліндричної форми – зародковими кишнями.



Рисунок 4.2 – Співвідношення структур яєчника у тварин контрольної (А) та експериментальної (Б) групи на 1 добу після народження, (%).

1 – зародкові гнізда; 2 – сполучна тканина; 3 – примордіальні фолікули; 4 – кровоносні судини.

Вони мають радіальний напрям – від центру яєчника до периферії. Ці кишечі, наближаючись до поверхневого епітелію, є відкритими. Стінки їх побудовані зі стромы та кровоносних судин. У зародкових кишечнях є так звані гнізда або кластери – утворення, що містять декілька яйцеклітин, оточених попередниками фолікулярних клітин.



Примітка. Стрілками вказані пошкоджені мітохондрії.

Рисунок 4.3 – Яйцеклітина експериментального щура. 1 доба життя.

Електронограма. Зб.:x 6000.

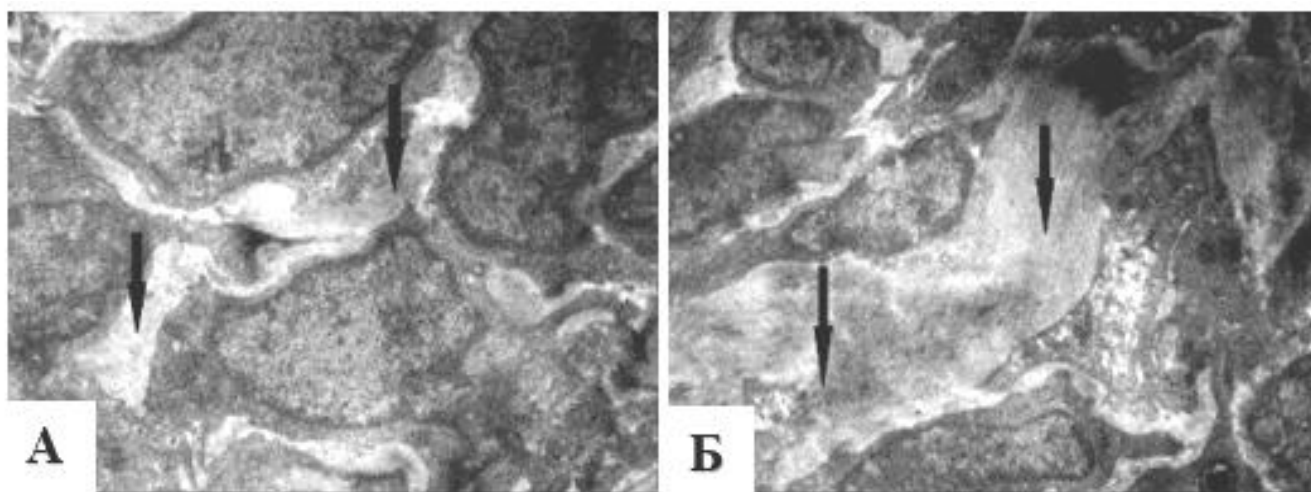


Рисунок 4.4 – Колагенові волокна. Яєчник контрольного (А) та експериментального (Б) щурів на 1 добу життя. Електронограма. Зб.: x 6000.

Протягом 1-ої доби починається процес формування примордіальних фолікулів внаслідок руйнування кластерів. Після руйнування кластерів окремі яйцеклітини оточуються попередниками гранульозних клітин і формуються примордіальні фолікули (рис.4.1).

Відносна площа, яку займають примордіальні фолікули, у інтактних та контрольних тварин становить $37,17 \pm 1,57 \%$ та $36,45 \pm 0,67 \%$ відповідно. Значно більший відсоток площі займають кластери – на них припадає $51,21 \pm 2,43 \%$ у інтактних та $50,43 \pm 2,75 \%$ площі у контролі (рис.4.2).

Сполучна тканина, що формує стінки кишеньковоподібних структур представлена екстрацелюлярними матриксом (колагеновими волокнами) та клітинами (фібробластами, фіброцитами, макрофагоцитами, тучними клітинами, лімфоцитами). Сполучна тканина займає $10,29 \pm 0,97 \%$ площі у інтактних та $9,01 \pm 1,46 \%$ у контрольних тварин, відповідно (рис. 4.2).

Встановлено, що у інтактних та контрольних груп тварин волокна колагену ІІІ типу займають $3,88 \pm 0,29 \%$ та $3,52 \pm 0,18 \%$ (рис.4.4). Колагенові волокна локалізовані у стінках кишень, що відмежовують групи фолікулів.

На судини кровоносного русла у інтактних тварин припадає близько $2,61 \pm 0,11 \%$ площі яєчника, у контрольних – $2,83 \pm 0,24 \%$ (рис.4.2).

У потомства тварин, народжених від самиць, що отримували розчин прогестерону у період вагітності, для показника відносної площі, що займається примордіальними фолікулами, характерним є вірогідне відставання від контрольних значень – $34,34 \pm 1,14$ %, відповідно (рис. 4.2). Достовірної різниці між показниками відносної площі, що припадає на незруйновані кластери, при порівнянні із контрольними тваринами виявлено не було (рис. 4.2). При електронно-мікроскопічному дослідженні у яйцеклітинах тварин експериментальної групи тварин простежуються згладженість кріпті мітохондрій та ознаки їх пошкодження (рис.4.3).

Таблиця 4.1 – Вміст колагену III типу у яєчниках потомства тварин протягом перших трьох місяців життя (%), $M \pm m$

Доба Група	Інтактна	Контрольна	Експериментальна
1	$3,88 \pm 0,29$	$3,52 \pm 0,18$	$4,06 \pm 0,22^*$
3	$4,87 \pm 0,25$	$5,04 \pm 0,29$	$6,54 \pm 0,35^*$
9	$9,17 \pm 1,08$	$9,56 \pm 0,81$	$10,38 \pm 0,61$
14	$9,75 \pm 0,42$	$9,82 \pm 0,36$	$10,32 \pm 0,56$
21	$11,49 \pm 1,10$	$11,15 \pm 0,7$	$12,77 \pm 1,12$
30	$12,82 \pm 1,12$	$13,14 \pm 1,65$	$16,57 \pm 1,46^*$
45	$13,67 \pm 1,04$	$13,46 \pm 1,66$	$16,75 \pm 0,87^*$
60	$19,98 \pm 2,32$	$20,96 \pm 3,53$	$24,31 \pm 2,80$
90	$23,62 \pm 1,57$	$23,95 \pm 1,75$	$27,03 \pm 2,79$

Примітка. Символ * – означає, що $p < 0,05$ при порівнянні результатів тварин експериментальної та контрольної групи.

Сполучна тканина займає достовірно більшу площу по відношенню до контрольної групи і становить $14,03 \pm 0,33$ % яєчника. Достовірно меншим, ніж у контролі, є показник відносної площі, яка припадає на кровоносні судини ($2,25 \pm 0,18$ %, відповідно). Щодо колагенових волокон, то на першу добу після народження у експериментальних тварин показник вмісту колагену III типу є вірогідно вищим від контрольних значень – $6,54 \pm 0,35$ %, відповідно (табл. 4.1; рис.4.4).

Для третьої доби постнатального життя в інтактній та контрольній групі характерною є відсутність кластерів. Зникають також сполучнотканинні кишені, які відмежовували групи кластерів один від одного. Найбільший відсоток площі яєчника займають сформовані після зруйнованих кластерів примордіальні фолікули (рис.4.5; рис.4.7). У інтактних тварин цей показник становить $74,47 \pm 0,73 \%$, у контрольних $73,74 \pm 1,41 \%$ відповідно. У цей період дослідження у яєчниках також з'являються первинні фолікули, які дифузно розсіяні по всій площі яєчника. Характерною ознакою первинних фолікулів є один шар фолікулярних клітин кубічної форми, які оточують яйцеклітину. Подекуди серед кубічних фолікулоцитів зустрічаються і плоскі клітини.

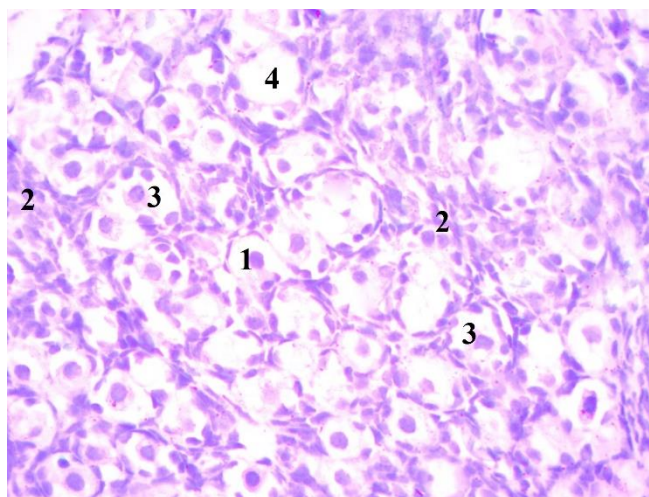


Рисунок 4.5 – Яєчник контрольного щура. 3 доба після народження. Забарвлення гематоксиліном та еозіном. Зб.: x 400. 1 – примордіальний фолікул; 2 – сполучна тканина; 3 – первинні фолікули; 4 – кровоносні судини.

Описаний тип фолікулів займає $12,43 \pm 0,24 \%$ площі у інтактних та $12,71 \pm 0,38 \%$ у контрольних щурів, відповідно (рис.4.7). Між сформованими примордіальними та первинними фолікулами присутні прошарки сполучної тканини, що займають $10,41 \pm 0,16 \%$ площі яєчника у інтактних тварин та $10,63 \pm 0,23 \%$ у контрольних, відповідно. Порівняно із новонародженими тваринами, значної різниці між показником відносної площі, що припадає на кровоносні судини, не відмічається (рис. 4.7).

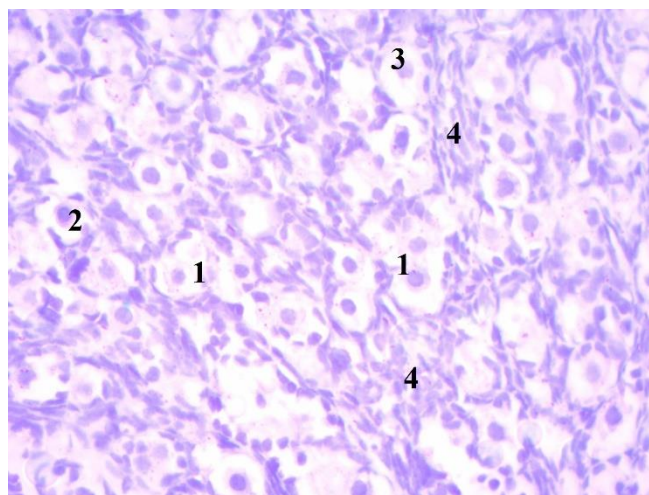


Рисунок 4.6 – Яєчник експериментального щура. 3 доба життя. Забарвлення гематоксилином та еозіном. Зб.: x 400. 1 – зародкові гнізда; 2 – примордіальний фолікул; 3 – первинний фолікул; 4 – сполучна тканина.

У експериментальних тварин, на відміну від контрольних, на третю добу постнатального життя присутні кластери, на них припадає $4,31 \pm 0,22$ % площі яєчника. Щодо примордіальних фолікулів, то показник їх відносної площі є вірогідно меншим – $65,78 \pm 2,21$ % у порівнянні з контролем (рис.4.6; рис.4.7).

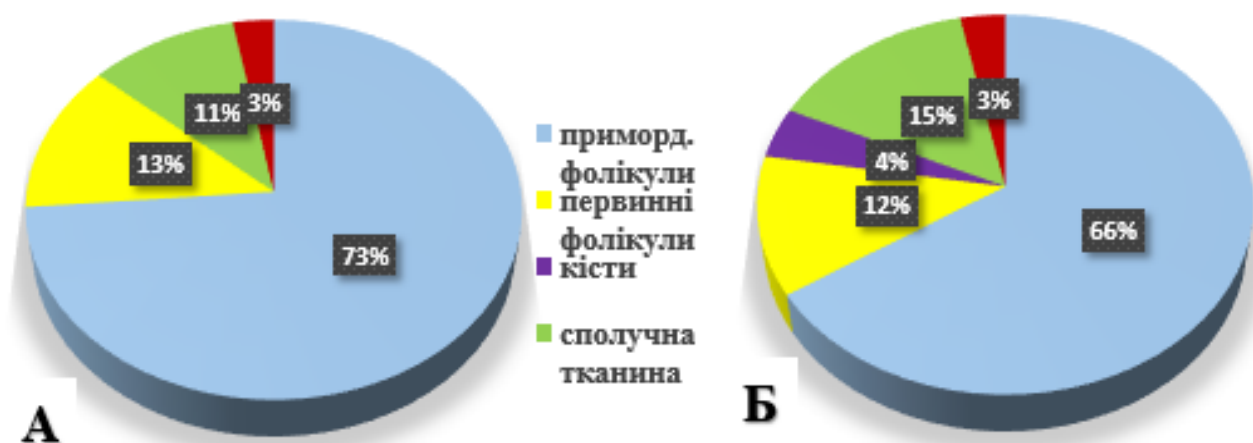


Рисунок 4.7 – Співвідношення структур яєчника у тварин контрольної (А) та експериментальної (Б) групи тварин на 3 добу після народження, (%).

Достовірно менший відсоток площі, порівняно із контролем, займають первинні фолікули – $11,83 \pm 0,25$ %. При аналізі показника відносної площі кровоносних судин між групами вірогідних відмінностей виявлено не було.

Вірогідно більшим, ніж у контрольних щурів, є відсоток площі, який займає сполучна тканина ($14,86 \pm 0,17$ %, відповідно) (рис.4.5; рис.4.7).

Відносно колагенових волокон, простежується збільшення вмісту колагену порівняно із 1 добою дослідження у інтактних та контрольних групах тварин, і становить $4,87 \pm 0,25$ % та $5,04 \pm 0,29$ %, відповідно. Для потомства тварин після впливу прогестерону у період вагітності також є характерною динаміка щодо збільшення відсотку колагенових волокон, однак зберігається тенденція до вірогідного перевищення цього показника над контролем – $6,54 \pm 0,35$ %.

На дев'яту добу життя у яєчниках всіх досліджуваних груп тварин добре диференціюється коркова та мозкова речовина. Більшу частину площі займає коркова речовина, яка представлена примордіальними, первинними та вторинними фолікулами. Мозкова речовина складається із сплетення колагенових волокон та клітин сполучної тканини та густо пронизана сіткою кровоносних судин.

Судини мозкової речовини розгалужуються і кровопостачають коркову речовину. Примордіальні фолікули знаходяться групами, по декілька фолікулів, під білочною оболонкою по периферії яєчників.

Відносна площа, яку займають примордіальні фолікули, складає $37,31 \pm 0,19$ % у інтактних тварин та $36,69 \pm 0,18$ % у контрольних. Дещо менша площа представлена первинними фолікулами - $31,12 \pm 0,18$ % у контролі та $31,18 \pm 0,11$ % у інтактного потомства відповідно (табл. 4.2). Вторинні фолікули займають центральну частину яєчника, на них припадає $14,23 \pm 0,28$ % площі яєчника у контрольних щурів та $13,67 \pm 0,57$ % у інтактних. Вторинні фолікули характеризуються тим, що навколо яйцеклітини знаходяться два та більше шарів кубічних фолікулярних (гранульозних) клітин, є сформований шар тека-клітин та наявна прозора оболонка (рис. 4.8). Тека-оболонка містить два шари – внутрішній та зовнішній. Внутрішній тека-шар прилягає безпосередньо до фолікулярних клітин та містить добре розвинену

сітку кровоносних судин. Зовнішня тека представлена декількома шарами колагенових волокон та текальними фібробластами. Площа вторинних фолікулів у інтактних та контрольних тварин становить $4859,44 \pm 14,57 \text{ мкм}^2$ та $4879,98 \pm 12,10 \text{ мкм}^2$, відповідно.

Таблиця 4.2 – Динаміка відносної площі, яку займають фолікули яєчників потомства щурів від 9 до 21 доби життя (%), $M \pm m$

Доба	Групи	Примордіальні фолікули	Первинні фолікули	Вторинні фолікули	Пухирчасті фолікули
9	1	$37,31 \pm 0,19$	$31,18 \pm 0,11$	$13,67 \pm 0,57$	–
	2	$36,69 \pm 0,18$	$31,12 \pm 0,18$	$14,23 \pm 0,28$	–
	3	$30,27 \pm 0,16^*$	$27,48 \pm 0,20^*$	$9,32 \pm 0,15^*$	$4,38 \pm 0,13$
14	1	$32,94 \pm 0,18$	$31,14 \pm 0,41$	$13,38 \pm 0,48$	–
	2	$33,2 \pm 0,17$	$32,20 \pm 0,66$	$14,08 \pm 0,39$	–
	3	$26,97 \pm 0,10^*$	$25,84 \pm 0,04^*$	$12,53 \pm 0,05^*$	$4,89 \pm 0,06$
21	1	$24,44 \pm 0,10$	$21,73 \pm 0,10$	$14,87 \pm 0,19$	$5,58 \pm 0,16$
	2	$24,09 \pm 0,24$	$21,57 \pm 0,08$	$15,12 \pm 0,10$	$5,38 \pm 0,15$
	3	$17,34 \pm 0,31^*$	$17,48 \pm 0,05^*$	$13,52 \pm 0,10^*$	$12,84 \pm 0,10^*$

Примітка 1. Групи тварин: 1 – інтактна група; 2 – контрольна група; 3 – експериментальна група.

Примітка 2. Символ * – означає, що $p < 0,05$ при порівнянні результатів тварин експериментальної та контрольної групи.

Відносна площа, яку займає сполучна тканина, становить $12,32 \pm 0,08 \%$ у інтактних та $12,18 \pm 0,13 \%$ у контрольних щурів, відповідно. На відносну площу, що займає судинне русло у інтактної групи припадає $5,52 \pm 0,35 \%$ площі органу та $5,78 \pm 0,14 \%$ у контрольних тварин (рис. 4.8).

У групі потомства тварин, отриманих після введення розчину прогестерону вагітним самицям, спостерігається вірогідне збільшення майже вдвічі відносної площі, яку займає сполучна тканина, порівняно із контрольними значеннями – $26,12 \pm 0,09 \%$, відповідно. Колагенові волокна III типу короткі, злегка звивисті, рихло розташовані. У всіх досліджуваних групах тварин різниця між показниками вмісту колагенових волокон III типу нівелюється (табл.4.1).

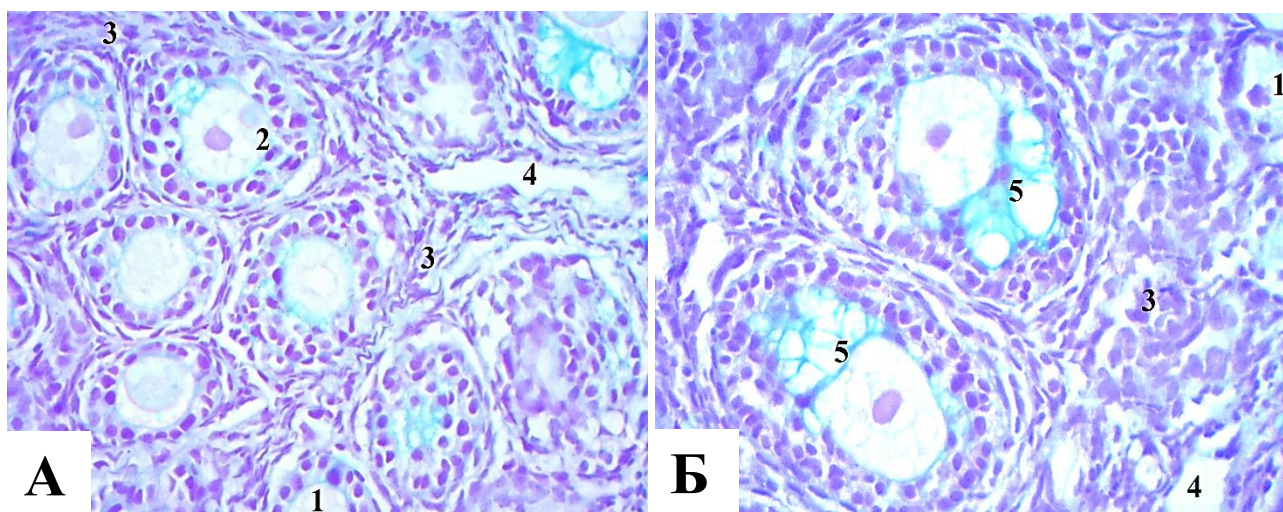


Рисунок 4.8 – Яєчник контрольного (А) та експериментального (Б) щура. 9 доба життя. Забарвлення альціановим синім. Зб.: х 400.

1– первинний фолікул; 2 – вторинний фолікул; 3 – сполучна тканина; 4 – кровоносні судини; 5 – пухирчастий фолікул

Відносна площа, яку займають примордіальні фолікули у експериментальних тварин є достовірно меншою, ніж у контрольного потомства – $30,27 \pm 0,16 \%$. Аналогічна ситуація спостерігається і серед інших генерацій фолікулів – $27,48 \pm 0,20 \%$ площі займають первинні фолікули та $9,32 \pm 0,15 \%$ вторинні фолікули, відповідно (табл. 4.2).

Однак, на відміну від тварин інтактної та контрольної груп, у експериментального потомства окрім примордіальних, первинних та вторинних фолікулів, з'являються також пухирчасті фолікули, займаючи $4,38 \pm 0,13 \%$ площі яєчника (рис. 4.8). Пухирчасті фолікули у шарі фолікулярних клітин мають декілька порожнин, відокремлених одна від іншої та заповнених фолікулярною рідиною. Судини кровоносного русла займають вірогідно меншу площу порівняно із аналогічним контрольним показником площі органу (рис.4.8). У потомства тварин після впливу прогестерону у період вагітності площа вторинних фолікулів є вірогідно більшою – $4985,15 \pm 7,30 \text{ мкм}^2$. Площа пухирчастих фолікулів експериментальних тварин сягає до $10636,62 \pm 40,75 \text{ мкм}^2$.

На чотирнадцяту добу життя у потомства всіх досліджуваних груп тварин зберігається тенденція до зростання сполучної тканини, однак у експериментального потомства показник відносної площі вірогідно вищий, ніж у контрольної та інтактної групи ($27,29 \pm 0,08$ % у експериментальній та $14,95 \pm 0,28$ % і $14,68 \pm 0,21$ % у інтактних і контрольних щурів, відповідно) (рис.4.9).

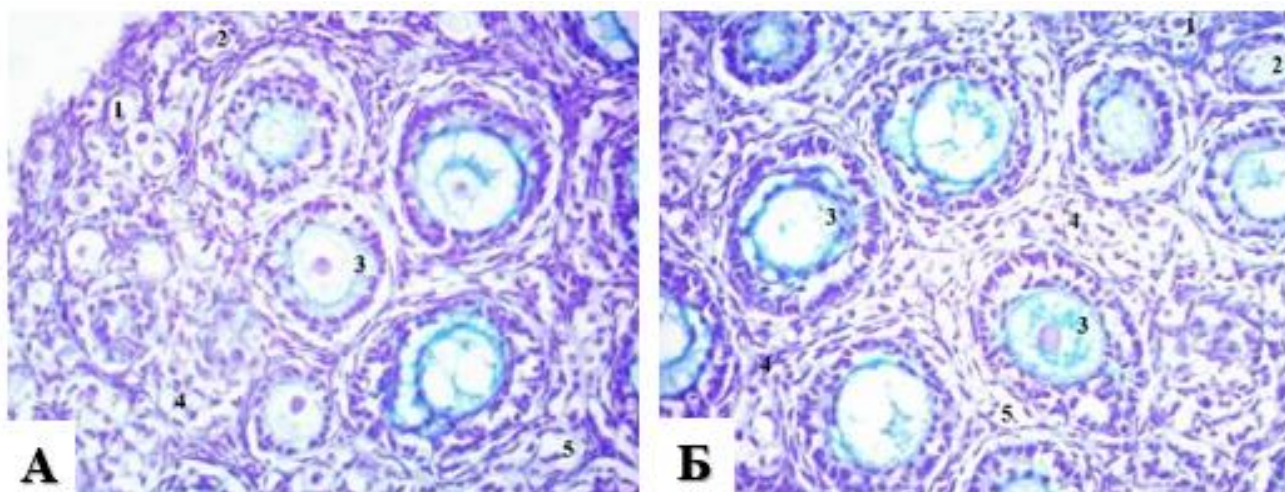


Рисунок 4.9 – Яєчник контрольного (А) та експериментального (Б) щурів. 14 доба постнатального життя. Забарвлення альціановим синім. Зб.:х 400. 1 – примордіальний фолікул; 2 – первинний фолікул; 3 – вторинний фолікул; 4 – сполучна тканина; 5 – кровоносні судини.

Наприкінці другого тижня постнатального життя показник вмісту колагенових волокон III типу у тварин інтактної та контрольної груп залишаються на рівні попередньої доби дослідження. При порівнянні даних експериментальних та контрольних щурів вірогідних відмінностей не відмічалось (табл.4.1). Зменшується пул примордіальних фолікулів у інтактних та контрольних тварин, порівняно із попередньою добою спостереження на 4,4 % та 3,5 %, відповідно (табл. 4.2).

У тварин експериментальної групи показник відносної площі примордіальних фолікулів є достовірно меншим ($26,97 \pm 0,10$ % проти $33,21 \pm 0,17$ % у контрольній групі). Аналогічна тенденція до зменшення у

порівнянні із попередньою добою характерна і для первинних фолікулів, але більш виражена вона у потомства тварин після внутрішньоутробного впливу прогестерону ($25,84 \pm 0,04$ % проти $32,20 \pm 0,66$ % у контрольних щурів).

У інтактних та контрольних тварин показник відносної площі, яку займають вторинні фолікули, залишається на рівні попередньої доби спостереження – $13,38 \pm 0,48$ % та $14,08 \pm 0,39$ %, відповідно. Площа вторинних фолікулів у інтактних та контрольних тварин на момент спостереження становить $4882,57 \pm 8,28$ мкм² та $4874,21 \pm 8,52$ мкм². Стосовно тварин експериментальної групи, то показник відносної площі, яку займають вторинні фолікули, зростає порівняно із 9 добою спостереження, однак є вірогідно нижчим від показника контрольного потомства – $12,53 \pm 0,05$ %, відповідно.

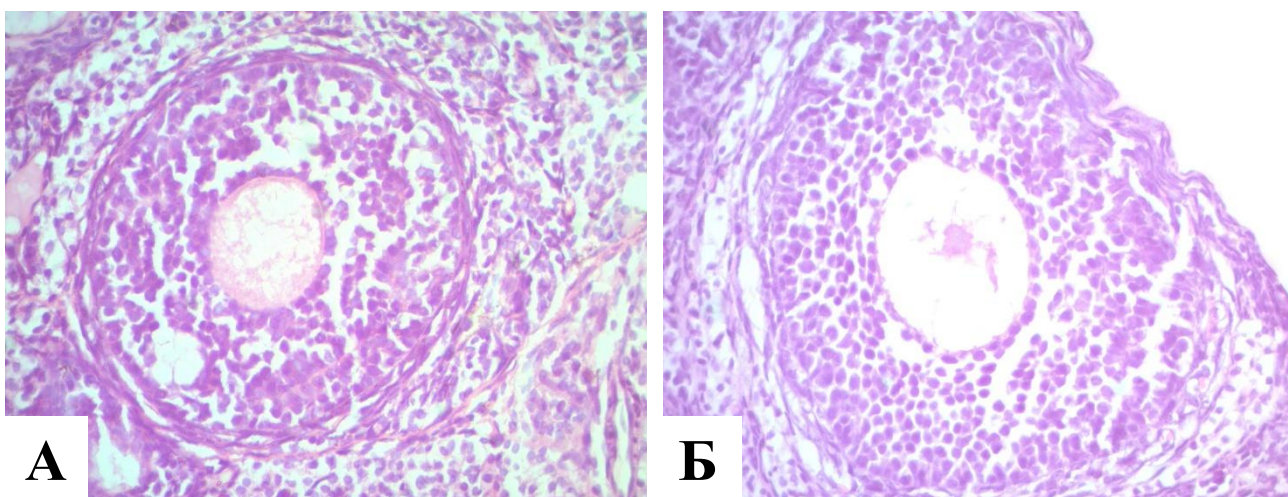


Рисунок 4.10 – Вторинний фолікул контрольного (А) та експериментального (Б) щурів. 21 доба життя.

Забарвлення гематоксилином та еозіном. Зб.: x400.

Зберігається вищеописана тенденція щодо вірогідного переважання площі окремих вторинних фолікулів у експериментальних щурів порівняно із контрольними і становить $4992,22 \pm 6,73$ мкм². Як і на 9-ту добу життя, у тварин інтактною та контрольної групи відсутні пухирчасті фолікули. У потомства тварин, що піддавалися впливу прогестерону під час вагітності,

показник відносної площі, яку займають пухирчасті фолікули залишається на рівні попередньої доби спостереження – $4,89 \pm 0,06$ % (табл.4.2).

Показник площі окремих пухирчастих фолікулів не відрізняється від даних попереднього терміну спостереження та становить $10905,15 \pm 55,87$ мкм² відповідно. У всіх трьох досліджуваних групах тварин спостерігається приріст відносної площі, яку займають кровоносні судини, але у тварин експериментальної групи цей показник вірогідно відстає від інтактних та контрольних значень ($2,48 \pm 0,06$ % проти $5,83 \pm 0,07$ % у контрольних та $5,74 \pm 0,14$ % у інтактних тварин).

На двадцять першу добу постнатального життя у інтактних та контрольних тварин первинні фолікули займають $21,73 \pm 0,10$ % та $21,57 \pm 0,08$ % площі яєчника, в той час як у тварин після пренатального впливу прогестерону лише $17,48 \pm 0,05$ %. У інтактних та контрольних тварин порівняно із 14-ою добою життя відносна площа, яку займають примордіальні фолікули зменшується відповідно на 8,5 % та 9,12 % (табл. 4.2).

У потомства тварин експериментальної групи також зберігається тенденція по відставанню показника відносної площі, яку займають примордіальні фолікули порівняно із контрольною групою – $17,34 \pm 0,31$ % та $24,09 \pm 0,24$ %, відповідно.

Стосовно відносної площі, яку займали вторинні фолікули, то цей показник у експериментальної групи є вірогідно нижчим ($13,52 \pm 0,10$ %) від контрольного потомства тварин ($15,12 \pm 0,10$ %, відповідно). Як у тварин інтактною та контрольною групи, так і у експериментального потомства значних змін у динаміці показників абсолютної площі вторинних фолікулів не виявлено. Однак зберігається тенденція до вірогідного відставання абсолютної площі вторинних фолікулів у контрольних та інтактних тварин від експериментальної групи (табл.4.4; рис.4.10). У інтактних та контрольних тварин наприкінці третього тижня життя з'являються пухирчасті фолікули, які займають

5,68 ± 0,16 % та 5,38 ± 0,15 % площі органу, відповідно (табл.4.2). Площа пухирчастих фолікулів інтактних тварин становить 11439,12 ± 71,64 мкм², у контрольних – 11550,72 ± 81,32 мкм², відповідно.

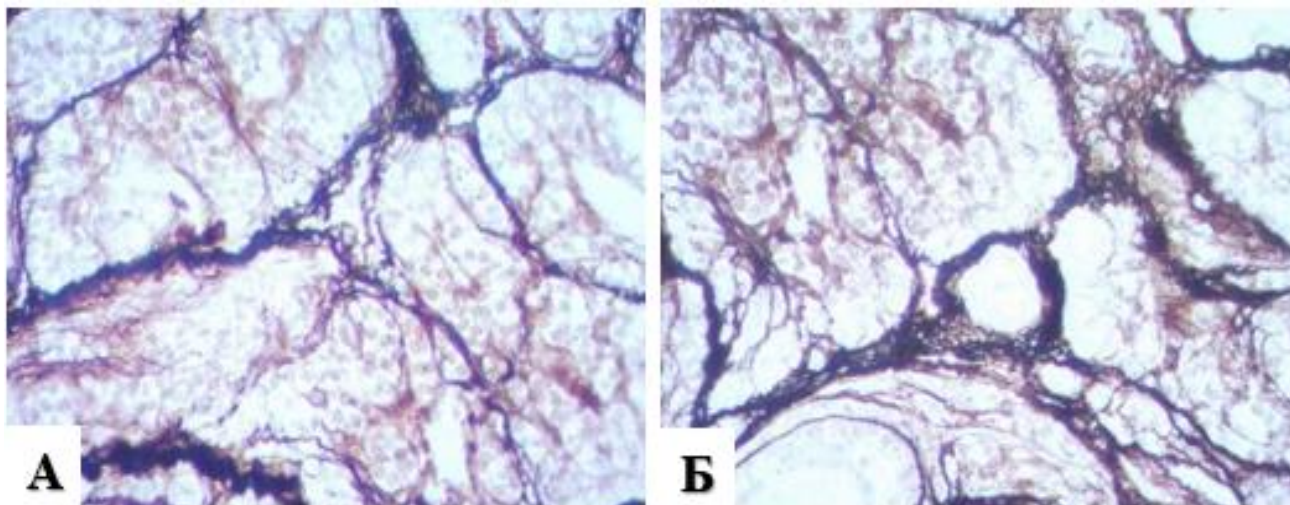


Рисунок 4.11 – Колагенові волокна III типу у щурів контрольної (А) та експериментальної (Б) групи. Забарвлення імпрегнацією сріблом за методикою Лейдлоу. Зб.: x 400.

Однак у потомства тварин, отриманих після введення прогестерону під час вагітності, відносна площа, що займають пухирчасті фолікули, вірогідно більша від показників контрольної групи і становить 12,84 ± 0,10 % від площі яєчника (табл.4.2).

Також абсолютна площа пухирчастих фолікулів достовірно більша у порівнянні із аналогічним показником у контрольних тварин – 18164,87 ± 80,85 мкм² (табл.4.4). Збільшується показник відносної площі, яку займає сполучна тканина у інтактних та контрольних групах тварин порівняно із 14-ою добою життя і становить 27,28 ± 0,67 % та 28,05 ± 0,34 %, відповідно. Але у експериментального потомства розростання сполучної тканини більш виражене у порівнянні із контролем – 33,45 ± 0,10 %.

Для всіх досліджуваних груп тварин характерним є незначне збільшення вмісту колагенових волокон відносно попереднього строку дослідження (рис.4.11). Однак при порівнянні показників експериментальної та контрольної

груп тварин не було виявлено вірогідної різниці – $12,77 \pm 1,12$ % у експериментальних та $11,15 \pm 0,70$ % у контрольних тварин.

Також порівняно із попередньою добою спостереження у тварин після впливу прогестерону зростає показник відносної площі, яку займають кровоносні судини відносно попереднього строку дослідження – $4,53 \pm 0,07$ %, при цьому він є вірогідно нижчим від контрольної групи ($5,79 \pm 0,11$ %, відповідно).

На тридцяті добу постнатального життя у інтактній та контрольній групах досліджуваних тварин продовжує вичерпуватись пул примордіальних фолікулів зі збільшенням строку спостереження, на їх частку припадає відповідно $11,12 \pm 0,74$ % та $11,83 \pm 0,11$ % площі органу. Аналогічна тенденція спостерігається і у потомства експериментальних тварин, але показник відносної площі, яку займають примордіальні фолікули, вірогідно нижчий від контрольних значень – $9,44 \pm 0,28$ %.

Продовжує зменшуватись відносна площа, яку займають первинні фолікули у всіх досліджуваних групах щурів, але більш виражені зміни характерні для потомства тварин після введення прогестерону під час вагітності ($13,09 \pm 0,28$ % у контрольних тварин та $9,26 \pm 0,23$ % у експериментальних тварин, відповідно). Щодо вторинних фолікулів, то відносна площа, яку вони займають, у інтактного та контрольного потомства значно збільшується порівняно із 21-ою добою життя – $27,19 \pm 0,21$ % та $26,78 \pm 0,12$ % площі. У тварин експериментальної групи аналогічний показник також зростає, але є достовірно меншим від значень контрольної групи тварин – $22,35 \pm 0,08$ % (табл.4.3).

Щодо абсолютної площі вторинних фолікулів у інтактного та контрольного потомства, то вірогідних змін порівняно із 21-ою добою спостереження не виявлено (табл.4.4). У експериментальної групи тварин простежується аналогічна тенденція щодо збільшення абсолютної площі окремих фолікулів

над значеннями контрольних тварин, як і на попередньому терміні спостереження – $5022,04 \pm 10,14 \text{ мкм}^2$, відповідно

Таблиця 4.3 – Динаміка відносної площі, яку займають фолікули яєчників потомства щурів від 30 доби до кінця третього місяця життя, (%), $M \pm m$

Доба життя	Групи	Приморд. фолікули	Первинні фолікули	Вторинні фолікули	Пухирчасті фолікули	Третинні фолікули
30	1	$11,12 \pm 0,74$	$13,50 \pm 0,40$	$27,19 \pm 0,21$	$8,32 \pm 0,36$	Немає
	2	$11,83 \pm 0,11$	$13,09 \pm 0,28$	$26,78 \pm 0,12$	$7,97 \pm 0,11$	Немає
	3	$9,44 \pm 0,28^*$	$9,26 \pm 0,23^*$	$22,35 \pm 0,08^*$	$14,53 \pm 0,17^*$	Немає
45	1	$6,18 \pm 0,32$	$6,68 \pm 0,26$	$29,50 \pm 0,31$	$11,19 \pm 0,67$	Немає
	2	$6,53 \pm 0,08$	$7,0 \pm 0,13$	$28,89 \pm 0,39$	$11,83 \pm 0,12$	Немає
	3	$5,34 \pm 0,11^*$	$4,90 \pm 0,07^*$	$22,68 \pm 0,10^*$	$18,78 \pm 0,07^*$	Немає
60	1	$4,33 \pm 0,37$	$4,92 \pm 0,35$	$30,36 \pm 0,43$	$11,68 \pm 0,33$	Немає
	2	$4,42 \pm 0,48$	$4,77 \pm 0,61$	$31,22 \pm 0,37$	$11,79 \pm 0,38$	Немає
	3	$3,41 \pm 0,09^*$	$3,69 \pm 0,52$	$19,38 \pm 0,10^*$	$21,34 \pm 0,14^*$	Немає
90	1	$4,10 \pm 0,35$	$3,29 \pm 0,10$	$13,62 \pm 0,18$	$6,15 \pm 0,11$	$11,38 \pm 0,14$
	2	$4,0 \pm 0,57$	$2,98 \pm 0,22$	$13,13 \pm 0,35$	$5,79 \pm 0,36$	$11,69 \pm 0,37$
	3	$2,62 \pm 0,11^*$	$3,24 \pm 0,18$	$11,16 \pm 0,13^*$	$4,13 \pm 0,12^*$	$9,26 \pm 0,10^*$

Примітка 1. Групи тварин: 1 – інтактна група; 2 – контрольна група; 3 – експериментальна група;

Примітка 2. Символ * – означає, що $p < 0,05$ при порівнянні результатів тварин експериментальної та контрольної групи.

У всіх трьох досліджуваних групах спостерігається зростання відносної площі, яку займають пухирчасті фолікули, однак у потомства тварин, що отримували прогестерон у період вагітності цей показник значно більший від контрольної групи ($14,53 \pm 0,17\%$ та $7,97 \pm 0,11\%$, відповідно). У інтактної та контрольної групи показник площі окремих пухирчастих фолікулів зберігається на рівні попереднього строку життя – $11451,09 \pm 73,40 \text{ мкм}^2$ та $11542,26 \pm 75,11 \text{ мкм}^2$. У тварин експериментального потомства аналогічний показник дещо зростає відносно 21 доби дослідження і становить

$19307,57 \pm 80,37 \text{ мкм}^2$, що є вірогідно більше, ніж у тварин контрольної групи (рис.4.12).

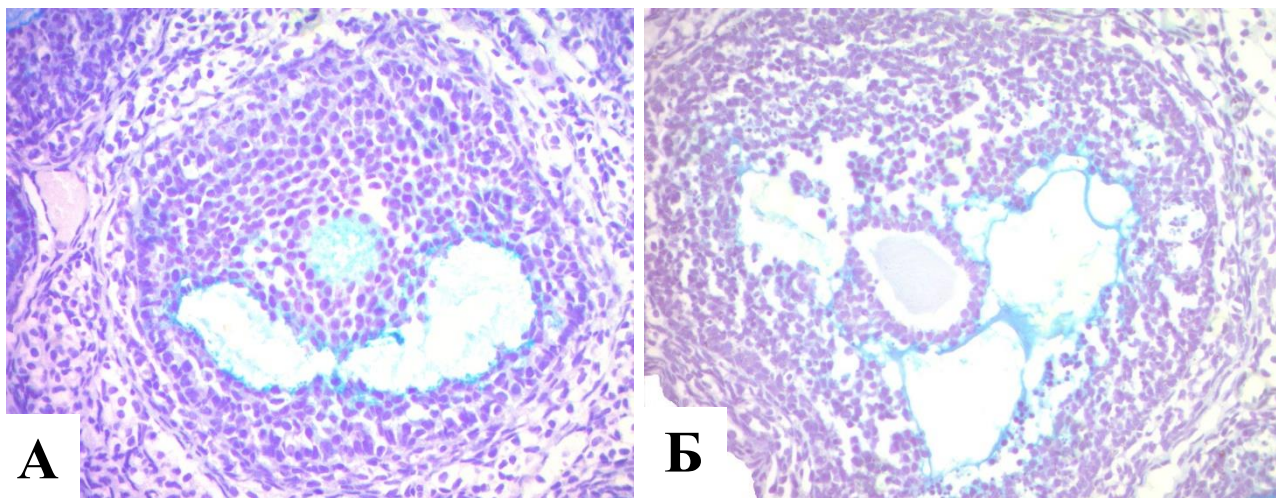


Рисунок 4.12 – Пухирчастий фолікул контрольного (А) та експериментального (Б) щурів. 30 доба життя. Забарвлення альціановим синім. Зб.: х 400.

Як і на попередню добу дослідження, продовжує збільшуватись відсоток сполучної тканини, як у інтактних та контрольних щурів, так і в експериментальних. Але в останніх тенденція до збільшення відносної площі сполучної тканини більш виражена порівняно із даними контрольної групи – $38,54 \pm 0,10 \%$ та $33,13 \pm 0,08 \%$, відповідно. Наприкінці першого місяця життя у інтактних та контрольних тварин продовжує зростати показник вмісту колагенових волокон III типу – $12,82 \pm 1,12 \%$ та $13,14 \pm 1,65 \%$, відповідно.

Однак у потомства тварин, народжених від самиць, що отримували розчин прогестерону із 15 по 18 добу вагітності відмічається більш виражене збільшення аналогічного показника, що є вірогідно вищим від контрольних значень (табл.4.1; рис.4.13).

Зростає відносна площа, яку займають кровоносні судини в усіх трьох групах тварин, однак для показника експериментального потомства, як і на попередню добу дослідження, зберігається тенденція до відставання від контрольних значень ($5,74 \pm 0,08 \%$ та $7,20 \pm 0,05 \%$, відповідно).

На сорок п'яту добу постнатального життя майже вдвічі зменшується відносна площа, яку займають примордіальні фолікули, у групі інтактних та контрольних тварин порівняно із 30-ою добою дослідження – $6,18 \pm 0,32$ % та $6,53 \pm 0,08$ %, відповідно.

Таблиця 4.4 – Динаміка абсолютної площі фолікулів яєчників потомства щурів, мкм^2 , $M \pm m$

Доба життя	Групи тварин	Вторинні фолікули	Пухирчасті фолікули	Третинні фолікули
9	1	$4859,44 \pm 14,57$	немає	немає
	2	$4879,98 \pm 12,10$	немає	немає
	3	$4985,15 \pm 7,30^*$	$10636,62 \pm 40,75$	немає
14	1	$4882,57 \pm 8,28$	немає	немає
	2	$4874,21 \pm 8,52$	немає	немає
	3	$4992,22 \pm 6,73^*$	$10905,15 \pm 55,87$	немає
21	1	$4930,07 \pm 12,16$	$11439,12 \pm 71,64$	немає
	2	$4908,93 \pm 9,97$	$11550,72 \pm 81,32$	немає
	3	$5011,97 \pm 6,51^*$	$18164,87 \pm 80,85^*$	немає
30	1	$4942,07 \pm 9,12$	$11451,09 \pm 73,40$	немає
	2	$4960,27 \pm 8,82$	$11542,26 \pm 75,11$	немає
	3	$5022,04 \pm 10,14^*$	$19307,57 \pm 80,37^*$	немає
45	1	$4952,57 \pm 9,43$	$11813,37 \pm 81,84$	немає
	2	$4964,38 \pm 11,27$	$11904,39 \pm 78,02$	немає
	3	$5115,69 \pm 14,94^*$	$19733,80 \pm 83,54^*$	немає
60	1	$4969,96 \pm 9,11$	$12258,06 \pm 69,44$	немає
	2	$4990,06 \pm 10,26$	$12337,53 \pm 71,87$	немає
	3	$5133,97 \pm 13,85^*$	$19921,09 \pm 134,87^*$	немає
90	1	$5076,31 \pm 16,36$	$19644,96 \pm 58,49$	$49291,59 \pm 153,92$
	2	$5099,30 \pm 25,35$	$19696,43 \pm 43,89$	$49217,24 \pm 117,95$
	3	$5153,05 \pm 31,67$	$19743,31 \pm 62,93$	$49384,45 \pm 85,36$

Примітка. Символ * – означає, що $p < 0,05$ при порівнянні результатів тварин експериментальної та контрольної групи.

У тварин експериментальної групи також спостерігається зменшення аналогічного показника, але порівняно із контрольною групою воно більше виражене ($5,34 \pm 0,11$ %). Для первинних фолікулів у всіх досліджуваних групах також є справедливою тенденція до зменшення їх відносної площі (табл.4.3).

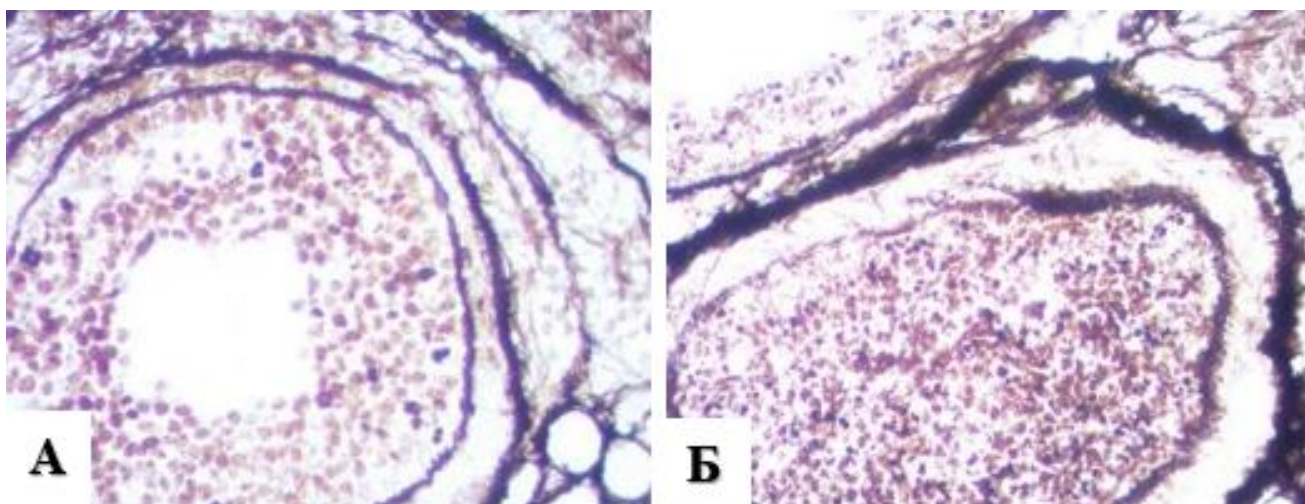


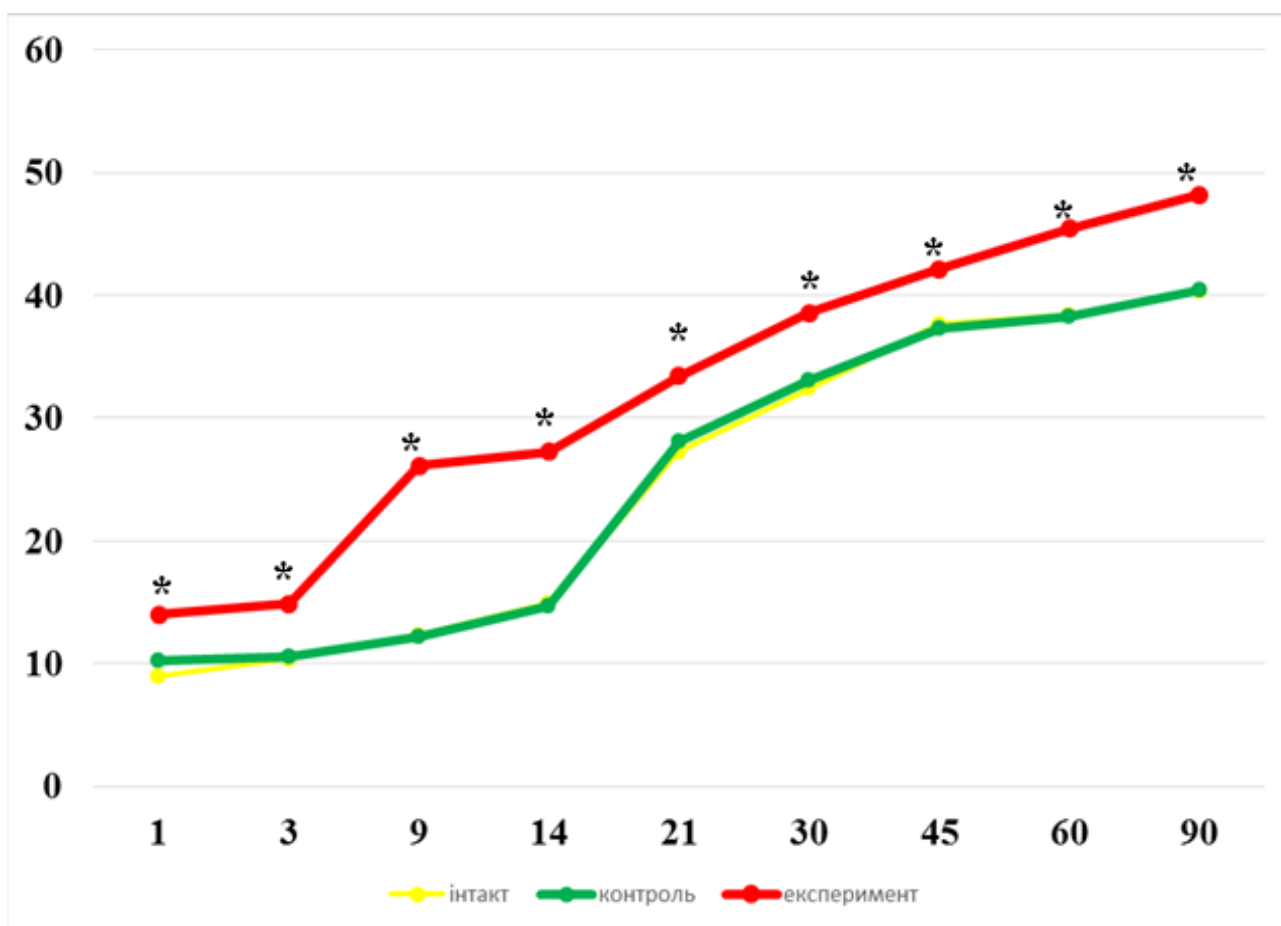
Рисунок 4.13 – Колагенові волокна в яєчнику контрольного (А) та експериментального (Б) щурів. 30 доба життя. Забарвлення імпрегнацією сріблом за методикою Лейдлоу. Зб.: x 400.

Ці показники майже не відрізняються від показників відносної площі, яку займають примордіальні фолікули ($6,68 \pm 0,26$ % у інтактних, $7,0 \pm 0,13$ % у контрольних та $4,90 \pm 0,07$ % у експериментальних щурів, відповідно).

На рівні попередньої доби спостереження залишається показник відносної площі, що займають вторинні фолікули у потомства тварин після впливу прогестерону під час вагітності – $22,68 \pm 0,10$ % площі яєчника. У інтактних та контрольних тварин аналогічний показник незначно зростає зі збільшенням терміну спостереження – $29,50 \pm 0,31$ % та $28,89 \pm 0,39$ %, відповідно, вірогідно перевищуючи дані експериментального потомства.

Вірогідних змін порівняно із 30 добою життя у показниках абсолютної площі вторинних фолікулів у потомства інтактної та контрольної груп не виявлено (табл.4.4). Щодо абсолютної площі вторинних фолікулів у експериментальній групі тварин, то для них зберігається тенденція до переважання цього показника у порівнянні із контрольними щурами (табл. 4.4). У всіх досліджуваних групах тварин продовжує збільшуватись відносна площа, яку займають пухирчасті фолікули. Але у експериментальної групи тварин цей показник вірогідно вищий від контрольних значень – $18,78 \pm 0,07$ %

та $11,83 \pm 0,12$ %, відповідно.



Примітка. Символ * – означає, що $p < 0,05$ при порівнянні результатів тварин експериментальної та контрольної групи.

Рисунок 4.14 – Динаміка відносної площі, яку займає сполучна тканина протягом перших трьох місяців життя, (%).

Однак, стосовно абсолютної площі пухирчастих фолікулів, то цей показник не змінюється по відношенню до попередньої доби дослідження в усіх групах тварин. Причому у тварин експериментальної групи спостерігається значне збільшення площі над даними контрольної та інтактної групи ($11904,39 \pm 78,02$ мкм² у контрольних, $11813,37 \pm 81,84$ мкм² у інтактних та $19733,8 \pm 83,54$ мкм² у експериментальних тварин, відповідно).

Простежується зростання відносної площі, яку займає сполучна тканина, як у контрольних та інтактних щурів ($37,29 \pm 0,13$ % та $37,64 \pm 0,24$ %), так і у потомства тварин, народжених від самок, що отримували прогестерон під час

вагітності. Причому у останніх показник розростання сполучної тканини достовірно вищий – $42,13 \pm 0,18$ % у порівнянні із контрольними тваринами (рис.4.14). Відсоток площі сполучної тканини, який займає колаген III типу, дещо зростає у групах інтактних та контрольних тварин порівняно із 30 добою життя ($13,67 \pm 1,04$ % та $13,46 \pm 1,66$ %, відповідно). У групі експериментальних тварин зберігається тенденція щодо збільшення над контрольними значеннями (табл.4.1).

Відносна площа, яку займає судинне русло також збільшується у інтактній та контрольній групах і становить $8,81 \pm 0,30$ % та $8,46 \pm 0,11$ %, відповідно. У експериментальних тварин аналогічний показник продовжує зберігати тенденцію до вірогідного відставання від значень контрольної групи тварин.

На шестидесяту добу життя зберігається тенденція до збільшення сполучної тканини у інтактних, контрольних та експериментальних тварин, причому у потомства щурів після пренатальної дії прогестерону зміни виражені вірогідно більше – $45,46 \pm 0,33$ % проти $38,24 \pm 0,23$ % площі у контрольних та $39,40 \pm 0,23$ % у інтактних щурів, відповідно (рис.4.15). Наприкінці другого місяця життя колагенові волокна тонкі, довгі, щільно розташовуються, злегка звивисті (рис.4.16). У всіх досліджуваних групах зберігається тенденція щодо зростання вмісту колагену III типу – $19,98 \pm 2,32$ % у інтактних та $20,96 \pm 3,53$ % у контрольних. У потомства тварин, що піддавались впливу прогестерону у період вагітності, колагенові волокна звивисті, короткі, щільно розташовані. При цьому у тварин експериментальної групи не простежувалось достовірних відмінностей показника вмісту колагену від контрольних значень – $24,31 \pm 2,80$ % (рис.4.16). Зі збільшенням строку спостереження продовжує зменшуватись басейн примордіальних фолікулів у всіх групах тварин. Але у експериментальних щурів порівняно із контрольною групою відмічається статистично вірогідне зниження відносної площі примордіальних фолікулів – $3,41 \pm 0,09$ % проти $4,42 \pm 0,48$ %, відповідно.

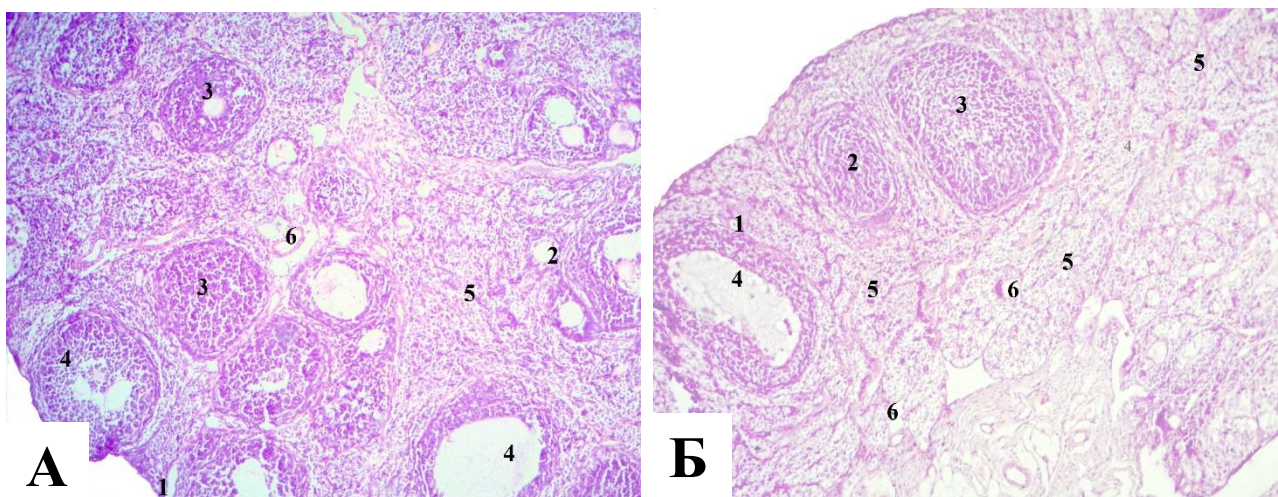


Рисунок 4.15 – Яечник контрольного щура. 60 доба життя. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб.: x100. 1 – примордіальний фолікул; 2 – первинний фолікул; 3 – вторинний фолікул; 4 – пухирчастий фолікул; 5 – сполучна тканина; 6 – кровоносні судини

Також зменшується й відносна площа, яку займають первинні фолікули у всіх досліджуваних групах, однак у тварин експериментального потомства тенденція до зменшення більш виражена ($3,69 \pm 0,52 \%$), порівняно із відповідними значеннями у контрольних тварин (табл.4.3). Стосовно відносної площі, яку займають вторинні фолікули, то цей показник також залишається на рівні попереднього строку дослідження у інтактного та контрольного потомства ($30,36 \pm 0,43 \%$ та $31,22 \pm 0,37 \%$, відповідно). У тварин після пренатальної дії прогестерону простежується тенденція до незначного зменшення цього показника, однак він є вірогідно нижчим відносно контрольної групи ($19,38 \pm 0,10 \%$, відповідно) (рис.4.14; рис.4.15).

Площа вторинних фолікулів у тварин інтактною та контрольної групи становить $4969,96 \pm 9,11 \text{ мкм}^2$ та $4990,06 \pm 10,26 \text{ мкм}^2$, відповідно. У потомства тварин, що отримували прогестерон під час вагітності аналогічний показник площі залишається вірогідно більшим, ніж у тварин контрольної групи (табл.4.4). Відносна площа, яку займають пухирчасті фолікули поступово збільшується і наприкінці другого місяця життя становить відповідно

11,68 ± 0,33 % у інтактного та 11,79 ± 0,38 % у контрольного потомства, в той час як експериментальні тварини демонструють статистично вірогідне зростання аналогічного показника – 21,34 ± 0,14 %.

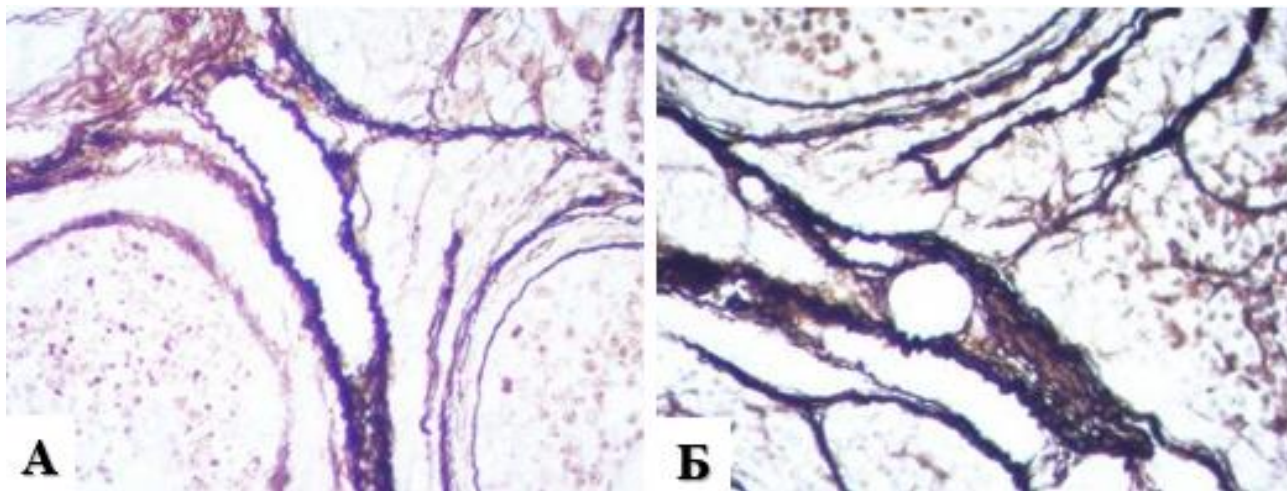


Рисунок 4.16 – Колагенові волокна III типу в яєчнику контрольного (А) та експериментального (Б) щурів. 60 доба життя. Забарвлення імпрегнацією сріблом по Лейдлоу. Зб.: x400.

Однак показник абсолютної площі окремих фолікулів у всіх трьох досліджуваних групах тварин залишається на рівні 45-ої доби життя (табл. 4.4). Відносна площа, що займає судинне русло продовжує збільшуватись у всіх досліджуваних групах, і тенденція до відставання цього показника у експериментальних тварин порівняно із контролем залишається справедливим і для 60 доби спостереження (6,73 ± 0,23 % та 9,28 ± 0,10 %, відповідно).

Наприкінці третього місяця життя у потомства усіх досліджуваних груп тварин встановлюється регулярний естральний цикл. Відповідно до цього відбуваються зміни у співвідношенні типів фолікулів, оскільки з'являються третинні (антральні) фолікули. Вони мають велику порожнину, заповнену фолікулярною рідиною. Порожнина утворюється шляхом злиття кількох відокремлених одна від одної порожнин на стадії пухирчастих фолікулів.

Яйцеклітина разом із оточуючим шаром фолікулярних клітин за допомогою них кріпиться до стінки фолікула. У інтактних та контрольних

тварин відносна площа, що займають третинні фолікули становить $11,38 \pm 0,14 \%$ та $11,69 \pm 0,37 \%$, відповідно.

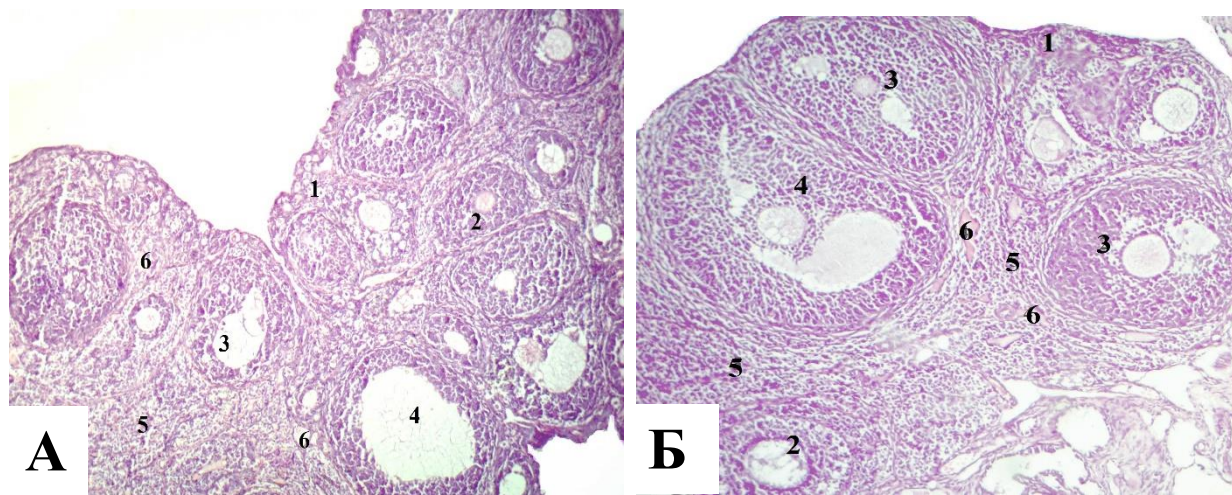


Рисунок 4.17 – Яєчник контрольного (А) та експериментального (Б) щурів. 90 доба життя. Забарвлення гематоксиліном та еозіном. Зб.: х 100.

1 – примордіальний фолікул; 2 – вторинний фолікул; 3 – пухирчастий фолікул; 4 – третинний фолікул; 5 – сполучна тканина; 6 – кровоносні судини.

Дещо менший аналогічний показник демонструють тварини після впливу прогестерону під час вагітності – $9,26 \pm 0,10 \%$. Площа третинних фолікулів у інтактних та контрольних тварин становить $49291,59 \pm 153,92 \text{ мкм}^2$ та $49217,24 \pm 117,95 \text{ мкм}^2$, відповідно. Щодо потомства тварин, народжених від самок, які отримували прогестерон, то вірогідної різниці у порівнянні із контрольною групою тварин не спостерігалось (табл.4.4). Після овуляції певну площу в яєчнику займають жовті тіла. У експериментальних тварин відносна площа, яка припадає на жовті тіла, вірогідно більша від показників інтактного та контрольного потомства ($14,28 \pm 0,34 \%$ проти $11,39 \pm 0,23 \%$ та $11,49 \pm 0,24 \%$) (рис.4.18). Для третього місяця життя є характерним, що показник відносної площі, яку займає сполучна тканина, досягає максимальних значень за весь період спостереження як у контрольних, так і у експериментальних щурів.

Однак цей показник у експериментальних тварин вірогідно превалює над контрольними значеннями ($48,19 \pm 0,34$ % проти $41,42 \pm 0,25$ % відповідно) (рис.4.14; рис.4.17).

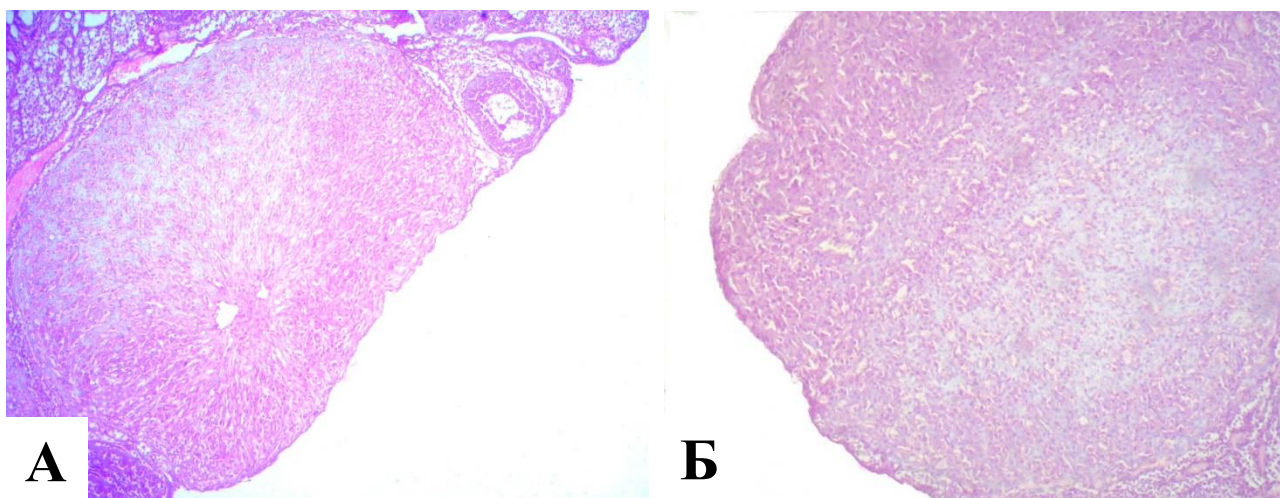


Рисунок 4.18 – Жовте тіло у яєчнику щура контрольної (А) та експериментальної (Б) групи. Забарвлення гематоксиліном і еозіном. 36.х 100.

Відсоток колагену III типу у сполучній тканині досягає максимальних значень за весь період спостереження як у інтактній та контрольній, так і в експериментальній групах. Але при порівнянні показників контрольних та експериментальних значень не простежувалось вірогідних відмінностей – $23,95 \pm 1,75$ % та $27,03 \pm 2,79$ %, відповідно (рис.4.19; рис.4.20). Пул примордіальних фолікулів також зменшується, однак при порівнянні відносної площі цього показника між групами, відмічено, що у експериментальних тварин він дещо нижчий від контролю ($2,62 \pm 0,11$ % та $4,0 \pm 0,57$ % відповідно) (табл.4.3). Схожа тенденція до зменшення відносної площі простежується і серед первинних фолікулів, однак суттєвих відмінностей у показниках груп не виявлено ($2,98 \pm 0,22$ % у контрольних та $3,24 \pm 0,18$ % площі у експериментальних щурів) (рис.4.18). Значно знижується показник відносної площі, яку займають вторинні фолікули у всіх трьох досліджуваних групах тварин – у контрольних на 18,09 % та на 8,22 % у експериментальних тварин, відповідно (табл. 4.3; рис. 4.18).

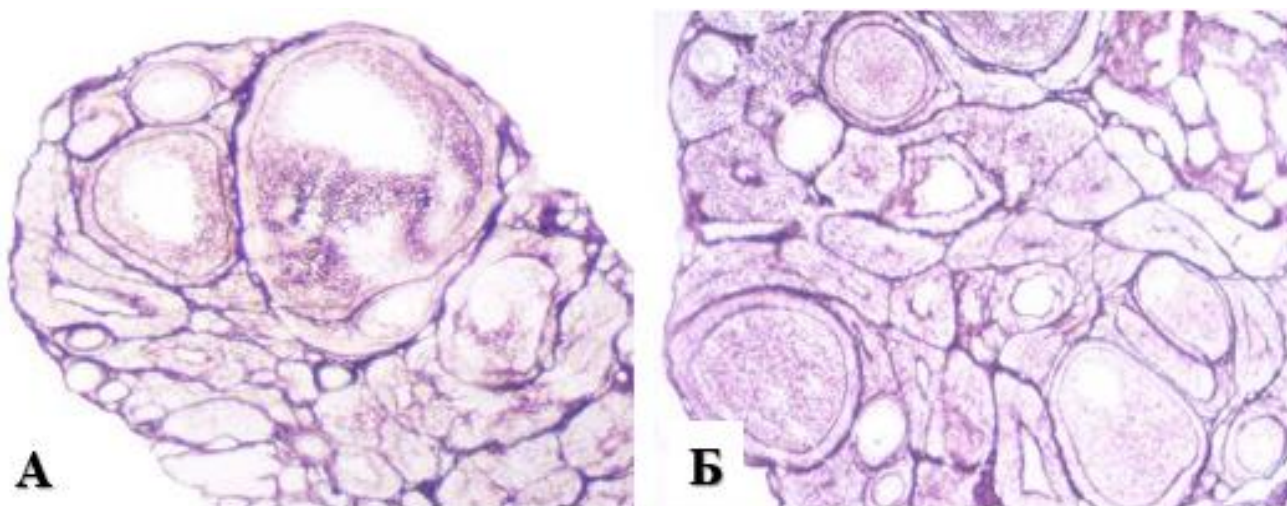


Рисунок 4.19 – Яєчник контрольного (А) та експериментального (Б) щура наприкінці третього місяця життя. Забарвлення імпрегнацією сріблом за методикою Лейдлоу. Зб.: x 100.

Але у останніх він є дещо меншим від контрольних значень ($11,16 \pm 0,13$ % та $13,13 \pm 0,15$ %, відповідно). Також спостерігається незначне збільшення площі вторинних фолікулів у інтактних та контрольних тварин ($5076,31 \pm 16,36$ мкм² та $5099,30 \pm 25,35$ мкм², відповідно). Зростає аналогічний показник і у тварин експериментальної групи, однак порівняно із контролем різниця нівелюється (табл. 4.4). Щодо пухирчастих фолікулів, то порівнюючи відносну площу, яку вони займають, із попередньою добою спостереження, відмічається її зменшення майже втричі у інтактних та контрольних тварин ($6,15 \pm 0,11$ % та $5,79 \pm 0,36$ %, відповідно) (табл. 4.3). Однак при порівнянні даних експериментальної групи із контрольною, простежується незначне відставання цього показника від контрольних значень ($4,13 \pm 0,12$ %). Абсолютна площа пухирчастих фолікулів у контрольних та інтактних тварин становить $19696,4 \pm 43,89$ мкм² та $19644,96 \pm 58,49$ мкм², відповідно. Показник відносної площі, яку займають судини кровоносного русла, також досягає свого максимального значення у всіх досліджуваних групах. Але у тварин, отриманих від самок, яким вводили прогестерон під час вагітності, відносна площі кровоносних судин відстає від аналогічних значень у контрольних тварин

($7,12 \pm 0,11$ % проти $9,59 \pm 0,13$ %) (рис.4.21).

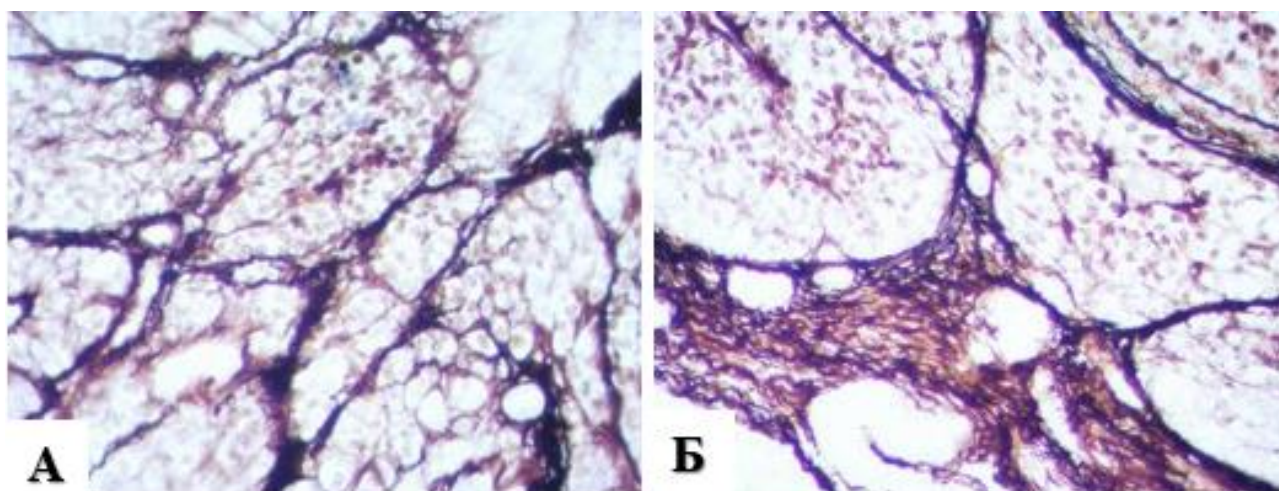


Рисунок 4.20 – Колагенові волокна III типу у яєчниках контрольного (А) та експериментального (Б) щурів. 90 доба життя. Забарвлення імпрегнацією сріблом за Лейдлоу. Зб.: x 400.

Що стосується потомства тварин після впливу прогестерону у період вагітності, то при порівнянні із контрольною групою тварин вірогідної різниці між показниками на момент спостереження не відмічалось і площа пухирчастих фолікулів становила $19743,31 \pm 62,93$ мкм².

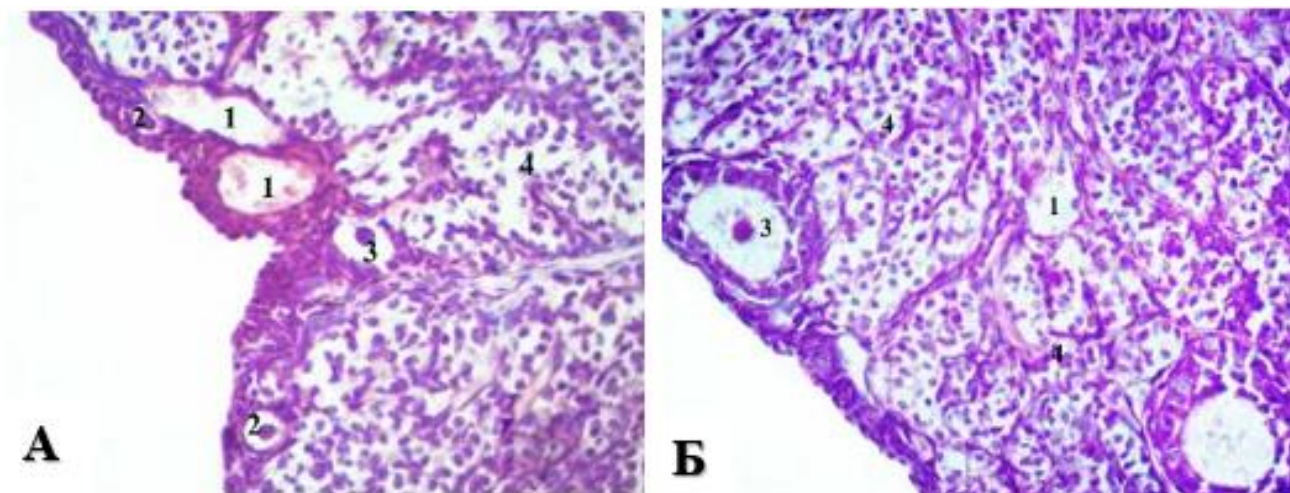


Рисунок 4.21 – Яєчник контрольного (А) та експериментального (Б) щурів наприкінці третього місяця життя. Забарвлення гематоксилином та еозіном. Зб.: x400. 1 – кровоносні судини; 2 – примордіальний фолікул; 3 – первинний фолікул; 4 – сполучна тканина

Отже, протягом усього періоду спостереження відмічаються зміни у співвідношенні та диференціюванні паренхіми і строми яєчників потомства щурів в усіх досліджуваних групах тварин. У потомства тварин, які отримували розчин гормону прогестерону під час вагітності простежувалось порушення процесу формування примордіальних фолікулів – порівняно із контрольними тваринами на 3-тю добу дослідження відсоток площі, який займали сформовані примордіальні фолікули був вірогідно меншим. Також, на відміну від контрольних, у експериментальних щурів на 3-тю добу спостереження певний відсоток площі яєчника займали незруйновані кластери, що не є характерним для цього періоду життя тварини.

Від моменту народження і до кінця терміну спостереження простежується поступове виснаження фолікулярного резерву, головним чином за рахунок зменшення пулу примордіальних фолікулів. Причому у потомства щурів, народжених від самиць, що отримували прогестерон у період вагітності, вичерпування резерву примордіальних фолікулів відбувається більш швидкими темпами порівняно із контрольними тваринами. Відповідно до зменшення паренхіми яєчників, зі збільшенням строку життя тварини відбувається зростання відносної площі, яку займає сполучна тканина і досягає максимального розвитку наприкінці третього місяця життя. Однак у експериментальної групи простежується вірогідне переважання вмісту сполучної тканини у порівнянні із контрольною групою протягом усього терміну спостереження.

Щодо розподілу колагенових волокон, то протягом перших трьох місяців життя у всіх досліджуваних групах тварин простежується поступове збільшення вмісту колагену III типу, із досягненням максимальних показників на кінець строку спостереження. У потомства тварин, народжених від самиць, що отримували розчин прогестерону у період вагітності відмічалось вірогідне

превалювання показника вмісту колагенових волокон на 1-шу, 3-тю, 30-ту та 45-ту добу постнатального життя порівняно із контрольними щурами.

По мірі росту тварини відбуваються також зміни у якісному та кількісному співвідношенні фолікулів. Наряду із помірним зменшенням пулу примордіальних фолікулів та початком циклічного набору їх для подальшого росту з'являються і фолікули інших типів. Починаючи із 9-ої доби постнатального життя більший відсоток відносної площі, яку займають фолікули припадає на примордіальні та первинні фолікули, що є характерним для всіх груп тварин. До кінця терміну спостереження відбувається зменшення відносної площі цих фолікулів, але більш виражені зміни спостерігаються у експериментальних тварин. На відміну від інтактних та контрольних тварин, у експериментальних щурів на 9-ту добу життя певний відсоток площі займають пухирчасті фолікули. У тварин контрольної та інтактної групи ці фолікули з'являються на двадцять першу добу постнатального життя. Із 21-ої і до 45-ої доби спостереження включно у тварин експериментального потомства відмічається вірогідне збільшення відносної площі, яку займають пухирчасті фолікули порівняно із контрольною групою щурів. Починаючи із 60-ої доби життя і до кінця терміну спостереження для тварин експериментального потомства навпаки є характерною тенденція до відставання показника відносної площі пухирчастих фолікулів від контролю.

Щодо вторинних фолікулів – то починаючи із 9-ої і до кінця другого місяця життя спостереження показник їх відносної площі у всіх групах щурів поступово зменшувався. Причому у потомства тварин, народжених від самиць, які отримували ін'єкції прогестерону під час вагітності відмічалось вірогідне відставання аналогічного показника від контрольної групи. Починаючи третього місяця життя, як для інтактних та контрольних, так і для експериментальних тварин є характерним значне зменшення відсотку площі,

яку займають вторинні фолікули, але у експериментальних тварин продовжується достовірно відставання показника від даних контролю.

Починаючи із третього місяця життя у тварин всіх досліджуваних груп з'являються антральні (третинні) фолікули та формуються жовті тіла. У тварин експериментального потомства відносна площа, яку займають третинні фолікули є вірогідно нижчою порівняно із контрольними значеннями. Однак відсоток площі, який припадає на жовті тіла у експериментальних тварин, навпаки, достовірно перевищує контрольні значення.

При вимірювання абсолютної площі вторинних, пухирчастих та антральних фолікулів простежувалась наступна динаміка: до 60-ої доби життя включно у тварин контрольної та інтактної групи щурів вірогідної різниці між показниками не спостерігалось, однак на 90-ту добу життя площа вторинних фолікулів незначно зростає. Аналогічна ситуація простежувалась і у тварин після пренатального впливу, однак у порівнянні із контрольними щурами відмічалось статистично вірогідне збільшення цього показника.

Абсолютна площа пухирчастих фолікулів у контрольних та інтактних тварин із 21-ої до 45-ої доби життя включно не відрізнялась, однак починаючи із 60-ої доби і до кінця терміну спостереження показник їх площі дещо зростає. Стосовно потомства тварин, народжених від самиць із порушеним гормональним статусом внаслідок введення прогестерону у період вагітності, то із 9-ої до 14-ої доби постнатального життя показники площі не відрізняються. Але починаючи із 21-ої доби життя і до кінця терміну спостереження площа пухирчастих фолікулів значно збільшується. Наприкінці строку спостереження різниця між показниками контрольної та експериментальної групи щурів нівелюється. При вимірюванні площі третинних фолікулів не було виявлено статистично вірогідної різниці між показниками усіх трьох досліджуваних груп тварин. Відносна площа, яку займають судини кровеносного русла збільшується протягом усього строку спостереження, і досягає максимальних значень

наприкінці третього місяця життя. Однак у потомства тварин, отриманого від самиць після введення прогестерону під час вагітності, простежується статистично достовірне відставання цього показника від контрольної групи протягом усього періоду.

4.2 Особливості динаміки та розподілу сполучної тканини мозкової речовини яєчників потомства щурів після введення прогестерону вагітним самкам

Сполучна тканина у яєчнику представлена екстрацелюлярними матриксом, волокнами та клітинами (фібробластами, фіброцитами, макрофагоцитами, тучними клітинами, лімфоцитами). На 1-шу добу постнатального життя у тварин контрольної та інтактної групи у основну частину строми яєчника становлять фібробласти – клітини округлої або веретеноподібної форми з відростками, діаметром не більше 20 мкм, мають базофільну цитоплазму, овальне світле ядро та 1 – 2 ядерця. Їх абсолютна кількість становить $39,21 \pm 0,97$ у інтактних та $38,72 \pm 0,58$ клітин на у.о.п у контрольних тварин, відповідно. Фіброцити веретеноподібної видовженої форми, подекуди мають відростки, витягнуте ядро, їхня кількість у обох групах тварин сягає $29,87 \pm 0,95$ та $29,14 \pm 0,50$ клітин на у.о.п., відповідно (рис.4.22).

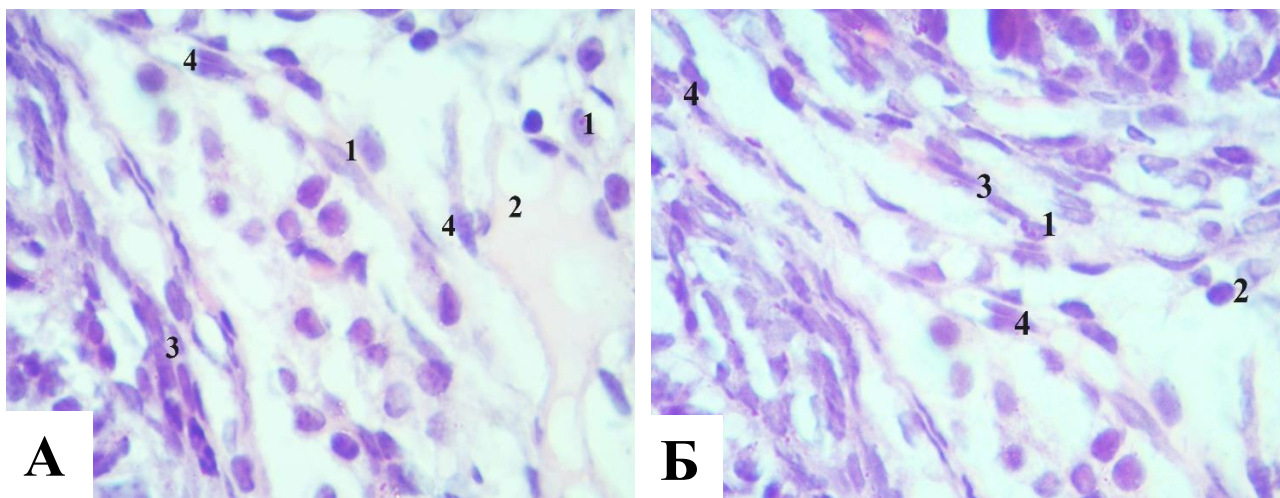


Рисунок 4.22 – Клітини сполучної тканини яєчника експериментальної тварини.

9 доба. Забарвлення гематоксилином та еозіном. Зб.: x 1000.

1 – макрофагоцит; 2 – лімфоцит; 3 – фіброцит; 4 – фібробласт.

Співвідношення фібробластів та фіброцитів становить у інтактній групі 1,31 та 1,32 у контрольній. Макрофагоцити мають округлу або овальну форму, (їх діаметр не перевищує 20 мкм).

Вони мають неоднорідну базофільну цитоплазму за рахунок наявності фагосом, інтенсивно забарвлене ядро бобоподібної форми.

Переважаючі ці клітини знаходяться у мозковій речовині яєчника, біля кровоносних судин (рис.4.23). У інтактній та контрольній групах тварин абсолютна кількість макрофагоцитів становить відповідно $3,14 \pm 0,23$ та $3,22 \pm 0,15$ клітин на у.о.п. (рис.4.22).

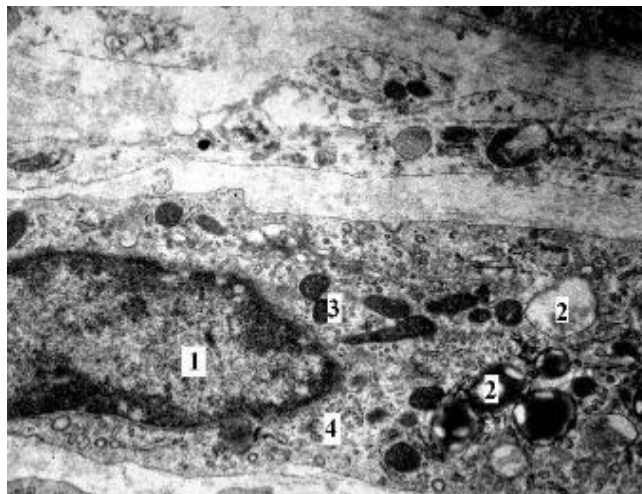


Рисунок 4.23 – Макрофагоцит контрольного щура. 3 доба життя. Електронограма. Зб.: x7500. 1 – ядро; 2 – лізосоми; 3 – мітохондрії; 4 – цитоплазма.

Тучні клітини мають гіперхромне ядро та світлобірюзову цитоплазму, що переповнена гранулами. Форма клітин може бути округлою, овальною, подекуди має відростки (рис.4.24). Тучні клітини поодинокі зустрічаються у стромі яєчника, у мозковій речовині, навколо кровоносних і лімфатичних судин, та під білочною оболонкою. Однак найбільша їх кількість зосереджена у воротах яєчника, де вони групуються по 2-3 клітини. Абсолютна кількість тучних клітин у інтактних та контрольних тварин становить $4,43 \pm 0,13$ та $4,24 \pm 0,14$ на у.о.п. Лімфоцити мають досить велике ядро кулястої форми, оточене тонким обідком базофільної цитоплазми. Вони розташовані переважно поблизу судин, поодиночі, подекуди зустрічаються попарно, поруч із ними знаходяться макрофагоцити.

Показник абсолютної кількості лімфоцитів у інтактній групі сягає $5,32 \pm 0,23$ клітин на у.о.п. і у контрольній $5,18 \pm 0,13$ клітин на у.о.п., відповідно.

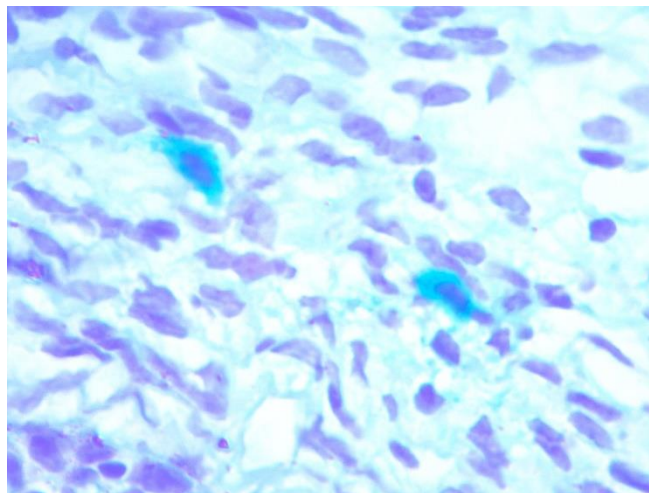


Рисунок 4.24 – Тучні клітини у яєчнику контрольного щура. Забарвлення альціановим синім. Зб.: x1000.

У потомства тварин, народжених від самиць, що отримували прогестерон під час вагітності на 1-шу добу після народження абсолютна кількість фібробластів становила $37,13 \pm 0,34$ клітин на у.о.п., і при порівнянні із контрольними щурами вірогідних відмінностей виявлено не було. Відносно кількості фіброцитів, то їх абсолютна кількість була достовірно вищою від контрольного показника – $32,23 \pm 0,25$ клітин на у.о.п., відповідно. Фібробластно – фіброцитарний коефіцієнт становить 1,15. Абсолютна кількість тучних клітин у експериментальних тварин є вірогідно меншою, ніж у тварин контрольної групи і сягає $2,34 \pm 0,20$ клітин на у.о.п. Щодо макрофагоцитів, то при порівнянні із контролем їх кількість була також достовірно більшою – $5,09 \pm 0,22$ клітин на у.о.п. При порівнянні показника абсолютної кількості лімфоцитів між контрольною та експериментальною групами вірогідних відмінностей виявлено не було (табл. 4.5). Також серед клітин сполучної тканини виявляються PNA⁺-лімфоцити. PNA⁺-лімфоцити зосереджені біля кровоносних судин, поодинокі або по декілька клітин.

Вони мають світло-коричневу цитоплазму та темно-коричневе округле ядро (рис.4.25).

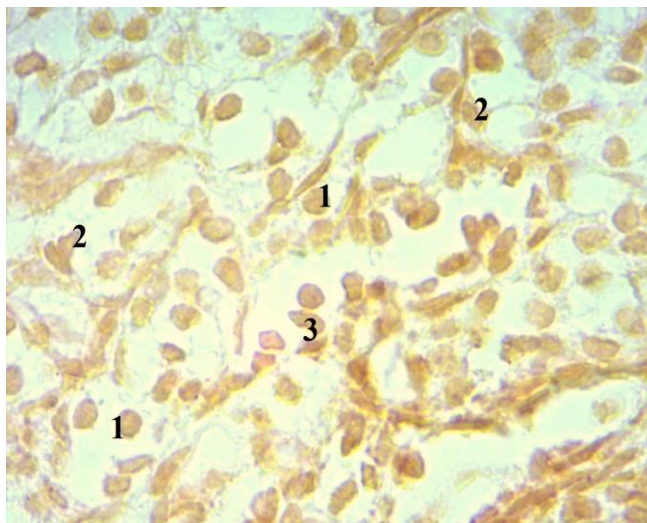


Рисунок 4.25 – Клітини сполучної тканини яєчника контрольного щура. Лектингістохімічна реакція з лектином арахісу земляного (PNA). Зб.: x 1000.

1 – лімфоцит; 2 – дендритні клітини; 3 – макрофагоцит.

Кількість PNA+-лімфоцитів у інтактних та контрольних тварин становить $3,49 \pm 0,24$ та $3,65 \pm 0,31$ клітин на у.о.п., відповідно. Щодо потомства тварин після пренатального впливу прогестерону, то у них аналогічний показник був вірогідно меншим, порівняно із контролем – $3,12 \pm 0,10$ клітин на у.о.п..

Серед PNA+-клітин виявляються і дендритні клітини – трикутної, видовженої форми, розміром 15 – 20 мкм, із численними відростками. Дендритні клітини мають темне, неправильної форми ядро множинними вдавленнями. Розташовані дендритні клітини поблизу кровоносних судин та нервових закінчень, частіше розташовані поодинокі, зрідка – попарно (рис.4.25). На 1-шу добу після народження їх кількість у інтактних і контрольних тварин становить $4,10 \pm 0,78$ та $4,53 \pm 0,83$ клітин на у.о.п., відповідно. У потомства тварин, народжених від самиць, що отримували прогестерон під час вагітності, спостерігається вірогідне превалювання кількості дендритних клітин над показником контрольної групи – $6,52 \pm 0,97$ клітин на у.о.п.

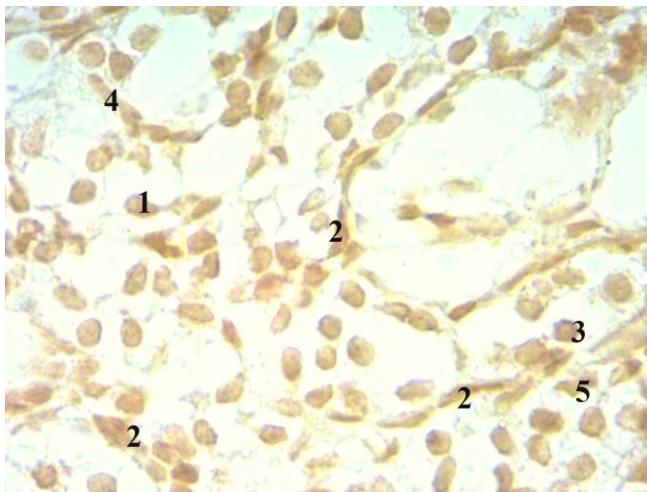


Рисунок 4.26 – Клітини сполучної тканини експериментального щура.

1 доба життя. Лектингістохімічна реакція із лектином арахісу земляного (PNA).

Зб. x 1000. 1 – макрофагоцит; 2 – фіброцит; 3 – лімфоцит; 4 – фібробласт; 5 – дендритна клітина

На третю добу постнатального життя кількість фібробластів у інтактній та контрольній групах тварин залишається на рівні 1-ої доби дослідження – $40,24 \pm 0,16$ та $40,78 \pm 0,55$ клітин на у.о.п., відповідно. У потомства тварин після внутрішньоутробного пливу прогестерону абсолютна кількість фібробластів є вірогідно вищою порівняно із контрольними щурами – $41,48 \pm 0,28$ клітин на у.о.п. При порівнянні кількості фіброцитів, вірогідних відмінностей між трьома досліджуваними групами тварин виявлено не було. Фібробластно – фіброцитарний коефіцієнт у експериментальних тварин та у контрольних тварин становив 1,32 та 1,32 відповідно. Абсолютна кількість лімфоцитів інтактної та контрольної групи тварин залишається на рівні попереднього терміну дослідження – $5,51 \pm 0,19$ та $5,44 \pm 0,18$ клітин на у.о.п. У експериментального потомства простежується аналогічна динаміка, а при порівнянні із контрольними тваринами вірогідних відмінностей виявлено не було (табл.4.5). При порівнянні показників абсолютної кількості PNA+-лімфоцитів вірогідної різниці не простежувалось ($3,52 \pm 0,31$ у інтактних,

$3,59 \pm 0,22$ у контрольних та $3,51 \pm 0,55$ клітин на у.о.п. у експериментальних щурів).

Порівняно із 1-ою добою після народження, абсолютна кількість макрофагоцитів у інтактних та контрольних щурів не змінилась (табл.4.2.1). У експериментальних тварин аналогічний показник також не збільшується відносно попередньої доби спостереження, однак при порівнянні із контрольною групою є вірогідно вищим ($5,41 \pm 0,14$ проти $3,22 \pm 0,22$ клітин на у.о.п., відповідно).

Щодо динаміки тучних клітин, то при порівнянні експериментальної та контрольної груп тварин вірогідної різниці між показниками виявлено не було (табл.4.5). Між показниками абсолютної кількості PNA+-дендритних клітин на 3-тю добу після народження достовірних відмінностей не встановлено (табл.4.6).

На дев'яту добу спостереження абсолютна кількість фібробластів у інтактній та контрольній групах становить ($55,31 \pm 1,29$ та $56,51 \pm 0,13$ клітин на у.о.п.). У тварин, народжених від самок, що отримували прогестерон під час вагітності, відмічається достовірне відставання у кількості фібробластів порівняно із контролем – $54,91 \pm 0,11$ на у.о.п., відповідно.

У інтактних та контрольних тварин вміст фіброцитів становить $53,63 \pm 0,99$ та $54,42 \pm 0,2$ клітин на у.о.п., відповідно. Щодо тварин експериментальної групи, то у них спостерігалась зменшення кількості фіброцитів у порівнянні із інтактними та контрольними тваринами (табл.4.5). При порівнянні фібробластно – фіброцитарного коефіцієнта у тварин експериментальної групи він є дещо нижчим від контрольної групи – $0,99$ та $1,03$ відповідно.

Відносно динаміки PNA+-дендритних клітин, то на момент дослідження вірогідна різниця між показниками абсолютної кількості цих клітин контрольної та експериментальної групи тварин не простежується ($3,56 \pm 0,55$ та $4,36 \pm 0,75$ клітин на у.о.п., відповідно).

Зростає кількість PNA+-лімфоцитів у інтактної та контрольної групи тварин – $4,42 \pm 0,39$ та $4,74 \pm 0,67$ клітин на у.о.п. зі збільшенням строку життя. Тенденція до зростання кількості PNA+-клітин також є характерною і для експериментальних тварин, однак їх показник є достовірно нижчим від контрольної групи – $4,16 \pm 0,11$ клітин на у.о.п., відповідно.

У тварин інтактної та контрольної групи відмічається зниження абсолютної кількості макрофагоцитів ($3,32 \pm 0,2$ та $3,54 \pm 0,03$ клітин на у.о.п., відповідно). Однак, у тварин експериментальної групи аналогічний показник є вірогідно вищим – $3,94 \pm 0,02$ клітин на у.о.п.. Також макрофагоцити концентруються у текальному шарі вторинних та пухирчастих фолікулів. У інтактних та контрольних тварин абсолютна кількість макрофагоцитів у тека-оболонці вторинних фолікулів становить $1,42 \pm 0,12$ та $1,38 \pm 0,13$ клітин на у.о.п., відповідно.

Щодо тварин експериментального потомства, то у них простежується достовірно більша кількість макрофагоцитів, ніж у контролі – $1,83 \pm 0,14$ клітин на у.о.п. На відміну від контрольних та інтактних щурів, у потомства тварин після впливу прогестерону на момент дослідження в яєчниках присутні також і пухирчасті фолікули, і абсолютна кількість цих клітин у тека-оболонці фолікулів становить $2,15 \pm 0,16$ клітин на у.о.п., відповідно.

Абсолютна кількість тучних клітин у тварин інтактної та контрольної групи у сполучній тканині становить $3,68 \pm 0,16$ та $3,81 \pm 0,04$ клітин на у.о.п., у той час як у потомства тварин після введення прогестерону вагітним самицям, аналогічний показник дещо вищий – $4,05 \pm 0,23$ клітин на у.о.п. Щодо лімфоцитів – їх абсолютна кількість достовірно менша у тварин експериментальної групи порівняно із контролем ($6,14 \pm 0,04$ проти $6,63 \pm 0,14$ клітин на у.о.п., відповідно).

На чотирнадцяту добу постнатального життя у потомства тварин інтактної та контрольної груп незначно зменшується абсолютна кількість

фібробластів відносно попередньої доби спостереження ($52,91 \pm 0,17$ і $52,53 \pm 0,16$ клітин на у.о.п., відповідно).

Таблиця 4.5 – Динаміка та співвідношення абсолютної кількості клітин строми яєчників у потомства щурів протягом перших трьох тижнів життя, $M \pm m$

Клітини Доба	1 доба	3 доба	9 доба	14 доба	21 доба
Інтактна група					
Фібробласти	39,21± 0,97	40,24 ±0,16	55,31±1,29	52,91±0,17	52,63 ± 0,39
Фіброцити	29,87± 0,95	31,64 ±0,18	53,63±0,99	56,03±0,27	55,54 ± 0,37
Макрофагоцити	3,14 ± 0,23	3,58 ± 0,32	3,32 ± 0,20	4,74 ± 0,11	4,25 ± 0,28
Тучні клітини	4,43 ± 0,13	4,32 ± 0,11	3,68 ± 0,16	3,06 ± 0,10	3,63 ± 0,23
Лімфоцити	5,32 ± 0,23	5,51 ± 0,19	6,72 ± 0,17	4,84 ± 0,21	5,04 ± 0,24
ФФК**	1,31	1,30	1,03	0,94	0,94
Контрольна група					
Фібробласти	38,72 ± 0,58	40,78± 0,55	56,51± 0,13	52,53±0,16	52,31 ± 0,18
Фіброцити	29,14 ± 0,50	30,93± 0,31	54,42 ± 0,20	56,42±0,21	55,10 ± 0,21
Макрофагоцити	3,22 ± 0,15	3,22 ± 0,22	3,54 ± 0,03	4,61±0,04	4,43±0,04
Тучні клітини	4,24 ± 0,14	4,10 ± 0,19	3,81 ± 0,04	3,11± 0,15	3,49±0,03
Лімфоцити	5,18 ± 0,13	5,44 ± 0,18	6,63 ± 0,14	4,24± 0,44	5,25±0,14
ФФК**	1,32	1,32	1,03	0,93	0,93
Експериментальна група					
Фібробласти	37,13 ± 0,34	41,48 ±0,28*	54,91 ± 0,11	53,13± 0,25	52,92 ± 0,19
Фіброцити	32,23 ±0,25*	31,32 ±0,12	52,52 ± 0,14	58,24 ± 0,25	59,17 ± 0,15*
Макрофагоцити	5,09 ± 0,22*	5,41±0,14*	3,94 ± 0,02*	4,15 ± 0,10	4,32 ± 0,03
Тучні клітини	2,34 ± 0,2*	3,93 ± 0,34	4,05 ± 0,23	2,43 ± 0,05	3,14 ± 0,04*
Лімфоцити	5,25 ± 0,43	5,06 ± 0,47	6,14 ± 0,04*	3,07 ± 0,25	5,55±0,10*
ФФК**	1,15	1,32	0,99	0,91	0,89

Примітка 1. Символ * – означає, що $p < 0,05$ при порівнянні результатів тварин експериментальної та контрольної групи.

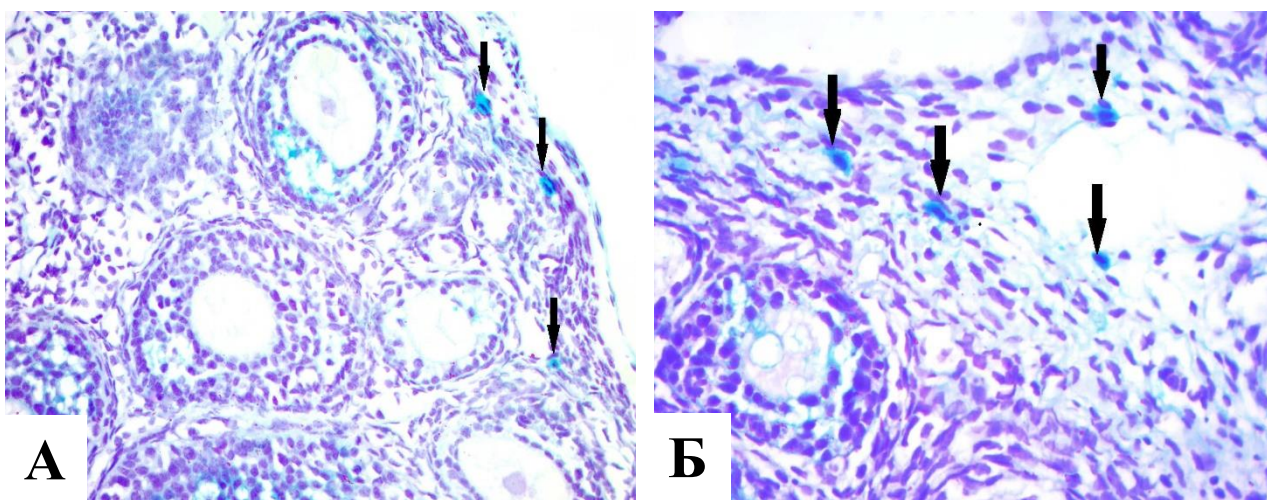
Примітка 2. ФФК** – фібробластно - фіброцитарний коефіцієнт.

У потомства тварин, які отримували розчин прогестерону у період вагітності відмічається аналогічна тенденція до зменшення вмісту фібробластів, однак їх кількість дещо вища від показника контрольної групи – $53,13 \pm 0,25$

клітин на у.о.п відповідно. Стосовно розподілу фіброцитів, то спостерігається збільшення їх кількості у всіх досліджуваних групах тварин, однак у експериментальній групі виявляється вірогідне зростання цього показника ($56,03 \pm 0,27$ клітин у інтактних та $56,42 \pm 0,21$ клітин у контрольних тварин і $58,24 \pm 0,25$ клітин на у.о.п. у експериментальній групі, відповідно). Коефіцієнт співвідношення фіробластів та фіброцитів у експериментальних тварин становить 0,91, що є нижчим від контрольних щурів – 0,93, відповідно.

У порівнянні із 9-ою добою спостереження зростає абсолютна кількість макрофагоцитів у контрольних та інтактних тварин і становить $4,61 \pm 0,04$ та $4,74 \pm 0,11$ клітин на у.о.п. Щодо потомства тварин після введення прогестерону, то також спостерігається зростання кількості макрофагоцитів, але порівняно із контролем цей показник дещо відстає – $4,15 \pm 0,10$ клітин на у.о.п. Абсолютна кількість макрофагоцитів у тека-шарі вторинних фолікулів контрольних та інтактних тварин підвищується порівняно із попередньої добою життя і становить $2,32 \pm 0,15$ та $2,11 \pm 0,16$ клітин на у.о.п., відповідно. У потомства тварин, народжених від самок, що отримували розчин прогестерону під час вагітності, цей показник вірогідно відстає від контрольної групи, залишаючись на рівні попередньої доби спостереження – $1,72 \pm 0,15$ клітин на у.о.п. У тека-оболонці пухирчастих фолікулів яєчників експериментальних тварин абсолютна кількість макрофагоцитів дещо знижується порівняно із 9-ою добою життя, та становить $1,90 \pm 0,11$ клітин на у.о.п., відповідно.

У інтактній та контрольній групі щурів на кінець другого тижня життя відмічається зменшення абсолютної кількості тучних клітин – $3,07 \pm 0,10$ та $3,11 \pm 0,15$ клітин на у.о.п., відповідно. У потомства тварин, народжених від самок, що отримували прогестерон протягом вагітності, спостерігається аналогічна контролю тенденція щодо зниження абсолютної кількості тучних клітин, але відставання цього показника є вірогідним порівняно із попередньою добою життя і становить $2,4 \pm 0,05$ (рис.4.27).



Примітка. Стрілками вказані тучні клітини.

Рисунок 4.27 – Тучні клітини у яєчнику контрольної (А)

та експериментальної тварини. 9 доба життя.

Забарвлення альціановим синім. Зб.:x400.

Відносно кількості лімфоцитів, то також простежується їх зменшення в усіх досліджуваних групах щурів. У контрольного та інтактного потомства їх абсолютна кількість становить відповідно $4,24 \pm 0,44$ та $4,84 \pm 0,21$ клітин на у.о.п. У експериментальній групі тварин аналогічний показник зменшується майже вдвічі у порівнянні із попереднім строком життя і є вірогідно нижчим від контрольних значень ($3,07 \pm 0,25$ клітин на у.о.п.). Простежується також і незначне зниження кількості PNA+-лімфоцитів відносно 9-ої доби постнатального життя як у інтактній і контрольній, так і у експериментальній групах тварин, однак вірогідних відмінностей між показниками не простежується (табл.4.6). Дещо знижується абсолютна кількість дендритних клітин порівняно із 9-ою добою дослідження у інтактних та контрольних тварин – $3,08 \pm 0,60$ клітин та $3,36 \pm 0,64$ клітин на у.о.п, відповідно. Абсолютна кількість PNA+-дендритних клітин у експериментальних тварин залишається на рівні попереднього строку спостереження, однак є вірогідно більшою від контрольних значень – $4,57 \pm 0,27$ клітин на у.о.п.

На двадцять першу добу у інтактних та контрольних тварин кількість фібробластів у стромі залишається на рівні попередньої доби спостереження – ($52,63 \pm 0,39$ та $52,31 \pm 0,18$ клітин на у.о.п., відповідно).

Таблиця 4.6 – Динаміка абсолютної кількості PNA+-лімфоцитів та дендритних клітин протягом перших трьох місяців життя, $M \pm m$

Доба Групи	PNA+-лімфоцити			Дендритні клітини		
	інтактна	контрольна	експеримент.	інтактна	контрольна	експеримент.
1	3,49±0,24	3,65±0,31	3,12± 0,10	4,10±0,78	4,53±0,83	6,52±0,97*
3	3,52±0,31	3,59±0,22	3,51±0,55	4,21±0,71	4,09±0,72	3,53±0,41
9	4,42±0,39	4,74±0,67	4,16±0,11	3,68±0,67	3,56±0,55	4,36± 0,75
14	3,61±0,70	3,50±0,62	2,76±0,19	3,08±0,60	3,36±0,64	4,57±0,27*
21	3,28±0,61	3,17±0,30	3,63±0,13*	2,52±0,48	2,75±0,29	2,66 ± 0,15
30	2,83±0,31	2,53±0,64	2,58±0,28	3,12±0,68	3,37±0,78	3,78 ± 0,85
45	2,73±0,62	2,81±0,33	2,11±0,17*	3,18±0,58	3,53±0,71	3,36 ± 0,81
60	3,65±0,70	3,76±0,47	3,32 ± 0,29	2,83±0,59	3,05±0,62	2,73 ± 0,58
90	4,57±0,34	4,19±0,53	3,91 ± 0,22	6,54±0,63	6,74±0,92	4,16±0,65*

Примітка. Символ * – означає, що $p < 0,05$ при порівнянні результатів тварин експериментальної та контрольної групи.

Щодо фіброцитів, то вірогідної різниці у порівнянні із 14-ою добою життя не спостерігалось (табл. 4.5). У потомства тварин, народжених від самок, що отримували прогестерон під час вагітності відмічається аналогічна контрольній групі тенденція до зниження кількості фібробластів, однак при порівнянні показників в групах не простежувалось достовірної різниці ($52,92 \pm 0,19$ клітин на у.о.п. у експериментальних тварин, відповідно). Відносно динаміки фіброцитів, то у експериментальних тварин навпаки, їх кількість збільшується

у порівнянні із попередньою добою і є вірогідно більшою від даних контрольної групи тварин – $59,17 \pm 0,15$ клітин на у.о.п. Фібробластно-фіброцитарний коефіцієнт у тварин контрольної та інтактної групи залишається на рівні попередньої доби спостереження, причому у потомства тварин після впливу прогестерону під час вагітності коефіцієнт відстає порівняно із контролем (табл. 4.5).

Абсолютна кількість макрофагоцитів у групі інтактних та контрольних щурів у стромі яєчників незначно знижується порівняно із попереднім терміном спостереження та становить $4,25 \pm 0,28$ та $4,43 \pm 0,04$ клітин на у.о.п., відповідно. У групі експериментальних тварин спостерігається тенденція до зростання кількості макрофагоцитів зі збільшенням терміну спостереження, однак наприкінці третього тижня життя різниця між групами у цих показниках нівелюється (табл. 4.5).

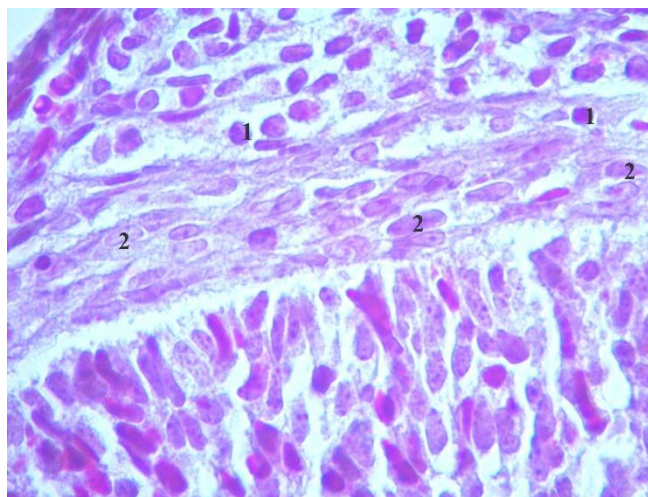


Рисунок 4.28 – Тека-оболонка вторинного фолікула контрольної тварини.

21 доба життя. Зabarвлення гематоксилином та еозином. Зб.: x1000.

1 – лімфоцит; 2 – макрофагоцит.

У тека-шарі вторинних фолікулів тварин контрольної та інтактної групи абсолютна кількість макрофагоцитів залишається на рівні попередньої доби дослідження ($2,53 \pm 0,18$ та $2,23 \pm 0,17$ клітин на у.о.п., відповідно) (рис.4.28).

На 21 добу життя у контрольних та інтактних тварин з'являються пухирчасті фолікули. У їх тека-оболонці абсолютна кількість макрофагоцитів становить $2,12 \pm 0,2$ та $2,07 \pm 0,19$ клітин на у.о.п., відповідно, що є вірогідно нижче, ніж у тварин експериментальної групи ($2,96 \pm 0,17$ клітин на у.о.п.). Щодо теки вторинних фолікулів, то вірогідної різниці між показниками контрольної та експериментальної групи виявлено не було ($2,34 \pm 0,18$ клітин на у.о.п., відповідно) (рис.4.29).

Наприкінці третього тижня життя у стромі яєчника усіх досліджуваних груп тварин відмічається зростання абсолютної кількості лімфоцитів. Але припорівнянні показників встановлено, що у потомства тварин після впливу прогестерону під час вагітності абсолютна кількість лімфоцитів вірогідно вища від контрольної групи ($5,55 \pm 0,10$ клітин на у.о.п. у експериментальних проти $5,25 \pm 0,14$ клітин на у.о.п. у контрольних та $5,04 \pm 0,24$ клітин на у.о.п. у інтактних шурів, відповідно).

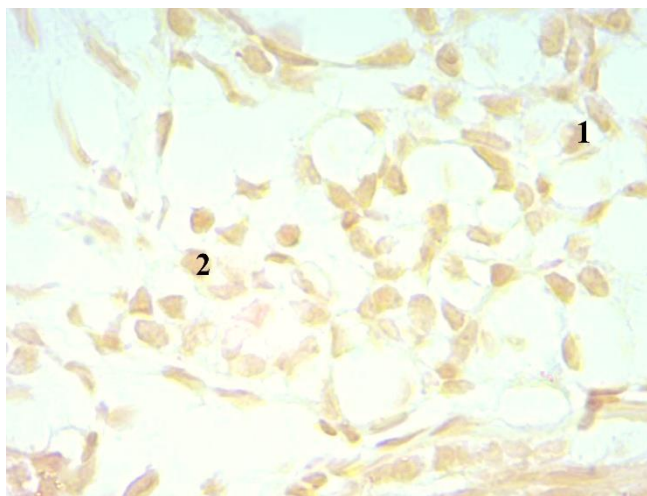


Рисунок 4.29 – Клітини сполучної тканини яєчників експериментального щура.

21 доба життя. Лектингістохімічна реакція із лектином арахісу земляного (PNA). $36. \times 1000$. 1 – лімфоцит; 2 – макрофагоцит.

Щодо динаміки PNA+-лімфоцитів, то їхня кількість у інтактних та контрольних тварин є незмінною відносно попереднього строку спостереження, однак у тварин експериментальної групи абсолютна кількість PNA+-лімфоцитів

зростає і є також достовірно більшою від контрольних значень – $3,63 \pm 0,13$ та $3,17 \pm 0,30$ клітин на у.о.п., відповідно (рис.4.29). Різниця між показниками кількості дендритних клітин контрольної та експериментальної груп тварин наприкінці третього тижня життя нівелюється (табл.4.6).

У динаміці абсолютна кількість тучних клітин у тварин інтактної та контрольної групи відмічається тенденція до збільшення їх кількості порівняно із 14-ою добою життя ($3,63 \pm 0,23$ та $3,49 \pm 0,03$ клітин на у.о.п., відповідно). У експериментальних щурів також зростає кількість тучних клітин, однак у порівнянні із показником контрольних тварин є достовірно нижчим ($3,14 \pm 0,04$ клітин на у.о.п.).

На тридцяті добу життя зберігається тенденція до зменшення абсолютної кількості фібробластів у всіх трьох групах тварин, однак у потомства тварин, народжених від самок, що отримували прогестерон під час вагітності, відмічається вірогідне збільшення даного показника у експериментальних тварин у порівнянні із контрольними тваринами ($50,32 \pm 0,13$ клітин на у.о.п. у експериментальних проти $49,24 \pm 0,19$ клітин на у.о.п. у контрольних тварин, відповідно).

Відносно кількості фіброцитів спостерігається протилежна тенденція порівняно із фібробластами - до збільшення їх вмісту в усіх трьох групах щурів, але у експериментальних тварин відмічається статистично достовірне зростання фіброцитів порівняно із даними контрольної групи ($61,33 \pm 0,14$ проти $58,24 \pm 0,21$ клітин на у.о.п.). Фібробластно-фіброцитарний коефіцієнт у всіх досліджуваних групах продовжує знижуватись відносно 21-ої доби спостереження, але у порівнянні із контрольною групою у експериментальних тварин ФФК зберігає тенденцію до відставання (табл.4.7).

Порівняно із попередньою добою життя, як у контрольного і інтактного, так і в експериментального потомства щурів спостерігається зниження абсолютної кількості тучних клітин майже вдвічі. Але вірогідної різниці при

порівнянні показників експериментальної та контрольної груп виявлено не було (табл.4.7). Стосовно динаміки абсолютної кількості макрофагоцитів у стромі яєчника – то у тварин інтактної та контрольної групи їх кількість залишається на рівні попередньої доби спостереження ($4,42 \pm 0,17$ та $4,53 \pm 0,04$ клітин на у.о.п.). У потомства тварин після впливу прогестерону під час вагітності абсолютна кількість макрофагоцитів продовжує збільшуватись і є вірогідно більшою порівняно із контрольною групою тварин – $5,15 \pm 0,04$ клітин на у.о.п., відповідно.

У текальній оболонці пухирчастих фолікулів інтактних та контрольних тварин абсолютна кількість макрофагоцитів збільшується порівняно із попереднім строком спостереження і становить $2,85 \pm 0,13$ та $2,73 \pm 0,12$ клітин. Кількість макрофагоцитів у тека-шарі навколо вторинних фолікулів не змінюється порівняно із 21 добою ($2,32 \pm 0,12$ та $2,44 \pm 0,13$ клітин на у.о.п.).

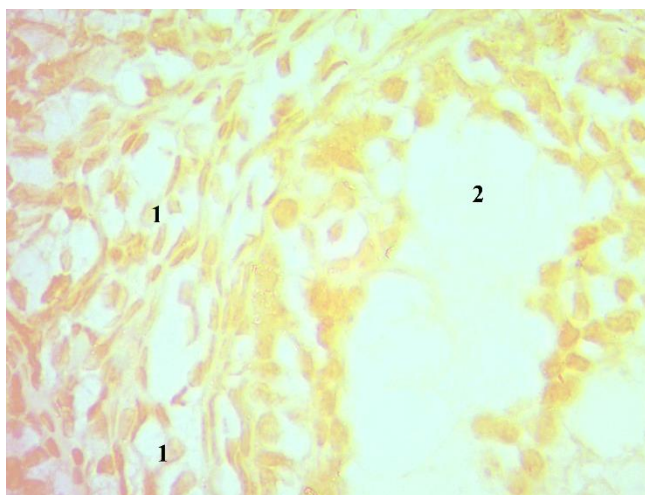


Рисунок 4.30 – Тека-оболонка пухирчастого фолікула експериментальної тварини. Лектингістохімічна реакція із лектином арахісу земляного (PNA).

Зб.:x 1000. 1 – макрофагоцит; 2 – пухирчастий фолікул.

Щодо тварин експериментальної групи, то у тека-шарі як вторинних, так і пухирчастих фолікулів вірогідної різниці порівняно із контрольною групою не було виявлено ($2,66 \pm 0,25$ та $2,62 \pm 0,12$ клітин на у.о.п.) (рис.4.30). Абсолютна кількість лімфоцитів у групі контрольних та інтактних тварин знижується

порівняно із попереднім строком спостереження. Аналогічна тенденція відмічається і стосовно потомства тварин, народжених від самок, що отримували прогестерон під час вагітності, але вірогідної різниці між експериментальною та контрольною групою не виявлено (табл.4.7).

Таблиця 4.7 – Динаміка та співвідношення абсолютної кількості клітин строми яєчників у потомства щурів із 30-ої по 90-ту добу життя, $M \pm m$

Клітини Доба життя	30 доба	45 доба	60 доба	90 доба
Інтактна група				
Фібробласти	49,83±0,59	44,83±0,29	37,62 ± 0,56	34,23±0,12
Фіброцити	57,92±0,15	57,94 ± 0,09	60,71 ± 0,37	64,22±0,11
Макрофагоцити	4,42 ± 0,17	5,66 ± 0,09	5,90 ± 0,23	7,94±0,04
Тучні клітини	1,61 ± 0,11	2,06 ± 0,16	2,43 ± 0,14	2,09±0,09
Лімфоцити	4,85 ± 0,08	4,63 ± 0,10	5,21 ± 0,29	7,34±0,30
ФФК**	0,85	0,77	0,62	0,53
Контрольна група				
Фібробласти	49,24 ± 0,19	45,43 ± 0,21	37,23 ± 0,22	34,30±0,14
Фіброцити	58,24 ± 0,21	57,74 ± 0,19	60,29 ± 0,19	64,24±0,11
Макрофагоцити	4,53 ± 0,04	5,73 ± 0,04	5,78 ± 0,03	8,04±0,10
Тучні клітини	1,51 ± 0,14	1,92 ± 0,04	2,34 ± 0,04	2,15±0,04
Лімфоцити	4,82 ± 0,10	4,68 ± 0,13	5,31 ± 0,33	7,44±0,35
ФФК**	0,84	0,78	0,61	0,53
Експериментальна група				
Фібробласти	50,32 ± 0,13	48,63± 0,12*	42,23 ± 0,13*	38,70 ± 0,1*
Фіброцити	61,33 ± 0,14	62,44 ± 0,2*	66,54 ± 0,14*	79,25± 0,07*
Макрофагоцити	5,15 ± 0,04*	4,76 ± 0,04*	4,83 ± 0,03*	5,43 ± 0,03*
Тучні клітини	1,65 ± 0,03	2,07 ± 0,13	2,81 ± 0,03	3,41 ± 0,04*
Лімфоцити	4,94 ± 0,24	4,13 ± 0,24*	5,43±0,24	7,14 ± 0,14
ФФК**	0,82	0,77	0,63	0,55

Примітка 1. Символ * – означає, що $p < 0,05$ при порівнянні результатів тварин експериментальної та контрольної групи.

Примітка 2. ФФК** – фібробластно - фіброцитарний коефіцієнт.

Знижується кількість PNA+-лімфоцитів у всіх досліджуваних групах, однак вірогідної різниці між показниками груп не простежується. Щодо дендритних клітин, то їх кількість збільшується відносно 21-ої доби дослідження, але вірогідних відмінностей між контрольною та експериментальною групами не виявлено ($3,37 \pm 0,78$ та $3,78 \pm 0,85$ клітин на у.о.п., відповідно).

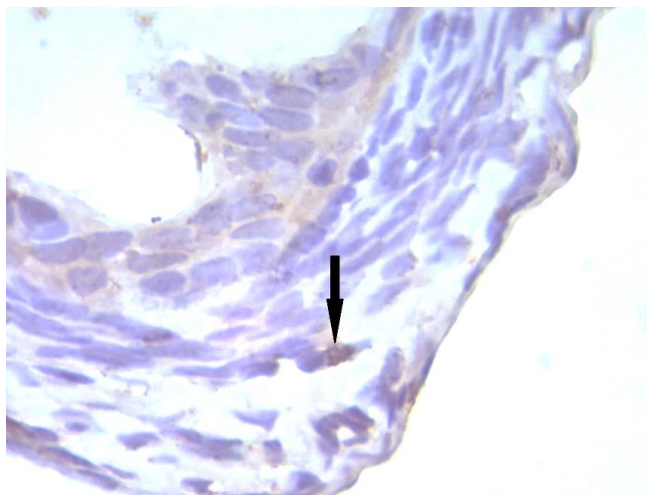
На сорок п'яту добу дослідження у всіх досліджуваних групах тварин продовжує знижуватись фібробластно-фіброцитарний коефіцієнт за рахунок зростання абсолютної кількості фіброцитів. Однак значної різниці між коефіцієнтами при порівнянні експериментальної та контрольної груп не спостерігалось ($0,77$ та $0,78$, відповідно).

На момент спостереження відмічається зменшення абсолютної кількості фібробластів до $44,83 \pm 0,29$ клітин на у.о.п. у інтактній та $45,43 \pm 0,21$ клітин на у.о.п. у контрольній групі тварин, відповідно. Відносно динаміки фібробластів у експериментального потомства, то їх абсолютна кількість також продовжує знижуватись, але є вірогідно вищою від контрольної групи і становить $48,63 \pm 0,12$ клітин на у.о.п., відповідно. Абсолютна кількість фіброцитів, навпаки, зростає зі збільшенням строку спостереження у всіх групах тварин, однак у тварин експериментальної групи показник є вірогідно вищим від контрольних тварин ($62,44 \pm 0,2$ клітин на у.о.п. проти $57,74 \pm 0,19$ клітин на у.о.п. відповідно). ФФК у тварин контрольної та експериментальної груп становить $0,78$ та $0,77$, відповідно.

У інтактних та контрольних тварин порівняно із 30-ою добою спостереження знижується абсолютна кількість лімфоцитів і становить $4,63 \pm 0,10$ та $4,68 \pm 0,13$ клітин на у.о.п, відповідно. У групі тварин, що отримували прогестерон під час вагітності абсолютна кількість лімфоцитів також зменшується і є вірогідно нижчою порівняно із контрольною групою тварин (табл.4.7). Абсолютна кількість PNA+-лімфоцитів залишається на рівні 30-ої доби спостереження у інтактних та контрольних щурів (табл.4.7). У

потомства тварин, народжених від самиць, що отримували прогестерону під час вагітності, кількість клітин дещо знижується і на момент дослідження і вірогідно не відрізняється від контрольних значень – $2,11 \pm 0,47$ проти $2,81 \pm 0,33$ клітин на у.о.п., відповідно.

Абсолютна кількість макрофагоцитів у тека-шарі вторинних фолікулів інтактної та контрольної групи збільшується відносно попередньої доби спостереження, досягаючи значень $3,03 \pm 0,13$ та $2,81 \pm 0,35$ клітин на у.о.п., відповідно. У потомства тварин після впливу прогестерону аналогічний показник вірогідно не відрізняється від контрольної групи і становить $3,15 \pm 0,62$ клітин на у.о.п., відповідно.



Примітка. Стрілкою вказано CD68+ макрофагоцит.

Рисунок 4.31 – CD68+ макрофагоцит у тека-шарі пухирчастого фолікула.

Зб.: x 1000.

Відносно динаміки макрофагоцитів у тека-оболонці пухирчастих фолікулів, то при порівнянні їх абсолютної кількості у всіх досліджуваних групах тварин не спостерігалось достовірних відмінностей ($3,12 \pm 0,14$ клітин на у.о.п. у інтактних, $3,23 \pm 0,43$ клітин на у.о.п. у контрольних та $2,94 \pm 0,26$ клітин на у.о.п. у експериментальних щурів, відповідно) (рис.4.31).

Для динаміки абсолютної кількості макрофагоцитів у стромі в групі інтактних та контрольних тварин на 45-ту добу життя є характерною тенденція

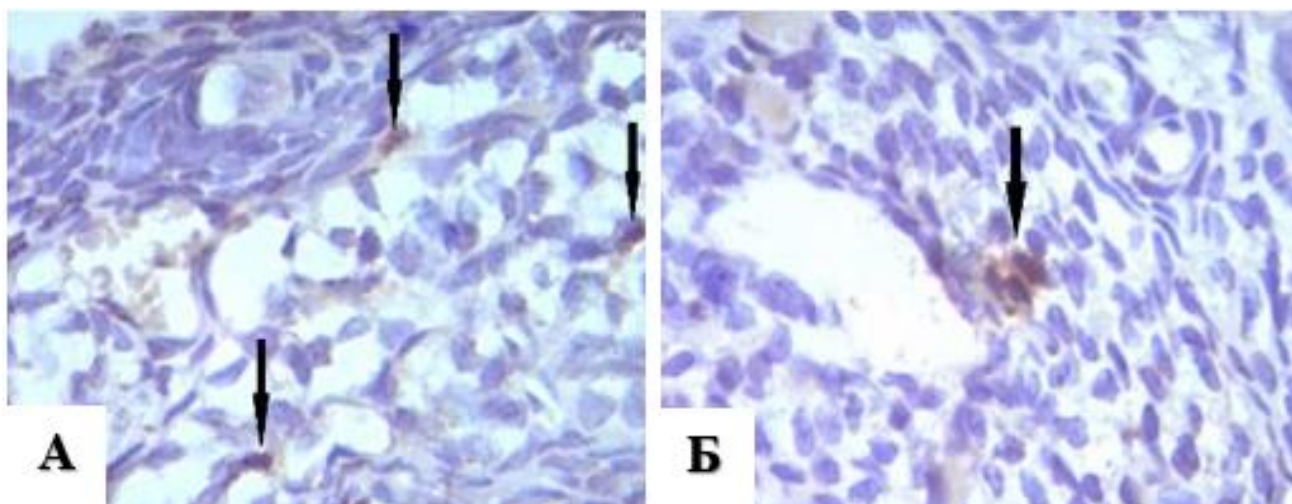
до їх збільшення відносно попереднього терміну спостереження ($5,66 \pm 0,09$ клітин на у.о.п. та $5,73 \pm 0,04$ клітин на у.о.п., відповідно) (табл.4.7). Стосовно тварин експериментальної групи, то у них, навпаки абсолютна кількість макрофагоцитів знижується і є достовірно меншою порівняно із контрольною групою щурів – $4,76 \pm 0,04$ клітин на у.о.п.

У інтактних та контрольних тварин, а також у потомства тварин, що отримували прогестерон під час вагітності абсолютна кількість тучних клітин збільшується порівняно із попереднім строком спостереження, однак вірогідної різниці між групами не відмічалось (табл. 4.7). Вірогідних змін у динаміці дендритних клітин порівняно із 30-ою добою спостереження не виявлено в усіх досліджуваних групах ($3,18 \pm 0,58$ клітин на у.о.п. у інтактних, $3,53 \pm 0,71$ клітин на у.о.п. у контрольних та $3,36 \pm 0,81$ клітин на у.о.п. у експериментальних тварин, відповідно).

На шестидесяту добу життя у потомства контрольних та інтактних тварин абсолютна кількість лімфоцитів зростає відносно 45-ої доби життя. Щодо експериментальних щурів, то при порівнянні із контрольною групою тварин достовірної різниці не спостерігалось ($5,43 \pm 0,24$ проти $5,31 \pm 0,33$ клітин на у.о.п., відповідно). Також зростає і абсолютна кількість PNA⁺-лімфоцитів в усіх досліджуваних групах, але вірогідних відмінностей між контрольними та експериментальними значеннями не було виявлено (табл.4.6).

Наприкінці другого місяця життя абсолютна кількість макрофагоцитів у тварин інтактною та контрольною групи дещо підвищується ($5,90 \pm 0,23$ та $5,78 \pm 0,03$ клітин на у.о.п., відповідно). У тварин експериментальної групи абсолютна кількість макрофагоцитів сполучної тканини залишається на рівні попередньої доби спостереження, але при порівнянні із контрольною групою простежується тенденція до вірогідного відставання кількості клітин – $4,83 \pm 0,03$ клітина на у.о.п. (рис.4.32). Навколо вторинних фолікулів в яєчниках інтактних та контрольних тварин спострігається зростання кількості

макрофагоцитів, сягаючи $3,35 \pm 0,19$ клітин на у.о.п. у інтактних та $3,43 \pm 0,28$ клітин на у.о.п. у контрольних щурів, відповідно.



Примітка. Стрілками вказані CD68+ макрофагоцити.

Рисунок 4.32 – Експресія рецепторів CD68 на поверхні макрофагоцитів у яєчнику контрольного (А) та експериментального (Б) щура. Зб.: x 1000.

У потомства тварин, що отримували прогестерон у період внутрішньоутробного розвитку, спостерігається вірогідне відставання показника абсолютної кількості макрофагоцитів від контрольних значень – $3,06 \pm 0,11$ клітин на у.о.п., при цьому залишаючись на рівні попередньої доби дослідження.

У тека-оболонці пухирчастих фолікулів контрольних та інтактних тварин абсолютна кількість макрофагоцитів незначно збільшується порівняно із 45 добою життя і становить $3,47 \pm 0,10$ та $3,62 \pm 0,37$ клітин на у.о.п., відповідно. При порівнянні абсолютної кількості макрофагоцитів у експериментальних та контрольних груп тварин відмічається вірогідне відставання показника експериментального потомства від контролю – $3,14 \pm 0,10$ клітин на у.о.п.

Продовжує зменшуватись абсолютна кількість фіброblastів у інтактних, контрольних та експериментальних щурів, але у останніх спостерігається вірогідне зменшення фіброblastів на момент дослідження порівняно із контрольними тваринами ($42,23 \pm 0,13$ клітин на у.о.п. у експериментальних та

$37,23 \pm 0,22$ клітин на у.о.п. у контрольних і $37,62 \pm 0,56$ клітин на у.о.п. у інтактних тварин, відповідно). Відносно абсолютної кількості фіброцитів – зберігається тенденція до збільшення їх абсолютної кількості у всіх трьох групах тварин (табл. 4.7). Однак у потомства тварин, народжених від самок, що отримували прогестерон в період вагітності відмічається статистично достовірне збільшення кількості фіброцитів відносно тварин контрольної групи ($66,54 \pm 0,14$ клітин на у.о.п. проти $60,29 \pm 0,19$ клітин на у.о.п., відповідно). У всіх досліджуваних групах відмічається зменшення коефіцієнта співвідношення фібробласт – фіброцит, але значних розбіжностей між показниками у групах не спостерігалось (табл.4.7).

Відносно динаміки абсолютної кількості тучних клітин – у тварин контрольної та інтактною групи спостерігається їх збільшення відносно попередньої доби життя і становить відповідно $2,34 \pm 0,04$ клітин на у.о.п. та $2,43 \pm 0,14$ клітин на у.о.п. Аналогічна тенденція до збільшення кількості тучних клітин простежується і у групі експериментальних тварин, але він є вірогідно вищим порівняно із контрольною групою щурів – $2,81 \pm 0,03$ клітин на у.о.п. Абсолютна кількість PNA+-дендритних клітин не змінюється і залишається на рівні попереднього строку спостереження (табл.4.6).

Наприкінці третього місяця постнатального життя максимального значення за весь період спостереження досягає показник абсолютної кількості фіброцитів як у інтактній та контрольній, так і в експериментальній групі щурів. Причому вірогідне підвищення абсолютної кількості фіброцитів є характерним для потомства тварин, що піддавалися впливу прогестерону під час внутрішньоутробного періоду розвитку, порівняно із контрольною групою ($79,25 \pm 0,07$ проти $64,24 \pm 0,11$ клітин на у.о.п., відповідно). Абсолютна кількість фібробластів, навпаки, досягає своїх мінімальних значень за увесь період спостереження в усіх трьох групах тварин і становить – $34,23 \pm 0,12$ клітин на у.о.п. у інтактних, $34,30 \pm 0,14$ клітин на у.о.п. у контрольних та

$38,70 \pm 0,11$ клітин на у.о.п. у експериментальних тварин, відповідно). Фібробластно-фіброцитарний коефіцієнт продовжує знижуватись порівняно із 60-ою добою спостереження в усіх групах щурів, однак він є дещо вищим у тварин експериментальної групи, ніж у контрольної та інтактною ($0,55$ та $0,53$, відповідно).

Що стосується абсолютної кількості тучних клітин, то у тварин інтактною та контрольної групи вона знижується відносно 60-ої доби спостереження – $2,09 \pm 0,09$ та $2,15 \pm 0,04$ клітин на у.о.п., відповідно. Протилежна тенденція простежується у потомства тварин після пренатального впливу прогестерону – порівняно із двомісячними щурами абсолютна кількість тучних клітин у цій групі зростає і становить $3,41 \pm 0,04$ клітин на у.о.п., що є вірогідно більшим від аналогічного показника у контрольній групі.

Майже вдвічі зростає абсолютна кількість дендритних клітин порівняно із 60-ою добою дослідження у інтактних та контрольних тварин, також аналогічна тенденція є характерною і для потомства тварин, народжених від самиць, які отримували прогестерон у період вагітності. Однак при порівнянні показників контрольної та експериментальної груп встановлено, що показник експериментальних тварин вірогідно відстає від контрольних значень – $6,74 \pm 0,92$ проти $4,16 \pm 0,65$ клітин на у.о.п., відповідно.

На момент дослідження в яєчниках тварин всіх досліджуваних груп з'являються третинні фолікули. У тека-шарі третинних фолікулів інтактних та контрольних щурів абсолютна кількість макрофагоцитів становить $7,58 \pm 0,05$ та $7,71 \pm 0,32$ клітин на у.о.п., відповідно. Щодо тварин експериментального потомства, то для них є характерним вірогідне відставання цього показника від контролю – $6,92 \pm 0,21$ клітин на у.о.п. Відносно пухирчастих фолікулів як контрольних та інтактних тварин, так і експериментальних щурів, то вірогідної різниці між абсолютною кількістю макрофагоцитів у тека-шарі цих фолікулів не спостерігалось ($3,32 \pm 0,29$ клітин на у.о.п. у інтактних, $3,54 \pm 0,14$ клітин на

у.о.п. у контрольних та $4,23 \pm 0,42$ клітин на у.о.п. у експериментальних тварин, відповідно). У динаміці кількості макрофагоцитів у тека-шарі вторинних фолікулів інтактного та контрольного потомства простежується незначне збільшення клітин порівняно із попереднім строком спостереження і становить $3,92 \pm 0,45$ та $3,82 \pm 0,24$ клітин на у.о.п. У потомства тварин, народжених від самок, що отримували розчин прогестерону під час вагітності, відмічається вірогідне відставання абсолютної кількості макрофагоцитів від контрольної групи тварин і сягає $3,42 \pm 0,12$ клітин на у.о.п., відповідно (табл.).

У інтактних та контрольних тварин простежується статистично вірогідне переважання абсолютної кількості макрофагоцитів строми, ніж у тварин експериментальної групи ($8,04 \pm 0,10$ клітин на у.о.п. у інтактних, $7,94 \pm 0,04$ клітин на у.о.п., у контрольних та $5,43 \pm 0,03$ клітин на у.о.п. у експериментальних тварин, відповідно).

Відносно лімфоцитів – зберігається тенденція щодо збільшення їх абсолютної кількості для всіх досліджуваних груп тварин (табл. 4.7). Однак у тварин, народжених від самок, що отримували розчин прогестерону, відмічається вірогідне відставання кількості лімфоцитів у порівнянні із контрольними тваринами ($7,14 \pm 0,14$ клітин на у.о.п. проти $7,44 \pm 0,35$ клітин на у.о.п., відповідно). Тенденція до збільшення є характерною також і для PNA⁺-лімфоцитів, але між контрольними та експериментальними тваринами вірогідних відмінностей не спостерігалось (табл.4.6).

У всіх досліджуваних групах тварин жовті тіла знаходяться у корковій речовині яєчників, зовні вони оточені сполучнотканинною капсулою, мають округлу форму. В товщі жовтого тіла є сполучнотканинні прошарки, в яких знаходяться кровоносні та лімфатичні судини. Основу жовтого тіла складають лютеоцити – клітини неправильної форми, із темними ядрами по центру клітини та пінистою цитоплазмою, що свідчить про активний стероїдогенез. Лютеоцити відрізняються за розмірами в залежності від розташування в жовтому тілі – по

периферії переважають дрібні, зірчастої форми, клітини, діаметром 15 – 20 мкм, із великим овальним ядром (рис.4.33).

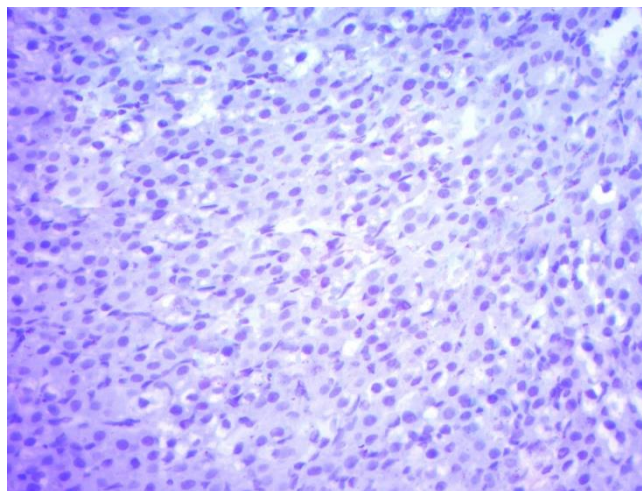


Рисунок 4.33 – Жовте тіло яєчника контрольної тварини. Забарвлення альціановим синім. Зб.: x 400.

Ближче до центру лютеоцити є більш крупними, однак із меншим округлим ядром. У інтактної та контрольної групи абсолютна кількість лютеоцитів становить $57,91 \pm 0,98$ клітин на у.о.п. та $57,33 \pm 0,96$ клітин на у.о.п. (рис.4.34). У потомства тварин, народжених від самиць, які отримували розчин прогестерону у період вагітності, абсолютна кількість лютеоцитів вірогідно не відрізнялась від контрольних значень – $59,64 \pm 1,31$ клітин на у.о.п.

Макрофагоцити переважно розташовані навколо кровоносних судин, у інтактних та контрольних тварин їх кількість становить $7,72 \pm 1,12$ клітин на у.о.п. та $7,22 \pm 1,05$ клітин на у.о.п., однак у тварин експериментальної групи простежується достовірне відставання аналогічного показника від контрольної групи – $5,07 \pm 0,71$ клітин на у.о.п. Щодо лімфоцитів, то при порівнянні значень експериментальної та контрольної груп тварин не було виявлено відмінностей (табл.4.8). Певний відсоток клітинного складу жовтого тіла припадає на фібробласти та фіброцити. Абсолютна кількість фібробластів у жовтому тілі всіх досліджуваних груп тварин статистично достовірно не відрізняється – $11,53 \pm 1,41$ клітин на у.о.п. у інтактних, $10,41 \pm 1,33$ клітин на у.о.п. у

контрольних та $9,36 \pm 1,25$ клітин на у.о.п. у експериментальних щурів, відповідно (рис.4.34).

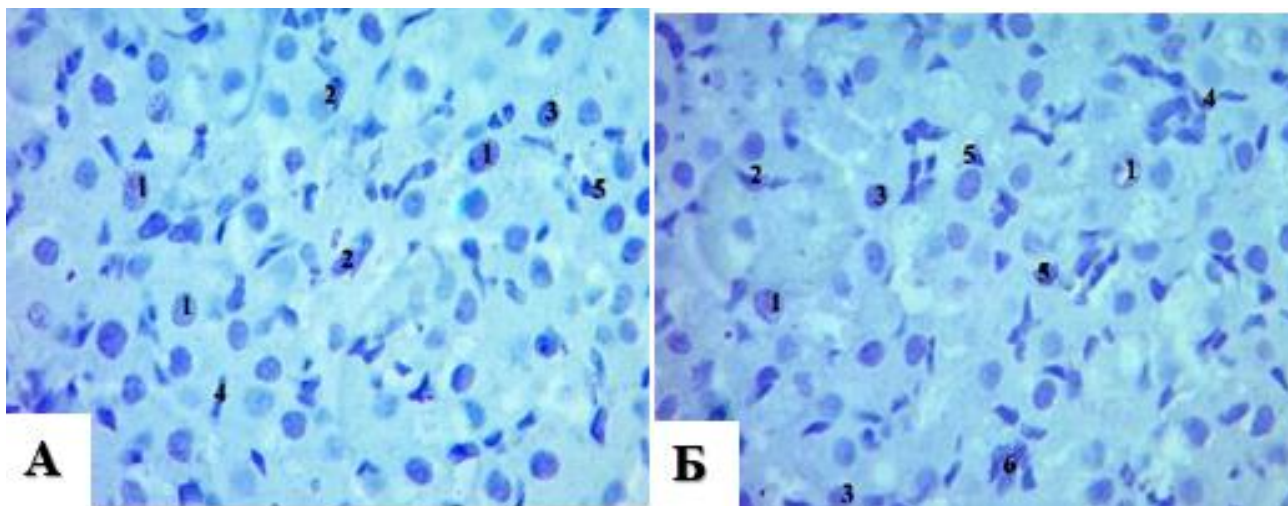


Рисунок 4.34 – Клітинний склад жовтих тіл контрольного (А) та експериментального (Б) щурів. Зabarвлення альціановим синім. Зб.: x 1000.
1 – лютеоцит; 2 – макрофагоцит; 3 – лімфоцит; 4 – фіброцит; 5 – дендритна клітина; 6 – фібробласт.

Відносно фіброцитів, то при порівнянні показників експериментальної та контрольної групи не було виявлено вірогідної різниці (табл. 4.8). Поблизу кровоносних судин поодинокі, рідше попарно розташовані дендритні клітини. У тварин інтактної та контрольної групи абсолютна кількість дендритних клітин становила $6,43 \pm 1,05$ та $6,52 \pm 1,07$ клітин на у.о.п. (рис.4.34).

В той час як у потомства тварин, народжених від самиць із порушеним гормональним статусом внаслідок введення прогестерону простежувалось статистично достовірне відставання аналогічного показника майже вдвічі порівняно із контрольними тваринами – $3,23 \pm 0,65$ клітин на у.о.п., відповідно.

При імуногістохімічному дослідженні зрізів експресія p53 та bcl-2 в яєчниках щурів була виявлена у клітинах гранульози фолікулів. У інтактних та контрольних групах тварин рівень експресії bcl-2 у фолікулоцитах примордіальних та первинних фолікулах розцінювався як 2 бали, в той час як у експериментальних щурів дещо нижче – 1 бал, відповідно. Щодо експресії p53

у фолікулоцитах яєчників контрольних тварин, то у примордіальних та первинних фолікулах реакція була відсутня (0 балів) або слабовиражена (1 бал).

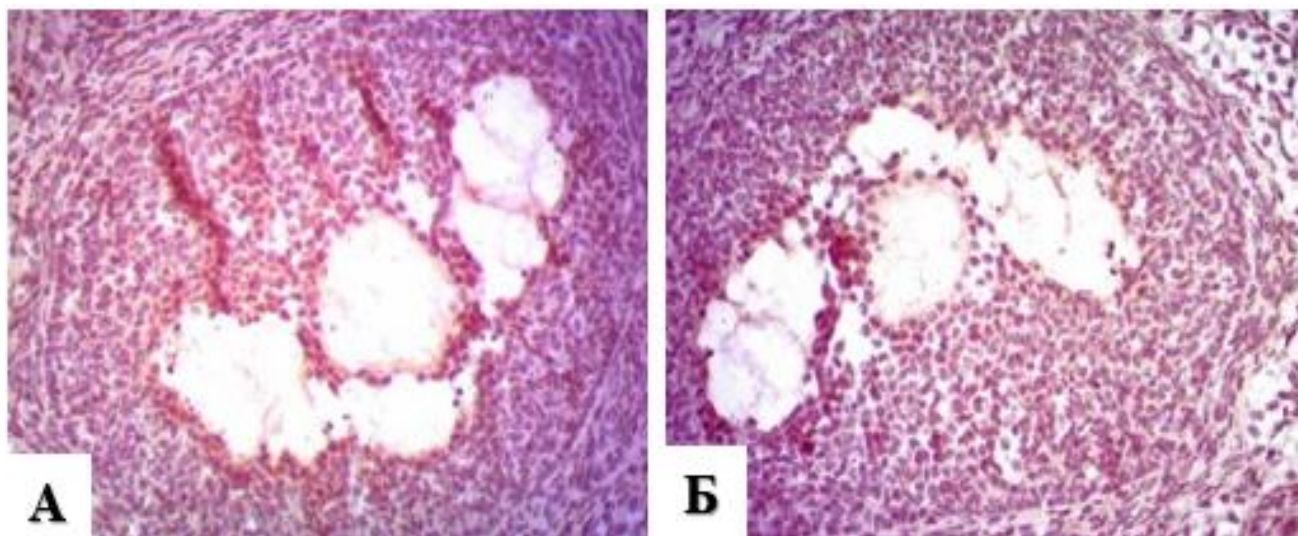


Рисунок 4.35 – Експресія білка bcl-2 у пухирчастому фолікулі контрольного (А) та експериментального (Б) щура. 21 доба. Зб.: x 400.

При цьому у експериментальних щурів відмічався рівень експресії p53 у цих фолікулах, що оцінювався у 2 бали, відповідно. Відносно вторинних та третинних фолікулів, то у тварин контрольної та експериментальної групи відмічалась p53+ позитивні фолікулярні клітини, які інтерпретувались як слабе забарвлення (1 бал). Достовірних відмінностей у рівні експресії bcl-2 у вторинних та третинних фолікулах між групами тварин не спостерігалось.

Таблиця 4.8 – Характеристика клітинного складу жовтих тіл, $M \pm m$

Клітини / Групи	Інтактна	Контрольна	Експериментальна
Макрофагоцити	7,72 ± 1,12	7,22 ± 1,05	5,07 ± 0,71*
Лімфоцити	1,64 ± 0,44	2,08 ± 0,48	1,87 ± 0,51
Фібробласти	11,53 ± 1,41	10,41 ± 1,33	9,36 ± 1,25
Фіброцити	7,42 ± 1,13	7,06 ± 1,03	8,85 ± 1,18
Лютеоцити	57,91 ± 0,98	57,33 ± 0,96	59,64 ± 1,31
Дендритні клітини	6,43 ± 1,05	6,52 ± 1,07	3,23 ± 0,61*

Примітка. Символ * – означає, що $p < 0,05$ при порівнянні результатів тварин експериментальної та контрольної групи.

У потомства тварин, народжених від самиць, які отримували прогестерон у період вагітності, було виявлено більш інтенсивне забарвлення p53 (2 бали) фолікулоцитів пухирчастих фолікулів порівняно із контрольними щурами (рис. 4.36).

При цьому bcl-2+ клітини пухирчастих фолікулів у яєчниках експериментальних тварин розцінювались у 1 бал, порівняно із контролем (1,5 бали, відповідно) (рис.4.35).

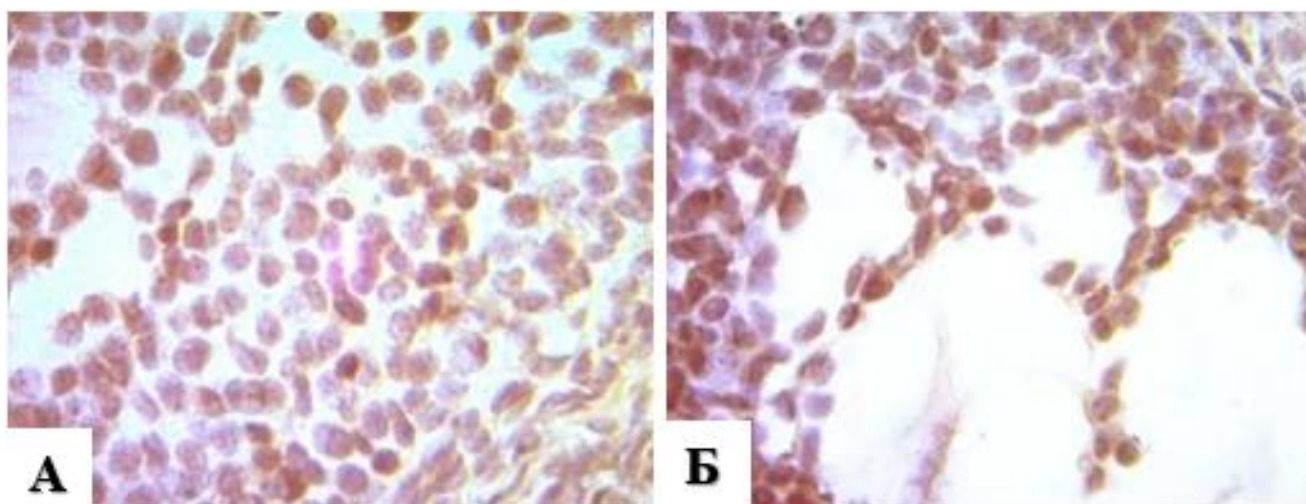


Рисунок 4.36 – Експресія p53 у пухирчастому фолікулі контрольного (А) та експериментального (Б) щура. 21 доба життя. Зб.: x400.

Отже, протягом перших трьох місяців життя у яєчниках потомства інтактних, контрольних та експериментальних тварин простежується статистично вірогідне зменшення абсолютної кількості фібробластів. Відносно фіброцитів – то їх абсолютна кількість, навпаки, збільшувалась протягом усього терміну дослідження та досягаючи максимальних значень на кінець строку спостереження.

Співвідношення фібробластів та фіброцитів змінюється протягом всього терміну спостереження, відображаючи тенденцію до зменшення абсолютної кількості фібробластів та зростання кількості фіброцитів. Превалювання кількості фібробластів над кількістю фіброцитів спостерігається із 1-ої по 9-ту добу дослідження включно. На 90-ту добу постнатального життя у потомства

тварин після пренатального впливу прогестерону відмічається збільшення фібробластно-фіброцитарного коефіцієнта, що вказує на превалювання абсолютної кількості фіброцитів серед клітин строми у порівнянні із контрольними тваринами.

Спостерігаються хвилеподібна динаміка абсолютної кількості тучних клітин в яєчниках досліджуваних груп – починаючи із 1-ої по 9-ту добу показник поступово зменшується, до 21-ої доби життя включно їх кількість зростає, далі значно зменшується наприкінці першого місяця життя і надалі простежується поступове збільшення до кінця терміну спостереження. Однак серед клітин строми у тварин експериментальної групи відзначалось вірогідно більша абсолютна кількість клітин порівняно із контрольною групою тварин, зокрема на 1-шу та 3-тю добу дослідження.

Абсолютна кількість макрофагоцитів у сполучній тканині інтактних та контрольних тварин поступово збільшується і досягає максимальних значень на кінець терміну спостереження. У потомства тварин, народжених від самок, що отримували розчин прогестерону під час вагітності, простежується хвилеподібна динаміка абсолютної кількості – тенденція до збільшення до кінця першого місяця життя включно, надалі зменшення до 45-ої доби і поступовим зростанням до кінця строку спостереження. Щодо тека-оболонок вторинних фолікулів, то у контрольних та інтактних тварин, починаючи із 9-ої доби життя простежується поступове збільшення абсолютної кількості макрофагоцитів із максимальними значеннями на кінець терміну спостереження. У тварин експериментального потомства спостерігається аналогічна тенденція щодо поступового зростання кількості макрофагоцитів до кінця терміну спостереження включно, однак для цієї групи характерним є вірогідне збільшення кількості макрофагоцитів на 1-шу та 3-тю добу дослідження порівняно із контролем. До кінця терміну спостереження простежується тенденція до відставання показника від контрольних значень.

Стосовно абсолютної кількості макрофагоцитів у тека-шарі пухирчастих фолікулів інтактних та контрольних тварин, то для них є характерним поступове збільшення клітин, починаючи із 21-ої доби із максимальним значенням на 60-ту та на 90-ту добу життя. У тварин експериментальної групи третинні фолікули з'являються, починаючи із 90-ої доби життя. Абсолютна кількість макрофагоцитів в їх тека-оболонці також поступово збільшується протягом всього терміну дослідження і досягають найбільших значень на кінець терміну спостереження, однак порівняно із контрольною групою цей показник експериментальних тварин є вірогідно більшим. У тека-шарі третинних преовуляторних фолікулів контрольної та інтактної групи тварин відмічається значно більша кількість макрофагоцитів у порівнянні із іншими типами фолікулів. Аналогічна ситуація простежується і в потомства тварин після впливу прогестерону, однак абсолютна кількість макрофагоцитів є вірогідно нижчою від контрольної групи тварин.

Для динаміки лімфоцитів у інтактних, контрольних та експериментальних тварин характерним є збільшення їх абсолютної кількості до 21-ої доби включно, наступним зменшенням із 30-ої по 45-ту добу життя та подальшим поступовим наростанням до кінця терміну спостереження. Причому у групі експериментальних щурів абсолютна кількість лімфоцитів залишається дещо нижчою від показника контрольної групи. Кількість PNA+-лімфоцитів у сполучній тканині яєчників інтактних та контрольних щурів зростає із 1-ої по 9-ту добу спостереження, із 14-ої доби і до кінця терміну спостереження демонструє хвилеподібну динаміку, досягаючи максимальних значень на 90-ту добу. У тварин експериментальної групи динаміка кількості PNA+-лімфоцитів є аналогічною контрольній групам. Показник експериментальних тварин вірогідно відстає на 1-шу добу після народження і вірогідно превалює на 21-шу добу спостереження порівняно із контрольними значеннями, однак на 90-ту добу дослідження різниця між групами нівелюється.

У інтактних та контрольних тварин простежується хвилеподібна динаміка кількості PNA+-дендритних клітин протягом усього терміну дослідження – починаючи із 1 доби і до кінця третього тижня постнатального життя, надалі поступово зростаючи і досягає максимальних значень на 90-ту добу дослідження. У потомства тварин, що піддавалися впливу прогестерону у внутрішньоутробному періоді абсолютна кількість дендритних клітин є вірогідно вищою від контролю на 1-шу та 14-ту добу спостереження. Однак на кінець строку спостереження цей показник достовірно відстає від контролю.

При дослідженні клітинного складу жовтих тіл у тварин досліджуваних груп було встановлено, що у експериментальних тварин простежувалась тенденція до відставання кількості дендритних клітин та макрофагоцитів порівняно із групою контрольних тварин.

Змінюється співвідношення про- та протиапоптотичних білків p53 та bcl-2 у фолікулах яєчників. Причому у тварин експериментальної групи відмічались більш виражений рівень експресії p53 у фолікулоцитах пухирчастих фолікулів порівняно із контролем. У контрольних тварин у примордіальних та первинних фолікулах простежувався найбільший рівень спорідненості клітин до bcl-2.

Матеріали розділу опубліковані [11-12, 22-25, 27-28, 131].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Розвиток та становлення репродуктивної функції жіночого організму залежить від багатьох факторів, зокрема від тих, що діють у період вагітності. Під час внутрішньоутробного розвитку, опосередковано через організм матері, плід зазнає впливу чинників різної природи. Гормональні препарати, які застосовують у лікарській практиці у період вагітності, можуть спричинити збій у роботі репродуктивної системи шляхом порушення нормальної регуляції ендокринної системи яєчників.

Аномалії та порушення, які виникають у критичні періоди розвитку статеві системи можуть призвести до стійких порушень функціонування яєчників, включаючи передчасну недостатність яєчників та інші порушення фертильності [114, 153].

Яєчники є паренхіматозною залозою із ендокринною функцією, яка реалізується шляхом продукції статевих гормонів тека-клітинами, гранульозними клітинами фолікулів та жовтим тілом. Приймання гормональних препаратів, ксенобіотиків із гормональноподібною активністю під час вагітності може сприяти порушенню повноцінного функціонування репродуктивної системи як материнського організму, так і плода [48, 83]. Використані методи дослідження дозволили вивчити особливості будови яєчників потомства щурів у постнатальному періоді розвитку після експериментального моделювання впливу прогестерону на потомство шляхом введення гормону самицям під час вагітності.

При дослідженні динаміки маси потомства тварин встановлено наступне. На першу добу після народження у тварин контрольної групи маса тіла становила $4,95 \pm 0,15$ г, у самиць експериментального потомства цей показник є вірогідно вищим – $5,83 \pm 0,15$ г відповідно. Протягом усього періоду спостереження у тварин інтактною та контрольної групи статистично вірогідної

різниці між показниками маси тіла виявлено не було. Із 1-ої доби життя і до кінця терміну дослідження у цих групах тварин відмічалось поступове зростання маси тіла із досягненням максимальних значень показника на 90-ту добу життя. У потомства тварин, народжених від самиць, які отримували ін'єкції прогестерону у період вагітності спостерігалось вірогідно більша маса тіла тварин із 1-ої по 21-шу добу постнатального періоду у порівнянні із контрольними тваринами.

Починаючи із 30-ої доби та до кінця строку спостереження у експериментальних тварин відмічалась зворотна тенденція: показник маси тіла вірогідно відставав від аналогічного показника тварин контрольної групи. На 90-ту добу постнатального життя маса тварин контрольної групи становила $123,8 \pm 1,76$ г, в той час як у потомства тварин після введення прогестерону під час вагітності цей показник був вірогідно нижчим – $102,4 \pm 2,11$ г, відповідно.

Дані щодо відставання показника маси тіла експериментальних тварин підтверджують результати, отримані Тополенко Т.А. (2010) при дослідженні внутрішньоутробного впливу мікронізованого прогестерону на яєчка потомства щурів [45]. У дослідженні Малофей Ю.Б. та ін. (2010) було продемонстровано, що при моделюванні пренатального впливу прогестерону шляхом внутрішньоочеревинного введення розчину гормону самицям на 17-ту та 19-ту добу вагітності простежується вірогідне збільшення маси потомства самиць на 7-му, 14-ту, 21-шу та 28-му добу постнатального життя [35]. Однак цих даних недостатньо, оскільки незрозумілим є механізм дії гормону та його похідних на підвищення маси тіла потомства, тому це питання потребує більш детального подальшого вивчення.

Виявлені особливості у динаміці маси тіла експериментальних тварин після порушення гормонального статусу матері на фоні введення прогестерону під час вагітності підтверджуються також і клінічними даними. Доведено, що застосування гестагенів під час вагітності підвищують ризик розвитку

макросомії плода [49]. Зокрема, прийом препаратів прогестерону у I-му триместрі вагітності сприяє збільшенню маси тіла у плодів жіночої статі [33, 140, 196]. У дослідженні, присвяченому вивченню впливу стероїдних гормонів у період вагітності на плід, виявлено, що синтетичні гестагени можуть викликати випадки жіночого гермафродитизму, аномалії статевої поведінки, у чоловічої статі було зафіксовано випадки гіпоспадії [30,152].

Щодо потилично-куприкової відстані, то для всіх досліджуваних груп тварин була характерною тенденція щодо її поступового збільшення протягом усього строку спостереження із максимальними значеннями на 90-ту добу життя, без вірогідних відмінностей – $10,9 \pm 0,15$ см у контрольних тварин та $10,3 \pm 0,17$ см у експериментальних тварин, відповідно. За виключенням 14-ої доби життя – у експериментальних шурів відмічався вірогідно вищий показник довжини тіла, ніж у контролі ($5,58 \pm 0,13$ см проти $5,18 \pm 0,23$ см, відповідно).

У динаміці індексу маси тіла також простежувалось його помірне зростання до 60-ої включно, не змінюючись до кінця терміну дослідження, як у контрольної, так і експериментальної групи шурів. Однак на 1-шу та 9-ту добу спостереження відмічалось достовірне превалювання показника ІМТ експериментальної групи від контрольних значень ($0,37 \pm 0,01$ г/см² проти $0,34 \pm 0,01$ г/см² на першу та $0,74 \pm 0,03$ г/см² проти $0,66 \pm 0,02$ г/см² на 3-тю добу життя, відповідно), а на 45-ту – відставання від контрольних значень ($0,73 \pm 0,03$ г/см² проти $0,91 \pm 0,03$ г/см²). Описані вірогідні відмінності у показниках потилично-куприкової відстані та індексу маси тіла можуть відображати порушення темпів та пропорційності росту тіла потомства тварин, народжених від самиць із порушеним гормональним балансом на тлі введення їм розчину прогестерону.

Максимальний рівень прогестерону у самиць спостерігається із 13-ої по 19-ту добу вагітності. Пікове підвищення концентрації гормону у сироватці крові припадає на 16-ту добу вагітності [187]. Під час проведення експерименту

вагітні самиці отримували розчин прогестерону у період із 15-ої по 18-ту добу датованої вагітності. Тобто, окрім високого рівня материнських гормонів під час вагітності, які у фізіологічних умовах можуть мати певний вплив на формування яєчників плода, відбувалось нашарування екзогенного прогестерону на його ендогенну концентрацію.

Ймовірно, що саме штучне підвищення рівня гормону жовтого тіла з метою підтримки багатоплідної вагітності або запобігання її переривання і призводить до вірогідного підвищення маси тіла плода та можливих наслідків макросомії та порушення темпів росту тіла у постнатальному періоді розвитку.

Головною функцією яєчників є генеративна – вона забезпечує формування та дозрівання жіночих статевих клітин (яйцеклітин) для забезпечення повноцінного регулярного функціонування жіночого організму (менструальних циклів) та з метою запліднення і подальшої вагітності. Характерною особливістю жіночої репродуктивної системи є її схильність до поступового прижиттєвого згасання як генеративної, так і гормональної складової функції яєчників. В кінцевому підсумку все це призводить до клімактеричного періоду та менопаузи у організмі жінки. Ключову роль у процесі репродуктивного старіння жінки відіграє виснаження фолікулярного запасу яєчників, зменшення кількості та якості овоцитів та фолікулів [42, 54].

Фолікулярний запас яєчників (оваріальний резерв, оваріальний пул) представлений примордіальними фолікулами, які вступають у ріст, проходячи кілька фаз розвитку та дозрівають для забезпечення повноцінної овуляції. Інтенсивність вичерпування фолікулярного пулу залежить від його початкового розміру, тобто кількості фолікулів, та від темпів фолікулярної атрезії [161, 206]. Формування примордіальних фолікулів у щурів, на відміну від людини, відбувається протягом перших трьох днів після народження [204, 128, 129, 169, 171].

При моделюванні пренатального впливу прогестерону на яєчники потомства щурів було встановлено, що протягом усього періоду дослідження у тварин експериментальної групи відносна площа, яку займають примордіальні фолікули була вірогідно меншою у порівнянні із контрольною групою. На 1-шу добу після народження у потомства тварин експериментальної групи відносна площа, яку займали сформовані примордіальні фолікули була значно меншою порівняно із контрольними тваринами - $34,34 \pm 1,14$ % проти $36,45 \pm 0,67$ %, відповідно. При цьому відсоток площі, який займають незруйновані гнізда (кластери) із овоцитами у тварин, що піддавалися впливу прогестерону у період вагітності, вірогідно не відрізнявся від контрольних значень. Тенденція по відставанню площі, що займається примордіальними фолікулами у потомства щурів після пренатального впливу прогестерону зберігається до 3-ої доби постнатального життя включно ($65,78 \pm 2,21$ % проти $73,74 \pm 1,41$ %, відповідно).

Наведена картина динаміки формування примордіальних фолікулів у контрольних та інтактних тварин демонструє поступове повноцінне заміщення зародкових гнізд на повноцінні сформовані примордіальні фолікули. У тварин експериментального потомства простежується вірогідне відставання темпів формування примордіального пулу на першу добу постнатального життя за рахунок превалювання зародкових гнізд.

Зародкові гнізда не можуть виконувати роль примордіальних фолікулів, адже мають декілька овоцитів, оточених попередниками фолікулярних клітин. Тому можна припустити, що зменшення відносної площі, яку займають примордіальні фолікули у тварин експериментальної групи порівняно із контрольним потомством протягом періоду дослідження пояснюється видаленням зародкових кіст шляхом апоптозу. Оскільки, зародкові гнізда не здатні до подальшого повноцінного процесу фолікулярного розвитку та для забезпечення стабільного функціонування жіночого організму. Адже

вирішальним фактором для виживання овоцитів є їх здатність збиратись у примордіальні фолікули після руйнування зародкових гнізд [87].

Роль прогестерону та естрогену у процесі руйнування зародкових кіст, збірці примордіальних фолікулів та їх активації для переходу в стадію первинних фолікулів було доведено у ряді досліджень [197]. Культивування тканини яєчників щурів протягом 7 днів у присутності прогестерону та естрогену призвело до значного гальмування процесу активації примордіальних фолікулів – приблизно 40% життєздатних яйцеклітин залишились не зібраними до фолікулів. При введенні розчину прогестерону новонародженим тваринам було виявлено, що близько 10% яйцеклітин не були залучені у процес формування примордіальних фолікулів [129].

У дослідженнях Dutta S., (2014), Chen Y., (2007) продемонстровано, що рівень естрогену та прогестерону у материнському організмі під час вагітності гальмує передчасне руйнування кластерів під час внутрішньоутробного періоду розвитку, що у свою чергу попереджає передчасну загибель овоцитів. Однак на пізніх строках вагітності та на момент пологів рівень гормонів знижується, призводячи до руйнування кластерів та овоцитів після народження і формуванню пулу примордіальних фолікулів [96, 217].

При електронно-мікроскопічному дослідженні у яйцеклітинах тварин, народжених від самиць, які отримували із 15-ої по 18-ту добу вагітності розчин прогестерону було виявлено згладженість крипт мітохондрій та ознаки їх пошкодження. Мітохондрії є важливими регуляторами процесів виживання та загибелі клітин. Пошкодження цих органел викликає дисбаланс між продукуванням активних форм кисню (АФК) та активністю системи антиоксидантного контролю клітин, який в свою чергу може призвести до накопичення вільних радикалів та внутрішньоклітинного оксидантного стресу [38, 210]. Доведено, що оксидантний стрес пов'язаний із процесами метилювання ДНК та може викликати епігенетичні дефекти [164].

Отримані дані щодо зменшення відносної площі, яку займають примордіальні фолікули протягом усього періоду дослідження у групі експериментальних тварин можливо пов'язані із тривалим штучним підвищенням рівня прогестерону у крові вагітної самиці у критичні періоди розвитку.

Надалі у тварин, народжених від самиць, що отримували розчин прогестерону під час вагітності, простежували тенденцію вірогідного зменшення відносної площі примордіальних фолікулів, із досягненням мінімальних значень на кінець терміну спостереження ($4,0 \pm 0,57$ % проти $2,62 \pm 0,11$ % у контролі, відповідно). Тому ймовірно, що початкове порушення процесу збірки та формування примордіальних фолікулів у потомства тварин після пренатального впливу прогестерону у подальшому призводить до більш інтенсивних темпів виснаження фолікулярного басейну.

Екстраполюючи отримані дані, можна припустити, що використання жіночих статевих гормонів у період вагітності може мати негативні наслідки, порушуючи гормональний статус вагітної та повноцінного функціонування системи «мати – плацента – плід». Наявність меншої кількості фолікулів при народженні та вичерпування його з моменту настання регулярних менструальних циклів – ці фактори разом у майбутньому можуть бути причиною раннього репродуктивного старіння або ж передчасної недостатності яєчників.

Вперше виявлені зміни у співвідношенні типів фолікулів у потомства тварин, отриманих від самиць, яким вводили розчин прогестерону під час вагітності також вказують на можливість передчасного виснаження оваріального пулу яєчників. У групі інтактних та контрольних тварин простежувалась тенденція, аналогічна змінам примордіальних фолікулів – поступове зниження показника відносної площі, яку займали первинні фолікули до кінця терміну спостереження ($31,12 \pm 0,18$ % на початку

дослідження та $2,98 \pm 0,22$ % наприкінці третього місяця життя). Щодо тварин експериментальної групи, то для них також характерним було зменшення відсотка площі, що займають первинні фолікули, однак цей показник був вірогідно нижчим від даних контрольної групи протягом усього періоду дослідження.

Описані зміни демонструють прямий зв'язок між типами фолікулів, оскільки після активації примордіальних фолікулів відбуваються зміни у фолікулярних клітинах (вони змінюють свою форму із плоскої на кубічну) та яйцеклітині [244]. Внаслідок чого примордіальні фолікули перетворюються на первинні фолікули. Тож при початковому зменшенні площі, яка займається примордіальними фолікулами, відповідно після їх вступу до фази росту буде спостерігатись і менший відсоток площі, яка припадає на первинні фолікули.

Для показника площі, яку займають вторинні фолікули, у тварин інтактної та контрольної групи характерною є хвилеподібна динаміка. Спостерігається поступове збільшення відносної площі цих фолікулів, починаючи із 9-ої доби постнатального життя до кінця другого місяця життя включно (від $14,23 \pm 0,28$ % до $31,22 \pm 0,37$ %). На 90-ту добу життя відбувається зменшення відносної площі, яку займають вторинні фолікули майже вдвічі ($13,13 \pm 0,35$, відповідно). Для тварин експериментального потомства тенденція щодо поступового зростання цього показника є справедливою до 45-ої доби спостереження (від $9,32 \pm 0,15$ % до $22,68 \pm 0,10$ %, відповідно).

Починаючи із 60-ої доби і до кінця терміну дослідження, для експериментальних тварин, як і контрольних, є характерною зворотна тенденція – зниження відсотку вторинних фолікулів. Однак протягом усього періоду спостереження у потомства щурів після впливу прогестерону простежується вірогідне відставання показника відносної площі, що займають вторинні фолікули від даних контролю, досягаючи мінімальних значень наприкінці третього місяця життя ($11,16 \pm 0,13$ % проти $13,13 \pm 0,35$ %,

відповідно). Зменшення показника відносної площі, яку займають вторинні фолікули у тварин, отриманих від самиць, яким вводили прогестерон може бути пов'язане із початково низьким показником, що відображає фолікулярний резерв та більш ранньою появою у експериментальних тварин пухирчастих фолікулів. Для інтактних та контрольних тварин поява пухирчастих фолікулів є характерною, починаючи із 21-ої доби спостереження.

В той час як для потомства тварин, отриманих від самиць після введення гормону прогестерону під час вагітності, на 9-ту добу постнатального життя з'являються пухирчасті фолікули. У період із 21-ої по 32-у добу у щурів відбувається масивна хвиля апоптозу у клітинах фолікулярного шару та як наслідок цього – атрезія фолікулів [176]. Відсоток площі яєчника, який займають пухирчасті фолікули у експериментальних є вірогідно більшим, ніж у контрольних тварин із 21-ої по 60-ту добу постнатального життя ($21,34 \pm 0,14$ % проти $11,79 \pm 0,38$ %, відповідно). На 90-ту добу спостереження у досліджуваних групах тварин простежується зворотна тенденція із вірогідним домінуванням показників контрольної групи – $4,13 \pm 0,12$ % у експериментальних та $5,79 \pm 0,36$ % у контрольних щурів.

Виявлені зміни у динаміці відносної площі, яку займають пухирчасті фолікули, корелюють із показником абсолютної площі окремих фолікулів цього типу. У потомства тварин експериментальної групи цей показник при дослідженні є вірогідно вищим у порівнянні із контрольними тваринами протягом терміну дослідження ($18164,87 \pm 80,85$ мкм² проти $11550,72 \pm 81,32$ мкм²) однак на кінцевому терміні спостереження різниці між групами нівелюється ($19743,31 \pm 62,9$ мкм² у експериментальних та $19696,43 \pm 43,89$ мкм² у контрольних тварин, відповідно).

Описані зміни площі фолікулів у експериментальних тварин можуть підтверджуватись іншими даними – після внутрішньоочеревинного введення прогестерону вагітним самкам у потомства спостерігалось збільшення діаметру

фолікулів [35]. Однак в цьому дослідженні не вказуються типи фолікулів, які досліджувались (вторинні, пухирчасті або третинні), тому отриманих даних недостатньо.

Поява пухирчастих фолікулів потомства експериментальних тварин у ювенільний період розвитку статевої системи також може вплинути на швидкість виснаження фолікулярного басейну, оскільки для цього періоду не є характерною присутність пухирчастих фолікулів. Також незрілою є і гормональна складова органу – у цей період рівень фолікулостимулюючого гормону є низьким, хоча гранульозні клітини вже мають рецептори до ФСГ. Низьким є і рівень ЛГ, що підвищуючись, стимулює овуляцію. І хоча у ювенільний період розвитку виникають короточасні підвищення рівня ЛГ, однак вони не здатні викликати овуляцію, і тому фолікули підлягають атрезії [115, 203].

Третинні (порожністі, антральні) фолікули у інтактних, контрольних та експериментальних тварин з'являються наприкінці третього місяця життя, що свідчить про початок циклічних змін у репродуктивній системі самиці. При порівнянні відносної площі, яку займають третинні фолікули, було виявлено, що у експериментальних тварин цей показник був вірогідно меншим від контрольних тварин – $9,26 \pm 0,10$ % проти $11,69 \pm 0,37$ %, відповідно. Водночас вірогідної різниці між площею окремих фолікулів у інтактній, контрольній та експериментальній групі тварин не спостерігалось ($49217,24 \pm 117,95$ мкм² у контрольних та $49384,45 \pm 85,36$ мкм² у експериментальних щурів, відповідно).

Щодо відносної площі, що її займають жовті тіла, то простежується зворотна ситуація – у потомства тварин, що отримували прогестерон під час вагітності, цей показник достовірно перевищує контрольні значення ($14,28 \pm 0,34$ % проти $11,39 \pm 0,23$ %, відповідно).

Протягом життя тварини яєчник зазнає вікових змін, зокрема це відображається у співвідношенні відносних площ, що займаються фолікулами

різних генерацій та сполучної тканиною. Було встановлено, що у міру зростання тварини та функціонування яєчників відбувається поступове розростання сполучної тканини та відповідне поступове зменшення площі, що містить фолікули усіх типів.

Однак у потомства тварин після пренатального впливу прогестерону протягом всього строку спостереження відмічалось вірогідне превалювання сполучної тканини відносно площі, яку займають фолікули, порівняно із контрольною групою. Особливо ці зміни виражені наприкінці строку спостереження ($48,19 \pm 0,34$ % у експериментальних та $40,42 \pm 0,25$ % у контрольних тварин, відповідно). Аналогічні дані щодо поступового заміщення генеративних компонентів яєчника стромальними у інтактних тварин були отримані Горбатюк С.М. [10]. При дослідженні впливу прогестерону у період вагітності на репродуктивну систему потомства було також виявлено збільшення відносної площі сполучної тканини в яєчках шурів [5].

Відносно компонентів ЕЦМ, то у інтактних та контрольних тварин протягом перших трьох місяців життя простежується поступове збільшення вмісту колагену III типу (від $3,52 \pm 0,18$ % на першу добу життя до $23,95 \pm 1,75$ % на кінець строку спостереження, досягаючи максимальних значень). У потомства тварин, народжених від самиць, що отримували розчин гормону із 15-ої по 18-ту добу вагітності на 1-шу, 3-тю, 45-ту та 60-ту добу життя показник вмісту колагену III типу є вірогідно вищим від контрольних значень. Однак наприкінці третього місяця життя у тварин експериментальної та контрольної групи показники вмісту колагену III типу нівелюються ($27,03 \pm 2,79$ % та $23,95 \pm 1,75$ %, відповідно).

У інтактних та контрольних тварин протягом усього періоду дослідження простежувався поступовий ріст відносної площі, що займають кровоносні судини, із максимальним показником на 90-ту добу постнатального життя. Для потомства експериментальних тварин характерною була аналогічна динаміка,

однак протягом трьох місяців життя у них спостерігалось вірогідне відставання показника площі, яка припадає на кровоносні судини, порівняно із контролем – $9,59 \pm 0,13$ % проти $7,12 \pm 0,11$ %.

Негативний вплив прогестерону був доведений при дослідженні впливу тривалого введення гормональних препаратів (прогестерону та фолікуліну) самкам щурів – було виявлене зменшення трофічного показника органу та сумарної довжини капілярного русла, особливо виражені зміни спостерігались у більш розвинених фолікулах, які здатні до стероїдогенезу [20]. Вірогідно менший показник відносної площі судинного русла у потомства тварин, народжених від самиць, що отримували прогестерон під час вагітності, може також посилювати процес розростання сполучної тканини та збільшення колагену III типу у яєчниках. Доведено, що проліферація ендотеліальних клітин судин та неоангіогенез здатні пригнічувати процеси фіброзу [246]. Хвилеподібна динаміка відносної площі, що займають судини кровоносного русла із тенденцією до зменшення до кінця терміну спостереження продемонстровано після внутрішньоутробного впливу прогестерону у яєчках потомства щурів [5].

У сполучній тканині яєчника протягом усього строку спостереження в усіх досліджуваних групах тварин збільшується абсолютна кількість фіброцитів, досягаючи максимуму на 90-ту добу життя. Однак у потомства тварин, народжених від самиць, що отримували прогестерон у період із 15-ої по 18-ту добу вагітності, показник абсолютної кількості фіброцитів був вірогідно вищим від контрольних значень ($79,25 \pm 0,07$ клітин на у.о.п. проти $64,24 \pm 0,11$ клітин на у.о.п., відповідно).

Щодо фіробластів, то для них характерною є зворотна тенденція – зі збільшенням строку життя їх абсолютна кількість поступово знижується до кінця терміну спостереження із тенденцією до відставання у тварин експериментальній групі ($34,30 \pm 0,14$ клітин на у.о.п. у контрольних та

$38,70 \pm 0,10$ клітин на у.о.п. у експериментальних тварин, відповідно). Вищеописана динаміка щодо збільшення абсолютної кількості фіброцитів та зменшення кількості фібробластів у групах тварин була підтверджена також значеннями фібробластно-фіброцитарного коефіцієнта, що демонструє співвідношення цих клітин протягом періоду спостереження.

Динаміка фібробластно-фіброцитарного коефіцієнту відображає дисбаланс у популяціях клітин із перевагою фіброцитів, особливо ці зміни виражені у потомства експериментальних тварин. Надмірне збільшення відносної площі строми із одночасним виснаженням фолікулярного резерву та порушенням процесу фолікулогенезу також може бути одним із факторів розвитку передчасної недостатності яєчників [246].

Протягом усього періоду дослідження спостерігалось поступове збільшення абсолютної кількості макрофагоцитів у стромі яєчників інтактної та контрольної груп тварин, досягаючи максимальних значень на кінець строку спостереження, що підтверджуються даними Brännström M. [66]. У тварин експериментальної групи простежується хвилеподібна динаміка, при цьому абсолютна кількість макрофагоцитів є вірогідно нижчою порівняно із контрольною групою наприкінці третього місяця життя – $5,43 \pm 0,03$ клітин на у.о.п. у експериментальних проти $8,04 \pm 0,10$ клітин на у.о.п. у контрольних щурів, відповідно. Окрім строми, макрофагоцити також зосереджені і в тека-шарі фолікулів. Однак вони не зосереджені навколо примордіальних та первинних фолікулів, оскільки ці фолікули не мають тека-шару та їх ріст і розвиток є незалежними від макрофагоцитів. У тека-оболонці вторинних фолікулів контрольних та інтактних тварин поступово зростає абсолютна кількість макрофагоцитів, починаючи із 9-ої доби постнатального життя і до кінця терміну спостереження. Експериментальні тварини демонструють аналогічну контрольним тваринам тенденцію, однак їх показник є вірогідно нижчим від контролю – $3,42 \pm 0,12$ та $3,82 \pm 0,24$ клітин на у.о.п., відповідно.

Кількість макрофагоцитів у тека-оболонці пухирчастих фолікулів у контрольній групі збільшується із 21-ої доби постнатального періоду і досягає максимальних значень на 60-ту добу спостереження – $3,62 \pm 0,37$ клітин на у.о.п. Стосовно експериментальних щурів, то абсолютна кількість макрофагоцитів пухирчастих фолікулів збільшується із 9-ої доби, досягаючи максимальних значень на кінець терміну спостереження. При цьому показник експериментальних тварин є вірогідно вищим від контролю – $4,23 \pm 0,42$ проти $3,54 \pm 0,14$ клітин на у.о.п., відповідно.

Тека-шар третинних фолікулів в усіх трьох групах тварин містить значно більшу кількість макрофагоцитів, ніж тека інших фолікулів. Потомство тварин, отриманих після введення прогестерону абсолютна кількість макрофагоцитів демонструє тенденцію щодо достовірного відставання цього показника, порівняно із контрольними тваринами - $6,92 \pm 0,21$ та $7,71 \pm 0,32$ клітин на у.о.п., відповідно.

При дослідженні клітинного складу жовтого тіла, було встановлено, що кількість макрофагоцитів у тварин, народжених від самиць, що отримували прогестерон в період вагітності була вірогідно меншою – $5,07 \pm 0,71$ клітин на у.о.п. порівняно із $7,22 \pm 1,05$ клітин на у.о.п. у контрольних тварин. Було доведено, що експериментальне зниження макрофагоцитів яєчників зменшує овуляцію [174, 214]. Адже вони приймають активну участь у ініціюванні процесу овуляції, продукуючи необхідні цитокіни та фактори росту, підтримують стероїдогенез у лютеоцитах та в подальшому збільшується лютеальній регресії [76, 135, 136]. Також ключову роль цих клітин у процесі росту фолікулів доведено при культивуванні фолікулів у присутності клітин стромы, де більшість стромальних клітин є макрофагоцитами [55].

У всіх трьох групах досліджуваних тварин простежується збільшення абсолютної кількості лімфоцитів до 21-ої доби включно, наступним зменшенням із 30-ої по 45-ту добу життя та подальшим поступовим наростанням до кінця

терміну спостереження. Однак у тварин, народжених від самиць із порушеним гормональним статусом внаслідок введення прогестерону, наприкінці третього місяця життя абсолютна кількість лімфоцитів залишається дещо нижчою від показника контрольної групи ($7,14 \pm 0,14$ проти $7,44 \pm 0,35$ клітин на у.о.п., відповідно).

Лектини є групою речовин білкової природи, що мають здатність вибірково зв'язувати вуглеводні залишки на поверхні клітин та тканин, завдяки чому приймають участь у процесах життєдіяльності організму [3, 31]. Абсолютна кількість PNA+-лімфоцитів хвилеподібно змінюється протягом усього терміну дослідження. Максимальний показник кількості PNA+-лімфоцитів у інтактних та контрольних тварин простежується протягом перших трьох тижнів постнатального життя, надалі до кінця другого місяця життя залишається незмінним і дещо підвищується на 90-ту добу дослідження. У експериментальних тварин динаміка кількості PNA+-лімфоцитів є аналогічною контрольній групі.

Однак на 1-шу добу життя показник експериментальної групи демонструє тенденцію до вірогідного відставання ($3,12 \pm 0,10$ проти $3,65 \pm 0,31$ клітин на у.о.п.), а на 21-шу добу життя, навпаки, до вірогідного перевищення над контрольними значеннями ($3,63 \pm 0,13$ та $3,17 \pm 0,30$ клітин на у.о.п., відповідно.) Наприкінці третього місяця життя різниця між показниками груп нівелюється. Підвищення абсолютної кількості PNA+-лімфоцитів на 1-шу добу дослідження пояснюється виходом незрілих лімфоцитів із тимусу та наступною їх міграцією та заселенням у інші тканини та органи. Доведено, що лімфоцити мають здатність впливати на процеси диференціювання та темпи дозрівання інших клітин, а як наслідок тканин та органів в цілому [2, 3, 7]. Тому можна припустити, що зростання популяції PNA+-лімфоцитів у потомства тварин, народжених від самиць, що отримували в період вагітності прогестерон, у

подальшому може впливати на формування морфологічних структур яєчника та їх подальшого функціонування.

Дендритні клітини приймають важливу участь у регуляції процесу овуляції – вони мігрують у домінуючий преовуляторний фолікул, а після завершення овуляції у новоутворене жовте тіло. На 90-ту добу постнатального життя у тварин інтактною та контрольної групи відмічається максимальна кількість PNA+дендритних клітин у сполучній тканині.

У групі тварин, народжених від самиць із порушенням гормонального статусу внаслідок введення розчину прогестерону під час вагітності, кількість дендритних клітин є вірогідно меншою від контрольних тварин – $4,16 \pm 0,65$ проти $6,74 \pm 0,92$ клітин на у.о.п., відповідно. При дослідженні клітинного складу жовтого тіла було також встановлено, що абсолютна кількість дендритних клітин у тварин експериментальної групи демонструвала тенденцію до відставання від контролю майже вдвічі ($3,23 \pm 0,61$ проти $6,52 \pm 1,07$ клітин на у.о.п., відповідно).

Доведено, що зниження кількості дендритних клітин викликає порушення овуляції, що свою чергу призводить до зниження секреції прогестерону лютеоцитами [160]. Аналогічно дендритним клітинам у тека-шар фолікулів перед овуляцією мігрують і макрофагоцити, які після виходу яйцеклітини також заселяють жовте тіло, концентруючись у ньому навколо новостворених кровоносних судин. Їх функція направлена на підтримку цілісності судин та стимуляцію неоангіогенезу [76, 132]. Таким чином, безпосередня участь макрофагоцитів поряд із підтримуючою функцією дендритних клітин разом забезпечують синтез необхідної кількості прогестерону лютеоцитами.

Досліджуючи клітинний склад жовтих тіл було встановлено, що вірогідних відмінностей між кількістю фібробластів, фіброцитів та лютеоцитів між даними експериментальної та контрольної груп не було. Тож, враховуючи вищеописані зміни можна припустити, що виснаження популяції дендритних клітин та

макрофагоцитів у стромі та у жовтому тілі ймовірно може призвести до розбалансування процесів овуляції та лютеогенезу, що є підґрунтям для зниження шансів успішної імплантації зародка.

У інтактних та контрольних тварин при дослідженні клітин сполучної тканини встановлена хвилеподібна динаміка вмісту тучних клітин – починаючи із 1-ої доби життя простежується тенденція щодо поступового збільшення до кінця строку спостереження. У потомства тварин, отриманих від самиць, яким вводили прогестерон у період вагітності на 1-шу добу після народження спостерігається статистично достовірне відставання кількості тучних клітин у сполучній тканині яєчників від показника контрольної групи – $2,34 \pm 0,2$ проти $4,24 \pm 0,14$ клітин на у.о.п., відповідно.

Є дані щодо участі тучних клітин у процесі руйнування зародкових кіст та ранньому розвитку фолікулів – збільшення їх кількості може свідчити про прискорення руйнування зародкових кластерів, наявність яких є характерною для тварин експериментальної групи на 3-тю добу життя [183].

Зменшення вмісту тучних клітин може погіршувати процеси ангиогенезу в тканинах, оскільки доведено, що гістамін та гепарин, які синтезуються цими клітинами, приймають участь у процесах поділу та міграції ендотеліальних клітин [50,62]. Надалі для експериментальних тварин характерним є зниження абсолютної кількості тучних клітин і наприкінці строку спостереження відмічається вірогідне зростання цього показника – $3,41 \pm 0,04$ та $2,09 \pm 0,09$ клітин на у.о.п. у контролі, відповідно.

Відомо, що bcl-2 захищає клітини від апоптозу, його надлишок свідчить про захищеність клітин від запрограмованої загибелі і на пізніх стадіях розвитку фолікулів є важливою складовою виживання фолікулоцитів [102]. Доведено, що значне видалення bcl-2 шляхом генних порушень у мишей у постнатальному періоді розвитку призводить до значного зниження кількості овоцитів та примордіальних фолікулів [218].

Щодо p53, то відомо, що він інгібує функцію протиапоптотичних білків, таких як bcl-2 [238]. У експериментальних тварин помірна експресія (2 бали) p53 та слабка експресія (1 бал) bcl-2 у клітинах гранульози примордіальних та первинних фолікулів може свідчити про дисбаланс проапоптотичних та протиапоптотичних механізмів регуляції клітини в бік останніх. Це свідчить про апоптоз фолікулярних клітин та подальша атрезію фолікулів, що надалі призводить до значного зменшення кількості примордіальних фолікулів, що підтверджено отриманими раніше даними. Різниці між рівнем експресії p53 та bcl-2 у третинних фолікулах виявлено не було.

Тож, у потомства тварин, народжених від самиць із порушеним гормональним статусом, було відмічено інтенсивний рівень експресії білку p53 (2 бали) у пухирчастих фолікулах, на відміну від контрольних тварин (1 бал). Ймовірно, що отримані дані вказують на зменшення фолікулярного запасу яєчників шляхом атрезії фолікулів на більш пізньому етапі їх розвитку, що також в подальшому може вплинути на репродуктивну функцію організму.

Отже, встановлено, що після введення розчину прогестерону самицям щурів у період із 15-ої по 18-ту добу вагітності може викликати у потомства змінюються масо-ростові показники та як наслідок – порушення темпів росту тіла тварини. Протягом дослідження спостерігається надмірне розростання сполучної тканини та збільшення відсотку колагенових волокон III типу на тлі вірогідного зменшення відносної площі, яку займають фолікули усіх типів та судини кровоносного русла.

Простежується відхилення у процесі формування пулу примордіальних фолікулів протягом перших трьох діб після народження. Визначаються порушення темпів дозрівання фолікулів, пов'язані із більш ранньою появою пухирчастих фолікулів у експериментальних тварин. При дослідженні було виявлено зміни у співвідношенні клітинного складу сполучної тканини яєчників, а також у клітинах жовтих тіл.

ВИСНОВКИ

Визначення особливостей структурної організації яєчників плода при прийомі препаратів прогестерону у період вагітності при загрозі її переривання, та при багатоплідній вагітності потребує більш поглибленого вивчення. За допомогою комплексу сучасних і адекватних морфологічних методів дослідження з'ясовані особливості раннього постнатального морфогенезу яєчників потомства щурів у нормі та після моделювання порушення гормонального статусу у вагітних самок шляхом введення їм розчину прогестерону.

1. В групі щурів, народжених від самок із порушеним гормональним статусом простежується статистично значуще переважання маси тіла над контрольними значеннями до 21-ої доби включно ($33,67 \pm 1,06$ г - у експериментальних та $30,91 \pm 0,47$ г - у контрольних тварин), а починаючи із 30-ої доби і до кінця терміну спостереження, відмічається вірогідне відставання показника маси тіла експериментальних тварин ($102,47 \pm 2,11$ г проти $123,86 \pm 1,76$ г відповідно). Потилично-куприкова довжина у всіх групах експериментальних тварин збільшується протягом трьох місяців життя, однак у щурів експериментальної групи на 14-ту добу відмічається статистично достовірне перевищення показника над контрольними значеннями ($5,58 \pm 0,13$ см та $5,18 \pm 0,23$ см відповідно). При визначенні індексу маси тіла у експериментальних тварин на 1-шу та 9-ту добу постнатального життя встановлено достовірне переважання цього показника над контролем ($0,74 \pm 0,03$ г/см² та $0,66 \pm 0,02$ г/см²), однак на 45-ту добу, навпаки, відмічається зворотня тенденція ($0,73 \pm 0,03$ г/см² - у експериментальних та $0,91 \pm 0,03$ г/см² - у контрольних тварин).

2. Після введення прогестерону самкам у потомства щурів спостерігається порушення темпів фолікулогенезу, що виражається у вірогідному відставанні показника відносної площі, яку займають

приморідальні фолікули, ($2,62 \pm 0,11$ % проти $4,0 \pm 0,57$ %) на тлі поступового зростання відсотку сполучної тканини протягом експерименту, порівняно із контрольною групою тварин ($48,2 \pm 0,34$ % проти $40,3 \pm 0,24$ % відповідно). Виявлено поступове збільшення вмісту колагенових волокон III типу із вірогідною різницею сіж показниками груп дослідження на 1-шу, 3-тю, 30-ту та 45-ту добу життя ($16,75 \pm 0,87$ % - у експерименті та $13,46 \pm 1,66$ % - у контролі, відповідно). Наприкінці строку спостереження показник вмісту колагену III типу досягає максимальних значень у групах досліджуваних тварин, однак різниця між ними нівелюється ($27,03 \pm 2,79$ % та $23,95 \pm 1,75$ %). Для групи експериментальних тварин характернимі є зміни співвідношення типів фолікулів, а саме – більш рання поява пухирчастих фолікулів на 9-ту добу життя, на відміну від контрольної групи (двадцять перша доба життя). Встановлено що у всіх групах щурів з 9-ої по 60-ту добу експерименту показник відносної площі вторинних фолікулів поступово зменшується, але в експериментальних тварин відмічається вірогідне відставання від даних контрольної групи ($11,16 \pm 0,13$ % та $13,13 \pm 0,35$ %, відповідно). З'ясовано, що у потомства тварин, народжених від самок із порушеним гормональним статусом упродовж строку дослідження показник відносної площі судинного русла поступово збільшується, однак має тенденцію щодо вірогідного відставання від контрольних значень ($7,12 \pm 0,11$ % проти $9,69 \pm 0,13$ % відповідно). У експериментальних тварин показник відносної площі, яку займають жовті тіла, наприкінці терміну спостереження вірогідно більший, ніж у щурів контрольної групи ($14,28 \pm 0,34$ % проти $11,49 \pm 0,24$ % відповідно).

3. Встановлено, що показник абсолютної площі вторинних фолікулів у тварин експериментальної групи достовірно перевищує контрольні значення до кінця другого місяця життя, порте наприкінці терміну спостереження різниця між показниками груп нівелюється ($5153,05 \pm 31,67$ мкм² та $5099,30 \pm 25,35$ мкм², відповідно). У пухирчастих фолікулах спостерігається

поступове збільшення їх абсолютної площі та вірогідне переважання цього показника у щурів експериментальної групи, із досягненням максимальних значень на 60-ту добу життя ($19921,09 \pm 134,84 \text{ мкм}^2$ та $12337,53 \pm 71,8 \text{ мкм}^2$). Достовірної відмінності між показниками абсолютної площі третинних фолікулів у групах на 90-ту добу життя не спостерігалось ($49384,45 \pm 85,36 \text{ мкм}^2$ та $49217,24 \pm 117,95 \text{ мкм}^2$, відповідно).

4. У тварин контрольної та експериментальної групи протягом дослідження відмічаються зміни у співвідношенні фіброblastів та фіброцитів: вірогідне збільшення абсолютної кількості фіброцитів на у.о.п. у тварин експериментальної групи ($79,25 \pm 0,07$ проти $64,24 \pm 0,1$ клітин на у.о.п.), а також поступове їх зменшення з тенденцією до превалювання показника кількості фіброblastів порівняно із тваринами контрольної групи ($38,70 \pm 0,1$ клітин на у.о.п. проти $34,30 \pm 0,14$ клітин на у.о.п.) наприкінці строку дослідження. Відзначено виснаження абсолютної кількості макрофагоцитів у сполучній тканині ($5,43 \pm 0,03$ клітин на у.о.п. - у експериментальних та $8,04 \pm 0,10$ клітин на у.о.п. - у контрольних тварин відповідно) та у тека-оболонці вторинних ($3,42 \pm 0,12$ і $3,82 \pm 0,24$ клітин на у.о.п.) та третинних фолікулів яєчників наприкінці терміну дослідження ($6,92 \pm 0,21$ проти $7,71 \pm 0,32$ клітин на у.о.п. у групі контролю). Протягом перших трьох місяців життя спостерігається хвилеподібна динаміка показника абсолютної кількості тучних клітин у тварин досліджуваних груп, при цьому у потомства тварин, народжених від самок, що отримували прогестерон у період вагітності, визначається вірогідне підвищення кількості клітин порівняно із контрольними щурами ($3,41 \pm 0,04$ та $2,15 \pm 0,04$ клітин на у.о.п. відповідно). При дослідженні PNA⁺-лімфоцитів у контрольній групі простежується хвилеподібна динаміка із піками показників абсолютної кількості на 1-шу та 14-ту добу дослідження, а для експериментальних тварин характерним є відставання від групи контролю на 1-шу добу та зростання показника на 21-шу добу, при чому різниця між

показниками груп нівелюється наприкінці третього місяця життя. У експериментальних тварин встановлено достовірне виснаження популяції дендритних клітин ($6,74 \pm 0,92$ проти $4,16 \pm 0,65$ клітин на у.о.п. відповідно).

5. При досліджуванні рівня експресії p53 та bcl-2, встановлено, найвищий рівень експресії протиапоптотичного білка bcl-2 у примордіальних та первинних фолікулах у контрольної групи тварин (2 бали), у той час як у експериментальних щурів у первинних та примордіальних фолікулах простежується більш виражена експресія p53 (2 бали). Достовірних відмінностей експресії p53 та bcl-2 між групами у вторинних та третинних яєчників між групами дослідження виявлено. У тварин, отриманих від самок, яким вводили прогестерон визначається більш виражена експресія p53 (2 бали) проти контрольних тварин та значно менша експресія bcl-2 (1 бал) у пухирчастих фолікулах порівняно із групою контролю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бессалова Е.Ю. Физиологические и структурные методы оценки морфофункционального статуса яичников млекопитающих. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2006. Т. 5, № 3. С. 85-90
2. Волошин Н.А. Лимфоцит–фактор морфогенеза. *Запорожский медицинский журнал*. 2005. № 3(30). С.122.
3. Волошин Н.А., Григорьева Е.А. Лектины животного и растительного происхождения: роль в процессах морфогенеза. *Журн. АМН України*. 2005. Т. 11, № 2. С. 223–237.
4. Волошин М.А., Ковальчук К.С. Особливості динаміки маси тіла потомства щурів після введення прогестерону вагітним самкам. *Сучасні аспекти медицина та фармації: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., м. Запоріжжя, 11 – 12 травня 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 24.*
5. Волошин Н.А., Тополенко Т.А. Морфофункциональные особенности формирования яичек крыс от момента рождения до второго месяца жизни. *Український морфологічний альманах*. 2009. № 7, № 2. С. 32-34.
6. Волошин М.А., Тополенко Т.А., Зінич О.Л., Ковальчук К.С. Неприятливий вплив прогестерону на розвиток репродуктивних органів потомства. *Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., пам'яті професора В.В. Дунаєва, м. Запоріжжя, 24 – 25 листопада 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 32 – 33*
7. Внутривтробное введение антигена-фактор риска становления органов новорожденных/ Волошин Н.А., Светлицкий А.А., Чугин С.В., Васильчук, Н.Г. *Патологія*. 2008. Т.5, № 4. С. 23-23.
8. Гафійчук Р.Г. Диференційований підхід до діагностики стану яєчників у жінок із безпліддям при синдромі виснажених яєчників. *Здоров'я жінчини*. 2013. № 2 (78). С. 181 – 183

9. Гістологічна термінологія / за ред. Ю.Б. Чайковського, О.Д. Луцика. К.: Медицина, 2010. 304 с.
10. Горбатюк С.М. Возрастные стромально-паренхиматозные перестройки яичников белых крыс. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013. Т. 16. № 1, ч. 1 (61). С. 71-73.
11. Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. До питання про класифікацію фолікулів яєчників щурів. *Морфологія*. 2018. № 12 (4). С. 116 – 121.
12. Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. Особливості внутрішньої будови яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2 (91). С. 125 – 128.
13. Дударева Ю.А., Гурьева В.А. Антенатальные аспекты формирования репродуктивного здоровья. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017. Т. 17, № 6. С. 19-24.
14. Дуденкова Н.А., Шубина О.С. Морфофункциональные изменения желтого тела в яичниках белых крыс при воздействии ацетата свинца. *Инновации в науке*. 2014. С. 20 – 27.
15. Думанська В.П. Внесок новітніх репродуктивних технологій у народжуваність в Україні. *Видавці та засновники*. 2018. С. 82 – 93
16. Заболотько В.М. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. Київ: ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». 2017. С. 28.
17. Зенкина В.Г. Значение апоптоза в яичниках при развитии некоторых заболеваний репродуктивной системы. *Фундаментальные исследования*. 2011. №. 6. С. 227-230.
18. Іванюта Л.І., Іванюта С.О. Поетапна діагностика та лікування безплідності в шлюбі. *Нова медицина*. 2012. № 4. С. 28 – 31.

19. Каминский В. В., Онищик Л. Н. Применение Прогестерона в акушерстве (обзор литературы). *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2015. №1. С. 4-12.
20. Каргалова Е.П., Момот Л.Н., Вольская Н.В. Морфологические особенности микрососудов яичников при воздействии экзогенных стероидов. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015. Т. 4, №. 3. С. 56-56.
21. Каредина В.С., Зенкина В.Г., Солодкова О.А. Морфология яичников неполовозрелых крыс при кормлении пищевыми добавками «Тингол-1» и «Тингол-2». *Успехи современ. естествознания*. 2003. № 11. С. 53
22. Ковальчук К.С. Особливості розподілу та динаміки клітин сполучної тканини яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності. *Вісник проблем біології та медицини*. 2019. Т. 2 (149). С. 277 – 281.
23. Ковальчук К.С. Особливості динаміки і співвідношення фіброblastів та фіброцитів у яєчниках потомства щурів після внутрішньоутробної дії прогестерону. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених: матер. конгресу, м. Тернопіль, 15 – 17 квітня 2019 року. Тернопіль, 2019. С. 294 – 295.*
24. Ковальчук К.С., Булига В.С. Особливості динаміки та співвідношення фолікулів, сполучної тканини та судинного русла яєчників потомства щурів протягом першого місяця життя після введення прогестерону у період вагітності. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації: наук.-практ. конф. з міжнар. уч. молод. вч. та студ., м. Запоріжжя, 13 – 17 травня 2019 року. Запоріжжя, 2019. С. 10 – 11.*
25. Ковальчук К.С., Булига В.С., Григор'єва О.А. Особливості співвідношення структур яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: тези доп. підсум. LXI наук. - практ. конф., м. Тернопіль, 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 230 – 231*

26. Ковальчук К.С., Тополенко Т.А. Динаміка маси тіла потомства самок щурів у нормі та після дії прогестерону під час вагітності. *Актуальні питання клінічної медицини: тези за матер. XI всеукр. наук.-практ. конфер. мол. вч., м. Запоріжжя, 27 жовтня 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 32-33.*
27. Ковальчук К.С., Тополенко Т.А. Особливості динаміки макрофагоцитів у тека-шарі фолікулів яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності. *VII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України: матер. конгресу, м. Одеса, 2 – 4 жовтня 2019 р. Одеса, 2019. С. 345-347*
28. Ковальчук К.С., Тополенко Т.А., Булига В.С. Особливості динаміки площі фолікулів яєчників потомства щурів після дії прогестерону під час вагітності. *Сьогодення біологічної науки: матер. II Міжнар. наук. конф., м. Суми, 9-10 листопада 2018 р. Суми, 2018. С. 203 – 204.*
29. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. К.: Авіцена., 2002. 156 с
30. Кузнецова И.В., Геппе Н.А., Григорян А.Н. Гормональная терапия во время беременности и ее влияние на потомство. *Вопросы практической педиатрии. 2012. № 7(3). С. 45-49.*
31. Лектини та їх сировинні джерела/ Антонюк В. О. Львів: ПП «Кварт», 2005. 554 с.
32. Лесовська С.Г. Стан впровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні. *Слово о здоровье. 2017. № 2. С. 12-14.*
33. Ляличкина Н.А., Макарова Т.В., Салямова Л.Ш. Макросомия плода. Акушерские и перинатальные исходы. *Современные проблемы науки и образования. 2016. № 3. С. 71-71.*
34. Макаренкова В.П., Кост Н.В., Щурин М.Р. Система дендритных клеток: роль в индукции иммунитета и в патогенезе инфекционных,

аутоиммунногенных и онкологических заболеваний. *Иммунология*. 2002. Т.23(2). С. 68-76.

35. Малофей Ю.Б., Рыжавский Б.Я., Учакина,Р.В. Влияние введения прогестерона беременным самкам крыс на показатели развития мозга, гонад и надпочечников их потомства. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010. № 10. С.94–98.

36. Мастицкий С. Э. Методическое пособие по использованию программы STATISTICA при обработке данных биологических исследований. Мн. : РУП «Ин-т рыбного хозяйства», 2009. 76 с.

37. Милевский А.В. Преимущества инъекционного прогестерона в современном акушерстве (Обзор литературных данных). *Здоровье женщины*. 2013. №. 7. С. 40-44.

38. Митохондриальная дисфункция как одна из возможных причин нарушения фолликуло- и стероидогенеза при преждевременной недостаточности яичников/ Позднякова А.А., Володина М.А., Рштуни С.Д. и др. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015. Т. 9, № 4. С. 55-64

39. Назаренко Л.Г. Теория внутриутробного программирования как формула здоровья потомства. *Женский лекарь*. 2012. Т. 5. С. 26-29.

40. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. Анатомия крысы. СПб: «Лань», 2001. 153 с.

41. Определение фаз эстрального цикла белых крыс по клеточному составу влагалищных мазков/ Владимирская Т. Э., Швед И. А., Криворот С. Г. и др. *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук*. 2011. №. 4. С. 88-91

42. Особенности клеточного старения у женщин в различные периоды жизни/ Лопатина О.В., Балан В.Е., Ткачева О.Н. и др. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015. № 15(2). С. 62-67.

43. Роль эндотелина и сосудисто-эндотелиального фактора роста в процессе фолликулогенеза / Тепляшина Е.А., Пожиленкова Е.А., Екимова М.В., Салмина А.Б. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011. Т. 11(3). С. 4-9.
44. Структурные особенности некоторых внутренних органов лабораторных мышей репродуктивного возраста/ Джадранов Е.С., Ергазина М. Ж., Красноштанов В.К. и др. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2016. № 4. С. 266-269.
45. Тополенко Т.А. Морфофункціональні особливості формування сім'яних каналців щурів після введення жіночих статевих гормонів у другому та третьому періодах вагітності. *Український морфологічний альманах*. 2010. Т. 8, № 3. С. 142 – 145
46. Ускоренный способ количественного сравнения морфологических признаков/ Стефанов С.Б., Кухоренко Н.С. Благовещенск: 1988. 29 с.
47. Цитокины в регуляции овариального фолликулогенеза (обзор литературы)/ Андреева Е.А., Хонина Н.А., Пасман Н.М., Черных, Е.Р. *Проблемы репродукции*. 2017. № 23(1). С. 8-14.
48. Червов О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н. Гормоноподобные ксенобиотики и гинекологические проблемы. Обзор литературы. *Мид*. 2018. № 2. С. 20 – 26.
49. Черепнина А.Л., Панина О.Б., Олешкевич Л.Н. Ведение беременности и родов при крупном плоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005. Т. 4(1). С. 15-19.
50. Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function/ Moon T.C., StLaurent C.D., Morris K.E. et al. *Mucosal immunology*. 2010. Vol. 3(2). P. 111. URL: <https://doi.org/10.1038/mi.2009.136>
51. Acid sphingomyelinase involvement in tumor necrosis factor alpha-regulated vascular and steroid disruption during luteolysis in vivo/ Henkes L.E., Sullivan B.T., Lynch M.P. et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008. Vol. 105(22). P. 7670–7675. URL: [doi:10.1073/pnas.0712260105](https://doi.org/10.1073/pnas.0712260105)

52. Alterations of circadian clockworks during differentiation and apoptosis of rat ovarian cells/ Chu G., Yoshida K., Narahara S. et al. *Chronobiology international*. 2011. Vol. 28. P. 477-487. URL: <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.589933>
53. Altered state of primordial follicles in neonatal and early infantile rats due to maternal hypothyroidism: Light and electron microscopy approach/ Luković J. D., Korać A., Milošević I. et al. *Micron*. 2016. Vol. 90. P. 33-42. URL: <https://doi.org/10.1016/j.micron.2016.08.007>
54. Amanvermez R., Tosun M. An update on ovarian aging and ovarian reserve tests. *International journal of fertility & sterility*. 2016. Vol. 9(4). P. 411-415. URL: doi: 10.22074/ijfs.2015.4591
55. A macrophage and theca cell-enriched stromal cell population influences growth and survival of immature murine follicles in vitro/ Tingen C.M., Kiesewetter S.E., Jozefik J. *Reproduction*. 2011. Vol. 141(6). P. 809. URL: doi: 10.1530/REP-10-0483
56. Androgen receptor in the ovary theca cells plays a critical role in androgen-induced reproductive dysfunction/ Ma Y., Andrisse S., Chen Y. et al. *Endocrinology*. 2016. Vol. 158(1). P. 98-108. URL: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1608>
57. Angiogenesis and vascular function in the ovary/ Robinson R.S., Woad K.J., Hammond A.J. et al. *Reproduction*. 2009. Vol.138(6). P.869-81. URL: doi: 10.1530/REP-09-0283.
58. A new model of development of the mammalian ovary and follicles/ Hummitzsch K., Irving-Rodgers H. F., Hatzirodos N. et al. *PloS one*. 2013. Vol. 8. P. e55578. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055578>
59. A novel action of follicle-stimulating hormone in the ovary promotes estradiol production without inducing excessive follicular growth before puberty/ François C. M., Petit F., Giton F. et al. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7. P. 46222. URL: <https://doi.org/10.1038/srep46222>

60. Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary/ Durlinger, A. L., Grujters, M. J., Kramer, P. et al. *Endocrinology*. 2002. Vol. 143, №. 3. P. 1076-1084. URL: <https://doi.org/10.1210/endo.143.3.8691>
61. Apoptosis in mammalian oocytes: a review/ Tiwari M., Prasad S., Tripathi A. et al. *Apoptosis*. 2015. Vol. 20. P. 1019-1025. URL: <https://doi.org/10.1007/s10495-015-1136-y>
62. Batth B.K., Parshad R.K. Mast cell dynamics in the house rat (*Rattus rattus*) ovary during estrus cycle, pregnancy and lactation. *European journal of morphology*. 2000. Vol. 38(1). P. 17-23. URL: DOI: 10.1076/0924-3860(200002)38:01;1-#;ft017
63. Basal membrane remodeling during follicle histogenesis in the rat ovary: contribution of proteinases of the MMP and PA families/ Mazaud S., Guyot R., Guigon C. J. et al. *Developmental biology*. 2005. Vol. 277(2). P.403-416. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.10.001>
64. Biomechanics and mechanical signaling in the ovary: a systematic review/ Shah J. S., Sabouni R., Vaught K.C.C. et al. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2018. Vol. 35. P. 1135-1148. URL: <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1180-y>
65. Brannstrom M, Enskog A. Leukocyte networks and ovulation. *J Reprod Immunol*. 2002. Vol. 57(1-2). P. 47–60. URL: [https://doi.org/10.1016/S0165-0378\(02\)00009-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0378(02)00009-8)
66. Brännström M., Mayrhofer G., Robertson S.A. Localization of leukocyte subsets in the rat ovary during the periovulatory period. *Biology of reproduction*. 1993. Vol. 48(2). P.277-286. URL: <https://doi.org/10.1095/biolreprod48.2.277>
67. Brown H.M., Russell D.L. Blood and lymphatic vasculature in the ovary: development, function and disease. *Human reproduction update*. 2013. Vol. 20(1). P. 29-39. URL: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt049>
68. Cardoso R.C., Puttabyatappa M., Padmanabhan V. Steroidogenic versus metabolic programming of reproductive neuroendocrine, ovarian and metabolic

dysfunctions *Neuroendocrinology*. 2015. Vol. 102(3). P. 226-237. URL: <https://doi.org/10.1159/000381830>

69. Chaffin C.L., Vande Voort C.A. Follicle growth, ovulation, and luteal formation in primates and rodents: a comparative perspective. *Experimental biology and medicine*. 2013. Vol. 238. P. 539-548. URL: <https://doi.org/10.1177/1535370213489437>

70. Chang H.M., Qiao J., Leung P.C. Oocyte–somatic cell interactions in the human ovary–novel role of bone morphogenetic proteins and growth differentiation factors. *Human reproduction update*. 2016. Vol. 23. P. 1-18. URL: doi.org/10.1093/humupd/dmw039

71. Cheng-kang X, Yun-he Zh. Apoptosis of rat's ovarian follicle cells induced by triptolide in vivo. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010. Vol. 4(6). P. 422-430. URL: <http://www.academicjournals.org/AJPP/...>

72. Clarke H. J. Regulation of germ cell development by intercellular signaling in the mammalian ovarian follicle. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*. 2018. Vol. 7(1). P. e294. URL: <https://doi.org/10.1002/wdev.294>

73. Cora M. C., Kooistra L., Travlos G. Vaginal cytology of the laboratory rat and mouse: review and criteria for the staging of the estrous cycle using stained vaginal smears. *Toxicologic pathology*. 2015. Vol. 43(6). P.776-793. URL: <https://doi.org/10.1177/0192623315570339>

74. Collagens in the human ovary and their changes in the perifollicular stroma during ovulation/ Lind A.-K., Weijdegård B., Dahm-Kähler P. et al. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 2006,. Vol. 85(12). P.1476–1484. URL: DOI: 10.1080/00016340601033741

75. Combined apoptosis and autophagy, the process that eliminates the oocytes of atretic follicles in immature rats/ Escobar M. L., Echeverria O. M., Ortiz R. et al. *Apoptosis*. 2008. Vol. 13, №. 10. P. 1253. URL: <https://doi.org/10.1007/s10495-008-0248-z>

76. Conditional ablation of macrophages disrupts ovarian vasculature/ Turner E. C., Hughes J., Wilson H. et al. *Reproduction*. 2011. Vol. 141(6). P. 821-831. URL: <https://doi.org/10.1530/REP-10-0327>
77. Crowding and follicular fate: spatial determinants of follicular reserve and activation of follicular growth in the mammalian ovary/ Gaytan F., Morales C., Leon S. et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. P. e0144099. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144099>
78. Cruz G., Fernandois D., Paredes A.H. Ovarian function and reproductive senescence in the rat: Role of ovarian 2 sympathetic innervations. *Reproduction*. 2016. Vol. 153(2). P. R59-R68. URL: <https://doi.org/10.1530/REP-16-0117ht>
79. Cyclic changes of the ovarian surface epithelium in the rat/ Gaytan M., Sánchez M.A., Morales C. et al. *Reproduction*. 2005. Vol. 129. P. 311-321. URL: <https://doi.org/10.1530/rep.1.00401>
80. Cyclic changes in the responsiveness of regressing corpora lutea to the luteolytic effects of prolactin in rats/ Gaytan F., Bellido C., Morales C., Sanchez-Criado J.E. *Reproduction*. 2001. Vol. 122(3). P. 411-417. URL: DOI:10.1530/rep.0.1220411
81. Davis J.S., Rueda B.R., Spanel-Borowski K. Microvascular endothelial cells of the corpus luteum. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003. Vol. 1(1). P. 89. URL: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-89>
82. Davis B. J., Travlos G., McShane T. Reproductive Endocrinology and Toxicological Pathology over the Life Span of the Female Rodent. *Toxicologic Pathology*. 2001. Vol. 29(1). P. 77–83. URL: doi:10.1080/019262301301418874
83. Determinants of maternal sex steroids during the first half of pregnancy/ Toriola A. T., Väärasmäki M., Lehtinen M. et al. *Obstetrics and gynecology*. 2011. Vol. 118(5). P. 1029-1036. URL: doi: 10.1097/AOG.0b013e3182342b7f
84. Development and validation of a method for precise dating of female puberty in laboratory-rodents: The puberty ovarian maturation score (Pub-Score)/ Gaytan F.,

Morales C., Leon S. et al. *Sci. Rep.* 2017. Vol.7. P. 46381. URL: doi: 10.1038/srep46381

85. Developmental and functional effects of steroid hormones on the neuroendocrine axis and spinal cord/ Zubeldia- Brenner L., Roselli C.E., Recabarren S.E. et al. *Journal of neuroendocrinology*. 2016. Vol. 28, № 7. URL: <https://doi.org/10.1111/jne.12401>

86. Developmental programming: postnatal estradiol modulation of prenatally organized reproductive neuroendocrine function in sheep/ Puttabyatappa M., Cardoso R. C., Herkimer C. et al. *Reproduction*. 2016. Vol. 152(2). P. 139-150. URL: <https://doi.org/10.1530/REP-16-0065>

87. Dutta S., Burks D.M., Pepling M. E. Arrest at the diplotene stage of meiotic prophase I is delayed by progesterone but is not required for primordial follicle formation in mice. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2016. Vol. 14.P. 82. URL: <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0218-1>

88. Dzyadyk M.N. Role of Progesterone Receptors in Neonatal Ovary Development. 2012. *Syracuse University Honors Program Capstone Projects*. P.63. URL: https://surface.syr.edu/honors_capstone/139

89. Early Developmental Programming of the Ovarian Reserve Ovarian Function, and Fertility/ Mossa F., Walsh S. W., Evans A.C.O. et al. *Animal Models and Human Reproduction*. 2017. P.91–108. URL: <https://doi.org/10.1002/9781118881286.ch4>

90. Early vaginal opening in juvenile female rats given BRAF- inhibitor dabrafenib is not associated with early physiologic sexual maturation/ Posobiec L.M., Vidal J. D., Hughes- Earle A. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*. 2015. Vol. 104(6). P. 244-252. URL: <https://doi.org/10.1002/bdrb.21165>

91. El-Ghawet H. A. Effects of tramadol on the reproductive function of wistar albino rats. *Eur J Exp Biol*. 2015. Vol.5. P.56-64.

92. El-Hayek S., Clarke H.J. Control of oocyte growth and development by intercellular communication within the follicular niche. *Molecular Mechanisms of Cell Differentiation in Gonad Development*. Springer. 2016. P. 191-224. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-319-31973-5_8
93. Emerging roles of immune cells in luteal angiogenesis/ Shirasuna K., Shimizu T., Matsui M., Miyamoto A. *Reproduction, Fertility and Development*. 2013. Vol. 25(2). P. 351-361. URL: <https://doi.org/10.1071/RD12096>
94. Endocrine and local control of the primate corpus luteum/ Stouffer R. L., Bishop C. V., Bogan R. L. et al. *Reproductive biology*. 2013. Vol. 13(4). P. 259-271. URL: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2013.08.002>
95. Establishment and depletion of the ovarian reserve: physiology and impact of environmental chemicals/ Ge W., Li L., Dyc P.W. et al. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019. Vol. 76. P.1729-1746. URL: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03028-1>
96. Estradiol, progesterone, and genistein inhibit oocyte nest breakdown and primordial follicle assembly in the neonatal mouse ovary in vitro and in vivo/ Chen Y., Jefferson W.N., Newbold R.R. et al. *Endocrinology*. 2007. Vol 148. P.3580–90. URL: <https://doi.org/10.1210/en.2007-0088>
97. Estrus cycle-related changes in mast cell numbers in several ovarian compartments in the rat/ Gaytan F.J., Aceitero C., Bellido J.E. et al. *Biol Reprod*. 1991. Vol. 45. P.27-33.URL: <https://doi.org/10.1095/biolreprod45.1.27>
98. Evans N.P., Bellingham M., Robinson J.E. Prenatal programming of neuroendocrine reproductive function. *Theriogenology*. 2016. Vol. 86(1). P. 340-348. URL: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.04.047>
99. Extragonadal oocytes residing in the mouse ovarian hilum contribute to fertility/ Sun X., Ito J., Potter S. J. et al. *Biology of reproduction*. 2017. Vol. 96, Iss. 5. P. 1060-1070. URL: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.145631>

100. Exposure to a low dose of bisphenol A impairs pituitary-ovarian axis in prepubertal rats/ Gámez J. M., Penalba R., Cardoso N. et al. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2015. Vol. 39(1). P. 9-15. URL: doi:10.1016/j.etap.2014.10.015
101. Expression of progesterone receptors A and B in the mouse ovary during the estrous cycle /Gava N., Clarke C. L., Byth K. et al. *Endocrinology*. 2004. Vol. 145(7). P. 3487-3494. URL: <https://doi.org/10.1210/en.2004-0212>
102. Expression and localisation of Bcl-2 and Bax proteins in developing rat ovary/ Gürsoy E., Ergin K., Başaloğlu H., Koca Y. et al. *Research in veterinary science*. 2008. Vol. 84(1). P. 56-61. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.04.006>
103. Fetal programming by androgen excess in rats affects ovarian fuel sensors and steroidogenesis/ Abruzzese G. A., Heber M. F., Arbocco F.C.V. et al. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2019. Vol.10(6). P. 645-658. URL: DOI: <https://doi.org/10.1017/S2040174419000126>
104. Follicle Online: an integrated database of follicle assembly, development and ovulation/ Hua J., Xu B., Yang Y. et al. *Database*. 2015. Vol. 2015. P. 1-8. URL: <https://doi.org/10.1093/database/bav036>
105. Follicle-stimulating hormone enhances the development of preantral follicles in juvenile rats/ McGee E.A., Perlas E., LaPolt P. S. et al. *Biology of reproduction*. 1997. Vol. 57. P. 990-998. URL: <https://doi.org/10.1095/biolreprod57.5.990>
106. Follicular Development and Secretion of Ovarian Hormones during the Juvenile and Adult Reproductive Lives of the Myelin Mutant taiep Rat: An Animal Model of Demyelinating Diseases/ Muñoz-de-la-Torre L.P., Eguibar J.R., Cortés C. et al. *International Journal of Endocrinology*. 2018. Vol. 2018. P. 11. URL: <https://doi.org/10.1155/2018/5718782>
107. Fortune J.E. The early stages of follicular development: activation of primordial follicles and growth of preantral follicles. *Animal reproduction science*. 2003. Vol.78. P. 135-163. URL: [https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(03\)00088-5](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(03)00088-5)

108. Fraser H.M. Regulation of the ovarian follicular vasculature. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2006. Vol. 4(1). P. 18. URL: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-4-18>
109. Ginhoux F., Guilliams M., Naik S.H. Dendritic cell and macrophage nomenclature and classification. *Frontiers in immunology*. 2016. Vol. 7. P.168. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00168>
110. Ginhoux F., Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014. Vol. 14. P. 392–404. URL: doi: 10.1038/nri3671
111. Grive K.J., Freiman R.N. The developmental origins of the mammalian ovarian reserve. *Development*. 2015. Vol. 142(15). P. 2554-2563. URL: doi: 10.1242/dev.125211
112. Goldman J.M., Murr A.S., Cooper R.L. The rodent estrous cycle: characterization of vaginal cytology and its utility in toxicological studies. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*. 2007. Vol. 80(2). P. 84-97. URL: <https://doi.org/10.1002/bdrb.20106>
113. Hart R. J. Physiological aspects of female fertility: role of the environment, modern lifestyle, and genetics. *Physiological reviews*. 2016. Vol. 96. P. 873-909. URL: <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2015>
114. Hernandez-Angeles C., Castelo-Branco C. Early menopause: a hazard to a woman's health. *Indian J Med Res*. 2016.Vol.143. P.:420–427. URL: doi: 10.4103/0971-5916.184283
115. Histologic features of prepubertal and pubertal reproductive development in female Sprague-Dawley rats/ Picut C.A., Remick A.K., Asakawa M.G. et al. *Toxicologic pathology*. 2014.Vol. 42(2). P.403-13. URL: <https://doi.org/10.1177/0192623313484832>
116. Histological characteristics of the regression of corpora lutea in wistar hannover rats: the comparisons with sprague-dawley rats/ Sato J., Hashimoto S., Doi

- T. et al. *Journal of toxicologic pathology*. 2014. Vol. 27. P. 107-113. URL: <https://doi.org/10.1293/tox.2013-0054>
117. Histological observation of the development of follicles and follicular atresia in immature rat ovaries/ Takagi K., Yamada T., Miki Y. et al. *Acta Med Okayama*. 2007. Vol. 61 (5). P.283 – 289. URL: DOI: 10.18926/AMO/32892
118. How is the number of primordial follicles in the ovarian reserve established?/ Findlay J.K., Hutt K.J., Hickey M et al. *Biology of reproduction*. 2015. Vol. 93(5). P. 111-1. URL: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.133652>
119. Hussein M. R. Apoptosis in the ovary: molecular mechanisms. *Human reproduction update*. 2005. Vol. 11, №. 2. P.162-178. URL: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi001>
120. Interrelationships between ovarian follicles grown in culture and possible mediators/ Sirotkin A. V., Florkovičová I., Schaeffer H. J. et al. *Reprod. Biol*. 2017. Vol. 17. P. 97-104. URL: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2017.01.005>
121. Intrabursal injection of clodronate liposomes causes macrophage depletion and inhibits ovulation in the mouse ovary/Van der Hoek K.H., Maddocks S., Woodhouse C.M. et al. *Biology of Reproduction*. 2000. Vol.62. P.1059–1066. URL: doi: 10.1095/biolreprod62.4.1059.
122. Intraovarian control of early folliculogenesis /Hsueh A. J., Kawamura K., Cheng Y. et al. *Endocrine reviews*. 2015. Vol. 36. P. 1-24. URL: <https://doi.org/10.1210/er.2014-1020>
123. Insights into Ovarian Follicle Angiogenesis: Morphological and Chronological Vascular Remodeling from Primordial to Ovulating Follicles/ Martelli A., Russo V., Mauro A. et al. *SM Vasc Med*. 2017. Vol. 2(1). P. 1009. URL: <https://smjournals.com/vascular-medicine/fulltext/smvm-v2-1009.pdf>
124. Jaffe L.A., Egbert J.R. Regulation of Mammalian Oocyte Meiosis by Intercellular Communication Within the Ovarian Follicle. *Annual Review of*

Physiology. 2017. Vol. 79 (1).P. 237–260. URL: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034102>

125. Jones R.E., Duvall D., Guillette L.J. Rat ovarian mast cells: Distribution and cyclic changes. *The Anatomical Record*. 1980. Vol. 197(4). P.489–493. URL: [doi:10.1002/ar.1091970410](https://doi.org/10.1002/ar.1091970410)

126. Kaczmarek M.M., Schams D., Ziecik A.J. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology - an overview. *Reprod Biol*. 2005. Vol. 5(2). P. 111-136. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16100562>

127. Karaca T., Yörük M., Uslu S. Distribution and quantitative patterns of mast cells in ovary and uterus of rat. *Archivos de medicina veterinaria*. 2007. Vol. 39(2). P. 135-139. URL: <http://mingaonline.uach.cl/pdf/amv/v39n2/art06.pdf>

128. Kezele P., Nilsson E., Skinner M.K. Cell-cell interactions in primordial follicle assembly and development. *Front Biosci*. 2002. Vol. 7. P. d1990-d1996. URL: DOI: 10.2741/kezele

129. Kezele P., Skinner M.K. Regulation of ovarian primordial follicle assembly and development by estrogen and progesterone: endocrine model of follicle assembly. *Endocrinology*. 2003. Vol. 144. №. 8. P. 3329-3337. URL: <https://doi.org/10.1210/en.2002-0131>

130. Kobayashi S. Choose delicately and reuse adequately: the newly revealed process of autophagy. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2015. Vol. 38(8). P.1098-1103. URL: <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00096>

131. Kovalchuk K.S. Dynamics of ovaries' follicles of rats offspring during the first three month of postnatal life in norm and after introduction of progesterone during pregnancy. *Deutscher Wissenschaftsherold*. 2019. № 3. P.34-39. URL: DOI:10.19221/2019310

132. Lapenna A., De Palma M., Lewis C. E. Perivascular macrophages in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2018. Vol. 18(11). P. 689-702. URL: <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0056-9>

133. Lineage specification of ovarian theca cells requires multicellular interactions via oocyte and granulosa cells/ Liu C., Peng J., Matzuk M.M. et al. *Nature communications*. 2015. Vol. 6. P. 6934. URL: <https://doi.org/10.1038/ncomms7934>
134. Luteolytic effect of prolactin is dependent on the degree of differentiation of luteal cells in the rat/ Gaytan F., Bellido C., Morales C. et al. *Biology of reproduction*. 2001. Vol. 65(2). P. 433-441. URL: <https://doi.org/10.1095/biolreprod65.2.433>
135. Macrophage contributions to ovarian function / Wu R., Van der Hoek K. H., Ryan N.K. et al. *Human reproduction update*. 2004. Vol.10(2). P.119-133. URL: doi.org/10.1093/humupd/dmh011
136. Macrophages regulate corpus luteum development during embryo implantation in mice / Care A.S., Diener K. R., Jasper M.J. et al. *The Journal of clinical investigation*. 2013. Vol. 123(8). P. 3472-3487. URL: [10.1172/JCI60561](https://doi.org/10.1172/JCI60561)
137. Maraspin L.E., Bo W.J.. Effects of hormones, pregnancy and pseudopregnancy on the mast cell count in the rat uterus. *Life Sci*. 1971. Vol.10. P.111-120. URL: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(71\)90084-1](https://doi.org/10.1016/0024-3205(71)90084-1)
138. Marcondes F.K., Bianchi F.J., Tanno A. P. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Brazilian journal of biology*. 2002. Vol. 62(4A). P. 609-614. URL: <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-69842002000400008>
139. Maternal undernutrition significantly impacts ovarian follicle number and increases ovarian oxidative stress in adult rat offspring/Bernal A.B., Vickers M.H., Hampton M.B. et al. *PLoSOne*. 2010. Vol. 5 (12). P. e15558. URL: DOI: [10.1371/journal.pone.0015558](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015558).
140. Maternal progesterone levels are modulated by maternal BMI and predict birth weight sex-specifically in human pregnancies/ Diemert A., Goletzke J., Barkmann C. et al. *Journal of Reproductive Immunology*. 2017. Vol. 121. P. 49–55. URL: [doi:10.1016/j.jri.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.05.005)
141. Mathur V.S., Chaudhury R.R. The effect of an intrauterine plastic device on the mast cell count in the rat uterus. *J Reprod Fert*.1988. Vol. 15. P.135-138.

142. Mast cell-derived interleukin-8 may be involved in the ovarian mechanisms of follicle growth and ovulation/ Szukiewicz D., Pyzlak M., Klimkiewicz J. et al. *Inflammation Research*. 2007. Vol. 56. P. S35-S36. URL: DOI: 10.1007/s00011-006-0517-7
143. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum/ Niswender G.D., Juengel J.L., Silva P.J. et al. *Physiol Rev*. 2000. Vol.80(1). P.1–29. URL: <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.1.1>
144. McGee E.A., Hsueh A.J. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine reviews*. 2000. Vol. 21. P. 200-214. URL: <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0394>
145. McGee E. A., Raj R.S. Regulators of ovarian preantral follicle development. *Seminars in reproductive medicine. Thieme Medical Publishers*. 2015. Vol.33. P.179-184. URL: 10.1055/s-0035-1552584
146. Methods for quantifying follicular numbers within the mouse ovary/ Myers M., Britt K.L., Wreford N.G. M.et al. *Reproduction*. 2004. Vol. 127(5). P. 569-580. URL: <https://doi.org/10.1530/rep.1.00095>
147. Monniaux D. Driving folliculogenesis by the oocyte-somatic cell dialog: Lessons from genetic models. *Theriogenology*. 2016. Vol. 86(1). P. 41–53. URL: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.04.017>
148. Monniaux D. Factors influencing establishment of the ovarian reserve and their effects on fertility. *Anim. Reprod*. 2018. Vol.15, (Suppl.1). P.635-647. URL: <http://dx.doi.org/10.21451/1984-3143-AR2018-0011>
149. Morphological characterization of the ovary under normal cycling in rats and its viewpoints of ovarian toxicity detection/ Yoshida M., Sanbuissyo A., Hisada S. et al. *J Toxicol Sci*. 2009. Vol.34. P. SP189-SP197. URL: <https://doi.org/10.2131/jts.34.S189>
150. Morphological study of apoptosis in granulosa cells and ovulation in a model of atresia in rat preovulatory follicles/ da Silva Bitecourt F., Horta C.O.D., Lima K. S. et

al. *Zygote*. 2018. Vol. 26. P. 336-341.

URL:<https://doi.org/10.1017/S0967199418000291>

151. Murdoch W.J., McDonnell A.C. Roles of the ovarian surface epithelium in ovulation and carcinogenesis. *Reproduction*. 2002. Vol. 123 (6). P.743–750. URL: DOI:10.1530/rep.0.1230743

152. “Natural” progesterone: information on fetal effects/ Golub M.S., Kaufman F.L., Campbell M.A. et al. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*. 2006. Vol. 77(5). P.455-470. URL: <https://doi.org/10.1002/bdrb.20089>

153. Neonatal immune activation depletes the ovarian follicle reserve and alters ovarian acute inflammatory mediators in neonatal rats/ Fuller E.A., Sominsky L., Sutherland J.M. et al. *Biology of reproduction*. 2017. Vol.97(5). P.719. URL: <https://doi.org/10.1093/biolre/iox123>

154. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse female reproductive system/ Dixon D., Alison R., Bach U. et al. *J Toxicol Pathol*. 2014. Vol.27(3-4). P.1S-107S. URL: DOI: 0.1293/tox.27.1S

155. O'Brien J. M. 17-hydroxyprogesterone caproate, progesterone, preterm birth prevention, and safety: who decides? Someone should. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011. Vol. 204(5). P. e16-e17. URL: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.001>

156. Odokuma E.I. Comparative Histologic Evaluation of Vertebrate Ovaries. *Galician medical journal*. 2018. Vol.25. P.E201826. URL: doi.org/10.21802/gmj.2018.2.6

157. Okayama Y., Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol Res*. 2006. Vol. 34.P. 97–115. URL: <https://doi.org/10.1385/IR:34:2:97>

158. Oldford S.A., Marshall J.S. Mast cells as targets for immunotherapy of solid tumors. *Mol Immunol*. 2015. Vol. 63. P.113–124. URL: doi.org/10.1016/j.molimm.2014.02.020

159. Onset and Heterogeneity of Responsiveness to FSH in Mouse Preantral Follicles in Culture/ Hardy K., Fenwick M., Mora J. et al. *Endocrinology*. Vol. 158(1). P. 134-147. URL: doi: 10.1210/en.2016-1435 (2016).
160. Ovarian dendritic cells act as a double-edged pro-ovulatory and anti-inflammatory sword/ Cohen-Fredarow A., Tadmor A., Raz T. et al. *Molecular endocrinology*. 2014. Vol. 28(7). P. 1039-1054. URL: <https://doi.org/10.1210/me.2013-1400>
161. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles/ May-Panloup P., Boucret L., Chao de la Barca J.M. et al. *Human reproduction update*. 2016. Vol. 22(6). P.725-743. URL: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw028>
162. Ovarian tissue remodeling: role of matrix metalloproteinases and their inhibitors/ Smith M.F., Ricke W.A., Bakke L.J. et al. *Molecular and cellular endocrinology*. 2002. Vol. 191(1).P. 45-56. URL: [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(02\)00054-0](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(02)00054-0)
163. Ovulation: parallels with inflammatory processes/ Duffy D.M., Ko C., Jo M. et al. *Endocrine reviews*. 2018. Vol. 40(2).P. 369-416. URL: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00075>
164. Oxidative stress and alterations in DNA methylation: two sides of the same coin in reproduction/ Menezo Y.J., Silvestris E., Dale B., Elder K. *Reproductive biomedicine online*. 2016. Vol. 33(6).P. 668-683. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.09.006>
165. Park E.S., Tilly J.L. Use of DEAD-box polypeptide-4 (Ddx4) gene promoter-driven fluorescent reporter mice to identify mitotically active germ cells in post-natal mouse ovaries. *Molecular human reproduction*. 2014. Vol. 21(1). P. 58-65. URL: <https://doi.org/10.1093/molehr/gau071>
166. Pate J.L., Keyes P.L. Immune cells in the corpus luteum: friends or foes? *Reproduction*. 2001. Vol.122(5). P. 665-676. URL: DOI:10.1530/rep.0.1220665

167. Pedersen T., Peters H. Proposal for a classification of oocytes and follicles in the mouse ovary. *Reproduction*. 1968. Vol. 17. P. 555-557. URL: <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0170555>
168. Pelosi E., Forabosco A., Schlessinger D. Genetics of the ovarian reserve. *Frontiers in genetics*. 2015. Vol. 6. P. 308. URL: <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00308>
169. Pepling M.E. Follicular assembly: mechanisms of action. *Reproduction*. 2012. Vol. 143. №. 2. P. 139-149. URL: <https://doi.org/10.1530/REP-11-0299>
170. Pepling M. E. Nursing the oocyte. *Science*. 2016. Vol. 352. №. 6281. P. 35-36. DOI: 10.1126/science.aaf4943
171. Pepling M.E., Spradling A.C. Mouse ovarian germ cell cysts undergo programmed breakdown to form primordial follicles. *Developmental biology*. 2001. Vol. 234. №.2. P. 339-351. URL: <https://doi.org/10.1006/dbio.2001.0269>
172. Perspective in infertility: the ovarian stem cells/ Silvestris E., D'Oronzo S., Cafforio P. et al. *Journal of ovarian research*. 2015. Vol.8, №1. P.55. URL: [//doi.org/10.1186/s13048-015-0184-9](https://doi.org/10.1186/s13048-015-0184-9)
173. Petculescu-Ciochină L., Păcală N., Dumitresc G. Mechanisms of Apoptosis in the Ovary. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*. 2012. Vol. 45(2). P. 188-192. URL: <http://spasb.ro/.../225>
174. Picut C.A., Dixon D., de Rijk E.P. Immunopathology of the Female Reproductive Tract and Mammary Gland. *In Immunopathology in Toxicology and Drug Development*. Humana Press, Cham. 2017. P. 541-614. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-319-47385-7_11
175. Picut C.A., Parker G. A. Postnatal organ development as a complicating factor in juvenile toxicity studies in rats. *Toxicologic pathology*. 2017. Vol. 45(1). P. 248-252. URL: <https://doi.org/10.1177/0192623316671609>
176. Postnatal ovary development in the rat: I. Morphologic study and II. correlation of morphology to neuroendocrine parameters/ Picut C.A., Dixon D., Simons M.L. et

- al. *Toxicologic pathology*. 2015. Vol.43, №3. P. 343-353. URL: <https://doi.org/10.1177/0192623314544380>
177. Preantral follicular atresia occurs mainly through autophagy, while antral follicles degenerate mostly through apoptosis/ Meng L., Jan S.Z., Hamer G. et al. *Biology of reproduction*. 2018. Vol. 99, №. 4. P. 853-863. URL: <https://doi.org/10.1093/biolre/iory116>
178. Progesterone inhibits apoptosis in part by PGRMC1-regulated gene expression/ Peluso J.J., Liu X., Gawkowska A. et al. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010. Vol.320 (1-2). P. 153-161. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.02.005>
179. Proliferative activity in the different ovarian compartments in cycling rats estimated by the 5-bromodeoxyuridine technique/ Gaytán F., Morales C., Bellido C. et al. *BiolReprod*. 1996. Vol. 54. P. 1356-1365. URL: <https://doi.org/10.1095/biolreprod54.6.1356>
180. Rajah R., Glaser E.M., Hirshfield A. N. The changing architecture of the neonatal rat ovary during histogenesis. *Developmental dynamics*. 1992. Vol.194. P.177-192. URL: <https://doi.org/10.1002/aja.1001940303>
181. Regulation and action of angiogenic factors in the primate ovary/ Stouffer R.L., Martinez-Chequer J.C., Molskness T.A. et al. *Arch Med Res*. 2001. Vol. 32. P.567–575. URL: [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(01\)00323-X](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(01)00323-X)
182. Regulation of functional and regressing stages of corpus luteum development in mice. Role of reactive oxygen species/ Sander V.A., Piehl L., Facorro G.B. et al. *Reprod Fertil Dev*. 2008. Vol. 20(7). P.760–769. URL: <https://doi.org/10.1071/RD08051>
183. Relationship between numerous mast cells and early follicular development in neonatal MRL/MpJ mouse ovaries/ Nakamura T., Otsuka S., Ichii O. et al. *PLoS one*. 2013. Vol. 8(10). P. e77246. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077246>

184. Rizov M., Andreeva P., Dimova I. Molecular regulation and role of angiogenesis in reproduction. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017. Vol. 56(2). P.127–132. URL: doi:10.1016/j.tjog.2016.06.019
185. Rodgers R.J., Irving-Rodgers H. F., Russell D.L. Extracellular matrix of the developing ovarian follicle. *Reproduction-Cambridge*. 2003. Vol. 126(4). P. 415-424. URL: DOI: 10.1530/rep.0.1260415
186. Role of macrophage secretions on rat polycystic ovary: its effect on apoptosis/ Figueroa F., Motta A., Acosta M. et al. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2015. Vol. 150(5). P. 437-448. URL: <https://doi.org/10.1530/REP-15-0216>
187. Roughton S. The role of Fas and Fas ligand in apoptosis during regression of the corpus luteum. *Edith Cowan University*. 1997. 137 p. URL: https://ro.ecu.edu.au/theses_hons/300
188. Saatcioglu H.D., Cuevas I., Castrillon D.H. Control of oocyte reawakening by kit. *PLoS genetics*. 2016. Vol.12. P.e1006215. URL: doi.org/10.1371/journal.pgen.1006215
189. Sar M., Welsch F. Differential expression of estrogen receptor-beta and estrogen receptor-alpha in the rat ovary. *Endocrinology*. 1999. Vol. 140(2). P. 963-71. URL: DOI:10.1210/endo.140.2.6533
190. Sarraj M.A., Drummond A.E. Mammalian fetal ovarian development: consequences for health and disease. *Reproduction*. 2012. Vol. 143(2). P.151-163. URL: <https://doi.org/10.1530/REP-11-0247>
191. Sato J., Nasu M., Tsuchitani M. Comparative histopathology of the estrous or menstrual cycle in laboratory animals. *Journal of toxicologic pathology*. 2016. Vol. 29(3). P. 155-162. URL: <https://doi.org/10.1293/tox.2016-0021>
192. Schindler R., Nilsson E., Skinner M.K. Induction of ovarian primordial follicle assembly by connective tissue growth factor CTGF. *PLoS One*. 2010. Vol.5.P.e12979. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012979>

193. Schlitzer A., Ginhoux F. Organization of the mouse and human DC network. *Curr Opin Immunol.* 2014. Vol. 26. P. 90–9. URL: doi:10.1016/j.coi.2013.11.002
194. Schlitzer A., McGovern N., Ginhoux, F. Dendritic cells and monocyte-derived cells: Two complementary and integrated functional systems. *Seminars in Cell & Developmental Biology.* 2015. Vol. 41.P. 9–22. URL: doi:10.1016/j.semcdb.2015.03.011
195. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's. *International journal of preventive medicine.* 2013. Vol 4. P. 624 - 630. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733029/>
196. Sex-specific effect of first-trimester maternal progesterone on birthweight/ Hartwig I.R., Pincus M.K., Diemert A. et al. *Human reproduction.* 2012. Vol. 28(1). P.77-86. URL: <https://doi.org/10.1093/humrep/des367>
197. Sex Steroid Hormones and Related Substances Involved in Primordial Follicle Activation / Kimura F., Zheng L., Horikawa C. et al. *Journal of Mammalian Ova Research.* 2018. Vol. (1). P. 3-13. URL: <https://doi.org/10.1274/jmor.35.3>
198. Skinner M.K. Regulation of primordial follicle assembly and development. *Human reproduction update.* 2005. Vol. 11(5). P. 461-471. URL: doi.org/10.1093/humupd/dmi020
199. Slomczynska M, Grzesiak M, Knapczyk-Stwora K. Endocrine active compounds actions during neonatal period: effect on the ovary. In: *Barría MR, editor. Selected topics in neonatal care. InTech Open.* 2018. P. 201-219. URL: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.69220>
200. Smith G.W., Meidan R. Ever-changing cell interactions during the life span of the corpus luteum: Relevance to luteal regression. *Reproductive biology.* 2014. Vol. 14(2). P. 75-82. URL: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2013.12.004>

201. Smith P., Wilhelm D., Rodgers R. J. Development of mammalian ovary. *Journal of Endocrinology*. 2014. Vol.221. №. 3. P. R145-R161. URL: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0062>
202. Somatic cells initiate primordial follicle activation and govern the development of dormant oocytes in mice / Zhang H., Risal S., Gorre N. et al. *Current Biology*. 2014. Vol. 24, Iss. 21. P. 2501-2508. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.09.023>
203. Species comparison of postnatal development of the female reproductive system/ Laffan S.B., Posobiec L.M., Uhl J E., Vidal J. D. *Birth defects research*. 2017. Vol. 110(3). P. 163-189.URL: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1132>
204. Stem Cells, Progenitor Cells, and Lineage Decisions in the Ovary/ Hummitzsch K, Anderson R.A., Dagmar W. et al. *Endocrine Reviews*. Vol. 36. 2015. P. 65–91. URL: <https://doi.org/10.1210/er.2014-1079>
205. Stocco C., Telleria C., Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocrine reviews*. 2007. Vol. 28(1). P 117-149. URL: <https://doi.org/10.1210/er.2006-0022>
206. Survival factors regulating ovarian apoptosis--dependence on follicle differentiation/ Markstrom E., Svensson E., Shao R. et al. *Reproduction*. 2002. Vol. 123. P. 23-30. URL: <https://doi.org/10.1530/rep.0.1230023>
207. Suzuki H., Kanai-Azuma M., Kanai Y. From sex determination to initial folliculogenesis in mammalian ovaries: morphogenetic waves along the anteroposterior and dorsoventral axes. *Sexual Development*. 2015. Vol. 9(4). P. 190-204. URL: <https://doi.org/10.1159/000440689>
208. Tamanini C., De Ambrogi M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reproduction in Domestic Animals*. 2004. Vol. 39(4). P. 206-216. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2004.00505.x>
209. Temporal differences in granulosa cell specification in the ovary reflect distinct follicle fates in mice/ Mork L., Maatouk D. M., McMahon J. A. et al. *Biology of*

- reproduction*. 2012. Vol. 86. P. 37, 1-9. URL: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.095208>
210. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review/ Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B. J. et al. *Reproductive biology and endocrinology*. 2012. Vol.10. P. 49. URL: doi:10.1186/1477-7827-10-49
211. The estrogen–macrophage interplay in the homeostasis of the female reproductive tract/ Pepe G., Locati M., Della Torre S. et al. *Human reproduction update*. 2018. Vol. 24(6). P. 652-672. URL: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy026>
212. The ovarian reserve of primordial follicles and the dynamic reserve of antral growing follicles: what is the link?/ Monniaux D., Clément F., Dalbiès-Tran R. et al. *Biology of Reproduction*. 2014. P. 85-1. URL: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.117077>
213. The interface of the immune and reproductive systems in the ovary: lessons learned from the corpus luteum of domestic animal models/ Pate J.L., Toyokawa K., Walusimbi S. et al. *American journal of reproductive immunology*. 2010. Vol. 64(4). P. 275-286. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00906.x>
214. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat/ Duggal P.S., Van Der Hoek K.H., Milner C.R. et al. *Endocrinology*. 2000. Vol.141 (6). P. 1971 – 976. URL: <https://doi.org/10.1210/endo.141.6.7509>
215. The role of autophagy in follicular development and atresia in rat granulosa cells/ Choi J. Y., Jo M. W., Lee E. Y. et al. *Fertility and sterility*. 2010. Vol. 93. P. 2532-2537. URL: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.11.021>
216. The role of germ cell loss during primordial follicle assembly: a review of current advances/ Sun Y.C., Sun X.F., Dyce P.W. et al. *International journal of biological sciences*. 2017. Vol. 13(4). P. 449. URL: doi: 10.7150/ijbs.18836
217. The steroid hormone environment during primordial follicle formation in perinatal mouse ovaries/ Dutta S., Mark-Kappeler C.J., Hoyer P.B. et al. *Biology of*

- reproduction*. 2014. Vol. 91(3). P. 68-1. URL: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.119214>
218. Tilly J. L. Apoptosis and ovarian function. *Reviews of reproduction*. 1996. Vol. 1, № 3. P. 162-172. URL: <https://doi.org/10.1530/revreprod/1.3.162>
219. Tingen C., Kim A., Woodruff T.K. The primordial pool of follicles and nest breakdown in mammalian ovaries. *Molecular human reproduction*. 2009. Vol. 15. P. 795-803. URL: <https://doi.org/10.1093/molehr/gap073>
220. Tiwari M., Tripathi A., Chaube S. K. Presence of encircling granulosa cells protects against oxidative stress-induced apoptosis in rat eggs cultured in vitro. *Apoptosis*. 2016. Vol. 22(1) P. 98–107. URL: <https://doi.org/10.1007/s10495-016-1324-4>
221. Tomac J., Cekinović Đ., Arapović J. Biology of the corpus luteum. *Periodicum biologorum*. 2011. Vol. 113(1). P. 43-49. URL: <https://hrcak.srce.hr/67235>
222. Transcriptomic diversification of developing cumulus and mural granulosa cells in mouse ovarian follicles/ Wigglesworth K., Lee K.B., Emori C. et al. *Biology of reproduction*. 2015. Vol. 92, №1. P. 23-1. URL: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.121756>
223. Truman A.M., Tilly J.L., Woods D.C. Ovarian regeneration: The potential for stem cell contribution in the postnatal ovary to sustained endocrine function. *Molecular and cellular endocrinology*. 2017. Vol. 445. P. 74. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.10.012>
224. Two classes of ovarian primordial follicles exhibit distinct developmental dynamics and physiological functions/ Zheng W., Zhang H., Gorre N. et al. *Human molecular genetics*. 2013. Vol. 23. P. 920-928. URL: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt486>
225. Used protocols for isolation and propagation of ovarian stem cells, different cells with different traits / Yazdekhasti H., Rajabi Z., Parvari S. et al. *Journal of*

Ovarian Research. 2016. Vol. 9 (1). P. 68. URL: <https://doi.org/10.1186/s13048-016-0274-3>

226. Vidal J.D. The impact of age on the female reproductive system: A pathologist's perspective. *Toxicologic pathology*. 2017. Vol. 45(1). P. 206-215. URL: doi.org/10.1177/0192623316673754

227. Wong A. S., Leung P. C. Role of endocrine and growth factors on the ovarian surface epithelium. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2007. Vol. 33. P. 3-16. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00478.x>

228. Gharwan H., Bunch K.P., Annunziata C.M. The role of reproductive hormones in epithelial ovarian carcinogenesis. *Endocrine-related cancer*. 2015. Vol. 22 (6). R339-R363. URL: <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0550>

229. Walusimbi S.S., Pate J.L. Physiology and Endocrinology Symposium: role of immune cells in the corpus luteum. *Journal of animal science*. 2013. Vol.91(4). P. 1650-1659. URL: <https://doi.org/10.2527/jas.2012-6179>

230. Wang H., Eriksson H., Sahlin L. Estrogen receptors α and β in the female reproductive tract of the rat during the estrous cycle. *Biology of reproduction*. 2000. Vol. 63(5). P. 1331-1340. URL: <https://doi.org/10.1095/biolreprod63.5.1331>

231. Wang C., Zhou B., Xia G. Mechanisms controlling germline cyst breakdown and primordial follicle formation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017. Vol. 74, №. 14. P. 2547-2566. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-017-2499-8>.

232. Wassarman P.M., Litscher E.S. Biogenesis of the mouse egg's extracellular coat, the zona pellucida. *Curr Top Dev Biol*. 2013. Vol.102. P.243–266. URL: doi.org/10.1016/B978-0-12-416024-8.00009-X

233. Wassarman P.M., Litscher E.S. Influence of the zona pellucida of the mouse egg on folliculogenesis and fertility. *Int J Dev Biol*. 2012. Vol. 56. P. 833–839. URL: [doi: 10.1387/ijdb.120136pw](https://doi.org/10.1387/ijdb.120136pw)

234. Welle M. Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *J Leukoc Biol.* 1997. Vol. 61.P. 233–245. URL: <https://doi.org/10.1002/jlb.61.3.233>
235. Westwood F.R. The female rat reproductive cycle: a practical histological guide to staging. *Toxicologic pathology.* 2008. Vol.36(3). P.375-384. URL: <https://doi.org/10.1177/0192623308315665>
236. Woidacki K., Jensen F., Zenclussen A.C. Mast cells as novel mediators of reproductive processes. *Front Immunol.* 2013. Vol.4. P. 29. URL: doi.org/10.3389/fimmu.2013.00029
237. Woodruff T. K., Shea L. D. The role of the extracellular matrix in ovarian follicle development. *Reproductive sciences.* 2007. Vol.14. P. 6-10. URL: <https://doi.org/10.1177/1933719107309818>
238. Yamada K., Yoshida K. Mechanical insights into the regulation of programmed cell death by p53 via mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research.* 2019. Vol. 1866(5). P. 839–848. URL: doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.02.009
239. Yang X., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. Ovarian and endometrial immunity during the ovarian cycle. *Journal of Reproductive Immunology.* 2019. Vol. 133. P.7-14 URL: [doi:10.1016/j.jri.2019.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.04.001).
240. Yang W.L., Godwin A.K., Xu X.X. Tumor necrosis factor- α -induced matrix proteolytic enzyme production and basement membrane remodeling by human ovarian surface epithelial cells: molecular basis linking ovulation and cancer risk. *Cancer research.* 2004. Vol. 64(4). P. 1534-1540. URL: DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-2928
241. Young J., McNeilly A. Theca: the forgotten cell of the ovarian follicle. *Reproduction.* 2010. Vol. 140. P. 489-504. URL: <https://doi.org/10.1530/REP-10-0094>

242. Zama A.M., Bhurke A., Uzumcu M. Effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproductive health. *The Open Biotechnology Journal*. 2016. Vol. 10(1). P.54-75. URL: DOI: 10.2174/1874070701610010054
243. Z-cells and oogonia/oocytes in the advanced process of autophagy are the dominant altered cells in the ovaries of hypothyroid newborn rats/ Luković J. D., Korać A., Milošević I. et al. *Acta veterinaria*. 2017. Vol. 67. P. 92-106. URL: DOI: 10.1515/acve-2017-0009
244. Zhang H., Liu K. Cellular and molecular regulation of the activation of mammalian primordial follicles: somatic cells initiate follicle activation in adulthood. *Human reproduction update*. 2015. Vol. 21(6). P. 779-786. URL: doi.org/10.1093/humupd/dmv037
245. Zhou J., Peng X., Mei S. Autophagy in Ovarian Follicular Development and Atresia. *International journal of biological sciences*. 2019. Vol. 15(4). P. 726. URL: doi: 10.7150/ijbs.30369
246. Zhou F., Shi L.B., Zhang S.Y. Ovarian fibrosis: a phenomenon of concern. *Chinese medical journal*. 2017. Vol. 130(3). P. 365. URL: doi: 10.4103/0366-6999.198931
247. Zierau O., Zenclussen A.C., Jensen F. Role of female sex hormones, estradiol and progesterone, in mast cell behavior. *Frontiers in Immunology*. 2012. Vol. 3. P. 169. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00169>

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медичного університету
проф. _____



В.А. Візір

« 27 »

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: матеріали дисертаційного дослідження «Особливості морфогенезу яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності (анатома-експериментальне дослідження)».

2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медичний університет (пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя, Україна); аспірант кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Ковальчук Катерина Сергіївна.

3. Джерело інформації - наукові роботи у фахових виданнях України:

3.1. Григор'єва О.А. Особливості внутрішньої будови яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності / Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. // Вісник наукових досліджень. – № 2 (91). – 2018. – С. 125 – 128. DOI 10.11603/2415-8798.2018.2.9001

3.2. Григор'єва О.А. До питання про класифікацію фолікулів яєчників щурів // Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. // Морфологія. – № 12 (4). – С. 116 – 121. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.4.116-121>

3.3. Григор'єва О.А. Особливості розподілу та динаміки клітин сполучної тканини яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності / Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. // Вісник проблем біології та медицини. – Т. 2 (149). – С. 277 – 281. DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-277-281

4. Базова установа, яка проводить провадження: кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету.

5. Термін провадження: березень 2019 року – травень 2019 року.

6. Форма провадження: в навчальний процес при підготовці студентів медичних факультетів та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини, оперативної хірургії
та топографічної анатомії Запорізького державного
медичного університету,
д.мед.н., професор

О.А. Григор'єва

ДОДАТОК А2

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор науково-педагогічної
 роботи ВДНЗ України «Буковинський
 державний медичний університет»
 доцент І.В. Геруш
 2019р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: матеріали дисертаційного дослідження «Особливості морфогенезу яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності (анатомо-експериментальне дослідження)».
2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медичний університет (пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя, Україна); аспірант кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Ковальчук Катерина Сергіївна.
3. Джерело інформації - наукові роботи у фахових виданнях України:
 - 3.1. Григор'єва О.А. Особливості внутрішньої будови яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності / Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. // Вісник наукових досліджень. – № 2 (91). – 2018. – С. 125 – 128. DOI 10.11603/2415-8798.2018.2.9001
 - 3.2. Григор'єва О.А. До питання про класифікацію фолікулів яєчників щурів // Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. // Морфологія. – № 12 (4). – С. 116 – 121. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.4.116-121>
 - 3.3. Григор'єва О.А. Особливості розподілу та динаміки клітин сполучної тканини яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності / Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. // Вісник проблем біології та медицини. – Т. 2 (149). – С. 277 – 281. DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-277-281
4. Базова установа, яка проводить провадження: Буковинський державний медичний університет, кафедра анатомії людини імені М.Г. Туркевича.
5. Термін провадження: квітень 2019 року – травень 2019 року.
6. Форма провадження: в навчальний процес при підготовці студентів медичних факультетів та наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини
 імені М.Г. Туркевича ВДНЗ України
 «Буковинський державний
 медичний університет»
 доктор медичних наук, професор
 професор, д.біол.н.



В.В. Кривецький

ДОДАТОК АЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор Власенко О.В.

_____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: Особливості морфогенезу яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності (анатоμο-експериментальне дослідження).

2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медичний університет; аспірант кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Ковальчук Катерина Сергіївна.

3. Джерела інформації:

3.1. Григор'єва О.А. Особливості внутрішньої будови яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності / Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. // Вісник наукових досліджень. – №2(91). – 2018. – С. 125-128. DOI:10.11603/2415-8798.2018.2.9001

3.2. Григор'єва О.А. До питання про класифікацію фолікулів яєчників щурів / Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. // Морфологія. – 2018. – №12(4). – С. 116-121. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.4.116-121>

3.3. Григор'єва О.А. Особливості розподілу та динаміки клітин сполучної тканини яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності / Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. // Вісник проблем біології та медицини. – 2019. – Т.2(149). – С. 277-281. DOI 10.29254-2077-4214-2019-1-2-149-277-281

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра клінічної анатомії та оперативної хірургії.

5. Термін впровадження: січень-травень 2019 року.

6. Форма впровадження: в навчальний процес та наукову роботу.

7. Затверджено на засіданні кафедри: Протокол №5 від 16.05.2019 року.

Завідувач кафедри клінічної
Анатомії та оперативної хірургії
ВНМУ ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор

В.І. Півторак

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Української медичної стоматологічної академії
д.мед.н., професор **В. М. Дворник**
2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, в наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** особливості морфогенезу яєчників потомства шурів після введення прогестерону під час вагітності.
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет (пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя, Україна); кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії. Розробник – аспірант кафедри Ковальчук Катерина Сергіївна.
3. **Джерела інформації:**
 - Григор'єва О.А. Особливості внутрішньої будови яєчників потомства шурів після введення прогестерону під час вагітності / Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. // Вісник наукових досліджень. - № 2 (91). - 2018. - С. 125 - 128. DOI 10.11603/2415-8798.2018.2.9001;
 - Григор'єва О.А. До питання про класифікацію фолікулів яєчників шурів // Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. // Морфологія. - № 12 (4). - С. 116 - 121. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.4.116-121>
 - Григор'єва О.А. Особливості розподілу та динаміки клітин сполучної тканини яєчників потомства шурів після введення прогестерону під час вагітності / Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. // Вісник проблем біології та медицини. - Т. 2 (149). - С. 277 - 281. DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-277-281
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра клінічної анатомії і оперативної хірургії Української медичної стоматологічної академії.
5. **Термін впровадження:** квітень 2019 року – травень 2019 року.
6. **Форми впровадження:** у навчальну роботу кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Української медичної стоматологічної академії в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Клінічна анатомія жіночого тазу», «Оперативні втручання на органах жіночої статеві системи» в науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей топографії судинно-нервових утворів жіночого тазу та їх ремоделювання за умов введення прогестерону під час вагітності.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.
9. Матеріали для впровадження обговорені і схвалені для впровадження на засіданні кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Української медичної стоматологічної академії, (протокол № 19 від 22 травня 2019 року).

Завідувач кафедри клінічної анатомії і
оперативної хірургії Української медичної
стоматологічної академії

д. б. н., професор

ПІДПИСАНО СВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
З. Г. Бойко

С. М. Білаш

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України

проф. А.Г. Нгульгай
« 30 » _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертаційного впровадження «Особливості морфогенезу яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності (анатомо-експериментальне дослідження)»

2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медичний університет (пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя, Україна); аспірант кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Ковальчук Катерина Сергіївна.

3. Джерела інформації – наукові роботи у фахових виданнях України:

1. Григор'єва О. А. Особливості внутрішньої будови яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності / Григор'єва О.А., Ковальчук К. С. // Вісник наукових досліджень. - № 2 (91). – 2018. – С. 125-128. DOI 10.11603/2415-8798.2018.2.9001.
2. Григор'єва О. А. До питання про класифікацію фолікулів яєчників щурів / Григор'єва О. А., Ковальчук К. С. // Морфологія. - № 12 (4). – С. 116-121. DOI: <http://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.4.116-121>.
3. Григор'єва О. А. Особливості розподілу та динаміки клітин сполучної тканини яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності / Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. // Вісник проблем біології та медицини. – Т. 2 (149). – С. 277-281. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-277-281.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії.

5. Термін впровадження: квітень 2019 - травень 2019.

6. Форма впровадження: в навчальний процес при підготовці студентів медичних факультетів та наукову роботу кафедри.

Відповідальна за впровадження особа:

завідувач кафедри оперативної хірургії
та клінічної анатомії
Тернопільського національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
Заслужений працівник освіти України,
доктор медичних наук, професор



М.С. Гнатюк

ДОДАТОК Б

НАУКОВІ ПРАЦІ, ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. Особливості внутрішньої будови яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2 (91). С. 125 – 128. (Дисертант виконав дослідження та проаналізував отримані результати).

2. Григор'єва О.А., Ковальчук К.С. До питання про класифікацію фолікулів яєчників щурів. *Морфологія*. 2018. Т.12, №4. С.116 – 121.

(Дисертант самостійно проаналізував джерела літератури та інтерпретував отримані результати).

3. Ковальчук К.С. Особливості розподілу та динаміки клітин сполучної тканини яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності. *Вісник проблем біології та медицини*. 2019. Вип.2, Т.№ 2 (149). С. 277-281.

4. Kovalchuk K.S. Dynamics of ovaries' follicles of rats offspring during the first three month of postnatal life in norm and after introduction of progesterone during pregnancy. *Deutscher Wissenschaftsherold*. 2019. № 3. P.34-39.

5. Волошин М.А., Тополенко Т.А., Зінич О.Л., Ковальчук К.С. Несприятливий вплив прогестерону на розвиток репродуктивних органів потомства. *Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., пам'яті професора В.В. Дунаєва, м. Запоріжжя, 24 – 25 листопада 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 32 – 33. (Дисертант виконав дослідження та аналізував отримані результати).*

6. Волошин М.А., Ковальчук К.С. Особливості динаміки маси тіла потомства щурів після введення прогестерону вагітним самкам. *Сучасні аспекти медицина та фармації: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар.*

уч., м. Запоріжжя, 11 – 12 травня 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 24. *(Дисертант аналізував отримані результати)*.

7. Ковальчук К.С., Тополенко Т.А. Динаміка маси тіла потомства самок щурів у нормі та після дії прогестерону під час вагітності. *Актуальні питання клінічної медицини: тези за матер. XI всеукр. наук.-практ. конфер. мол. вч., м. Запоріжжя, 27 жовтня 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 32-33. (Дисертант виконав дослідження та аналізував отримані результати)*.

8. Ковальчук К.С., Булига В.С., Григор'єва О.А. Особливості співвідношення структур яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: тези доп. підсум. LXI наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 230 – 231. (Дисертант виконав дослідження та аналізував отримані результати)*.

9. Ковальчук К.С., Тополенко Т.А., Булига В.С. Особливості динаміки площі фолікулів яєчників потомства щурів після дії прогестерону під час вагітності. *Сьогодення біологічної науки: матер. II Міжнар. наук. конф., м. Суми, 9-10 листопада 2018 р. Суми, 2018. С. 203 – 204. (Дисертант виконав дослідження та аналізував отримані результати)*.

10. Ковальчук К.С. Особливості динаміки і співвідношення фібробластів та фіброцитів у яєчниках потомства щурів після внутрішньоутробної дії прогестерону. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених: матер. конгресу, м. Тернопіль, 15 – 17 квітня 2019 року. Тернопіль, 2019. С. 294 – 295*

11. Ковальчук К.С., Булига В.С. Особливості динаміки та співвідношення фолікулів, сполучної тканини та судинного русла яєчників потомства щурів протягом першого місяця життя після введення прогестерону у період вагітності. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації: наук.-практ. конф. з міжнар. уч. молод. вч. та студ., м. Запоріжжя, 13 – 17 травня 2019 року.*

Запоріжжя, 2019. С. 10 – 11. *(Дисертант виконав дослідження та аналізував отримані результати).*

12. Ковальчук К.С., Тополенко Т.А. Особливості динаміки макрофагоцитів у тека-шарі фолікулів яєчників потомства щурів після введення прогестерону під час вагітності. *VII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України: матер. конгресу, м. Одеса, 2 – 4 жовтня 2019 р. Одеса, 2019. С. 345-347. (Дисертант виконав дослідження та аналізував отримані результати).*

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю пам'яті професора В. В. Дунаєва «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології» 24-25 листопада 2016р., м. Запоріжжя. – публікація тез.
2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації -2017» м. Запоріжжя, 2017. – публікація тез, усна доповідь.
3. XI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» 27 жовтня 2017 р., м. Запоріжжя – публікація тез, усна доповідь.
4. Підсумкова LXI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», м. Тернопіль, 7 червня 2018 р. – публікація тез, усна доповідь.
5. II Міжнародна наукова конференція «Сьогодення біологічної науки», 9-10 листопада 2018 р., м. Суми – публікація тез.
6. XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 15 – 17 квітня 2019 р., м. Тернопіль – публікація тез, усна доповідь.
7. Науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації», 13 – 17 травня 2019 р., м. Запоріжжя – публікація тез, усна доповідь.
8. VII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, 2 – 4 жовтня 2019 р., м. Одеса – публікація тез, усна доповідь.