

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

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ХИТРИК АЛІНА ЙОСИПІВНА

УДК: 611.62.018+[616-097.1:611.62.018-053.13]:612.65].08:599.323.4

ДИСЕРТАЦІЯ

**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕЧОВОГО МІХУРА ЩУРІВ В
ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ
АНТИГЕНА**

222 «Медицина»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ А.Й.Хитрик

Науковий керівник: **Євтушенко Валентина Михайлівна**, доктор медичних
наук, професор

Запоріжжя – 2021

АНОТАЦІЯ

Хитрик А.Й. Морфологічні особливості сечового міхура щурів в постнатальному періоді в нормі та після введення антигена. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

В останні роки спостерігається невинне зростання числа захворювань сечових шляхів у ранньому дитячому віці, особливе місце серед яких посідають гострий та хронічний цистит, багатофакторний характер формування яких включає як роль мікробного чинника, так і зниження бар'єрної функції сечових шляхів, їх місцевого специфічного та неспецифічного захисту, високий рівень пренатального антигенного навантаження. Тому з'ясування морфологічних особливостей сечового міхура, специфічних і неспецифічних факторів захисту його слизової оболонки в постнатальному онтогенезі при моделюванні стану збільшеного антенатального антигенного навантаження є необхідним для подальших досліджень та удосконалення методів діагностики та лікування захворювань сечової системи.

Дисертація присвячена вивченню морфологічних особливостей сечового міхура щурів у постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксина. Дослідження проведено на 192 щурах лінії «Вістар», які були розділені на 3 групи: інтактну, контрольну та експериментальну. Залежно від терміну спостереження щурі кожної групи були розділені на 8 підгруп, у кожній із яких досліджували по 8 тварин. Використані наступні методи дослідження: гістологічний, морфометричний, електронно-мікроскопічний, імуногістохімічний, гістохімічний, статистичний.

Гістологічним і морфометричним методами проведена оцінка розмірів оболонок, висоти і товщини складок слизової оболонки сечового міхура, проаналізована динаміка клітинного складу локальної імунної системи сечового міхура, кількості та розмірів судин мікроциркуляторного русла. Гістохімічним методом (із подальшою обробкою програмою «ImageJ») досліджений розподіл глікозаміногліканів у сполучній тканині сечового міхура. Імуногістохімічним методом вивчені особливості розподілу та динаміки CD8⁺ лімфоцитів, CD4⁺ лімфоцитів, CD20⁺ лімфоцитів, CD34⁺ ендотеліоцитів. Електронномікроскопічним методом з'ясовані ультраструктурні особливості епітеліоцитів уротелію та ендотелію сечового міхура. За допомогою статистичних методів проведена обробка і аналіз отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів у дисертації. В дисертації вперше описані морфологічні зміни структур сечового міхура та особливості формування його локальної імунної системи після внутрішньоплідного антигенного навантаження. Встановлено, що найбільш вагомими морфологічними змінами (статистично значиме потовщення слизової оболонки, гіпертрофія та гіперплазія гладких міоцитів м'язової оболонки сечового міхура, зміни ланки мікроциркуляторного русла) спостерігаються на ранніх термінах спостереження на тлі більш інтенсивного зростання кількості CD8⁺ лімфоцитів у слизовій оболонці сечового міхура тварин експериментальної групи.

У роботі за допомогою комплексної морфологічної оцінки встановлені морфометричні критерії уротелію та власної пластинки слизової оболонки сечового міхура, м'язової оболонки, ланок мікроциркуляторного русла і клітин гематогенного диферона сполучної тканини сечового міхура щурів у нормі та після пренатального введення антигена.

На підставі отриманих даних встановлено, що у щурів після пренатального антигенного навантаження відмічається порушення процесів диференціювання уротелія, про що свідчить факт внутрішньоклітинної затримки рідини в уротеліоцитах на ранніх термінах спостереження, та і в подальшому потоншення перехідного епітелію слизової оболонки сечового міхура на 90 добу. Після

пренатального введення антигена у сполучній тканині власної пластинки слизової, м'язової оболонки, та адвентиції сечового міхура відбуваються гістохімічні зміни основної речовини, які супроводжуються дегрануляцією мастоцитів, відповідними мікроциркуляторними змінами у вигляді повнокрів'я і дилатації судин гемомікроциркуляторного русла, збільшення щільності мікросудин в перші 60 діб після народження на тлі уповільнення темпів збільшення їх кількості, і внаслідок цього зменшення щільності гемокапілярів з 60-ої по 90-ту добу після народження.

Доповнені наукові дані щодо наявності у слизовій оболонці сечового міхура місцевого захисного бар'єра, специфічна ланка якого представлена лімфоцитами, розташованими дифузно та у вигляді скупчень, макрофагами, плазмоцитами. До 30-ої доби спостереження в антигенпреміюваних тварин кількість лімфоцитів на умовну одиницю площі збільшилася майже в півтори рази, порівняно з контролем, що є морфологічним підтвердженням напруженості адаптивної ланки місцевого імунітету слизової оболонки сечового міхура. На пізніх термінах спостереження виявлено зменшення середньої кількості лімфоцитів на ум. од. пл., яке свідчить про зниження специфічної резистентності слизової оболонки сечового міхура. Проведений гістохімічний аналіз дозволив виявити ослаблення місцевих неспецифічних протективних механізмів слизової оболонки сечового міхура антигенпреміюваних щурів, що проявляється зменшенням загального вмісту глікозаміногліканів та збільшенням вмісту сульфатованих глікозаміногліканів на ранніх строках спостереження.

Імуногістохімічно доведено, що у стінці сечового міхура тварин після пренатального антигенного навантаження відбувається збільшення кількості $CD8^+$ лімфоцитів протягом першого місяця після народження, яке поступово змінюється превалуванням $CD4^+$ лімфоцитів серед клітинної лімфоїдної популяції пухкої волокнистої сполучної тканини, що свідчить про перехід від адаптивно-компенсаторних механізмів диференціювання морфологічних структур сечового міхура до репаративно-стабілізуючих процесів.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані доповнюють сучасні уявлення про будову сечового міхура та його локальну імунну систему. Наведені у вигляді графічного зображення і в таблицях вони можуть бути використані в якості критеріїв для подальших експериментальних досліджень, у практичній та науковій роботі морфологічних лабораторій. Встановлені зміни у структурі місцевого захисного бар'єра сечового міхура розширюють уявлення про роль вуглеводовмісних сполук у неспецифічній резистентності сечових шляхів. Тому результати морфометричного аналізу стінки сечового міхура після пренатальної дії антигена представляють інтерес для гістологів та імуноморфологів для уточнення морфологічних змін органа внаслідок антигенного впливу. Результати досліджень можуть бути використані для написання монографій, підручників, лекційних курсів із гістології, анатомії, урології, педіатрії, імунології.

Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі гістології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедрі гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, кафедрі анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедрі гістології, цитології та ембріології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава), кафедрі гістології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», кафедрі анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, кафедрі КЛД ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».

Ключові слова: сечовий міхур, антигенна стимуляція, мікроциркуляторне русло, лімфоцити.

ABSTRACT

Khitrík A.Y. Morphological features of the bladder of rats in the postnatal period in normal condition and after antigen administration. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Ph. D thesis in the specialty 222 "Medicine" (22 - Health Care). - Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

In recent years, there has been a steady increase in the number of urinary tract diseases in early childhood, a special place among which have an acute and chronic cystitis, the multifactorial nature of the formation of which includes both the role of microbial factor and reduction of barrier function of the urinary tract, their local specific and nonspecific protection, high prenatal antigen load. Therefore, elucidation of morphological features of the bladder, specific and nonspecific factors of protection of its mucous membrane in early postnatal ontogenesis in modeling the state of increased antenatal antigen load is necessary for further research and improvement of methods for diagnosis and treatment of urinary tract diseases.

Thesis paper is devoted to the study of morphological features of the bladder of rats in the postnatal period in normal condition and after intrauterine administration of staphylococcal toxoid. The study was performed on 192 Wistar rats, which were divided into 3 groups: intact, control and experimental. Depending on the observation period, the rats in each group were divided into 8 subgroups. 8 animals were studied in each subgroup. Histological, morphometric, electron microscopic, immunohistochemical, histochemical and statistical research methods were used.

Histological and morphometric methods were used to assess the size of the membranes, the height and thickness of the folds of the mucous membrane of the bladder, the dynamics of the cellular composition of the local immune system of the bladder, the number and size of microcirculatory vessels. The distribution of glycosaminoglycans in the connective tissue of the bladder was studied using

histochemical method (with subsequent processing by the “ImageJ” program). Peculiarities of distribution and dynamics of CD8⁺ lymphocytes, CD4⁺ lymphocytes, CD20⁺ lymphocytes, CD34⁺ endotheliocytes were studied using immunohistochemical method. Ultrastructural features epitheliocytes of the urothelium and endothelium of the bladder were clarified using electron microscopic method. The processing and analysis of the obtained data was carried out with the help of statistical methods.

Scientific novelty of the obtained results. Thesis paper provides description of the morphological changes in the structure of the bladder and the peculiarities of the formation of its local immune system after intrauterine antigenic loading for the first time. It was found that the most significant morphological changes (statistically significant thickening of the mucous membrane, hypertrophy and hyperplasia of smooth myocytes of the muscular membrane of the bladder, thickening of the epithelial layer of the mucous membrane, changes in the microcirculatory tract) are observed in the early stages of observation against the background of a more intensive increase in the number of CD8⁺ lymphocytes in the bladder mucosa of animals of the experimental group. The fact of more active formation of the humoral link of local adaptive immunity of the bladder mucosa and the intensity of its local protective barrier in antigen-prized animals has been proved, as evidenced by more active increase in CD4⁺ lymphocytes in the early stages of observation. The morphometric criteria of the epithelial layer and proper plate of the mucous membrane of the bladder, muscular membrane, parts of the microvasculature and cells of hematogenous cell lineage of the connective tissue of the bladder of rats in normal condition and after prenatal administration of antigen were established in the work with the help of a complex morphological assessment.

Based on the obtained data it was found that prenatal antigenic load leads to disruption of urothelial differentiation processes, as evidenced by the fact of intracellular fluid retention in urotheliocytes in the early stages of observation and thinning of the epithelial layer of the bladder mucosa on day 90. There are histochemical changes in the main substance and disorganization of fibrous elements

after prenatal administration of antigen in the connective tissue of the proper mucous plate, muscular membrane, and bladder adventitia, which are accompanied by corresponding microcirculatory changes in the form of plethora and dilation of the capacitive link of microvasculature, increase in microvascular density in the first 60 days after birth against the background of slowing the growth rate of their number after day 30 of observation and, consequently, decrease in microvascular density from day 60 to day 90 after birth. Scientific data on the presence of a local protective barrier in the mucous membrane of the bladder, the specific link of which is represented by lymphocytes, diffusely located and in the form of clusters, macrophages and plasma cells has been supplemented. By day 30 of observation, the number of lymphocytes in antigen-administered animals had almost doubled compared with controls, which is a morphological confirmation of the tension of the adaptive link of the local immune system of the bladder mucosa. Later stages of observation revealed a decrease in the average number of lymphocytes, which indicates a decrease in the specific resistance of the mucous membrane of the bladder. The histochemical analysis revealed a weakening of local nonspecific protective mechanisms of the bladder mucosa of antigen-administered rats, which is manifested by a decrease in hyaluronic acid and an increase in acidic glycosaminoglycans in the early stages of observation.

Practical significance of the obtained results. The obtained data complement modern ideas about the structure of the bladder and its local immune system. Given in the form of a graphic image and tables, they can be used as criteria for further experimental research, in practical and scientific work of morphological laboratories. The detected changes in the structure of the local protective barrier of the bladder expand the understanding of the role of carbohydrate compounds in nonspecific resistance of the urinary tract. Therefore, the results of morphometric analysis of the bladder wall after prenatal antigen action are valuable for histologists and immunomorphologists to clarify the morphological changes of the organ due to antigenic exposure. The results of the research can be used to write monographs, textbooks, lecture courses on histology, anatomy, urology, pediatrics and immunology.

New theoretical provisions of the Thesis paper are used in the educational process at the Department of Histology and Embryology of "I. Ya. Gorbachevs'kyi Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine", Department of Histology, Cytology and Embryology of Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy of Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Histology, Cytology and Embryology of the Ukrainian Medical Dental Academy of the Ministry of Health of Ukraine (Poltava), Department of Histology of Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery of Bukovyns'kyi State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education (ZMAPE) of the Ministry of Health of Ukraine.

Key words: *bladder, antigenic stimulation, microvasculature, lymphocytes.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Хитрик А.И. Актуальные вопросы развития мочевыделительной системы в пренатальном онтогенезе. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2016. Вип. 4(56). Т. 16, ч.3. С. 291–296.
2. Хитрик А.Й. Морфофункціональні особливості мочевого пузьря крыс в постнатальном онтогенезе. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Вип. 4 (60). Т. 17, ч. 2. С. 99–102.
3. Хитрик А.И. Современный взгляд на структурные основы иммуноморфологического комплекса мочевого пузьря в норме. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2017. №1–4. Научно-практический журнал. С. 17-22.
4. Етапи розвитку сечового міхура щурів в ранньому постнатальному періоді / А.Й. Хитрик, В.М. Євтушенко, В.С. Бушман та ін. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019. Т. 23, №1. С. 84–88. (Здобувачем проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).
5. Morphogenesis of urinary bladder of rats in early postnatal period / A.I. Khitrik, V.M. Yevtushenko, V.S. Bushman et al. *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*. 2019. № 3. P. 23–25. (Здобувачем проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку). DOI:10.19221/201937
6. Хитрик А.Й. Морфофункціональні особливості сечового міхура щурів першого місяця життя. *Морфологія* 2019. Т. 13, №1. С. 62-66.
7. Хитрик А.Й., Морфологічні особливості епітелію слизової сечового міхура щурів після введення антигену. *Морфологія* 2020. Т. 14, №3. С. 98-103.

8. Хитрик А.Й. Морфологические особенности мочевого пузыря крыс в период первого месяца постнатального онтогенеза. *Актуальні питання біології та медицини*: зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., що присвяч. 25-річчю Мед. інституту Сумського держ. ун-ту. (м. Суми, 16–17 лист. 2017 р.). Суми, 2017. С. 110–111.
9. Хитрик А.Й. Сучасний погляд на запальні процеси в сечовому міхурі. «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017»: тези доп. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої Дню науки. Запоріжжя, 2017. Запоріжжя, 2017. С. 9.
10. Хитрик А.Й. Современные представления о структуре переходного эпителия мочевого пузыря. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації*: зб. тез доп. Всеукр. наук-практ. конференції (м. Запоріжжя, 18–25 квіт., 30 трав. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 13.
11. Хитрик А.Й., Немирський В.Д. Морфометричні особливості сечових міхурів щурів у постнатальному періоді в нормі та після дії антигену. *Матеріали XXIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*: зб. тез доп. (Тернопіль 15–17 квітня. 2019 р.) Тернопіль, 2019. С. 345. (Здобувачем проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовка тез до друку).
12. Хитрик А.Й., Євтушенко В.М. Етапи розвитку сечового міхура щурів в ранньому постнатальному періоді. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019*: зб. тез доп науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів (13–17 травня 2019 року). Запоріжжя 2019 р. С. 25. (Здобувачем проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовка тез до друку).
13. Хитрик А.Й., Євтушенко В.М. Зміни маси сечових міхурів щурів у постнатальному періоді в нормі та після дії антигену. *VII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України*: зб. тез доп. (2–4 жовтня 2019 р.) Одеса, 2019 р. С. 319. (Здобувачем

*проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів,
підготовка тез до друку)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА БУДОВУ ТА МОРФОГЕНЕЗ СЕЧОВОГО МІХУРА.....	24
1.1 Морфологічні особливості структурних елементів сечового міхура людини і щура в постнатальному онтогенезі в нормі.....	24
1.2 Морфологічні особливості структурних елементів сечового міхура під впливом факторів різної природи.....	31
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	43
2.1 Матеріал та дизайн дослідження.....	43
2.2 Методи дослідження.....	46
РОЗДІЛ 3. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕЧОВОГО МІХУРА ЩУРІВ У ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ	52
РОЗДІЛ 4. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕЧОВОГО МІХУРА ЩУРІВ У ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ВВЕДЕННЯ АНТИГЕНУ.....	72
4.1 Морфологічні особливості слизової оболонки сечового міхура щурів з 1 по 90 добу постнатального онтогенезу після внутрішньоутробного введення антигену.....	72
4.2 Морфологічні особливості м'язової та зовнішньої оболонки сечового міхура щурів з 1 по 90 добу постнатального онтогенезу після внутрішньоутробного введення антигену.....	107
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	123
ВИСНОВКИ.....	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	142
ДОДАТОК А. Акти впровадження.....	166

ДОДАТОК Б. Наукові праці, опубліковані за темою дисертації	173
ДОДАТОК В. Відомості про апробацію результатів дисертації.....	176

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

ПВСТ – пухка волокниста сполучна тканина

СО – слизова оболонка

МО – м'язова оболонка

ЗО – зовнішня оболонка

СВС – сечовидільна система

ХВГ – хронічна внутрішньоутробна гіпоксія

АГ – антигени

ГАГ – глікозаміноглікани

ГЕ – гематоксилін, еозин

МЦР – мікроциркуляторне русло

СМ – сечовий міхур

ІГ – інтактна група

ЕГ – експериментальна група

КГ – контрольна група

ГК – гіалуронова кислота

Ум. од. пл. – умовна одиниця площі

ІГХ - Іммуногістохімічний (метод)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Актуальною проблемою медицини є захворювання сечовидільної системи (СВС), висока частота розповсюдження яких (20 % у дитячому віці і 30–50 % у дорослих) зумовлює надзвичайну значущість досліджень у цій сфері [1].

У сучасній літературі представлені дані досліджень, проведених у цьому напрямку протягом останнього десятиліття [2–10]. Проте, морфологічні дослідження в цій області залишаються пріоритетним напрямком розвитку медичної науки [11–20], що є необхідним для розкриття механізмів патогенезу, розробки методів профілактики, лікування вродженої та набутої патології (СВС) [21–34].

Серед патології органів СВС 15–65% припадає на патологію сечового міхура (СМ) у різних вікових групах [35–42]. Більшість змін органів СВС у дітей старшого віку і дорослих виникають у період новонародженості або ще до народження дитини [43–52]. Значний відсоток патології органів СВС у плодів і новонароджених зумовлений складністю розвитку даної системи і багатьма факторами, які впливають на розвиток плода в пренатальний період [53–75]. Перш за все, відомо, що понад 60 % перинатальної патології виникає в антенатальному періоді. Основною причиною її розвитку вважається плацентарна недостатність, що призводить до хронічної внутрішньоутробної гіпоксії (ХВГ). При сучасній частоті ускладнених пологів практично у кожного новонародженого визначається гіпоксія того чи іншого ступеня тяжкості [76–77]. Органи СВС страждають при гіпоксії плода або новонародженого [44, 77].

Однією з глобальних проблем акушерства та неонатології є лікування плацентарної недостатності і, як наслідок її, (ХВГ). [14–15, 44–45, 50, 76–77]. Однією з найбільш поширених причин, що призводять до виникнення плацентарної недостатності і ХВГ, є внутрішньоутробні інфекції, як ті, що виникли вперше, так і персистуючі в організмі матері [68–69, 76–77]. Антигенна

(АГ) стимуляція в антенатальному періоді розвитку може впливати двояко, викликаючи як структурні перебудови в органах [68–69], так і зміни в імуноморфологічному комплексі [78–80], наслідки яких, безумовно, можуть бути більш глобальними [81–87], оскільки загрожують імунологічною толерантністю [88–91], тенденцією до аутоімунних процесів [88, 92–99]. Наслідки впливу АГ стимуляції на СВС (імуноморфологічний вплив) є на сьогодні маловивченим, що зумовлює увагу до нього в даній роботі.

З цієї точки зору великий інтерес становить вивчення морфогенезу сечового міхура, як в пренатальному, так і в постнатальному періодах онтогенезу, в нормі і після дії антигенів [65–67, 78–79].

Дана робота – результат анатомічного, гістологічного, гістохімічного, імуногістохімічного, електронномікроскопічного досліджень сечового міхура щурів у період постнатального онтогенезу. Отримані результати дозволяють простежити морфологічні особливості сечового міхура щура, що зазнав антигенної стимуляції внутрішньоутробно внутрішньоплідно [78–80]. Дослідження побудовано на порівняльній характеристиці експериментальної, інтактної і контрольної груп.

Щурі – це дрібні ссавці, які мають низку подібностей із людиною в будові та васкуляризації багатьох органів [100–101]. Як і у людини, сечовий міхур у щурів представлений трьома оболонками. Слизова оболонка формує складки, а епітелій, що вистилає її, належить до перехідного типу. Ці особливості дозволяють органу значно розтягуватися при наповненні. М'язова оболонка має тришарову будову. Зовні сечовий міхур щурів майже цілком покритий серозною оболонкою, частково адвентиціальною. Проте, є і відмінні риси, зокрема стосовно форми сечового міхура, його розташування щодо інших органів і відношення до очеревини [100].

Особливості порівняльної морфології сечового міхура щурів дають можливість екстраполювання експериментальних даних, отриманих при дослідженні щурів, на людину.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках плану наукових досліджень Запорізького державного медичного університету і є фрагментом комплексної наукової роботи кафедри гістології, цитології та ембріології: «Морфофункціональні особливості слизових оболонок і внутрішніх органів людини і тварин в нормі і після введення антигену», (2012–2017 рр., державна реєстрація № 0103U00939); «Імуноморфологічні особливості внутрішніх органів при дії ендо- та екзогенних чинників на організм», (2018-2022 рр., державна реєстрація № 0118U4250). Автор є співвиконавцем цих тем.

Мета дослідження. Вивчення морфологічних особливостей сечового міхура щурів у постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксина.

Завдання дослідження:

1. Встановити особливості структурної організації оболонок стінки сечового міхура щурів в нормі та після пренатального антигенного навантаження.

2. Визначити морфологічні зміни уротелію слизової оболонки сечового міхура щурів після внутрішньоутробного введення антигена.

3. Дослідити динаміку морфологічних змін сполучної тканини в складі стінки сечового міхура, судин гемомікроциркуляторного русла сечового міхура щурів після внутрішньоутробного введення антигена.

4. Вивчити особливості захисного імунного бар'єру сечового міхура щурів у нормі та після пренатального антигенного навантаження.

5. Встановити закономірності розподілу CD4+, CD8+, CD20+ лімфоцитів у місцевій імунній системі сечового міхура щурів у нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину.

Об'єкт дослідження: структурна організація сечового міхура щурів у постнатальному періоді у нормі та після внутрішньоутробного введення антигена.

Предмет дослідження: морфологічні особливості сечового міхура щурів та його місцевої імунної системи в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення антигена.

Методи дослідження: гістологічні – забарвлення гематоксиліном та еозином для проведення оглядової мікроскопії, метод спеціального гістологічного забарвлення трихром за Масоном для візуалізації сполучної тканини; морфометричні – визначення змін товщини оболонок сечового міхура, діаметрів кровоносних судин; гістохімічні – розподіл глікозаміногліканів (ГАГ) у сполучній тканині сечового міхура вивчали за допомогою фарбування розчином альціанового синього (рН = 2,6) критичною концентрацією магнію хлориду $MgCl_2$ 0,2, 0,6, 1,0 М (зрізи обробляли тестикулярною гіалуронідазою); електронномікроскопічні – дослідження ультраструктури перехідного епітелію, ендотелію сечового міхура; імуногістохімічні – виявлення $CD34^+$ ендотеліоцитів, $CD8^+$ лімфоцитів, $CD4^+$ лімфоцитів, $CD20^+$ лімфоцитів; статистичні – пакет ліцензійної програми «STATISTICA Версія 13 Copyright 1984-2018 TIBCO Software Inc. All reserved» (JPZ8041382130ARCN10-J).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертації вперше описані морфологічні зміни у структурі сечового міхура та особливості формування його локальної імунної системи після внутрішньоплідного антигенного навантаження. Встановлено, що найбільш вагомими морфологічними змінами (статистично значиме потовщення слизової оболонки, гіпертрофія та гіперплазія гладких м'язів м'язової оболонки сечового міхура, зміни ланки гемомікроциркуляторного русла) спостерігаються на ранніх термінах спостереження на тлі більш інтенсивного зростання кількості $CD8^+$ лімфоцитів на ум. од. пл. у слизовій оболонці сечового міхура тварин експериментальної групи.

У роботі за допомогою комплексної морфологічної оцінки встановлені морфометричні критерії епітеліального шару та власної пластинки слизової оболонки сечового міхура, м'язової оболонки, ланок мікроциркуляторного русла

та клітин гематогенного диферона сполучної тканини сечового міхура щурів у нормі та після пренатального введення антигена.

На підставі отриманих даних встановлено, що у щурів після пренатального антигенного навантаження відмічається порушення процесів диференціювання уротелія, про що свідчить факт внутрішньоклітинної затримки рідини в уротеліоцитах на ранніх термінах спостереження та стоншення епітеліального шару слизової оболонки сечового міхура на 90 добу. Після пренатального введення антигена у сполучній тканині власної пластинки слизової, м'язової оболонки, та зовнішньої оболонки сечового міхура відбуваються гістохімічні зміни основної речовини, які супроводжуються дегрануляцією мастоцитів, відповідними мікроциркуляторними змінами у вигляді повнокрів'я та дилатації мікросудин, збільшення їх щільності в перші 60 діб після народження на тлі уповільнення темпів зростання їх кількості, і внаслідок цього зменшення щільності мікросудин з 60-ої по 90-ту добу після народження.

Доповнені наукові дані щодо наявності у слизовій оболонці сечового міхура місцевого захисного бар'єра, специфічна ланка якого представлена лімфоцитами, дифузно розташованими та у вигляді скупчень, а також макрофагами та плазмоцитами. До 30-ої доби спостереження в антигенпремійованих тварин кількість лімфоцитів на ум. од. пл збільшилася майже в півтори рази, порівняно з контролем, що є морфологічним підтвердженням напруженості адаптивної ланки місцевого імунітету слизової оболонки сечового міхура. На пізніх термінах спостереження виявлено зменшення середньої кількості лімфоцитів на ум. од. пл., що свідчить про зниження специфічної резистентності слизової оболонки сечового міхура. Проведений гістохімічний аналіз дозволив виявити ослаблення місцевих неспецифічних протективних механізмів слизової оболонки сечового міхура антигенпремійованих щурів, що проявляється зниженням загального вмісту ГАГ та збільшенням вмісту сульфатованих глікозаміногліканів на ранніх термінах спостереження.

Імуногістохімічно доведено, що у стінці сечового міхура тварин після пренатального антигенного навантаження відбувається збільшення кількості

CD8⁺ лімфоцитів на ум. од. пл. протягом першого місяця після народження, яке поступово змінюється переважанням CD4⁺ лімфоцитів серед клітинної лімфоїдної популяції ПВСТ, що свідчить про перехід від адаптивно-компенсаторних механізмів деференціювання морфологічних структур сечового міхура до репаративно-стабілізуючих процесів.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані доповнюють сучасні уявлення про будову сечового міхура та його локальну імунну систему. Наведені у виді графічного зображення і в таблицях вони можуть бути використані в якості критеріїв для подальших експериментальних досліджень, у практичній та науковій роботі морфологічних лабораторій. Встановлені зміни у структурі місцевого захисного бар'єра сечового міхура розширюють уявлення про роль вуглеводовмісних сполук у неспецифічній резистентності сечових шляхів. Тому результати морфометричного аналізу стінки сечового міхура після пренатальної дії антигена представляють інтерес для гістологів та імуноморфологів для уточнення морфологічних змін органа внаслідок антигенного впливу. Результати досліджень можуть бути використані для написання монографій, підручників, лекційних курсів з гістології, анатомії, урології, педіатрії, імунології.

Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі гістології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедрі гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, кафедрі анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедрі гістології, цитології та ембріології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава), кафедрі гістології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», кафедрі анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України

«Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, кафедрі КЛД ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною завершеною науковою працею здобувача. Авторка самостійно здійснила патентний пошук та аналіз літературних джерел. Здобувачем виконано експеримент із внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, виведення експериментальних тварин із експерименту. Проведено морфометричне, гістологічне, гістохімічне, імуногістохімічне, електронномікроскопічне дослідження та статистична обробка отриманих результатів. Спільно з науковим керівником проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовані основні висновки роботи. Авторкою написані всі розділи дисертації, оформлено наукові публікації (використано фактичний матеріал, отриманий автором у процесі виконання роботи).

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на міжнародних і всеукраїнських наукових форумах: Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017», присвяченій дню науки (Запоріжжя, 2017); Всеукраїнській науково-методичній конференції, що присвячена 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету «Актуальні питання біології та медицини» (Суми, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (Запоріжжя, 2018); Науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (Запоріжжя, 2019); VII Конгресі НТ АГЕТ України (Одеса, 2019); XXIII міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 7 статей у наукових фахових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз (6 – у вітчизняних і 1 – в іноземному), із них 5 у

моноавторстві, 6 тез у матеріалах міжнародних і всеукраїнських науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 176 сторінках друкованого тексту (основний текст дисертації складає 126 сторінку), складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, який містить 225 джерел (з них 169 –кирилицею, 56 – латиницею) та додатків. Дисертація ілюстрована 13 таблицями та 67 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА БУДОВУ ТА МОРФОГЕНЕЗ СЕЧОВОГО МІХУРА

1.1 Морфологічні особливості структурних елементів сечового міхура людини і щура в постнатальному онтогенезі в нормі

Відомо, що сечовий міхур (СМ) – це порожнистий орган. Стінка сечового міхура має типову тришарову будову. Слизова оболонка сечового міхура покрита перехідним епітелієм – уротелієм, що лежить на базальній мембрані, під якою розташована власна пластинка слизової оболонки, виповнена пухкою волокнистою сполучною тканиною, під якою розташована підслизова основа, також виповнена пухкою волокнистою сполучною тканиною [102–105]. Між ними є прошарок гладкої м'язової тканини. Підслизова основа відсутня в області сечоміхурового трикутника. Підслизова основа створює можливість формування складок слизової оболонки сечового міхура, забезпечуючи її рухливість. М'язова оболонка тришарова, представлена зовнішнім і внутрішнім поздовжніми шарами і середнім циркулярним [106–110]. Бере участь у формуванні сфінктерних структур сечового міхура. Зовнішня оболонка адвентиційна, а по задній і бічній поверхнях серозна [8, 109–115].

Згідно з даними літератури, сечовий міхур щурів має схожість с будовою сечового міхура людини [100]. Як і у людини, сечовий міхур у щурів представлений трьома оболонками. Слизова оболонка формує складки, а епітелій, що вистилає її, належить до перехідного типу. Ці особливості дозволяють органу значно розтягуватися при наповненні. М'язова оболонка тришарова. Зовні сечовий міхур щурів, на відміну від людського, майже цілком покритий серозною оболонкою. Крім цього, відмітними ознаками є форма сечового міхура, його відношення до очеревини. Сечовий міхур щурів має

втягнутий краніо-каудальному напрямку формою. Щодо очеревини його положення завжди інтраперітонеальне [100].

Особливості порівняльної морфології сечового міхура щурів дають можливість екстраполяції експериментальних даних на людину [116].

Згідно з даними останніх досліджень [117], що проводилися з використанням морфометричних, гістологічних та електронномікроскопічних методик із застосуванням методу кластерного аналізу (дослідження проводилися на щурах), стінка сечового міхура щурів характеризується такими морфометричними показниками: частка площі уротелію дорівнює $7,62 \pm 2,24$ %, відносно площі стінки. Виявлено 4 кластери уротеліоцитів. Встановлено морфометричні та електронномікроскопічні характеристики клітин кластерів уротелію. Кластер (КЛ) 1 – базальні уротеліоцити, найменші за площею ($42,2 \pm 5,09$ мкм²) і площею їхніх ядер ($18,3 \pm 4,79$ мкм²), із найвищим ядерно-цитоплазматичним відношенням, малодиференційовані; кластери 2 і 3 – клітини проміжного шару уротелію, що диференціюються і різняться між собою за розмірами уротеліоцитів ($62,5 \pm 6,21$ мкм²) та ($85,4 \pm 7,48$ мкм²) і їхніх ядер ($26,8 \pm 5,05$ мкм²) і ($31,7 \pm 6,58$ мкм²), а також за рівнем ядерно-цитоплазматичного відношення, виразністю комплексу Гольджі, наявністю уротеліальних пухирців і лізосом, з яких кластер 2 – помірно-, а кластер 3 – високодиференційовані клітини; кластер 4 – парасолькові клітини, що утворюють уротеліальний бар'єр, найбільші за площею ($115,6 \pm 11,18$ мкм²) та площею їхніх ядер ($36,7 \pm 7,84$ мкм²), із найнижчим ядерно-цитоплазматичним відношенням, високодиференційовані. Для останніх властиві бляшкові та петлеподібні ділянки, розвинутий комплекс Гольджі, багаточисельні адлюмінальні уротеліальні та веретеноподібні пухирці, а також первинні та вторинні лізосоми.

Враховуючи ці дослідження, можна стверджувати, що в нормі рівні частки клітин КЛ 1 і 4 вказують на структурно-функціональну рівновагу між проліферацією базальних клітин і цілісністю уротеліального клітинного бар'єра, а рівні частки клітин КЛ 2 і 3 – на рівновагу між початковим та кінцевим етапами диференціації проміжних уротеліоцитів.

Цікавими, з нашої точки зору, є дослідження самаркандських колег про особливості сполучнотканинних структур сфінктерних утворень сечового міхура щурів [118–121]. Результати досліджень показали, що розташування еластичних, ретикулярних і колагенових волокон в них залежить від функціонального стану сфінктерів. Відкриті отвори сечоводів і сечовипускного каналу мають овальну форму. У цьому випадку волокна утворюють мережі з овальними за формою петлями. При закритих отворах пучки волокон утворюють багат шарові кільця в круговому напрямку. Таким чином встановлено, що в сфінктерних зонах розподіл еластичних, ретикулярних і колагенових волокон нагадує пружинний пристрій.

За даними гістологічних досліджень, що проводилися з людським матеріалом, залози є облігатними структурами слизової оболонки сечового міхура людини. За загальною макромікроскопічною структурною організацією залози сечового міхура відповідають малим залозам стінок порожнистих органів [108, 115].

У стінках цього органу вони розташовуються поодинокі, парами, короткими переривчастими рядами з 5–8 залоз, орієнтованих переважно в проксимальнодистальному напрямку. Біля залоз на тотальних препаратах постійно виявляються внутрішньорганні (автономні) нерви. Залози містять один або кілька кінцевих відділів округлої, овоїдної, стрічкоподібної або іншої форми. При цьому біля кінцевих відділів і в стромі залоз стінки сечового міхура зазвичай є лімфоїдні утворення, представлені переважно дифузною лімфоїдною тканиною. Від кожного кінцевого відділу відходить вивідна протока першого порядку, при з'єднанні яких формується загальна вивідна протока, спрямована до покривного епітелію. Останній утворює по ходу S-подібний вигин, відкриваючись на поверхні складок або між складками сечового міхура. В області сфінктерів рядність розташування залоз порушується; вони в цих зонах утворюють компактні скупчення – своєрідні «залозисті муфти». Імовірно, в сфінктерних зонах слизова оболонка органа завдяки підвищеній активності мускулатури його стінки більш інтенсивно взаємодіє із вмістом сечового міхура,

зокрема, зі шкідливими речовинами, які присутні в сечі. Це зумовлює необхідність додаткового захисту слизової оболонки органа, який здійснюється завдяки слизовому секрету залоз.

Протягом постнатального онтогенезу виявлені суттєві зміни загальної кількості залоз сечового міхура, які досягають максимуму в I періоді зрілого віку (20–35 рр.). Починаючи з II періоду зрілого віку (35-50 рр.), відбувається зменшення загальної кількості залоз і щільності їх розміщення до мінімальних значень у старечому віці і у довгожителів. Так, у старечому періоді порівняно з I періодом зрілого віку відбувається зменшення загальної кількості залоз в 1,3 рази, а щільність їх розміщення – в 2,7 рази. Той факт, що кількість залоз у довгожителів не відрізняється від такої в старечому віці, є частим підтвердженням факту біологічної активності людей, які пройшли певну часову межу [115]. Характерна зміна кількості залоз у стінках сечового міхура у проксимальнодистальному напрямку, а саме значний розвиток залозистих структур у ділянці шийки, дна сечового міхура, в його трикутнику, а також у нижній частині передніх і бічних стінок органа.

У проксимальній третині цього органа, порівняно з дистальною його третиною, загальна кількість залоз менше в 1,6–2,0 рази, а щільність їх розміщення вище в 1,3–1,5 рази.

Звертає на себе увагу факт значної індивідуальної мінливості кількісних показників залоз. При цьому амплітуда варіаційного ряду в зрілому, похилому і старечому віці суттєво більша, ніж у новонароджених дітей.

Морфометричний аналіз виявив статеві особливості довжини, ширини кінцевих відділів залоз і їх площі на зрізі [115]. Разом із тим, такі відмінності відсутні для більшості структурних показників залоз (число кінцевих відділів у залозі, форма кінцевих відділів, діаметр вивідних проток). Окрім цього, у вивчених вікових групах ці відмінності виявлені лише у підлітків і у людей I періоду зрілого віку. Вони проявляються різницею у розмірах кінцевих відділів у жінок порівняно з чоловіками.

Довжина кінцевого відділу залоз стінки сечового міхура в підліткому віці у дівчат в 1,1–1,4 рази більше, ніж у хлопчиків, а в I періоді зрілого віку – в 1,2–1,4 рази більше у жінок порівняно з чоловіками. Ширина кінцевого відділу залоз стінки сечового міхура у дівчат-підлітків в 1,1–1,3 рази більше, ніж у хлопчиків, а в I періоді зрілого віку – в 1,1–1,5 рази більше у жінок, ніж у чоловіків.

Стінка сечового міхура людини має виражений лімфоїдний апарат, який забезпечує процеси місцевого імунітету[107–110]. За даними досліджень Гусейнової Г.А., Нікітюка Д.Б. в товщі власної пластинки слизової оболонки сечового міхура і підслизової основи розташовуються дифузна лімфоїдна тканина і лімфоїдні вузлики (ЛВ) без гермінативних центрів (ГЦ) [112–113]. Проте, у цьому твердженні є розбіжності з даними досліджень Девонаєва О.Т., який стверджує, що ГЦ наявні в ЛВ сечового міхура разом із тим, що в ЛВ інших відділів сечовидільної системи їх немає. За даними Девонаєва О.Т., лімфоїдний апарат сечового міхура є дифузною лімфоїдною тканиною і лімфоїдними вузликами, які розташовані як в товщі складок, так і між складками слизової оболонки.

Клітини лімфоїдного ряду мають переваги в розташуванні. Вони містяться в безпосередній близькості до базального шару покривного епітелію, поряд із венулами і внутрішньостінковими залозами. Клітини лімфоїдного ряду оточують вивідні протоки залоз сечового міхура, розташовані навколо їх початкових відділів [113].

Клітинний склад дифузної лімфоїдної тканини й лімфоїдних вузликів індивідуально мінливий. У всіх лімфоїдних утвореннях переважають малі та середні лімфоцити, ретикулярні клітини (50–75 % усіх клітин лімфоїдного ряду). Постійними клітинними елементами в лімфоїдній тканині є великі лімфоцити, плазматичні клітини, макрофаги, клітини в стані мітозу, дегенеративно змінені клітини, непостійні – мастоцити, нейтрофіли.

У лімфоїдних утвореннях сечового міхура присутні типові міжклітинні асоціації у вигляді плазмоцито-лімфоцитарних і макрофаго-лімфоцитарних

комплексів, де розміщення малих і середніх лімфоцитів є різноспрямованим, тобто вони не мають статеві-вікової залежності [113].

У ділянці сечоводо-міхурового сфінктера, внутрішнього й зовнішнього сфінктерів уретри лімфоїдні структури здобувають кращий розвиток. Це проявляється збільшенням розмірів і кількості лімфоїдних вузликів у сфінктерних зонах, появою в цих ділянках скупчень лімфоїдних вузликів, що в більшій мірі типово для зовнішнього сфінктера уретри [107–108].

У новонароджених дітей лімфоїдний апарат сечового міхура характеризується морфологічною зрілістю, що проявляється наявністю як дифузної лімфоїдної тканини на всій його протяжності, так і лімфоїдних вузликів, типових міжклітинних асоціацій у лімфоїдній тканині, активними процесами лімфоцитопоезу. Максимальна щільність лімфоїдної тканини в слизовій оболонці сечового міхура спостерігається в ранньому дитячому віці [113].

Інволюція лімфоїдного апарату сечового міхура людини найбільш виражена в похилому і старечому віці і проявляється зменшенням розмірів і кількості лімфоїдних вузликів, абсолютної кількості клітин лімфоїдного ряду у них і в дифузній лімфоїдній тканині, зниженням вмісту малих лімфоцитів, юних форм клітин лімфоїдного ряду, типових міжклітинних асоціацій, збільшенням рівня процесу дегенерації [113].

Статеві особливості лімфоїдного апарату сечового міхура протягом усього постнатального онтогенезу виражаються в більшій абсолютній кількості лімфоїдних вузликів в поєднанні з меншою щільністю їх розміщення у чоловіків відносно жінок. У жінок репродуктивного періоду спостерігається більша кількість клітин лімфоїдного ряду в дифузній лімфоїдній тканині й лімфоїдних вузликів порівняно з чоловіками.

Морфометричні показники і клітинний склад усіх лімфоїдних утворень сечового міхура людини характеризуються значною індивідуальною мінливістю. Різниця між максимальними й мінімальними індивідуальними показниками кількості і розмірів лімфоїдних вузликів, кількості клітин в їх складі у

новонароджених і дітей грудного віку виражена менше, ніж у дорослих людей [107].

Ці дані мають схожу тенденцію і співпадають з тенденцією досліджень вчених із Чернівців (Слободян О.М., Кашперук-Карпюк І.С., Цигикало О.В., Олійник І.Ю.), згідно з якими у новонароджених епітелій сечового міхура має риси дефінітивної будови [114]. У напрямку від дна до сечівника він змінюється від перехідного до багаторядного призматичного. Власна пластинка слизової оболонки сечового міхура сформована пухкою волокнистою сполучною тканиною з численними гемокапілярами та поодинокими лімфоїдними вузликами, які відокремлені від перехідного епітелію добре вираженою базальною мембраною. На рівні шийки сечового міхура, а також у межах трикутника сечового міхура спостерігаються судинні сплетення підслизової основи.

Судинна сітка починається із судин сечового міхура (нижнє сечоміхурове сплетіння) та продовжується в судинах шийки сечового міхура і сечовивідного каналу [122-129]. Ці судини пов'язані анастомозами. Спостерігається скупчення в підслизовій основі і м'язовій оболонці судин більшого діаметру, що нагадують будову кавернозних тіл. Заповнення кров'ю кавернозноподібних утворень здатне здійснювати гідравлічний тиск на стінку сегмента, що змінює її м'язовий тонус. У новонароджених відзначається мінливість будови і форми м'яза внутрішнього сфінктера сечівника. У більшості випадків він сформований двома м'язовими петлями [130].

Особливості будови м'язової оболонки сечового міхура також вивчалися самаркандськими вченими (Жакішева Є.І.) [118]. Саме на матеріалі щурів і були встановлені такі закономірності. На верхівці СМ у м'язовій оболонці є 3 шари. У зовнішньому і внутрішньому шарах міоцити (МЦ) розташовані в поздовжньому напрямку. У зовнішньому шарі МЦ розташовані косо зверху вниз. У внутрішньому поздовжньому шарі м'язові пучки розташовані менш щільно. Середній шар – циркулярно розташовані пучки МЦ. У тілі СМ в зовнішньому шарі гладком'язові пучки залягають перпендикулярно осі органа. У

внутрішньому поздовжньому шарі збільшується щільність розташування м'язових пучків. В середньому циркулярному шарі збільшується товщина гладком'язових пучків. В області переходу тіла сечового міхура в дно м'язова оболонка має 3 шари. Внутрішній отвір сечівника оточений двома м'язовими шарами. Зовнішній шар складається з поздовжньо розташованих міоцитів, внутрішній – із циркулярних м'язових пучків. М'язова оболонка сечоводів у місці впадання в сечовий міхур утворена циркулярно спрямованими міоцитами. Ззовні до них прилягають пучки зовнішнього поздовжнього м'язового шару СМ, а з внутрішнього боку – циркулярний м'язовий шар [119-121].

1.2 Морфологічні особливості структурних елементів сечового міхура під впливом факторів різної природи

Актуальним питанням медицини є вплив факторів різної природи, які призводять до змін, як на органному, так і на клітинно-тканинному рівні [131–136]. В даному аспекті проводилося багато досліджень реактивності структурних елементів сечового міхура. Більшою мірою ці дослідження присвячені факторам формування гіперактивності стінки сечового міхура, розвитку циститів, впливу токсичних і фізичних факторів на структури сечового міхура [137–169]. Так, згідно з дослідженнями Степанова Н.А., виявлено взаємозв'язок вмісту в навколишньому середовищі солей важких металів і рівня захворюваності сечовидільної системи у дітей.

Досліджувався вплив холодних факторів на тканини і судини сечового міхура щурів. Згідно з дослідженнями Попадинець О.Г., у ранні терміни постгіпотермічного періоду у стінці сечового міхура відбуваються реактивно-дистрофічні процеси, вираженість яких прогресує до 3 доби [141–148]. Так, спостерігалися найбільш виражені зміни у кровоносних судинах: посилений набряк внутрішньоклітинних структур складових компонентів судинної стінки супроводжувався деструктивними процесами в них. Все це призводило до патоморфологічних змін у стінці сечового міхура. Уротелій був різко стоншений, у багатьох ділянках він був у вигляді пластів відшаровувався від базальної

мембрани, оголюючи її. Серед збережених клітин базального шару були нормохромні, проте, багато пікнотичних. При субмікроскопічному дослідженні уротелію були помітні ознаки балонної дистрофії. М'язова оболонка була товста, набрякла, слабо забарвлена. Контури ядер гладких міоцитів завуальовані, саркоплазма вакуолізована. Синаптофізин-позитивні терміналії були дезорганізовані. Більшість нервових клітин вегетативних сплетень були із порушеною ультраструктурою. Мембранні органели були розширені, вакуолізовані. Мало рибосом, багато лізосом. Мітохондрії з деструктивними кристами. У цитоплазмі знаходяться дрібногранулярні і фібрилярні елементи. У волокнах сплетень також деструктивні зміни: набряк, розволокнення мієлінової оболонки, зруйновані мітохондрії; мікротрубочки і нейрофіламенти слабо прослідковалися. Рівень оксипроліну у щурів підвищувався у порівнянні з нормою на 19,7 %. Були виражені дистрофічно-деструктивні зміни у досліджуваних структурах сечового міхура, які автор пов'язує із прогресуючою гіпоксією; також, за даними цих досліджень, виявлено, що гіпоксія мобілізує антиоксидантні системи [141–142].

Після 7 доби постгіпотермічного періоду спостерігалася значна дилатація всіх складових ланок кровоносного русла і прогресування деструктивних змін у його стінці. Посилювалися гістоструктурні порушення і в оболонках сечового міхура. Уротелій стоншувався, а в багатьох ділянках базальна мембрана була оголена або вкрита тонким шаром епітелію. Ядра гіперхромні, цитоплазма еозинофільна. Про дистрофічно-деструктивні зміни у клітинах перехідного епітелію свідчили також результати ультрамікроскопічного дослідження: фрагментовані мембранні органели, мітохондрії із зруйнованими кристами. Сполучна тканина інфільтрована макрофагами. Виявлялося багато волокон і активованих фібробластів, проте, про руйнування колагену свідчило зростання рівня оксипроліну у крові. Міжм'язові сполучнотканинні проміжки були розширені, гладкі міоцити дезорієнтовані. Ультраструктурно їх ядра деформовані. Канальці й цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки фрагментовані. Апарат Гольджі був представлений окремими сплюсненими

пухирцями. Зустрічалися мітохондрії, повністю позбавлені крист. Вже краще візуалізувалися синаптофізипозитивні терміналі біля судин, гладких міоцитів. Ультрамiкроскопічне дослідження інтрамуральних вегетативних сплетень не виявляло позитивної динаміки порівняно з попереднім терміном. На думку авторів, зафіксовані морфологічні зміни були проявом постішемичних і постгіпоксичних станів, пов'язаних із реперфузією і реоксигенацією, про що у сучасній літературі наявні досить поширені відомості. При цьому автори зазначають, що за таких умов відбувається ініціація вільнорадикальних процесів, які нашаровуються на вже існуючі у великій кількості перекисні метаболіти. Таке надмірне утворення продуктів пероксидації білків та ліпідів супроводжується ланцюговою послідовністю негативних змін. Так, відомо, що при запаленні сечового міхура будь-якого генезу багатопланова терапія включає і гіпербаричну оксигенацію. Таке лікування дає позитивний ефект. Більшість дослідників вважають, що такий механізм опосередкований, коли гіпербаричний кисень ініціює реакції перекисного окиснення, після чого включаються механізми захисту – активуються антиоксидантні системи [141–143].

На другий тиждень постгіпотермічного періоду, як і в попередні терміни, структурні зміни у стінці сечового міхура мали більшу вираженість: гістоструктура стінки артерій та вен була змінена: утримався набряк у перших і нечіткість оболонок – у других; уротелій стоншений, подекуди все ще були ділянки оголеної базальної мембрани; в інтрамуральному нервовому сплетенні були нейрони і нервові волокна як дистрофічно-деструктивно змінені, так і з ознаками внутрішньоклітинної регенерації. У тварин цієї вікової категорії були високі рівні маркерів окиснення ліпідів і білків.

Після першого місяця постгіпотермічного періоду ангіоархітектоніка та інтраорганна гемодинаміка відновлювалася. Гістоструктура стінки сечового міхура також. Ядра клітин уротелію забарвлювалися базофільно, а цитоплазма еозинофільно. Помітна була така ж поширена структурованість перехідного епітелію, як і у нормі. Таким чином, на 7-у добу було виявлено дистрофічно-деструктивні зміни, на 14-у добу вже були компенсаторно-приспосувальні

прояви, які в подальшому сприяли відновним процесам, що спостерігалися на 30 добу. Показники ендогенної інтоксикації ще перевищили контрольні дані, однак підвищення рівня ферментів антиоксидантного захисту допомогали нівелювати ці зміни [143].

Гостре порушення відтоку сечі викликало глибокі морфофункціональні зміни у тварин усіх вікових груп, і із збільшенням тривалості інфравезикальної обструкції посилювалася їх незворотність [147]. Через 12 годин після моделювання гострої повної затримки сечопуску у щурів усіх досліджуваних вікових груп за біохімічними даними активуються процеси пероксидації, однак були певні особливості. У артеріях стінки сечового міхура порушена складчастість внутрішньої еластичної мембрани, на верхівках якої розташовані світлорожево забарвлені ендотеліоцити із базофільними ядрами, зміщеними апікально; саркоплазма гладких міоцитів середньої оболонки також просвітлена, ядра слабо візуалізуються; стінка вен стоншена, місцями з аневризмоподібними вип'ячуваннями. Помітне просвітлення цитоплазми уротелію. Субмікроскопічно виявляється його набряк. Пучки гладких міоцитів середньої оболонки розтягнуті. Синаптофізинпозитивні терміналі важко візуалізуються поблизу судин та гладких міоцитів, оскільки втрачають притаманну їм структурованість. У складових інтрамуральних сплетень теж виявляється набряк відносно показника норми, що свідчить про виражений протеоліз білків. Найбільш виражені морфологічні зміни спостерігаються у щурів статевозрілого віку (СВ), що підтверджують і біохімічні показники. Про руйнування колагену свідчить зростання рівня оксипроліну в усіх тварин [149–154].

На першу добу сечовий міхур був дуже збільшений в об'ємі, заповнений мутним вмістом. Ін'єкція інтраорганних судин практично була неможлива, оскільки стінка розтягнена, набрякла, і судини зазнали структурних змін. Так, ядра набряклих ендотеліоцитів місцями тісно прилягали одні до одних із формуванням конгломератів, які вип'ячувалися у просвіт, дедалі зменшували його. Виражена нерівномірність складчастості внутрішньої еластичної мембрани, у багатьох ділянках була фрагментована і оголена. Контури ядер

гладких міоцитів середньої оболонки завуальовані, саркоплазма вакуолізована. Зовнішня еластична мембрана і адвентиція розволоknені. Стінка вен стоншена, деформована, із мішкоподібними вип'ячуваннями. Виражених деструктивних змін зазнав уротелій [145–147]. На великих площах помітне оголення базальної мембрани в результаті його пластового відшарування. Субмікроскопічно у збережених уротеліоцитах виявлялися дегенеративно змінені органели, фрагменти мембран, лізосоми, безструктурні осмієфільні субстанції. Масивні крововиливи були наявні в усіх оболонках стінки сечового міхура, особливо у власній пластинці слизової оболонки і підслизовій основі. Виражена лейкоцитарно-макрофагальна інфільтрація. У розтягненій м'язовій оболонці гладкі міоцити деструктивно змінені. Волокна сполучнотканинного каркасу набрякли, деформовані, фрагментовані. Синаптофізинпозитивні терміналі деструктуровані. Субмікроскопічне дослідження складових елементів інтрамурального вегетативного сплетення виявило деструкцію внутрішньоклітинних органел. У цей час метаболічні порушення були ще більш виражені, зокрема в найбільшій мірі у групі тварин СВ, а також нестатевозрілого віку (НЗ).

На 3 добу інфравезикальна обструкція призводила до виражених морфологічних змін у стінці сечового міхура в усіх тварин [147]. Зокрема, у щурів СВ він став розтягненим, деформованим, темного кольору. Під час екстирпації у його різних анатомічних частинах спостерігалися множинні перфорації, через які виділяється тягучий гнійний вміст. У кровоносних судинах повнокров'я, стаз. Диференціація оболонок була утруднена. Наявна тотальна інфільтрація макрофагами та лейкоцитами. Масивна десквамація уротелію, обширні ділянки руйнування базальної мембрани. Сполучнотканинні волокна були фрагментовані та деформовані, підтвердженням чого є і показники оксипроліну. М'язова оболонка деструктурована, розшарована крововиливами, детритом некротизованих м'язових пучків і зруйнованих сполучнотканинних елементів. Все це перебувало в оточенні макрофагів. Ультраструктурне дослідження свідчило про виражені деструктивні зміни у стінці сечового міхура.

Імуногістохімічна ідентифікація синаптофізипозитивних терміналей показувала їх деградацію. Субмікроскопічно у складі інтрамурального вегетативного сплетення виявлялося руйнування. У цей час різко прогресують процеси пероксидації. Як і за морфологічними показниками, найбільш виражені порушення про- та антиоксидантної рівноваги спостерігалися у щурів СВ та НЗ віку.

При гострій повній затримці сечі виникали причинно-наслідкові зміни, які, нашаровуючись одні на одні, посилювали пошкодження. Так, розтяг стінки сечового міхура при неможливості його спорожнення приводив до розладу прохідності кровоносних судин, що зумовлювало ішемічну гіпоксію і, відповідно, активацію процесів пероксидації. Це спричиняло гістотоксичну гіпоксію внаслідок зміни фізико-хімічних особливостей клітинних мембран, набрякових змін. У результаті порушень інтраорганної гемодинаміки розвивалася стресорна реакція, а прямий катехоламіновий вплив посилював скорочення детрузора, яке є енергозалежним і тому швидко виснажує запаси АТФ, ще більше поглиблює гіпоксію. Окрім того, потужним агресором є застійна сеча, в якій невинно зростає концентрація сечовини. Тому дистрофічні зміни уротелію, які спочатку були результатом ішемічно-гіпоксичних процесів, зумовлюються вже і безпосереднім токсичним впливом сечовини, що й призводить до його деструкції із десквамацією. Втрата бар'єрної функції уротелію прискорює розвиток деструктивно-некротичних змін в усіх структурних компонентах стінки сечового міхура, що й спостерігалось на 3 добу. Таким чином, якщо при частковому порушенні відтоку сечі у сечовому міхурі відбуваються компенсаторно-приспосувальні явища, які в подальшому все ж таки завершуються декомпенсацією, то при гострій повній затримці сечопуску дуже швидко прогресують катаболічні процеси.

Така динаміка морфологічних змін також асоціюється з активацією процесів пероксидації та функціонуванням антиоксидантних систем, що свідчить про їх взаємопов'язаність та взаємообумовленість [147–148].

Одним із найважливіших питань є вплив на організм вагітної жінки різних несприятливих факторів, які можуть не тільки ускладнювати перебіг вагітності, але і впливати на морфогенез сечового міхура, як внутрішньоутробно, так і в наступні періоди онтогенезу [76, 77]. Ця проблема вивчалася, проте сечовий міхур був менш охоплений дослідженнями в цій галузі. До факторів, які справляють вплив на організм вагітної жінки, можна зарахувати як екологічні та соціальні чинники, так і вплив збудників різних інфекцій. Адже більшість інфекційних агентів або продукти їх життєдіяльності можуть проникати через гематоплацентарний бар'єр або потрапляти до плоду висхідним шляхом. Антигенне навантаження може супроводжуватися реактивними змінами на клітинному рівні не тільки в лімфоїдній системі, а й у інших тканинах і органах [170–192]. Так, внутрішньоутробне інфікування плода в першому триместрі вагітності може призводити до розвитку грубих вад ЦНС: мікро-, гідроцефалії; вад серця, шлунково-кишкового тракту, скелета, а також і сечостатевої системи. Інфікованість у другому і третьому триместрі викликає у плода зміни, в основному, на тканинному і клітинному рівні: гепатоспленомегалію, анемії, гіпотрофії, жовтяниці, може призводити до розвитку пневмонії, нейроінфекції (менінгоенцефаліт), сепсису [77]. В даному аспекті проводилися дослідження наслідків внутрішньоутробної гіпоксії, викликаної пренатальною патологією, на функціональні зміни сечовидільної системи, де був показаний чіткий взаємозв'язок [76, 77]. Умови кисневої недостатності поряд з ініціацією реакцій патологічного пологового оксидативного стресу призводять до глибоких порушень відношень між прооксидантними та антиоксидантними компонентами, дисбалансу іонного гомеостазу, змін метаболічної рівноваги з порушеннями енергетичного та пластичного забезпечення клітинних функцій із подальшим запуском процесів апоптозу та/або некрозу. Це зумовлює органічні зміни ниркових структурних елементів та втрату їх функціональної активності з порушенням механізмів гломерулярної фільтрації, канальцевої реабсорбції та секреції на тлі патологічних змін ренальної гемодинаміки та дисбалансу гормонального гомеостазу.

Хоча кількість виявляємої вродженої патології сечового міхура і нижніх сечових шляхів значна (28–30 %) [147], проте, дія факторів, перинатального впливу на ці органи маловивчена. З цієї точки зору, корисним і пізнавальним є метод дослідження з використанням моделі внутрішньоутробної внутрішньоплідної антигенної стимуляції [57]. У останні роки опубліковано багато досліджень морфогенезу різних органів і тканин із використанням моделі пренатальної антигенної стимуляції. Проводили детальне вивчення печінки, тонкої та товстої кишки, апендикса, шлунка, глотки, лімфатичних вузлів, тимуса, органів дихальної системи, слинних залоз, шкіри, серця та інших органів. Обґрунтовані їх топографія, гістогенез, структура, клітинний склад, гістохімічні, імуногістохімічні особливості після впливу різних антигенів. Характерним для більшості таких досліджень результатом є вісцеромегалія досліджуваних органів, зміни їх лімфоїдних структур [58–59, 62–63].

Таким чином, у результаті аналізу даних досліджень морфогенезу, гістогенезу, реактивності сечового міхура, викладених у сучасних літературних джерелах, ми прийшли до висновку, що дослідження як пренатального розвитку сечового міхура, так і постнатального є дещо фрагментарними й суперечливими. Найбільш вивченою ділянкою в структурі сечового міхура є сфінктерні зони. Малодосліджена сполучна тканина сечового міхура, м'язова тканина, мікроциркуляторне русло, імунна система. Практично відсутня чітка періодизація морфогенезу, гістогенезу структур сечового міхура. Немає чіткого уявлення про послідовність їх формування та встановлення характеру взаємозв'язків.

Немає однозначних даних про постнатальний гістогенез епітеліальної тканини сечового міхура. Майже відсутні дослідження структури та становлення сполучної тканини сечового міхура, складу і структури клітин сполучної тканини, імунокомпетентних клітин, динаміки змін клітинного складу сполучної тканини сечового міхура. Морфогенез м'язової тканини в структурі м'язової оболонки також вивчений недостатньо. Малоінформативним виявився і сегмент

даних про судини сечового міхура, закономірності їх розвитку, встановлення взаємозв'язків зі структурами сечового міхура.

Наявні на теперішній момент дані про морфологію сечового міхура вимагають деталізації та уточнення за допомогою сучасних гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, електронномікроскопічних методів дослідження.

Дані про структурні зміни в сечовому міхурі протягом раннього постнатального онтогенезу внаслідок підвищеного пренатального антигенного навантаження в літературі майже повністю відсутні, що й визначає мету подальших наукових досліджень в цьому напрямку.

Виходячи з того, що одним із найбільш поширених бактеріальних агентів є стафілокок, і виявлення як носійства (70 %), так і хронічної й гострої форм цієї інфекції в період вагітності є досить частим, в даній роботі в якості антигену був обраний стафілококовий анатоксин із переважно імуногенною дією на організм [184].

Виходячи з вищевикладеного, цікавим та актуальним видається комплексне морфологічне дослідження сечового міхура щурів, його імунних клітин і неспецифічних протективних речовин в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення антигену з використанням сучасних гістохімічних електронномікроскопічних та імуногістохімічних методів [193-210].

На сьогоднішній день гістохімічні методи дослідження дозволяють на достатньому рівні візуалізувати й інтерпретувати широкий спектр параметрів, як якісних, так і кількісних. Для дослідження сечового міхура доцільно використовувати методи візуалізації сполучної тканини. Такі можливості надають методики метахроматичного забарвлення – за допомогою альціанового синього.

Альціановий синій має здатність диференційовано забарвлювати глікозаміноглікани, в залежності від рівня рН середовища [194–196]. Так, за рН = 2,6 несультатовані глікозаміноглікани ГАГ (гіалуронова кислота) набувають

яскраво блакитне забарвлення. Сульфатовані ГАГ фарбуються слабо або зовсім не забарвлюються. Метахроматичне забарвлення у контрольних зрізах і відсутність його в зрізах, оброблених гіалуронідазою, свідчить про наявність гіалуронової кислоти.

Метахромазія – це властивість клітин і тканин забарвлюватися в присутності хромотропних речовин у тон, що відрізняється від кольору барвника [195-198]. У даному дослідженні такими хромотропними речовинами є глікозаміноглікани.

У своєму складі сульфатовані глікозаміноглікани мають сульфатну групу, яка забезпечує їх високу гідрофільність, тобто здатність утримувати в біологічних рідинах значну кількість води. Завдяки цьому основна речовина сполучної тканини є середовищем для реалізації іммунопротективних реакцій, основних метаболічних процесів. Таким чином достатня кількість глікозаміногліканів в тканині є важливим компонентом неспецифічного захисту організму. Порушення синтезу та руйнування глікозаміногліканів може сприяти розвитку хронічних запальних процесів. Тому видається цікавим вивчення розподілу їх в структурах сечового міхура в експерименті за допомогою гістохімічних методів.

Результати вищеописаних методів дослідження дозволяють зрозуміти, чи відбувався процес руйнування сполучної тканини (мукоїдного набухання), що супроводжується відщепленням сульфатованих глікозаміногліканів у молекулах протеогліканів, що приводить до перерозподілу і накопиченню сульфатованих глікозаміногліканів в пухкій волокнистій сполучній тканині, і, як наслідок цього, накопичення води. Мукоїдне набухання – це вид мезенхімальної дистрофії як різновиду стромально-судинних диспротейнозів, при якому дезорганізація сполучнотканинних структур оборотна і відбувається внаслідок гіпоксії [22,32]. Поєднання зниження вмісту гіалуронової кислоти в тканині, підвищення концентрації сульфатованих глікозаміногліканів дозволяють засвідчити наявність гіпоксії у досліджуваній сполучній тканині, яка зазнала

внутрішньоутробного впливу антигенів, що призвело до порушення структури пухкої волокнистої сполучної тканини у вигляді дистрофічних змін.

Перерозподіл вмісту глікозаміногліканів зі зменшенням вмісту гіалуронової кислоти і накопиченням загальної кількості сульфатованих глікозаміногліканів свідчить про дезорганізацію цієї тканини, погіршення її трофіки.

На сьогодні імуногістохімічні методи превалюють у вивченні морфологічних, біологічних аспектів життєдіяльності організмів [194, 197, 199]. Імуногістохімія (ІГХ) – метод, що дозволяє виявити точну локалізацію як клітинного, так і тканинного антигену з одноразовим імунологічним аналізом тканин або клітин при збереженні морфології досліджуваних об'єктів. Для цього застосовують імуногістохімічні маркери –молекули білкової природи, що синтезуються в процесі експресії генів. Висока точність дослідження дозволяє виробляти як кількісний, так і якісний аналіз, і у зв'язку з цим ІГХ важлива при дослідженні змін в імунній системі, в системі мікроциркуляції.

Враховуючи вищезазначене, становлять інтерес дослідження закономірностей морфологічних та функціональних особливостей сечових міхурів щурів у різні періоди постнатального онтогенезу, а саме дослідження морфологічних особливостей будови оболонок сечового міхура, тканин, які формують ці оболонки, судин сечового міхура у різні періоди постнатального онтогенезу. Великий інтерес, з нашої точки зору, становить подальше вивчення імунних клітин сечового міхура, оскільки ці дослідження допоможуть з'ясувати патоморфологію та патогенез багатьох захворювань цього органу, як інфекційної, так і неопластичної природи. З цієї точки зору цікавими та корисними будуть дослідження постнатального гістогенезу вищевказаних структур після впливу антигенів (АГ) внутрішньоутробно.

Підсумуючи вищесказане, можна резюмувати, що дослідження морфології і реактивності сечового міхура в нормі та після внутрішньоутробної внутрішньоплідної стимуляції стафілококовим анатоксином є актуальним і практично значущим для сучасної теоретичної і практичної медицини.

Ці дослідження дозволять на основі отриманих даних установити закономірності структурних змін сечового міхура у постнатальному періоді в нормі та після дії стафілококового анатоксину та розробити морфологічні критерії його структурних компонентів.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових роботах автора [213, 220].

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана на базі кафедри гістології, цитології та ембріології та навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

2.1 Матеріал та дизайн дослідження

Для дослідження були використані сечові міхури щурів лінії «Вістар» віком від 1 до 90 днів постнатального розвитку. Тварини були розподілені на 3 групи: перша – інтактні щурі, друга – контрольні щурі, яким вводили фізіологічний розчин внутрішньоплідно на 18 добу внутрішньоутробного розвитку, третя група – експериментальні щурі, яким вводили стафілококовий анатоксин внутрішньоплідно на 18 добу внутрішньоутробного розвитку. Вивчення морфологічних особливостей сечового міхура щурів в нормі здійснювали за допомогою інтактної групи. Результати дослідження сечових міхурів щурів контрольної групи використовували для підтвердження результатів досліджень в інтактній групі і для виключення можливості впливу на результати експеримента самого факту внутрішньоутробного втручання. Аналіз результатів досліджень в експериментальній групі проводили в порівнянні з результатами контрольної групи.

Введення анатоксину та фізіологічного розчину проводили внутрішньоплідно шляхом лапаротомії, черезматково черезоболонково підшкірно в об'ємі 0,05 мл. На вісімнадцяту добу після зачаття вагітним самкам робили серединну лапаратомію в стерильних умовах під ефірним наркозом. По черзі, черезматково, підшкірно в міжлопаткову ділянку плодам ін'єкційним шляхом, використовуючи інсуліновий шприц, вводили 0,05 мл відповідного стерильного розчину. Очеревина й м'язові шари передньої черевної стінки

ушивалися безперервним кетгутовим швом. На шкірні покриви накладали шовкові шви. Тривалість маніпуляцій становила 20 хвилин.

В якості антигену був обраний стафілококовий анатоксин. Номер реєстраційного посвідчення 77-3-6.0-0182 № ПВР-3-2.2 / 00965. Його вводили в розведенні 1:10 в обсязі 0,05 мл. Результати численних досліджень свідчать про низьку реактогенність та високу імуногенність анатоксину [53 - 54].

Плодам контрольних груп вводили ізотонічний 0,9 % розчин хлориду натрію в обсязі 0,05 мл.

У кожній групі проводили дослідження стінки сечових міхурів щурів на 1, 7, 14, 21, 30, 45, 60, 90 доби життя для встановлення морфологічних змін структурних компонентів. (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Дизайн дослідження

Група	Вид експерименту	Всього тварин у групі	Кількість тварин за термінами дослідження (доба після народження)								
			1	7	14	21	30	45	60	90	
1 Інтактна	Інтактні щури	64	8	8	8	8	8	8	8	8	8
2 Контрольна	Введення фізіологічного розчину підшкірно внутрішньоплідно	64	8	8	8	8	8	8	8	8	8
3 Експериментальна	Введення антигену підшкірно внутрішньоплідно	64	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Всі групи тварин утримували в однакових умовах в віварію: щури перебували при температурі повітря 20–25 °С, вологості не вище 50 %, об'ємі

повітрообміну 8:10 (витяжка), у світловому режимі день-ніч, у стандартних пластикових клітках (не більше 6 особин у кожній), на стандартному раціоні харчування (годування здійснювали двічі на добу з 7-00 до 8-00 і з 18-00 до 19-00 годин).

Щоденно проводили спостереження за станом та поведінкою досліджуваних тварин. При проведенні досліджень з експериментальними тваринами керувалися «Правилами використання лабораторних експериментальних тварин» (2006, додаток 4) і Гельсінською декларацією про гуманне ставлення до тварин [211], а також відповідно з національними «Спільними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з директивою Ради 2010/63EU Європейського парламенту і Ради від 22 вересня 2010 року з захисту тварин, що використовують для наукових цілей (Council Directive 2010/63EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

Комісією з біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол № 5 від 03.06.2021) було затверджено, що проведене наукове дослідження відповідає біоетичним вимогам, які висуваються до експериментальних робіт медико-біологічного напрямку.

Тварин виводили з експерименту шляхом передозування тіопенталовим наркозом відповідно до встановлених термінів (на 1, 7, 14, 21, 30, 45, 60, 90 добу). Забій проводили після попереднього спорожнення сечового міхура, переважно, з 13:00 до 14:00 з урахуванням циркадних ритмів та функціональної активності цих тварин та окремих популяцій, що перебували у різних клітках, відповідно до вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, що використовуються для наукових експериментів або в інших наукових цілях» (Страсбург, 18.03.1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006 №3447- IV, редакція від 09.12.2015, підстава 766-19) [211].

Доношені щурята народжувалися на 22–23 добу після запліднення. Суворе дотримання правил асептики і антисептики сприяло тому, що народжуваність експериментальних тварин становила до 90 % від кількості плодів.

2.2 Методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань у роботі використовували методи дослідження, які наведені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Методи дослідження

№	Метод дослідження	Структури, які досліджували; про метод
1	2	3
1	Гістологічний	Забарвлення гематоксиліном та еозином для проведення оглядової мікроскопії; метод спеціального забарвлення трихром за Масоном для візуалізації сполучної тканини
2	Морфометричний	Вивчення змін товщини оболонок стінки сечового міхура та діаметра кровоносних судин
3	Гістохімічний	Розподіл глікозаміногліканів у сполучній тканині сечового міхура вивчали за допомогою забарвлення розчином альціанового синього за Scott & Dorling з ферментативним контролем і критичними концентраціями електроліту ($MgCl_2$): 0,2 М, 0,6 М, 1,0 М

Продовження таблиці 2.2		
1	2	3
4	Електронномікроскопічний	Дослідження ультраструктури епітеліоцитів уротелію та ендотелію сечового міхура
5	Імуногістохімічний	Виявлення CD34+ендотеліоцитів, CD8+лімфоцитів, CD4+лімфоцитів, CD20+лімфоцитів
6	Статистичний	Пакет ліцензійної програми «STATISTICA Версія 13 Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All reserved» (JPZ8041382130ARCN10-J)

Гістологічний і морфометричний метод

Для дослідження матеріал брали з дна сечового міхура. Шматочки органа фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в батареї спиртів зростаючої концентрації, потім поміщали у суміш парафіну, воску та каучуку в співвідношенні 20:1:1 і виготовляли серійні зрізи товщиною 3–5 мкм за загальноприйнятою методикою Е. Пірса (1962). Для забарвлення гематоксиліном та еозином після депарафінування та регідрування зрізи фарбували гематоксиліном Ерліха, еозином [194-195]. Для забарвлення за методом трихром за Масоном обробку зрізів здійснювали поетапно: реактив Вейгерт 1, Вейгерт 2, пікринова кислота, кислий фуксин, фосфорно-молібденова кислота, на завершення обробка аніліновим синім.

За допомогою цифрової морфометрії досліджували товщину оболонок стінки сечового міхура: слизової, м'язової, адвениції, а також висоту та товщину складок слизової сечового міхура. Для уникнення непорозуміння в термінології при гістологічному дослідженні сечового міхура щурів замість терміна адвентиція надалі в роботі використовуватиметься термін зовнішня оболонка. Це пов'язано з тим, що матеріал для дослідження забирали з дна сечового міхура.

Вимірювання проводили при збільшенні 400 та 1000 разів у 10 полях зору трьох зрізів кожного сечового міхура. Підраховували кількість лімфоцитів, макрофагів та інших клітин гематогенного клітинного диферону, скупчень лімфоцитів у ПВСТ власної пластинки слизової оболонки сечового міхура. За даними Сапіна М.Р. [108], у щурів розміри клітин гематогенного диферону такі самі, як у людини. Досліджували мікроциркуляторне русло: вивчали судини мікроциркуляторного русла, а саме артеріоли, венули та гемокапіляри, вираховували кількість кровоносних судин. Підрахунок вмісту судин і клітин проводили на умовну одиницю площі (ум. од. пл.) 5000 мкм^2 у 10 полях зору трьох зрізів кожного сечового міхура. Вимірювали діаметр просвіту артеріол, венул (найбільший і найменший розмір просвіту судини і вираховували середнє значення цього показника). Вимірювання проводили у 10 полях зору трьох зрізів кожного сечового міхура.

При дослідженні кількісних параметрів слизової і м'язової оболонок сечових міхурів щурів, обрахованих на умовну одиницю площі, використовували формулу для підрахунку скорегованої кількості показника із застосуванням коефіцієнта зміни площі.

$$K_{\text{скорег.}} = K \times k^2 \dots \dots \dots (2.1)$$

$$k = (h_1 / h_2) \dots \dots \dots (2.2)$$

де $K_{\text{скорег.}}$ – скорегована кількість параметра у оболонці з урахуванням відмінностей у товщині оболонок порівнюваних об'єктів;

K – кількість параметра на умовну одиницю площі;

k – коефіцієнт зміни площі;

h_1 і h_2 – товщина оболонок порівнюваних об'єктів.

При дослідженні мікроциркуляторного русла СО сечових міхурів щурів для формули були використані наступні параметри:

$K_{\text{скорег.}}$ – кількість судин, скорегована з урахуванням приросту сполучної тканини ВП слизової оболонки СМ;

K – щільність судин ВП слизової оболонки СМ;

k – коефіцієнт збільшення площі власної пластинці слизової оболонки;

h – товщина шару ПВСТ власної пластинки слизової.

Гістохімічний метод

Для вивчення розподілу глікозаміногліканів гістологічні зрізи забарвлювали альціановим синім за Scott & Dorling з подальшим ферментативним контролем і критичними концентраціями електроліту ($MgCl_2$): 0,2 М, 0,6 М [196]. Увесь спектр глікозаміногліканів виявляли за допомогою забарвлення альціановим синім при рН 2,6 з критичною концентрацією хлористого магнію 0,2 М. Для виявлення гіалуронідазостабільних ГАГ зрізи попередньо обробляли тестикулярною гіалуронідазою. Про зміст ГК судили за різницею інтенсивності забарвлення зрізів альціановим синім при рН 2,6 з критичною концентрацією ($MgCl_2$) - 0,2 М без і з попередньою обробкою зрізів тестикулярною гіалуронідазою. Для визначення сульфатованих глікозаміногліканів застосовували забарвлення зрізів розчинами альціанового синього з критичною концентрацією $MgCl_2$: 0,6 М. Альціановий синій має здатність диференційовано забарвлювати глікозаміноглікани залежно від рівня рН середовища [194-196]. Так, за рН = 2,6 нессульфатовані ГАГ (гіалуронова кислота) набувають яскраво блакитного забарвлення. Сульфатовані ГАГ фарбуються слабо або зовсім не забарвлюються. Метахроматичне фарбування у контрольних зрізах і відсутність його в зрізах, оброблених тестикулярною гіалуронідазою, свідчить про наявність гіалуронової кислоти.

Метахромазія – це властивість клітин і тканин забарвлюватися в присутності хромотропних речовин у тон, що відрізняється від кольору барвника [195-196]. У даному дослідженні такими хромотропними речовинами є глікозаміноглікани.

Імуногістохімічний метод

ІГХ дослідження виконували на парафінових зрізах із використанням моноклональних і поліклональних антитіл [197]. Депарафінізацію і регідратацію з одночасним високотемпературним демаскуванням антигенів здійснювали шляхом нагрівання в автостейнері з РТ-модулем (фірми «Thermo Fisher Scientific», США) в «Dewax & HIER буфері Н» фірми «Thermo Fisher Scientific»,

США (рН = 9,0), пригнічували активність ендогенної пероксидази 3 % розчином H_2O_2 і наносили протеїновий блок. Інкубацію з первинними антитілами проводили згідно з інструкціями фірм-виробників, візуалізацію ІГХ-реакції виконували з використанням системи детекції «UltraVision Quanto HRP + DAB System» («Thermo Scientific», США). Зрізи забарвлювали гематоксиліном Майєра та заключали в канадський бальзам.

Для ідентифікації ендотелію судин використовували антитіла: «Мо а-Hu CD34, Clone QVEnd/10» («Thermo Scientific», США), склад імунних клітин визначався антитілами: «Мо а-Hu CD4, Clone MT310» («DAKO», Данія), «Мо а-Hu CD8, Clone C8/144B» («DAKO», Данія).

Електронномікроскопічний метод

За допомогою цього методу вивчалася структурна організація перехідного епітелію і ендотелію. Для проведення електронної мікроскопії шматочки тканини завтовшки 1x1 мм відразу ж після вилучення фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду з подальшою обробкою в 1 % розчині тетраоксиду осмію. Надалі матеріал для дослідження проводили по висхідній батареї спиртів до 100 % спирту, ацетон з додатковим контрастуванням протягом двох годин в 2,5 % уранілацетат на 700 С, заливку в блок здійснювали поступовим просочуванням тканини окисом ацетону з епоном (2:1; 1:1; 1:2) і заливали в чистий епон. Полімеризацію смол проводили в два етапи при 36 °С (12 годин) і 56 °С (24 години). На ультратомі «PowerTome RMC Voesckeler» отримували напівтонкі (1–2 μm) і ультратонкі (55–65 nm) зрізи. Напівтонкі зрізи фарбували метиленовим синім. Ультратонкі зрізи контрастували цитратом свинцю за Рейнольдсом протягом 25 хвилин при кімнатній температурі. Ультратонкі зрізи вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-100-01 при прискорюючій напрузі 65 кВ.

Статистичний метод

Кількісний аналіз результатів морфометричного дослідження проводили методами варіаційної статистики з використанням програм програма Excel (Microsoft Office, USA) та «STATISTICA». Для цього був використаний пакет ліцензійної програми «STATISTICA Версія 13 Copyright 1984-2018 TIBCO

Software Inc. All reserved» (JPZ8041382130ARCN10-J). Оцінювали середні показники досліджуваних параметрів (кількість вибірки складалась з 8-ох тварин, 3-ох зрізів, 10-ох полів зору, що дорівнює 240) та стандартне квадратичне відхилення у всіх групах тварин. Результати представляли відповідно до формули $M \pm STDev$, де M – середнє значення, $STDev$ – стандартне квадратичне відхилення (далі $M \pm m$). За допомогою методу Манна-Уїтні визначали достовірність відмінностей показників інтактної, контрольної та експериментальної груп. Відмінності двох середніх величин вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

За допомогою методу кореляційного аналізу зіставляли варіаційні ряди показників один із одним та аналізували ступінь взаємозв'язку змін показників. За умовне значення коефіцієнта кореляції, вище якого залежність вважалася лінійною, був обраний показник 0,82 [208, 209].

Техніка, використана для візуалізації

Візуалізація отриманого матеріалу, морфометричне дослідження та мікрофотографування проводили за допомогою мікроскопа «Primo Star» фірми «Carl Zeiss», Німеччина та відеосистеми «Axiolab», із використанням комп'ютерної програми «ZEN 2011 blue software». Дослідження проводили при збільшенні $\times 100$, $\times 400$, та при імерсійному збільшенні мікроскопа $\times 1000$.

Облік результатів гістологічного, гістохімічного дослідження проводили за допомогою програми «ImageJ» [Rasband WS (1997-2012)]. Фотографували в кожному мікропрепараті по 5 стандартизованих полів зору (5000 мкм^2) при збільшенні $\times 400$. Далі в плагіні Colour Deconvolution програми ImageJ підраховували відношення числа пікселів, які відповідали кольору досліджуваних структур, до загальної кількості пікселів у цифровому зображенні мікропрепарата у %. Так був проведений кількісний підрахунок відповідних пікселів на одиницю площі в процентному співвідношенні. Потім підраховували середнє значення даного показника у віковій групі тварин.

РОЗДІЛ 3

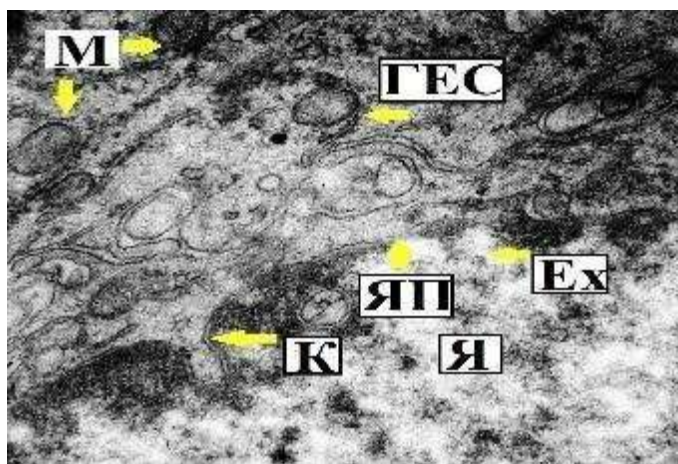
МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕЧОВОГО МІХУРА ЩУРІВ У ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ

У результаті досліджень встановлено, що після народження стінка сечового міхура щурів представлена дефінітивними структурами, які згідно з даними дослідженнями, можна ідентифікувати як: слизову оболонку, м'язову оболонку та зовнішню оболонку.

Слизова оболонка сечового міхура інтактного щура після народження має складчасту структуру. Середнє значення ширини складки слизової ($26,09 \pm 6,88$ мкм) більше, ніж висоти ($24,41 \pm 9,10$ мкм). Складки сформовані уротелієм і власною пластинкою слизової, представленаю ПВСТ з поодинокими пучками гладких міоцитів.

На першу добу життя у інтактних щурів уротелій, який покриває слизову оболонку сечового міхура, має товщину $3,92 \pm 0,33$ мкм. Спостерігалась виражена пошарова анізоморфія, яка проявлялась наступним: по мірі віддалення від базального шару спостерігали збільшення розміру уротеліоцитів і їх ядер із максимальною виразністю в поверхневому шарі; ядра округлі злегка витягнутої форми, з візуальним збільшенням розмірів ядер епітеліоцитів від нижніх шарів до верхніх.

При електронномікроскопічному дослідженні (рис. 3.1) з'ясували, що епітеліальні клітини слизової оболонки новонароджених щурів ПГ містять овальне ядро з переважанням еухроматину і переважним розташуванням гетерохроматину по периферії ядра. У цитоплазмі епітеліоцитів візуалізувалась велика кількість мітохондрій невеликих розмірів овальної форми, які локалізовані переважно біля ядра. У цитоплазмі уротеліоцитів виявлено досить багато фаголізосом, добре виражений гранулярна і гладка ендоплазматична сітка, апарат Гольджі. Клітини щільно прилягають одна до одної, контактують за допомогою десмосом, щільних контактів, інтердигітацій.



- Примітка 1. ЯП – ядерна пора;
 Примітка 2. ГЕС – гранулярна ендоплазматична сітка;
 Примітка 3. М – мітохондрія;
 Примітка 4. Ех – еухроматин;
 Примітка 5. Я – ядро;
 Примітка 6. К – каріолема.

Рисунок 3.1 - Електронна мікрофотографія. Уротеліоцит слизової оболонки СМ щура. 1 доба. Інтактна група. Зб.: $\times 11000$

Морфометричний метод дозволив встановити, що середній показник товщини власної пластинки слизової оболонки СМ щурів 1 доби ІГ становить $3,78 \pm 0,64$ мкм. Фібробласти, які локалізуються у сполучній тканині власної пластинки СО, неправильної форми, мають овальні, слабо базофільно забарвлені ядра. В основній речовині спостерігали незначну кількість колагенових і еластичних волокон.

Звертало на себе увагу велика кількість основної речовини в міжклітинному матриксі і, відповідно, більша відокремленість розташування волокнистих структур міжклітинної речовини. У зв'язку з цим, структура сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки сечових міхурів щурів 1-ої доби життя виглядає більш рихлою, ніж в наступних вікових групах (рис. 3.2).



Примітка 1. У – уротелій;

Примітка 2. ВП – власна пластинка слизової оболонки сечового міхура;

Примітка 3. МТ – м'язова тканина.

Рисунок 3.2 - Стінка сечового міхура щура. 1 доба. Інтактна група.

Забарвлення трихром за Масоном. Зб.: ×400

При гістохімічному дослідженні ПВСТ власної пластинки одноденних інтактних тварин шляхом забарвлення альціановим синім при рН = 2,6 і критичної концентрації $MgCl_2$ 0,2 М спостерігали яскраве блакитне забарвлення компонентів міжклітинного матриксу. Це свідчило про виражену позитивну реакцію метахроматичного забарвлення та великий вміст ГАГ. При порівняльному аналізі зрізів, забарвлених альціановим синім при рН = 2,6 і критичної концентрації $MgCl_2$ 0,2 М до і після попередньої обробки тестикулярною гіалуронідазою, було встановлено, що в матриксі переважала гіалуронова кислота. Для інтактних щурів першої доби життя питома вага вмісту ГАГ у ПВСТ слизової оболонки складала $77,8 \pm 2,1$ %.

На першу добу життя у інтактних тварин середня кількість судин гемомікроциркуляторного русла власної пластинки слизової оболонки на ділянці площі 5000 мкм^2 складала: артеріоли - $1,19 \pm 0,26$, венули - $2,29 \pm 0,51$ і капіляри - $9,71 \pm 0,70$. Діаметр венул становив $5,17 \pm 0,13$ мкм, артеріол – $4,09 \pm 0,19$ мкм.

У результаті імуногістохімічного дослідження було виявлено виражену позитивну експресію CD34 ендотелієм судин пухкої волокнистої сполучної тканини.

У слизовій оболонці сечового міхура новонароджених щурів ІГ були присутні лімфоцити. Розташовувались клітини загалом дифузно, периваскулярно в області ВП. Кількість клітин складала $1,25 \pm 0,29$ на 5000 мкм^2 .

За допомогою імуногістохімічного дослідження був проведений аналіз складу лімфоцитів. Серед загальної кількості клітин, підрахованих на ум. од. пл., визначали $CD4^+$, $CD8^+$ і $CD20^+$ лімфоцити. Згідно отриманих даних на першу добу у щурів інтактної групи в найбільшій кількості виявлені $CD20^+$ лімфоцити, що склало $0,76 \pm 0,25$ на 5000 мкм^2 (таб 3.1).

Таблиця 3.1 – Кількість $CD4^+$, $CD8^+$ і $CD20^+$ лімфоцитів на 5000 мкм^2 у власній пластинці слизової оболонки стінки сечового міхура щурів інтактної групи, ($M \pm m$)

Вид дослідження/вік	$CD8^+$	$CD20^+$	$CD4^+$
1 доба	$0,35 \pm 0,20$	$0,76 \pm 0,25$	$0,07 \pm 0,13$
30 доба	$2,25 \pm 0,48$	$0,73 \pm 0,63$	$1,67 \pm 0,55$
90 доба	$1,34 \pm 0,47$	$0,13 \pm 0,62$	$0,73 \pm 0,24$

МО сечового міхура на першу добу життя щурів ІГ добре сформована і представлена гладкою м'язовою тканиною з добре вираженими прошарками ПВСТ, має товщину $69,15 \pm 2,88 \text{ мкм}$ (див. рис 3.2).

Кровоносні судини м'язової оболонки сечового міхура новонароджених інтактних щурів представлені артеріолами в кількості $1,38 \pm 0,32$ на 5000 мкм^2 , венулами в кількості $2,42 \pm 0,50$ на 5000 мкм^2 і капілярами в кількості $9,83 \pm 0,80$ на 5000 мкм^2 , розмір просвіту артеріол – $4,46 \pm 0,09 \text{ мкм}$, венул – $5,63 \pm 0,21 \text{ мкм}$.

Зовнішня оболонка сечового міхура одноденних інтактних тварин представлена одношаровим плоским епітелієм (мезотелієм) з підлеглою ПВСТ. Її товщина складає $0,76 \pm 0,16 \text{ мкм}$.

Протягом перших трьох місяців життя у щурів інтактної групи встановлені наступні зміни структур стінки сечового міхура. Складчастість слизової оболонки сечового міхура щурів посилювалася з віком, і після першого тижня

відзначали чітке переважання довжини складки над шириною (рис. 3.3). Максимальне збільшення висоти й ширини складок спостерігали в період між 30 і 45 добою життя досліджуваних тварин. Так, якщо на 30-у добу висота та ширина складки слизової оболонки складала $73,78 \pm 2,53$ мкм і $22,00 \pm 4,92$ мкм, то на 45-у добу ці показники становили $127,05 \pm 16,17$ мкм і $44,167 \pm 8,81$ мкм відповідно.

Цікаво, що зміна ширини складки мала характер, подібний зі зміною товщини ПВСТ власної пластинки слизової (коефіцієнт кореляції між цими показниками склав 0,52).

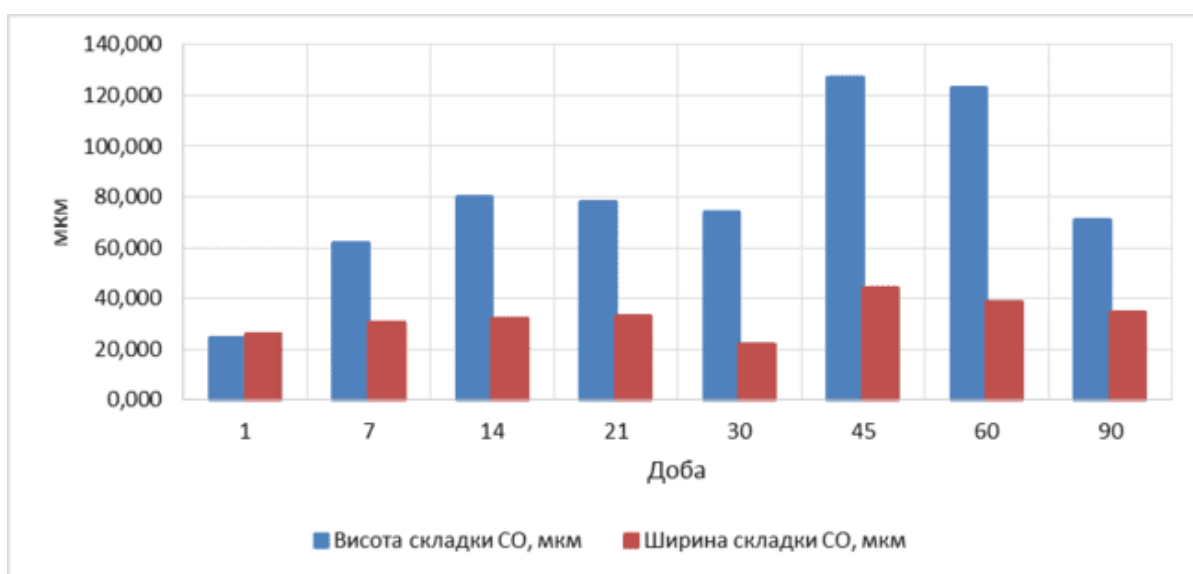
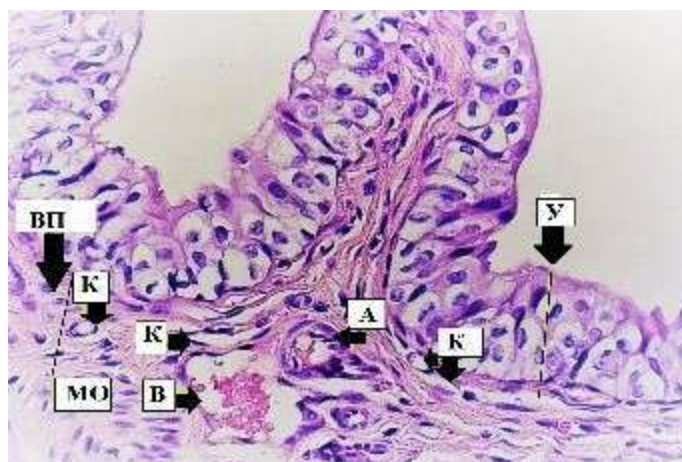


Рисунок 3.3 - Динаміка висоти й ширини складки слизової оболонки сечового міхура щурів інтактної групи

Уротелій, який покриває слизову оболонку в період перших трьох місяців постнатального розвитку, зазнавав структурних перетворень, які виявлялися збільшенням товщини клітинного пласта. На рисунку 3.4 зображена складка слизової оболонки сечового міхура щура інтактної групи 30-ої доби життя. На даному препараті чітко видна пошарова анізоморфія структури перехідного епітелію. Уротелій має 4-5 рядів. Характерно збільшення розміру клітин в міру віддалення від базальної мембрани. Клітини уротелію, розташовані поверхнево на найбільшій відстані від базальної мембрани, мають напівкруглу форму і найбільший розмір.



Примітка 1. У – уротелій;

Примітка 2. ВП - Власна пластинка слизової оболонки сечового міхура;

Примітка 3. К – капіляр;

Примітка 4. В – венула;

Примітка 5. МО – м'язова оболонка.

Рисунок 3.4 - Складка слизової сечового міхура щура. 30 доба. Інтактна група. Забарвлення ГЕ. Зб.: $\times 400$

Зміни товщини уротелію відбувалися нерівномірно протягом досліджуваного вікового періоду. Найбільший підйом значення цього показника спостерігався в перші 30 днів життя. Так, якщо в 1-у добу життя інтактних щурів товщина уротелія становила $3,91 \pm 0,33$ мкм, то на 30 добу значення цього показника було $12,68 \pm 0,70$ мкм, що на 70 % більше в порівнянні з новонародженими щурами. Тоді як з 30 по 90 добу товщина уротелія збільшилася на 7 % і на 90-у добу складала $13,60 \pm 0,81$ мкм (рис. 3.5).

Зміни товщини епітеліального шару слизової оболонки сечових міхурів у інтактних щурів протягом досліджуваного періоду було досить поступовим і без різких стрибків, що свідчить на користь лінійності кореляційної залежності даного параметра від віку.

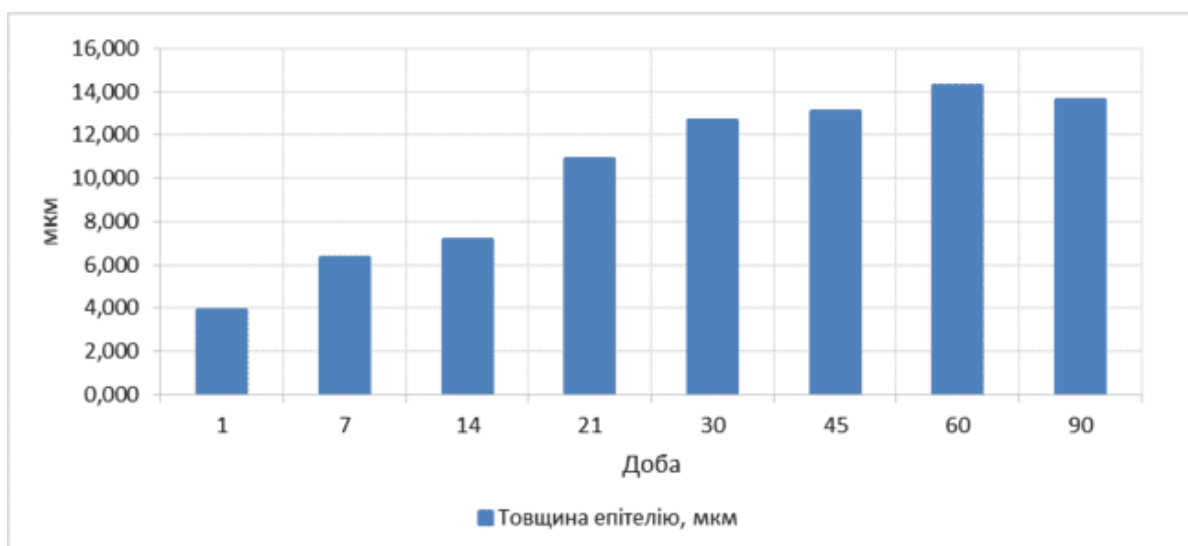


Рисунок 3.5 - Динаміка товщини уротелію слизової оболонки сечового міхура щурів інтактної групи

При дослідженні ультраструктури уротелію слизової оболонки СМ інтактних тварин методом електронної мікроскопії, простеживши зміни уротеліоцитів щурів досліджуваних вікових періодів, вдалося встановити, що до віку 30 діб розвиток органел, як білково-синтетичних (апарат Гольджі, гранулярна та агранулярна ендоплазматична сітка), так і енергетичних (мітохондрії) і травних (лізосоми), досягає найбільшого ступеня і зберігається до кінця досліджуваного періоду життя у щурів (до 90 діб).

Протягом досліджуваного періоду збільшилася товщина власної пластинки слизової оболонки СМ, що підтверджено даними морфометричного дослідження (рис. 3.6). Так, якщо на 14 добу товщина власної пластинки складала $18,10 \pm 1,00$ мкм, то на 30 добу – $29,92 \pm 1,19$ мкм, а на 45 – $35,58 \pm 2,55$ мкм.

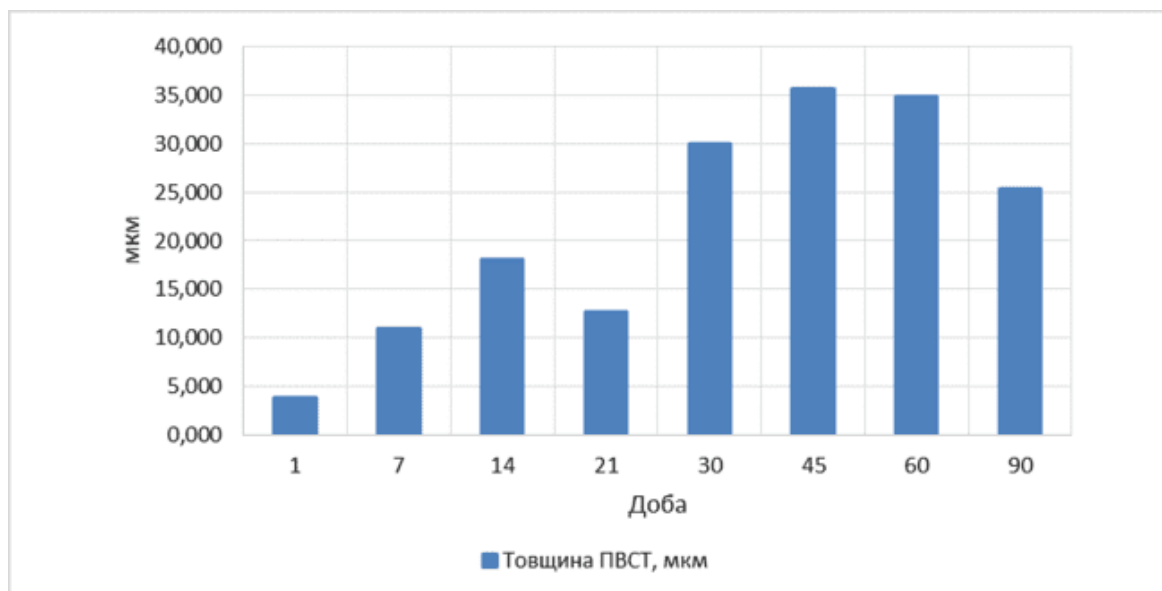
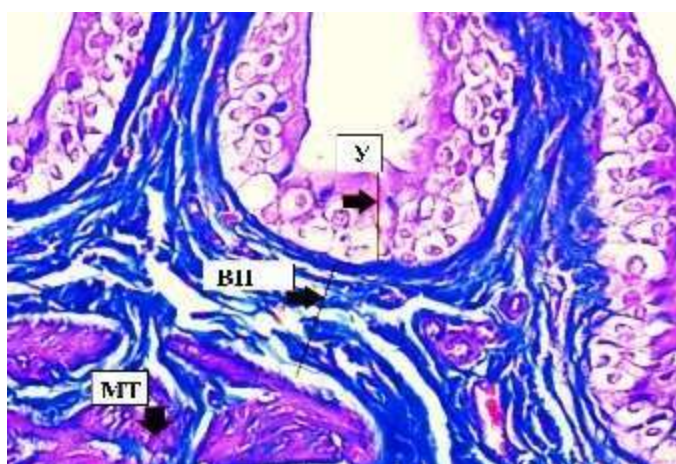


Рисунок 3.6 - Динаміка товщини ПВСТ власної пластинки слизової оболонки сечового міхура щурів інтактної групи

За даними світлової мікроскопії встановлено що власна пластинка СО була представлена ПВСТ із добре вираженим волокнистим компонентом у міжклітинній речовині (рис. 3.7). Чіткого поділу власної пластинки та підслизової основи не спостерігали, однак, у власній пластинці були присутні поодинокі гладкі міоцити.



Примітка 1. ВП – власна пластинка слизової оболонки сечового міхура;

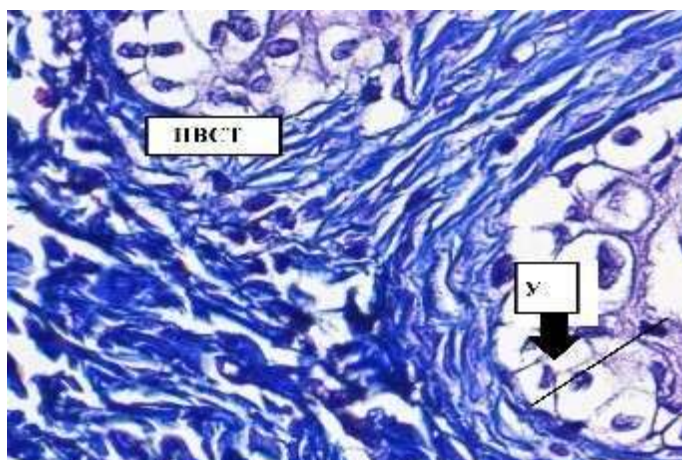
Примітка 2. У – уротелій;

Примітка 3. МТ – м'язова тканина.

Рисунок 3.7 - Стінка сечового міхура щура. 60 доба. Інтактна група.

Забарвлення трихром за Масоном. Зб.: ×400

Інтерпретація й аналіз результатів гістохімічного дослідження (рис.3.8), що проводили шляхом забарвлення досліджуваного матеріалу альціановим синім при рН=2,6 і критичної концентрації $MgCl_2$ 0,2 М, показали наступні результати.



Примітка 1. ПВСТ – пухка волокниста сполучна тканина;

Примітка 2. У – уротелій.

Рисунок 3.8 – Розподіл ГАГ в ПВСТ власної пластинки слизової оболонки сечового міхура щура. 21 доба. Інтактна група. Забарвлення альціановим синім.

Зб.: $\times 400$

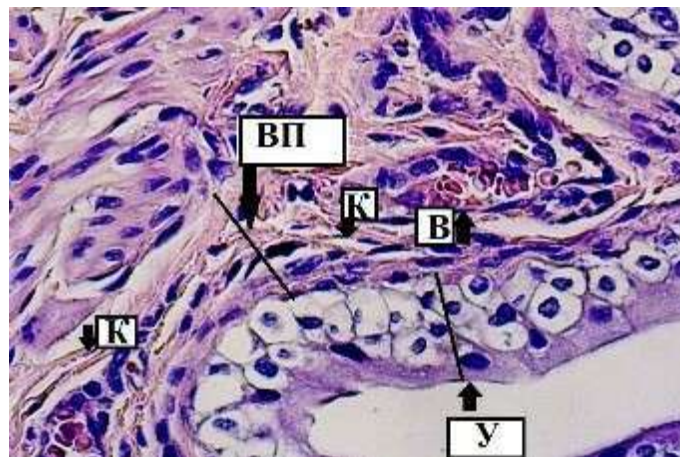
З народження і протягом усього періоду дослідження в міжклітинній речовині пухкої волокнистої сполучної тканини сечового міхура щурів інтактної групи питома вага вмісту ГАГ зберігалася високою у відсотковому співвідношенні, але з помірним зниженням до 90-ої доби спостереження. Вміст ГАГ на 90-у добу життя інтактних щурів складав $74,3 \pm 1,9\%$, що на 5% менше ніж у щурів першої доби життя (таб. 3.2).

Таблиця 3.2 – Відносна площа, яка зайнята ГАГ (%) у ПВСТ слизової оболонки сечового міхура експериментальних та контрольних щурів, ($M \pm m$)

Доба життя	Відносна площа, яка зайнята ГАГ, %
1	2
1	$78,8 \pm 2,1$
7	$77,3 \pm 2,4$
14	$75,4 \pm 2,1$

Продовження таблиці 3.2	
1	2
21	$75,5 \pm 2,3$
30	$74,6 \pm 2,2$
45	$74,1 \pm 1,6$
60	$74,0 \pm 2,3$
90	$74,3 \pm 1,9$

Розвиток МЦР слизової оболонки сечового міхура щурів протягом всього досліджуваного періоду супроводжувався змінами щільності судин мікроциркуляторного русла, діаметрів просвіту артеріол і венул (рис.3.9).



Примітка 1. У – уротелій;

Примітка 2. В – венула;

Примітка 3. К – капіляр;

Примітка 4. ВП - власна пластинка слизової оболонки сечового міхура.

Рисунок 3.9 - Слизова сечового міхура щура. 14 доба. Інтактна група.

Забарвлення ГЕ. Зб.: $\times 400$

Максимальне збільшення щільності розташування судин мікроциркуляторного русла спостерігали також до 30 діб життя (артеріоли новонародженого щура – $1,19 \pm 0,26$ на 5000 мкм^2 , а одномісячного – $7,30 \pm 1,60$ на 5000 мкм^2 ; венули новонародженого – $2,29 \pm 0,51$ на 5000 мкм^2 , а одномісячного – $7,25 \pm 2,40$ на 5000 мкм^2 ; капіляри новонародженого – $9,71 \pm 0,70$ на 5000 мкм^2 , а одномісячного – $24,87 \pm 6,95$ на 5000 мкм^2), причому

відносно «плато» вищевказаних показників спостерігали в період між 30 і 60 добою з подальшим зниженням (рис. 3.10).

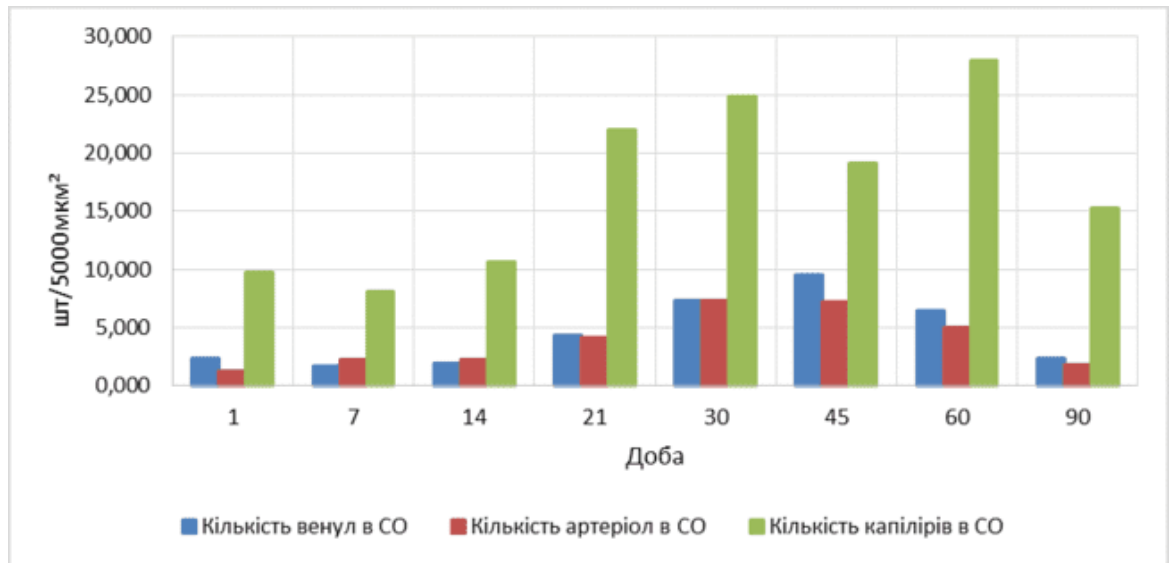


Рисунок 3.10 - Динаміка кількості судин ПВСТ власної пластинки слизової оболонки сечового міхура щурів інтактної групи

Діаметр артеріол і венул збільшувався максимально в двотижневому віці щурів. Так, якщо у одноденних щурів діаметр артеріол і венул власної пластинки слизової оболонки складав $4,09 \pm 0,20$ мкм і $5,17 \pm 0,13$ мкм відповідно, то у щурів 14-ої доби життя - $6,53 \pm 0,88$ мкм і $8,95 \pm 0,60$ мкм, що на 40 % більше ніж у одноденних щурів. У період з 30-у по 60-у добу спостерігали відносну стабілізацію за даними показниками – «плато». До 90-ої доби зміни цих показників були невеликі $6,06 \pm 0,26$ мкм і $9,30 \pm 0,65$ мкм – діаметр артеріол і венул відповідно.

Розміри діаметра судин гемомікроциркуляторного русла змінювалися поступово протягом досліджуваного періоду, без різких стрибків (рис 3.11).

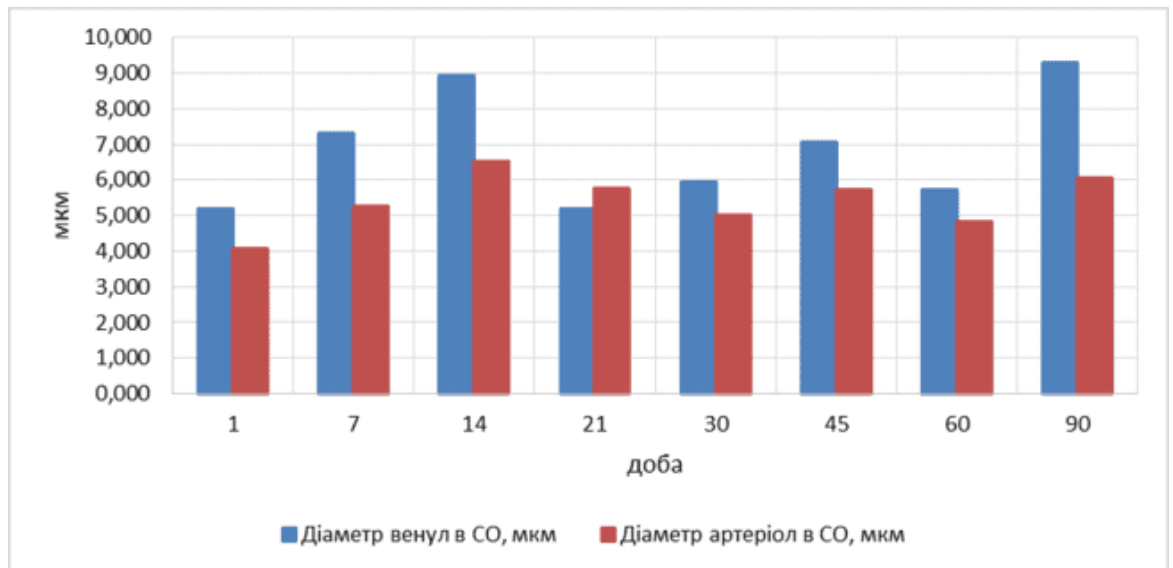
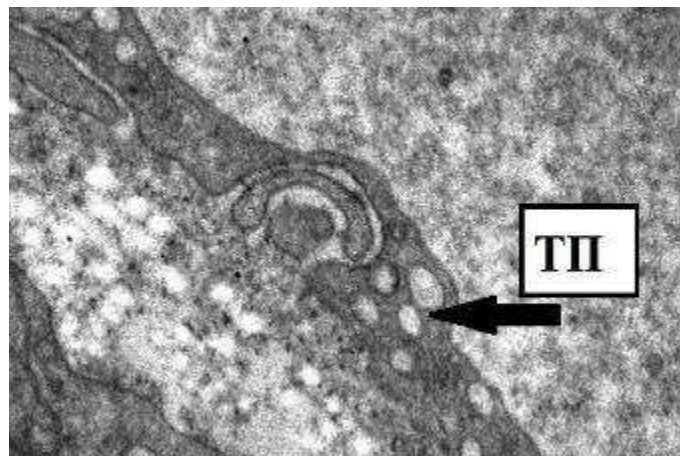


Рисунок 3.11 - Динаміка діаметрів судин ПВСТ власної пластинки слизової оболонки сечового міхура щурів інтактної групи

Метод електронної мікроскопії дозволив продемонструвати структурну організацію ендотелію, в клітинах якого ідентифіковано велику кількість транзиторних пухирців у цитоплазмі, що свідчить про інтенсивний рівень метаболізму у ньому в усі періоди дослідження (рис. 3.12).

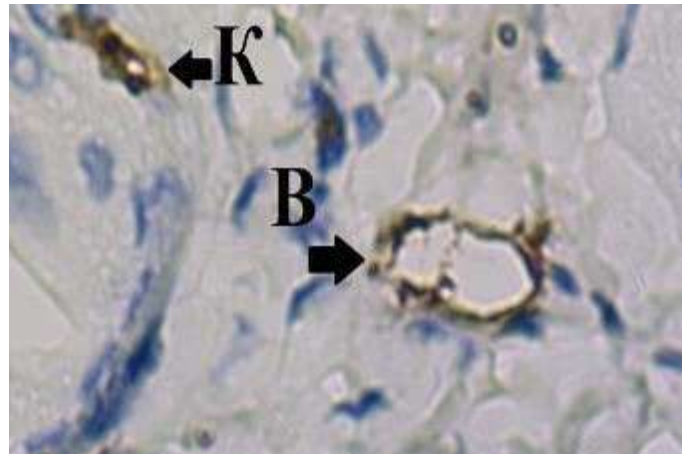


Примітка 1. ТП – транзиторні пухирці.

Рисунок 3.12 - Ультраструктурні особливості стінки капіляра сечового міхура щура. Інтактна група. 45 доба. Зб.: $\times 11000$

За допомогою імуногістохімічного дослідження була виявлена добре виражена позитивна експресія CD34 на мембранах ендотелію судин пухкої

волокнистої сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки сечового міхура у всіх вікових періодах (рис. 3.13).



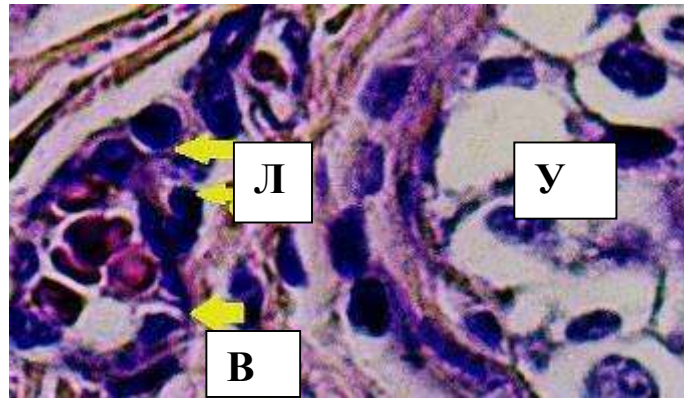
Примітка 1. В – венула;
Примітка 2. К – капіляр.

Рисунок 3.13 - Розподіл $CD34^+$ ендотеліоцитів в стінках судин в ПВСТ слизової оболонки сечового міхура щура 30 доби життя. Інтактна група. Зб.: $\times 1000$

При підрахунку кількості капілярів імуногістохімічно оброблених зрізів з $CD34$ на 1, 30 та 90 доби життя, на одиницю площі 5000 мкм^2 , встановлено збільшення їх кількості на 30 добу життя і значне зменшення до 90 доби життя ($9,34 \pm 1,72$ – 1-а доба; $25,35 \pm 3,17$ – 30-а доба; $15,43 \pm 1,21$ – 90-а доба).

При забарвленні гістологічних зрізів гематоксилин еозином у слизовій оболонці СМ щурів ІГ ідентифікували лімфоцити (рис. 3.14), які розташовані дифузно, переважно периваскулярно. Поодинокі макрофаги, нейтрофіли й плазмоцити також переважно локалізувались периваскулярно. Макрофаги, нейтрофіли і плазмоцити спостерігали епізодично. Однак, до 30-ої доби життя кількість цих клітин збільшувалася.

З 21 доби спостерігали поодинокі скупчення лімфоцитів, які загалом розташовувались теж периваскулярно. Скупчення лімфоцитів не були великими, спостерігалися епізодично у власній пластинці слизової оболонки сечових міхурів щурів інтактної групи.



Примітка 1. Л – лімфоцит;

Примітка 2. У – уротелій;

Примітка 3. В – венула.

Рисунок 3.14 - Лімфоцити в ПВСТ слизової оболонки СМ щура. 7 доба.

Інтактна група. Забарвлення ГЕ. Зб.: $\times 1000$

Лімфоцити кількісно давали «віраж» показників до 30 діб життя. Так, кількість лімфоцитів збільшилася від $1,25 \pm 0,29$ на 5000 мкм^2 у новонародженого щура до $8,08 \pm 0,83$ на 5000 мкм^2 у одномісячного (що в шість з половиною разів більше). У наступні вікові періоди відзначалась стабілізація з 30 по 60 добу й подальше його зниження до $4,27 \pm 0,51$ на 90 добу (рис. 3.15).

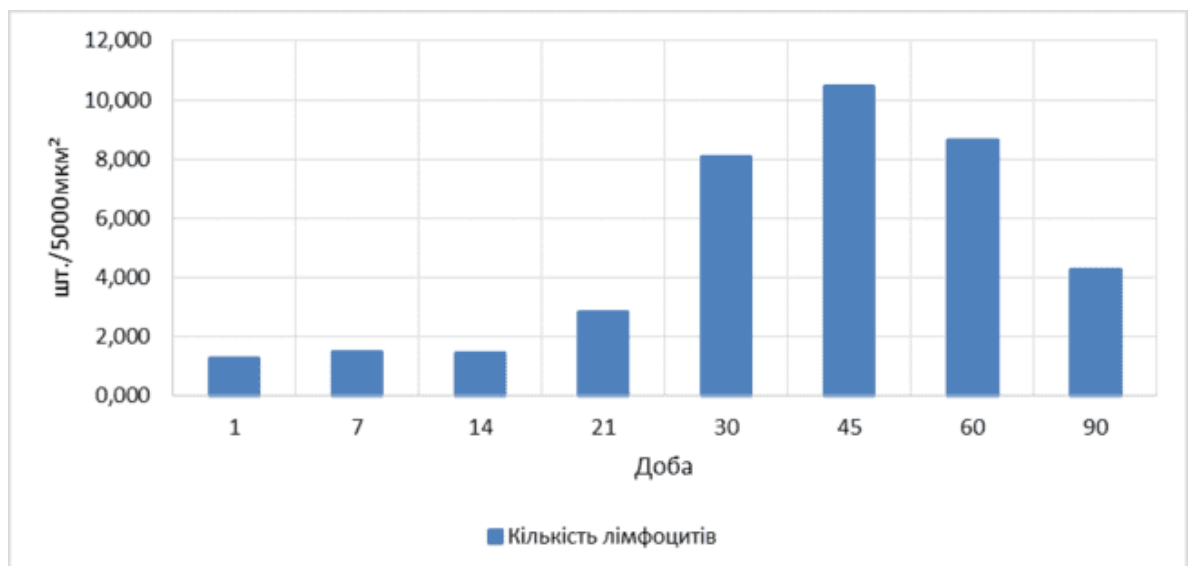


Рисунок 3.15 - Динаміка кількості лімфоцитів стінки сечового міхура щурів інтактної групи

Кількість скупчень лімфоцитів на ум. од. пл., також, максимально зростала до 30-и діб і складала $0,50 \pm 0,47$ на ум. од. пл., потім знижувалася і на 90-у добу була $0,10 \pm 0,16$ (рис. 3.16). Скупчення лімфоцитів не спостерігалось в перші два тижні життя інтактних щурів і в цей же період часу показники загальної кількості лімфоцитів на ум. од. пл., були мінімальні, щодо наступних періодів життя інтактних щурів (див. рис. 3.15).

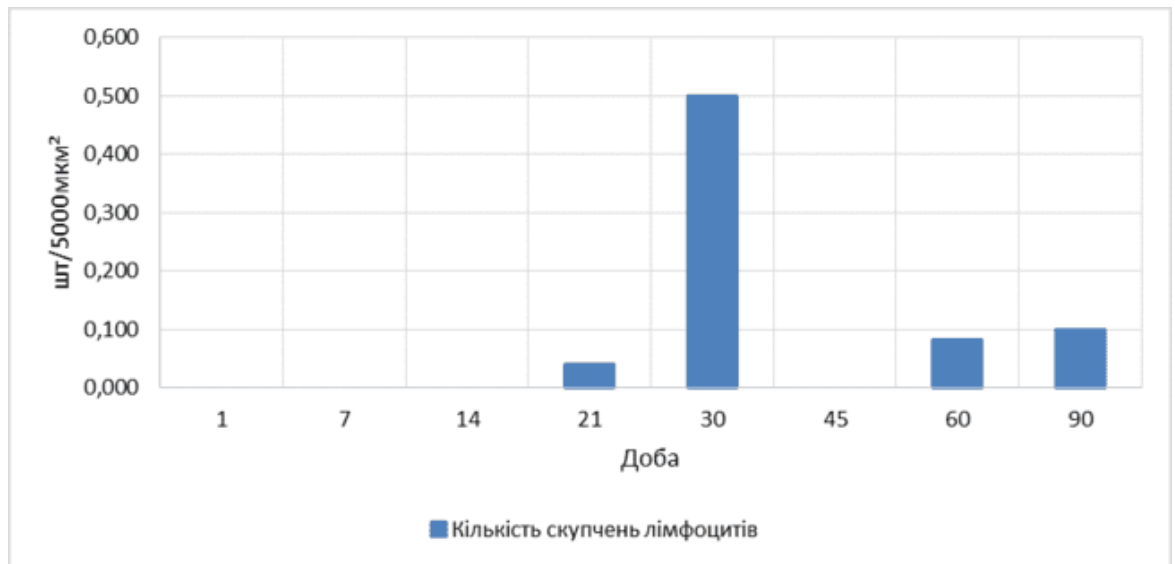


Рисунок 3.16 - Динаміка кількості скупчень лімфоцитів стінки сечового міхура щурів інтактної групи

Поглиблений аналіз якісного складу лімфоцитів, який проводився за допомогою імуногістохімічного дослідження, свідчив про поступове збільшення кількості $CD4^+$, $CD8^+$, $CD20^+$ лімфоцитів на ум. од. пл. у слизовій СМ протягом досліджуваного періоду. Причому, перевага кількості на ум. од. пл $CD20^+$ лімфоцитів в першу добу життя у інтактних щурів змінювалося переважанням кількості $CD8^+$ лімфоцитів на 30 добу з максимальним значенням показника $CD8^+$ лімфоцитівна на 30-у добу спостереження, що склало $2,25 \pm 0,48$ на ум. од. пл. (див. таб.3.1).

Товщина МО збільшувалася майже лінійно (коефіцієнт кореляції 0,82) в досліджуваний період життя щурів, з максимумом до 45 діб ($69,15 \pm 2,80$ мкм у

новонародженого та $251,88 \pm 53,48$ мкм у півторамісячного щура відповідно) і подальшою стабілізацією показника до 90 діб (рис. 3.17).

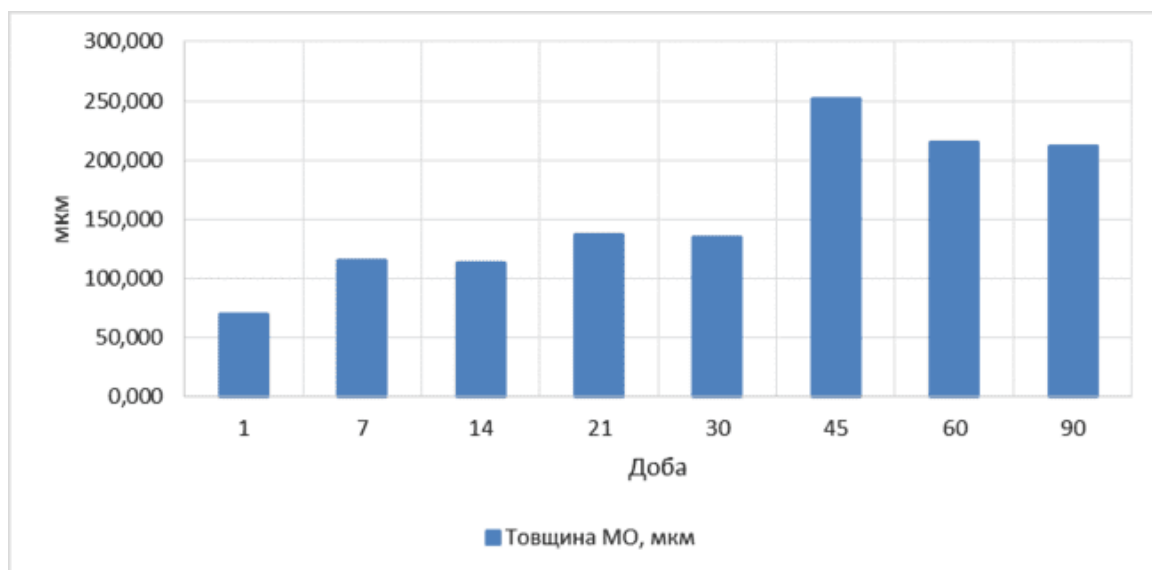


Рисунок 3.17 - Динаміка товщини м'язової оболонки сечового міхура щурів інтактної групи

Прошарки сполучної тканини в м'язовій оболонці сечового міхура вже з 7-денного віку менш виражені, ніж у новонароджених щурів. В подальші періоди спостереження відзначався помітний даної оболонки, та переважання в ній гладкої м'язової тканини (рис. 3.18). В МО щурів одномісячного віку спостерігали чітку тришаровість оболонки: поверхневі шари були поздовжні і середній –циркулярний.

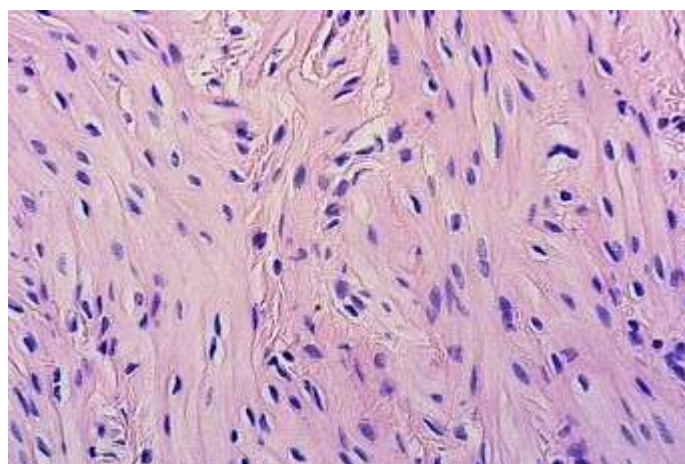


Рисунок 3.18 - МО сечового міхура інтактного щура. 60 доба. Забарвлення. GE.
Зб.: $\times 400$.

При вивченні кровоносних судин МЦР встановлено що мікросудини МО зазнають максимуму змін до кінця першого місяця. Щільність розташування судин МЦР була наступною: артеріоли від $1,38 \pm 0,32$ на 5000 мкм^2 (новонароджений щур) до $10,43 \pm 0,94$ на 5000 мкм^2 (на 30 добу), венули від $2,42 \pm 0,50$ на 5000 мкм^2 до $9,37 \pm 3,11$ на 5000 мкм^2 та капіляри від $9,83 \pm 0,80$ на 5000 мкм^2 до $30,17 \pm 9,22$ на 5000 мкм^2 відповідно. Відносне «плато» стабільності за показниками кількості судин МЦР спостерігали в період з 30 по 60 добу (рис. 3.19).

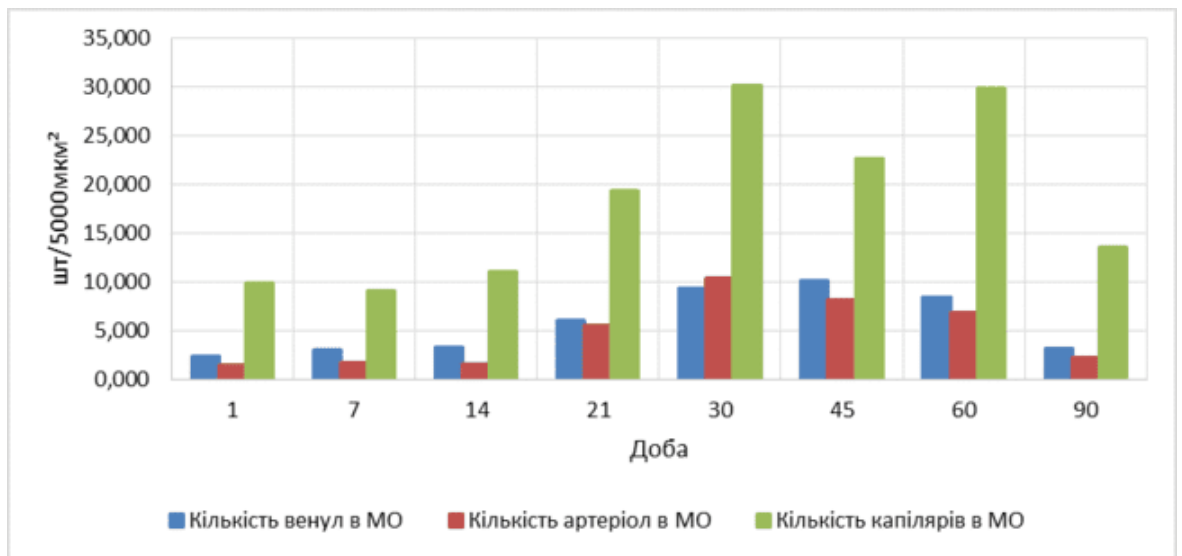


Рисунок 3.19 - Динаміка кількості судин м'язової оболонки сечового міхура щурів інтактної групи

Діаметр судин (артеріол і венул), як і товщина МО, майже лінійно збільшувався (рис. 3.20) з віком щурів і досягав свого першого максимуму на 45 добу (артеріоли – $7,80 \pm 0,55 \text{ мкм}$, венули – $8,50 \pm 0,66 \text{ мкм}$).

Найбільших розмірів діаметри артеріол і венул м'язової оболонки сечових міхурів досягали на 90 добу життя щурів інтактної групи.

Зміни діаметрів судин гемомікроциркуляторного русла м'язової оболонки сечових міхурів щурів інтактної групи відбувалися плавно без різких стрибків

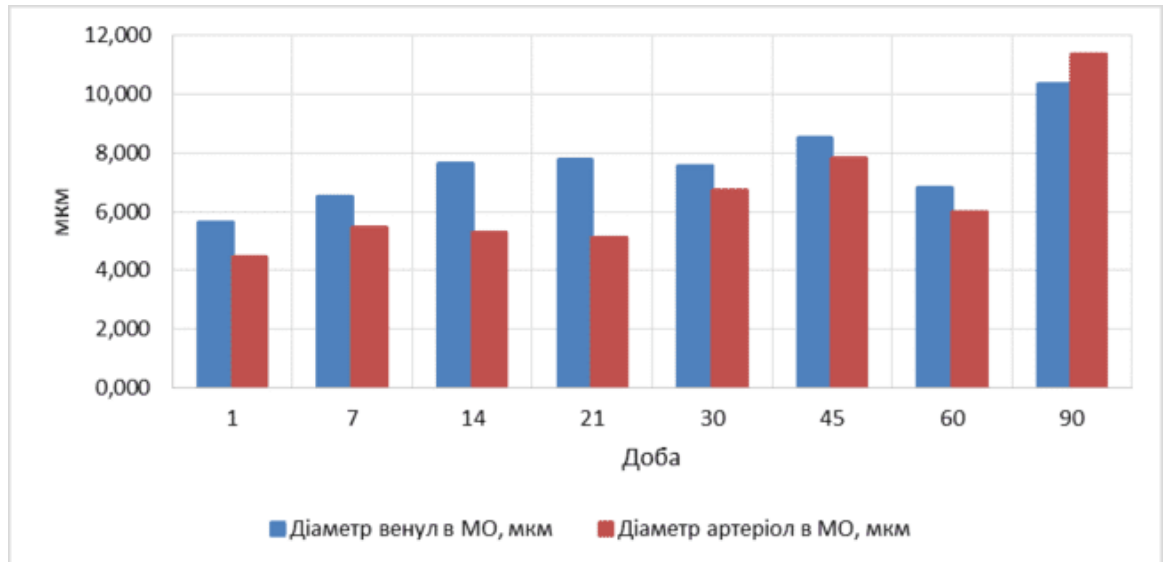


Рисунок 3.20 - Динаміка діаметрів судин м'язової оболонки сечового міхура щурів інтактної групи

Зміна товщини ЗО (рис. 3.21) загалом мала лінійний характер (коефіцієнт кореляції 0,82), і до третього місяця спостерігали значне збільшення товщини зовнішнього шару за рахунок ПВСТ. Так, якщо товщина зовнішньої оболонки на 1-у добу життя інтактних щурів становила $0,76 \pm 0,16$ мкм, то на 90-у добу - $20,62 \pm 1,55$ мкм. Виражене зростання даного показника спостерігали на 90-у добу.

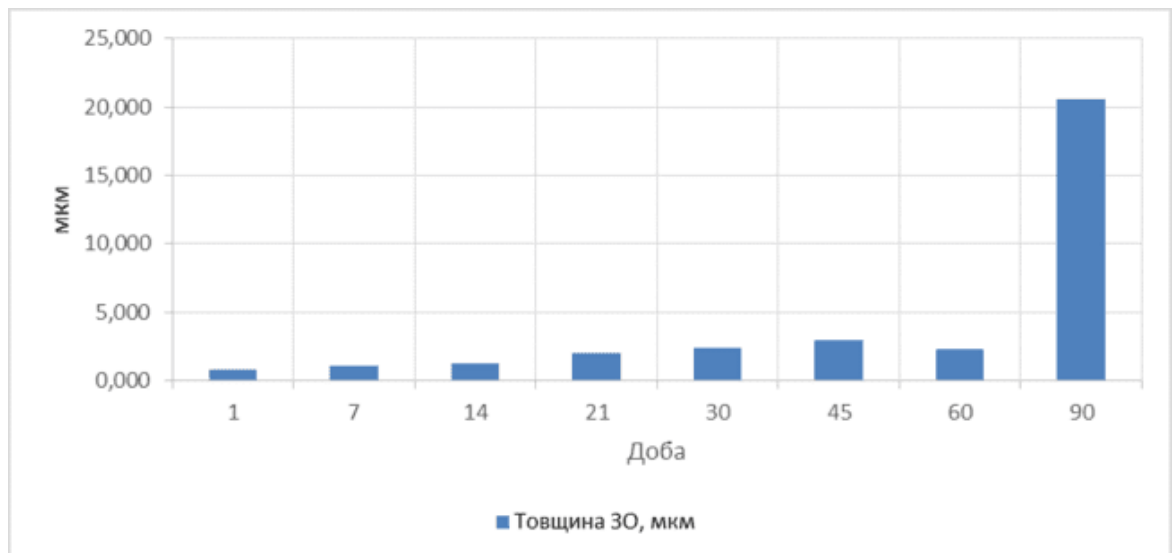


Рисунок 3.21 - Динаміка товщини зовнішньої оболонки сечового міхура щурів інтактної групи

Виходячи з вищесказаного, встановлено наступні морфологічні зміни у стінці сечового міхура у щурів протягом перших 30 діб життя: максимальне збільшення товщини стінки сечового міхура й усіх його оболонок; потовщення уротелію; збільшення кількості органел синтетичного, енергетичного апаратів, а також органел внутрішньоклітинного травлення у клітинах уротелію; максимальний вміст ГАГ у міжклітинній речовині ПВСТ; збільшення щільності розподілу судин МЦР на тлі великої кількості трансцитозних пухирців у цитоплазмі клітин ендотелію; максимальне збільшення загальної кількості лімфоцитів, макрофагів, скупчень лімфоцитів на ум. од. пл, серед лімфоцитів більше CD8⁺; формування трьох шарів м'язової оболонки сечового міхура, збільшення її товщини.

Таким чином, вже на момент народження (вік – один день) сечовий міхур щура інтактної групи має тришарову структуру стінки, складчасту слизову оболонку. СО сечового міхура має добре сформований епітелій перехідного типу. Пухка волокниста сполучна тканина добре структурована, має високий рівень ГАГ. У перший день життя в слизовій сечового міхура щурів вже присутні імунокомпетентні клітини.

Зміни вивчених показників щодо віку щурів відбувалися нелінійно. Протягом перших 30 діб життя у інтактних щурів спостерігали максимальне збільшення товщини стінки сечового міхура і усіх його оболонок, збільшення щільності розподілу судин МЦР, загальної кількості лімфоцитів на ум. од. пл.

В ході проведеного дослідження сечового міхура щурів контрольної групи було встановлено, що статистично значущі відмінності між досліджуваними параметрами стінки СМ у щурів контрольної та інтактної груп, відповідно, відсутні в переважній більшості випадків (це підтверджено за допомогою статистичного порівняння з використанням методу Манна - Уїтні, в процесі чого встановлена майже повна відсутність статистично достовірних відмінностей між досліджуваними параметрами в контрольній і інтактній групах). Характер змін, вивчених нами показників, відповідно, протягом досліджуваного періоду життя у щурів контрольної групи був аналогічний такому в ІГ.

Оскільки дані досліджень контрольної групи щурів є такими самими, як отримані при дослідженні інтактної групи щурів це дозволяє виключити можливість спотворення достовірності очікуваних результатів в експериментальній групі за рахунок факту внутрішньоутробного втручання, і повністю покладатися на дані контрольної групи при порівнянні з експериментальною.

Також дані, отримані при дослідженні контрольної групи щурів, ще раз підтверджують достовірність даних, отриманих при дослідженні інтактної групи.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових роботах автора [212, 214-216, 221, 223-224].

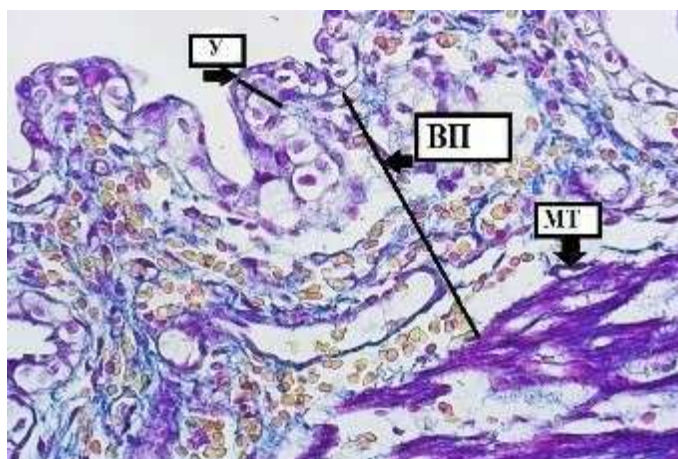
РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕЧОВОГО МІХУРА ЩУРІВ У ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ВВЕДЕННЯ АНТИГЕНУ

4.1 Морфологічні особливості слизової оболонки сечового міхура щурів з 1 по 90 добу постнатального онтогенезу після внутрішньоутробного введення антигену

У результаті досліджень було встановлено, що після народження сечовий міхур щурів експериментальної групи мав морфологічні особливості в порівнянні з контрольною групою. У новонароджених щурів ЕГ рельєф слизової оболонки сечового міхура був представлений складками. Проте, на відміну від контрольної групи, ширина складки перевищувала висоту ($38,15 \pm 1,18$ мкм і $35,69 \pm 2,61$ мкм відповідно), причому обидва показники статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищували аналогічні в контрольній групі ($30,55 \pm 2,03$ мкм і $35,03 \pm 2,75$ мкм відповідно). Складки дефінітивної слизової оболонки були сформовані уротелієм і власною пластинкою слизової, представленої ПВСТ.

На першу добу в товщі епітелію сечових міхурів експериментальних тварин відзначали уротеліоцити з блідими однорідними ядрами, вираженим просвітленням цитоплазми, в якій містилися великі незабарвлені пухирчасті утворення – вакуолі, в кількості 1–3. Вакуолізованих клітин виявлено у більшій кількості в базальних шарах уротелію. Шари уротеліоцитів мали невпорядковане розташування, відзначались клітини різноманітних розмірів, пошарова анізоморфія простежувалася важко (рис.4.1). Товщина уротелію становила $3,61 \pm 0,28$ мкм і не відрізнялася статистично достовірно ($p < 0,05$) від товщини уротелію новонароджених щурів контрольної групи.



Примітка 1. У – уротелій;

Примітка 2. ВП – власна пластинка слизової оболонки сечового міхура;

Примітка 3. МТ – м'язова тканина.

Рисунок 4.1 – Стінка сечового міхура щура. Експериментальна група. 1

доба. Забарвлення трихром за Масоном. Зб.: $\times 400$

Метод електронної мікроскопії дозволив засвідчити дезорганізацію уротелію СО сечового міхура експериментальних тварин 1-ої доби життя. У цитоплазмі епітеліоцитів візуалізували велику кількість вакуолізованих і деструктивно змінених мітохондрій, розширени каналці ендоплазматичної сітки. Вищеописані зміни клітинної структури уротеліоцитів можуть бути пов'язані із затримкою рідини внутрішньоклітинно.

При вивченні ПВСТ, яка формує власну пластинку слизової оболонки СМ новонародженого щура, спостерігали ознаки дезорганізації останньої. Виявлені наступні зміни: відстань між клітинами була візуально більшою, ніж у представників контрольної та інтактної груп тварин, а також відзначали фрагментованість волокнистих структур сполучнотканинного матриксу (див. рис.4.1). Товщина ПВСТ власної пластинки новонароджених щурів ЕГ становить $6,52 \pm 0,47$ мкм, що статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищує показники контрольної групи майже в два рази ($3,83 \pm 0,17$ мкм – товщина ПВСТ власної пластинки СМ щура 1 доби).

Гістохімічні дослідження також свідчили про процеси дезорганізації в ПВСТ слизової оболонки СМ експериментальних тварин 1-ої доби життя. Так, при забарвленні сечового міхура щурів першої доби альціановим синім при

pH=2,6 і критичної концентрації $MgCl_2$ 0,2 М структури міжклітинного матриксу ПВСТ забарвлювались в світло-блакитний колір, що відповідало низькому вмісту в ній ГАГ ($51,0 \pm 2,0$ %) у порівняно з контрольною групою тварин (таб. 4.1).

Таблиця 4.1 – Відносна площа, яку займають ГАГ (%) у ПВСТ слизової оболонки сечового міхура експериментальних та контрольних щурів, ($M \pm m$)

Доба життя	Відносна площа, яку займають ГАГ, % контрольна група	Відносна площа, яку займають ГАГ, % експериментальна група
1	$77,7 \pm 2,2$	$51,0 \pm 2,0^*$
7	$76,1 \pm 2,1$	$52,5 \pm 1,7^*$
14	$75,0 \pm 2,1$	$54,7 \pm 2,9^*$
21	$75,4 \pm 2,3$	$54,6 \pm 1,2^*$
30	$74,5 \pm 2,4$	$53,0 \pm 2,3^*$
45	$74,2 \pm 1,7$	$54,5 \pm 2,2^*$
60	$74,1 \pm 2,3$	$61,6 \pm 1,5^*$
90	$73,3 \pm 2,2$	$64,1 \pm 4,0^*$

Примітка.* – умовне позначення статистичної достовірності відмінностей за цим показником експериментальної групи відносно контрольної. При показнику $p < 0,05$ різниця вважається статистично значущою.

Для визначення сульфатованих глікозаміногліканів в ПВСТ слизової оболонки сечового міхура експериментальних тварин застосовували забарвлення зрізів розчинами альціанового синього з критичною концентрацією $MgCl_2$ 0,6 М. Встановлена відносна площа накопичення у ВП слизової оболонки СМ щурів 1-ої доби життя експериментальної групи сульфатованих глікозаміногліканів, що складала - $22,1 \pm 1,3$ %, і це було достовірно більше ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі - в 1,2 рази, (таб. 4.2).

Такі результати дали підстави вважати, що наслідки внутрішньоутробного введення антигену призвели до перерозподілу та накопиченню сульфатованих

глікозаміногліканів в сполучній тканині сечового міхура внаслідок відщеплення глікозаміногліканів у молекулах протеогліканів.

Таблиця 4.2 – Відносна площа, яку займають сульфатовані глікозаміноглікани (%) у ПВСТ слизової оболонки сечових міхурів щурів експериментальної групи в порівнянні з контрольною, ($M \pm m$)

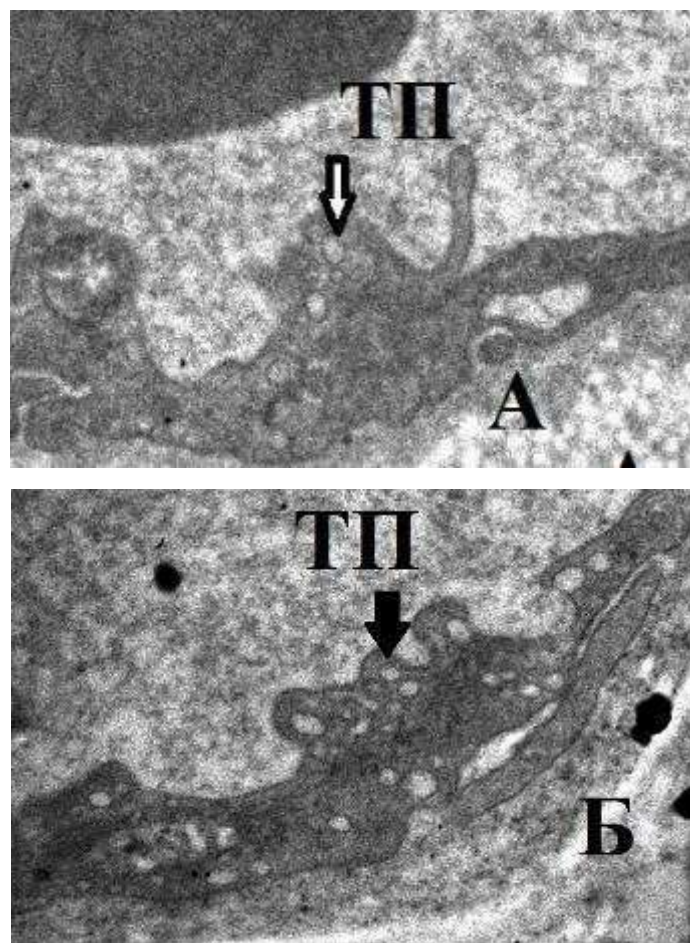
Доба життя	Відносна площа, яку займають сульфатовані глікозаміноглікани, % контрольна група	Відносна площа, яку займають сульфатовані глікозаміноглікани, % експериментальна група
1	$17,9 \pm 4,0$	$22,1 \pm 1,3^*$
7	$18,2 \pm 3,3$	$22,8 \pm 2,6^*$
14	$20,2 \pm 3,6$	$22,9 \pm 1,8^*$
21	$20,9 \pm 2,9$	$23,8 \pm 4,1^*$
30	$22,7 \pm 2,9$	$24,7 \pm 2,6^*$
45	$23,5 \pm 1,8$	$24,6 \pm 1,4^*$
60	$23,7 \pm 1,6$	$24,7 \pm 3,1^*$
90	$24,9 \pm 2,4$	$25,5 \pm 2,6^*$

Примітка.* – умовне позначення статистичної достовірності відмінностей за цим показником експериментальної групи відносно контрольної. При показнику $p < 0,05$ різниця вважається статистично значущою.

Кількість артеріол, венул і капілярів на ум. од. пл у експериментальній групі новонароджених щурів достовірно ($p < 0,05$) перевищувала аналогічні показники в контрольній групі: кількість артеріол – в півтора рази ($2,36 \pm 0,26$ на 5000 мкм^2 і $1,58 \pm 0,22$ на 5000 мкм^2), кількість венул – майже вдвічі ($4,75 \pm 0,39$ на 5000 мкм^2 і $2,50 \pm 0,38$ на 5000 мкм^2), кількість капілярів в півтора рази ($16,09 \pm 0,39$ на 5000 мкм^2 і $10,05 \pm 0,30$ на 5000 мкм^2). У щурів 1 доби спостерігали достовірне ($p < 0,05$) збільшення діаметра венозних судин слизової оболонки щодо аналогічних показників у контрольній групі, що свідчить про судинне повнокрів'я даних структур у ЕГ щурів. Так, значення показників у тварин

експериментальної і контрольної груп складала - $6,48 \pm 0,26$ мкм і $5,35 \pm 0,09$ мкм відповідно, таким чином, діаметр венул слизової оболонки сечового міхура у експериментальних щурів перевищував аналогічний показник в контрольній групі в 1,21 рази.

При дослідженні мікросудин ПВСТ власної пластинки СО сечового міхура щурів ЕГ 1-ої доби життя за допомогою електронномікроскопічного методу дослідження візуально виявлена зменшена кількість трансцитозних пухирців у цитоплазмі ендотеліоцитів гемокапілярів у порівнянні з тваринами контрольної групи (рис. 4.2).



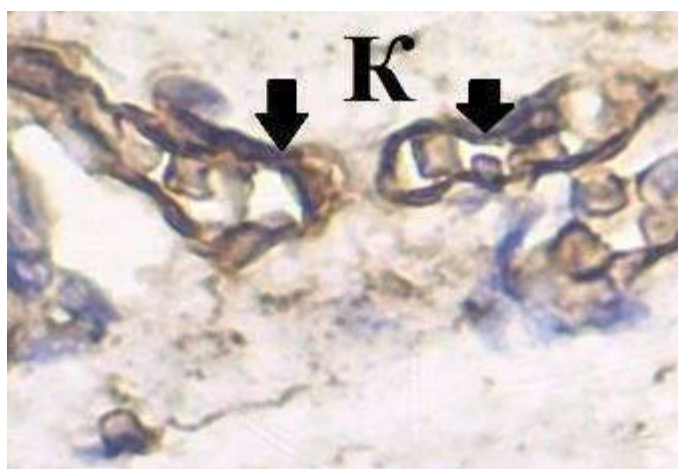
Примітка 1. А – експериментальна група;

Примітка 2. Б – контрольна група;

Примітка 3. ТП – трансцитозні пухирці.

Рисунок 4.2 – Електронна мікрофотографія ендотелію капілярів СМ щурів 1 доби життя експериментальної і контрольної груп. Зб.: $\times 7500$

У результаті ІГХ дослідження ЕГ щурів 1-ої доби життя виявлена позитивна експресія CD34 на мембранах ендотеліоцитів судин ПВСТ (рис. 4.3). При підрахунку капілярів, візуалізованих за допомогою даного методу дослідження, також було виявлено достовірне ($p < 0,05$) збільшення їх кількості на ум. од. пл. у ЕГ в порівнянні з КГ того ж віку. Так, якщо у щурів ЕГ першого дня життя в ПВСТ ВП слизової оболонки СМ кількість капілярів на ум. од. пл. становило $16,00 \pm 2,73$, то в контрольній групі, відповідно - $9,26 \pm 1,75$, що в 1,7 разів більше (таб. 4.3).



Примітка 1. К – капіляр.

Рисунок 4.3 – Розподіл CD34⁺ ендотеліоцитів у стінках кровоносних судин

ПВСТ слизової оболонки сечового міхура щура. 1 доби життя.

Експериментальна група. Зб.: $\times 1000$

Таблиця 4.3 – Кількість кровоносних капілярів на 5000 мкм^2 у ПВСТ власної пластинки слизової оболонки сечового міхура щурів, ($M \pm m$)

Вік, доба	Контрольна група	Експериментальна група
1 доба	$9,26 \pm 1,75$	$16,00 \pm 2,73^*$
30 доба	$25,00 \pm 3,07$	$33,00 \pm 7,37^*$
90 доба	$15,00 \pm 1,31$	$14,42 \pm 1,51^*$

Примітка.* – умовне позначення статистичної достовірності відмінностей за цим показником експериментальної групи відносно контрольної. При показнику $p < 0,05$ різниця вважається статистично значущою.

У ПВСТ новонароджених щурів ЕГ виявлена дифузна та периваскулярна локалізація лімфоцитів, їх кількість на 5000 мкм², становила $2,38 \pm 1,19$ що достовірно ($p < 0,05$) перевищує аналогічні показники у КГ в 1,4 рази ($1,75 \pm 0,38$ – кількість лімфоцитів на ум. од. пл в ПВСТ контрольної групи щурів).

За допомогою ІГХ досліджень було проведено поглиблений аналіз складу лімфоцитів. Серед загальної кількості лімфоцитів визначали CD4⁺, CD8⁺ і CD20⁺ клітини. Таким чином, дані, отримані в результаті розширеного ІГХ дослідження свідчать про те, що в ЕГ тварин першої доби життя у ВП слизової оболонки стінки СМ загальна кількість лімфоцитів на ум. од. пл перевищувала аналогічний показник у КГ за рахунок збільшення кількості CD8⁺ і CD4⁺-лімфоцитів. Так, згідно з даними дослідження, кількість CD8⁺ лімфоцитів в ЕГ становило $2,30 \pm 0,78$ на ум. од. пл. і перевищувало аналогічний параметр у КГ щурів в 6 разів, а кількість CD4⁺ лімфоцитів становило $0,70 \pm 0,37$ на ум. од. пл. що перевищувало аналогічний показник у КГ щурів в 8 разів (таб. 4.4).

Таблиця 4.4 – Кількість CD4⁺, CD8⁺ і CD20⁺ лімфоцитів на 5000 мкм² у власній пластинці слизової оболонки стінки сечового міхура щурів, (M ± m)

Вид дослідження/вік	CD8 ⁺	CD20 ⁺	CD4 ⁺
1 К	$0,34 \pm 0,20$	$0,75 \pm 0,34$	$0,08 \pm 0,14$
1 Е	$2,30 \pm 0,78^*$	$0,04 \pm 0,11^*$	$0,70 \pm 0,37^*$
30 К	$2,20 \pm 0,48$	$0,70 \pm 0,64$	$1,70 \pm 0,65$
30 Е	$5,30 \pm 1,22^*$	$0,70 \pm 0,60$	$3,20 \pm 0,96^*$
90 К	$1,30 \pm 0,78$	$0,10 \pm 0,66$	$0,70 \pm 0,28$
90 Е	$1,30 \pm 0,78$	$0,10 \pm 0,45$	$4,10 \pm 0,60^*$

Примітка 1. * – умовне позначення статистичної достовірності відмінностей за цим показником експериментальної групи відносно контрольної. При показнику $p < 0,05$ різниця вважається статистично значущою;

Примітка 2. К - контрольна група;

Примітка 3. Е - експериментальна група.

М'язова оболонка СМ новонароджених щурів представлена окремими пучками м'язових волокон, різноспрямовано розташованими з фрагментами дезорганізації, ядра гладких міоцитів мали бліде забарвлення, не чіткі контури.

Між м'язовими пучками рясно локалізовані прошарки ПВСТ (див. рис. 4.1). М'язова оболонка мала товщину $119,60 \pm 16,95$ мкм, що достовірно ($p < 0,05$) перевищує аналогічний показник контрольної групи (майже вдвічі), який складав $66,90 \pm 3,31$ мкм.

Судини МЦР м'язової оболонки СМ щурів 1 доби життя ЕГ були представлені артеріолами у кількості $3,77 \pm 0,94$ на 5000 мкм², венулами - $6,25 \pm 0,50$ на 5000 мкм² і капілярами - $18,09 \pm 1,41$ на 5000 мкм². Дані показники достовірно ($p < 0,05$) перевищують аналогічні дані в контрольній групі тварин: артеріоли в 1,8 рази, в порівнянні з контрольною групою ($2,08 \pm 0,14$ на 5000 мкм²), венули вдвічі в порівнянні з контрольною групою ($3,10 \pm 0,25$ на 5000 мкм²), капіляри – в 1,8 рази в порівнянні з контрольною групою ($10,40 \pm 0,42$ на 5000 мкм²). Розмір просвіту артеріол складав $4,77 \pm 0,17$ мкм, він значно не перевищував аналогічний в контрольній групі, а розмір просвіту венул складав – $6,93 \pm 0,37$ мкм., що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало аналогічний розмір у щурів контрольної групи в 1,2 рази ($5,55 \pm 0,09$ мкм)

Перевищення діаметру венозних судин слизової і м'язової оболонок у експериментальних щурів 1-ої доби життя щодо аналогічних показників у контрольній групі свідчить про повнокрів'я кровоносних судин даних структур у щурів експериментальної групи.

Зовнішня оболонка сечового міхура новонароджених щурів експериментальної групи була представлена ПВСТ і одношаровим плоским епітелієм (мезотелієм) на більшій частині площі (серозна оболонка). Товщина зовнішньої оболонки новонароджених щурів експериментальної групи статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищувала аналогічний показник в контрольній групі ($2,44 \pm 0,20$ мкм – експериментальна група, що втричі перевищує такий самий показник у контрольній групі - $0,84 \pm 0,10$ мкм).

У процесі динамічного спостереження морфологічних особливостей сечового міхура щурів, які зазнали внутрішньоутробної антигенної стимуляції стафілококовим анатоксином, були виявлені значні морфологічні зміни.

Висота складки слизової оболонки сечового міхура експериментальних щурів на протязі 90 діб спостереження змінювалася нерівномірно, про що свідчить коефіцієнт кореляції даного параметра з віком $R=0,31$, який достовірно менше, ніж аналогічний показник в контрольній групі $R=0,50$, що говорить про виражену нелінійну залежність висоти складки слизової оболонки сечового міхура від віку в експериментальній групі в порівнянні з контрольною (таб. 4.5).

Таблиця 4.5 – Кореляція параметрів стінки сечового міхура щурів з добою життя

Параметри	Висота складки	Ширина складки	Товщина уротелію	Товщина ВП	Товщина МО	Товщина ЗО
R	0,50	0,48	0,83''	0,70	0,82''	0,82''
Контрольна група						
R	0,31*	0,37	0,67*	0,77	0,81*	0,71*
Експериментальна група						
p – показник статистичної достовірності	0,03	0,08	0,01	0,13	0,01	0,01

Примітка 1.'' - відображає лінійну залежність параметра від віку, при умовном значенні коефіцієнта кореляції R більше ніж 0,82;

Примітка 2.* - Умовне позначення статистичної достовірності відмінностей за цим показником експериментальної групи відносно контрольної. При показнику $p < 0,05$ різниця вважається статистично значущою.

Перший пік підйому значення висоти складки СО сечового міхура експериментальних щурів спостерігався на 14-у добу і складав $100,46 \pm 12,83$ мкм (рис. 4.4), в подальшому (після 30-ої доби життя) середні значення висоти

складки зазнавали плавного збільшення та стабілізації і до 60-ої доби цей показник становив $106,60 \pm 9,83$ мкм. Причому, протягом першого місяця життя значення довжини складки перевищували аналогічні в контрольній групі (максимальне перевищення спостережали на 14-21-у доби – в 1,25 рази), до кінця першого місяця значення зрівнялися і до кінця періоду спостереження були нижчі, ніж в контрольній групі, а до 90-ї доби знову стали такими ж, як у контрольній групі.

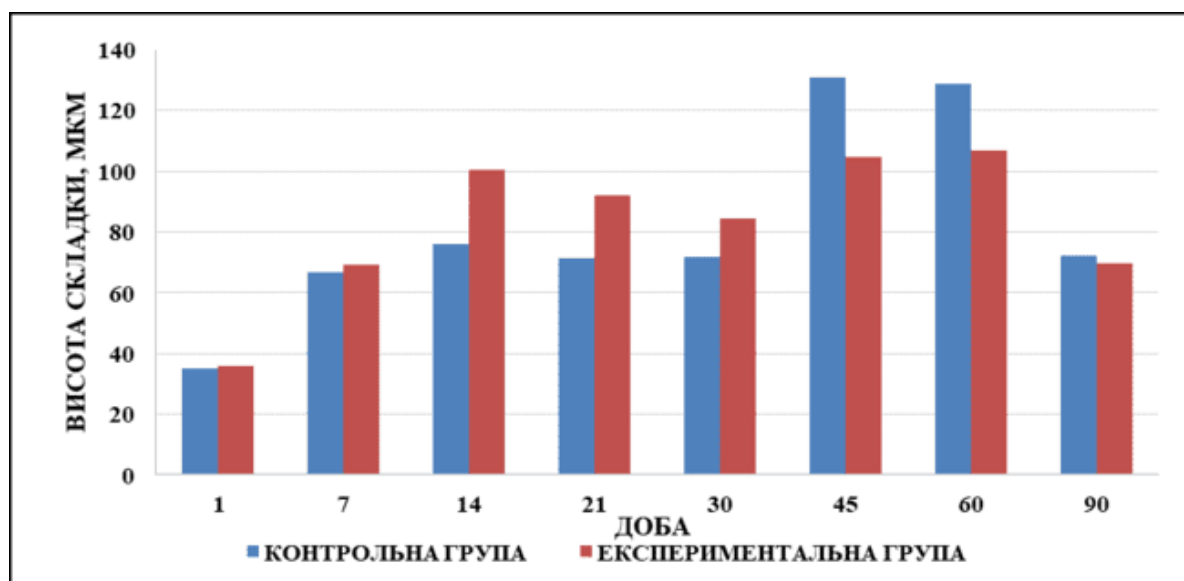


Рисунок 4.4 – Динаміка висоти складки слизової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної і контрольної груп.

Ширина складки СО в експериментальній групі тварин також змінювалася не лінійно, причому, коефіцієнт кореляції цього параметра з віком в експериментальній групі достовірно був менше ніж у контрольній, що свідчило про менш лінійну залежність параметра від віку ($R=0,37$ – в експериментальній групі і $0,48$ у контрольній (див. таб. 4.5)).

Перших два піки потовщення складки спостерігали на 7-у ($44,43 \pm 2,22$ мкм) і 21-у ($45,66 \pm 1,09$ мкм) доби життя. Наступного й максимального піку ширина складки досягла на 45-у добу ($55,08 \pm 2,88$ мкм), в подальшому спостерігалася відносна стабілізація цього параметра з плавним зниженням (рис. 4.5). Щодо аналогічного показника в контрольній групі тварин, ширина складки

слизової оболонки сечових міхурів щурів експериментальної групи спочатку була вища й зберігала більш високі значення протягом усього досліджуваного періоду. Максимальне збільшення значення розміру ширини складки слизової оболонки сечових міхурів щурів в експериментальній групі щодо контрольної (майже вдвічі) спостерігали на 30-у добу ($39,75 \pm 6,09$ мкм в експериментальній групі і $23,79 \pm 2,81$ мкм в контрольній, що більше в 1,7 разів). Отже, характер динаміки висоти та ширини складок слизової оболонки сечового міхура в експериментальній і контрольній групі тварин подібні.

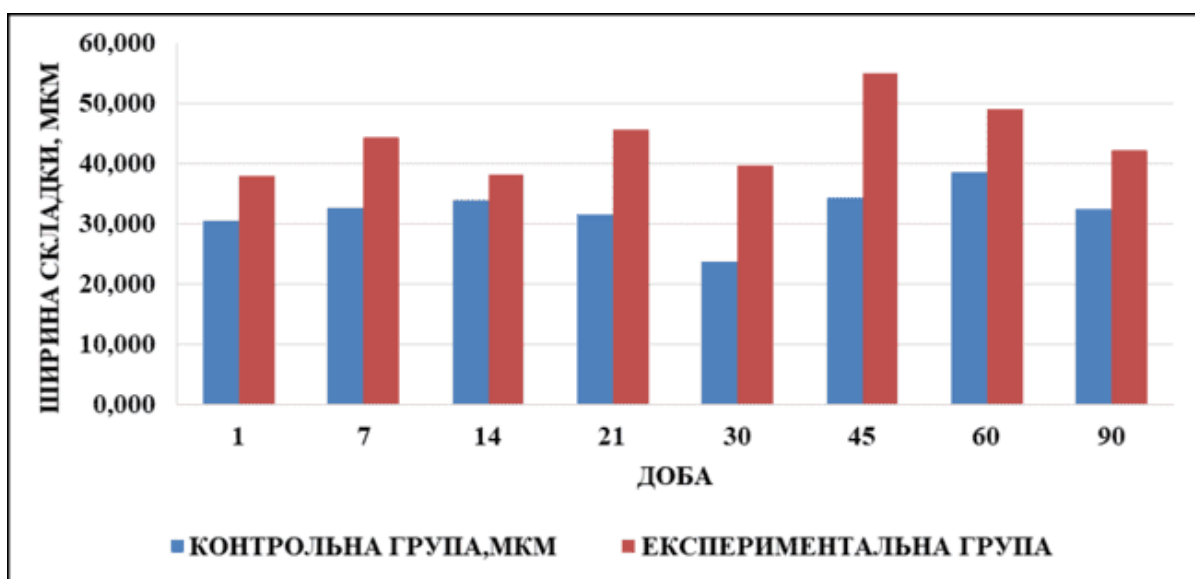
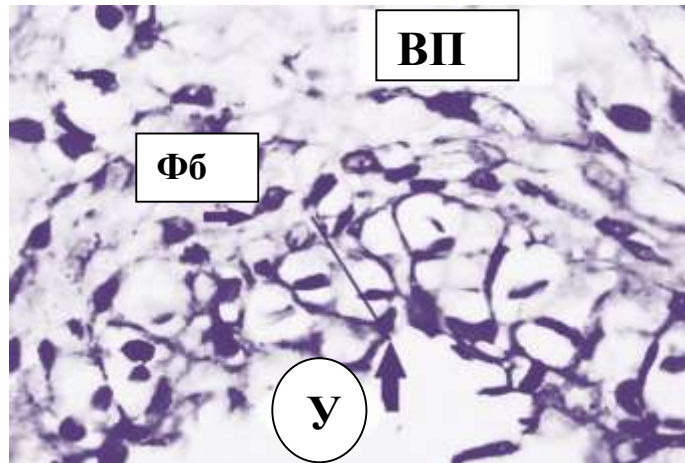


Рисунок 4.5 – Динаміка ширини складки слизової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної і контрольної груп.

Зміни, яких зазнавав уротелій слизової оболонки СМ експериментальних щурів протягом перших трьох місяців життя, були наступні: спостерігали виражені ознаки дезорганізації шарів уротелію, та епітеліоцитів у його складі, причому більш і з посиленням протягом першого місяця досліджуваного періоду. Клітини уротелію були частково вакуолізовані й фрагментовані. Пошарове розташування уротеліоцитів змінено порівняно з контрольною групою. На рисунках 4.6 і 4.7 для порівняння представлений уротелій слизової оболонки сечового міхура щурів 7 доби життя експериментальної і інтактної груп

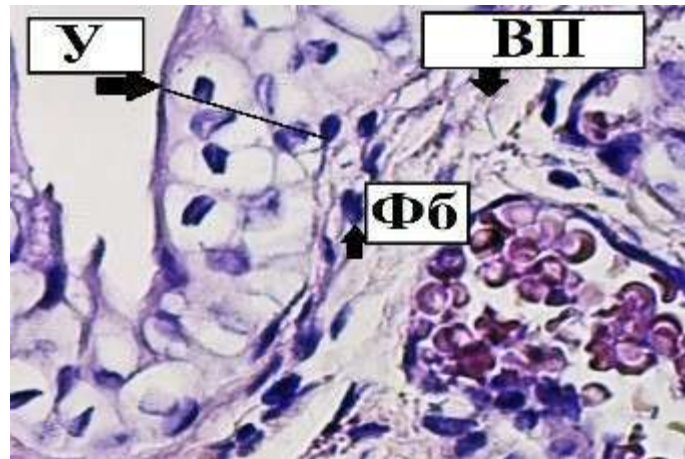


Примітка 1. У – уротелій;

Примітка 2. ВП – власна пластинка слизової оболонки сечового міхура;

Примітка 3. Фб – фібробласт.

Рисунок 4.6 – Слизова оболонка сечового міхура щура. Експериментальна група. 7 доба. Забарвлення ГЕ. Зб.: ×400



Примітка 1. - У- уротелій;

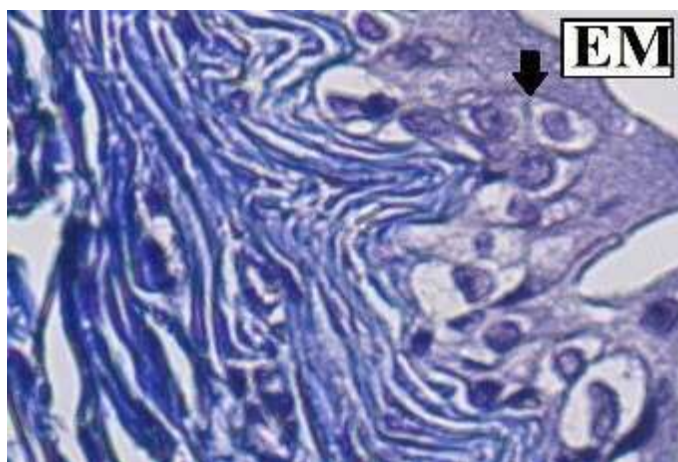
Примітка 2. - ВП- власна пластинка слизової оболонки сечового міхура;

Примітка 3. - Фб-фібробласт.

Рисунок 4.7 – Слизова оболонка сечового міхура щура. Контрольна група.

7 доба. Забарвлення ГЕ. Зб.: ×400

Після 30-и діб життя на тлі ознак дезорганізації перехідного епітелію починали з'являтися клітини, які мітотично діляться (рис. 4.8).



Примітка 1. EM – епітеліоцит під час мітотичного поділу.

Рисунок 4.8 – Слизова оболонка СМ щура. 30 доба. Експериментальна група. Забарвлення альціановим синім. Зб.: $\times 400$

Товщина перехідного епітелію слизової оболонки СМ експериментальних щурів до кінця досліджуваного періоду збільшилася щодо тієї, яка була при народженні в чотири рази. Перший підйом цього показника спостерігався на 21-у ($13,81 \pm 0,57$ мкм) та 30-у ($14,45 \pm 0,57$ мкм) доби життя, в подальшому, після невеликого зниження, – ще один нерізкий підйом до максимального значення до 60-ої доби життя ($17,45 \pm 1,42$ мкм) із подальшим невеликим зниженням до кінця періоду спостереження (рис. 4.9).

Дані зміни співвідносяться з подібною динамікою таких в КГ, проте, є відмінності. Крива змін товщини уротелію у контрольній групі більш полого, ніж у експериментальній (на підтвердження цього коефіцієнт кореляції цього параметра з віком R складав 0,67 в експериментальній групі, що було менше аналогічного показника в контрольній (R - 0,83) і свідчило про менш лінійну залежність товщини уротелію від віку (див. таб. 4.5)). До моменту народження уротелій СО щурів експериментальної і контрольної груп мав однакову товщину. Далі протягом першого місяця життя спостерігали достовірне перевищення цього показника в експериментальній групі відносно контрольної (на 21-у добу товщина уротелію в експериментальній групі достовірно перевищувала аналогічний показник у контрольній групі в 1,3 рази), потім, до 45 доби значення показників зрівнюються і далі майже до кінця періоду спостереження відзначали

перевагу товщини уротелію в експериментальній групі відносно контрольної. До кінця періоду спостереження (90 діб) значення товщини перехідного епітелію було достовірно менше, ніж в контрольній групі і складало $12,87 \pm 0,52$ мкм., що в 1,1 разів менше контрольної групи).

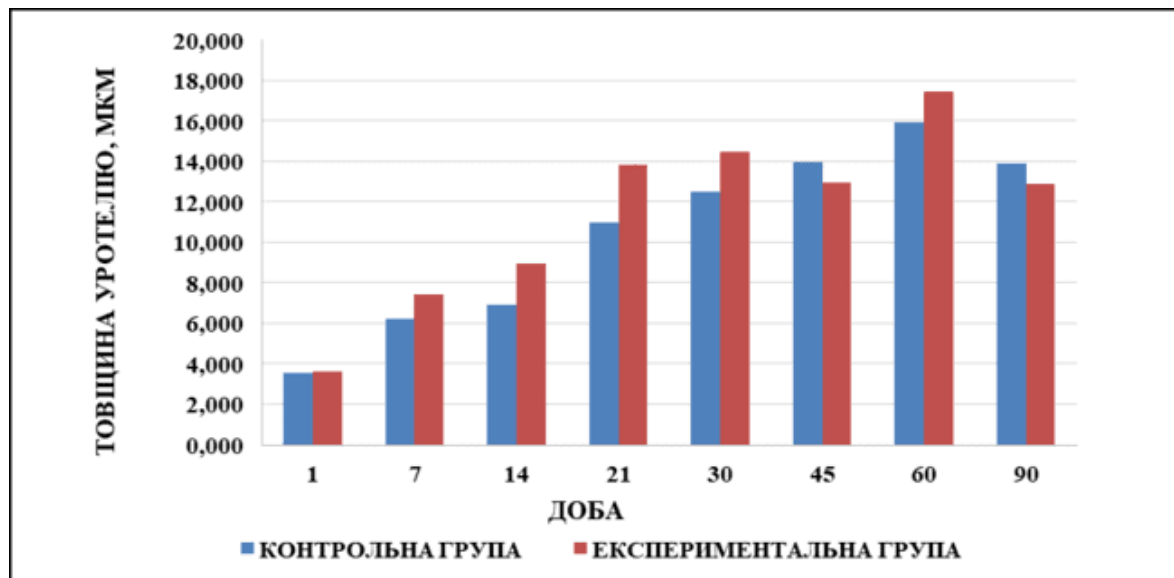
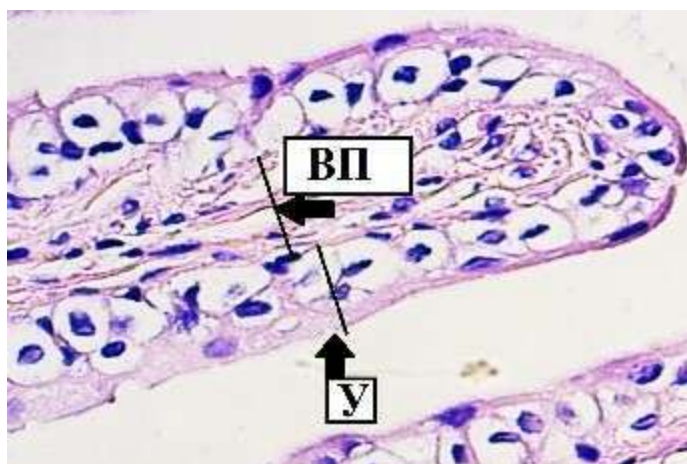


Рисунок 4.9 – Динаміка товщини уротелію слизової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної і контрольної груп

Таким чином, на тлі змін уротелію від вираженої дезорганізації, що спостерігалася в перший місяць життя експериментальних щурів, і до подальшого поступового часткового відновлення до кінця періоду спостереження, встановлено, що товщина уротелію у експериментальних щурів переважає над такою в групі контрольних тварин протягом більшої частини досліджуваного періоду. Характер же динаміки змін за цим показником подібний і в експериментальній, і в контрольній групах. Важливо, що до кінця періоду спостереження (90 діб) уротелій в експериментальній групі тварин стоншується.

Слід припустити, що внутрішньоутробна антигенна стимуляція стафілококовим анатоксином є фактором, наслідками якого стало потоншення уротелію слизової оболонки СМ щурів на 90-ту добу експеримента (рис. 4.10, 4.11).

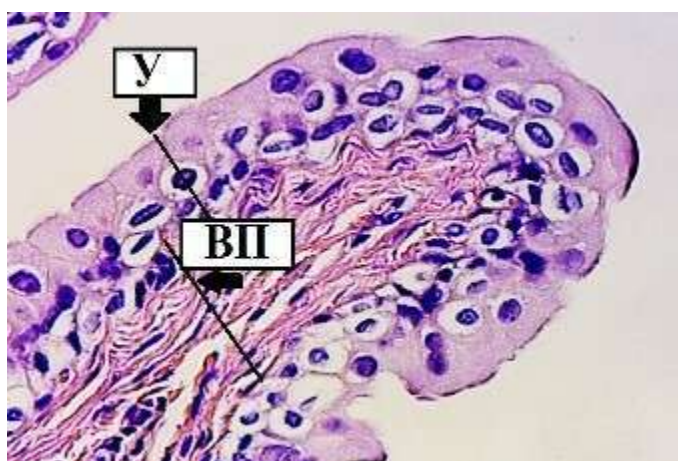


Примітка 1. У – уротелій;

Примітка 2. ВП - власна пластинка слизової оболонки сечового міхура.

Рисунок 4.10 – Складка слизової сечового міхура щура. 90 доба.

Експериментальна група. Забарвлення ГЕ. Зб.: ×400



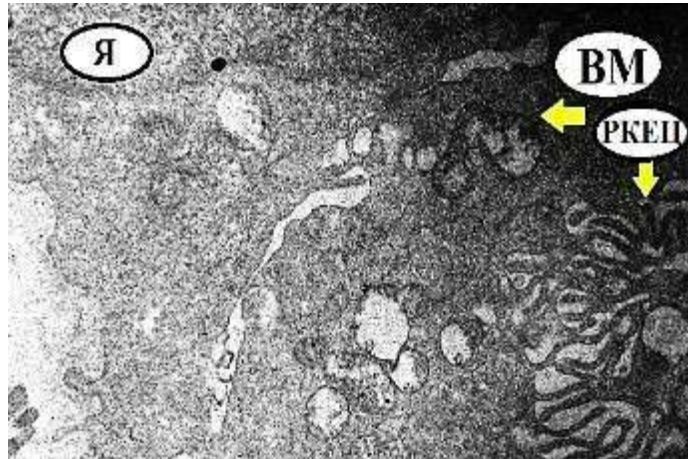
Примітка 1. У – уротелій;

Примітка 2. ВП – власна пластинка слизової оболонки сечового міхура.

Рисунок 4.11 – Складка слизової сечового міхура щура. 90 доба.

Контрольна група. Забарвлення ГЕ. Зб.: ×400

Метод електронної мікроскопії дозволив встановити виражені ультраструктурні зміни уротеліоцитів СО сечового міхура щурів експериментальної групи (рис. 4.12). На представленому рисунку добре помітна вакуолізація мітохондрій та ендоплазматичної сітки, загальна гомогенізація внутрішньоклітинного вмісту, які посилювалися протягом першого місяця досліджуваного періоду життя експериментальних щурів, з подальшим відновленням внутрішньоклітинних структур



Примітка 1. Я – ядро;

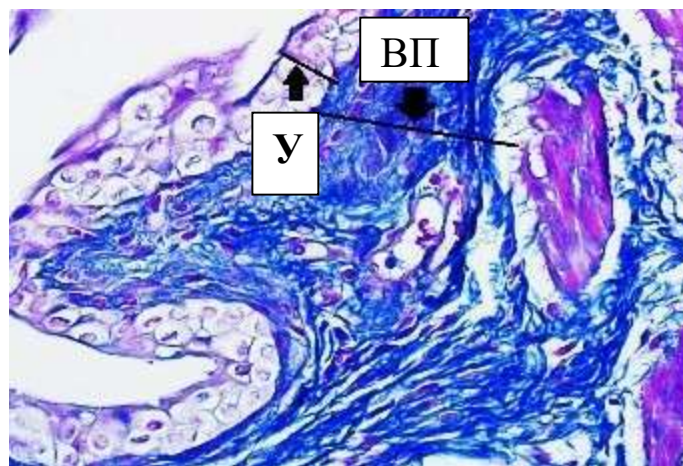
Примітка 2. ВМ – вакуолізовані мітохондрії;

Примітка 3. РКЕС – розширені цистерни ендоплазматичної сітки.

Рисунок 4.12 – Ультраструктура уротелію слизової сечового міхура щура.

Експериментальна група. 14 доба. Зб.: ×7500

При вивченні змін, які відбувалися з ПВСТ власної пластинки слизової оболонки сечових міхурів експериментальних щурів, було виявлено, що дезорганізація тканини присутня і посилюється до 30-ї доби (рис. 4.13, 4.14). У сполучної тканини волокна різноспрямовані фрагментовані. Візуально кількість фібробластів на одиницю площі знижена.

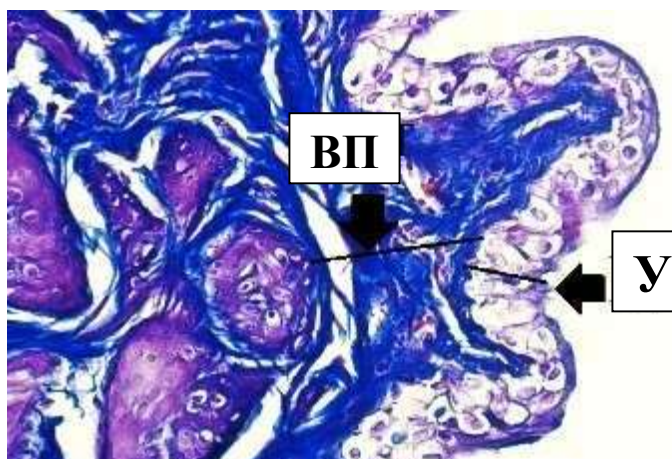


Примітка 1. У – уротелій;

Примітка 2. ВП – власна пластинка слизової оболонки сечового міхура.

Рисунок 4.13 – Стінка сечового міхура щура. 14 доба. Експериментальна

група. Забарвлення трихром за Масоном. Зб.: ×400



Примітка 1. У – уротелій;

Примітка 2. ВП – власна пластинка слизової оболонки сечового міхура.

Рисунок 4.14 – Стінка сечового міхура щура. 30 доба. Експериментальна група. Забарвлення трихром за Масоном. Зб.: ×400

Було виявлено, що у подальшому (після 30-ої доби життя), поступово відновлюється волокниста структура основної речовини ПВСТ власної пластинки СО сечових міхурів у щурів ЕГ, краще візуалізуються фіброblastи.

До кінця досліджуваного періоду (90-а доба) спостерігали виражене збільшення товщини ПВСТ власної пластинки СМ у щурів ЕГ, в порівнянні з її товщиною у новонароджених експериментальних щурів (збільшилася в п'ять разів). У результаті спостережень за характером змін показника (рис.4.15). встановлено, що швидке і значне збільшення товщини ПВСТ власної пластинки слизової оболонки сечового міхура щурів експериментальної групи відбувається в перші два тижні життя ЕГ тварин (в чотири рази). Потім, після невеликого падіння показника, після 21-ої доби, знову відбувається потовщення ПВСТ ВП, збільшення відбувається повільніше й досягає максимуму до 60-ої доби життя, з подальшим невеликим зменшенням показника до кінця періоду спостереження (90 діб). Таким чином, крива зміни товщини ПВСТ власної пластинки слизової ЕГ щурів протягом досліджуваного періоду формує перший максимум у вигляді піку до 14-ої доби життя і другий максимум, що перевищує за значенням перший, до 60-ої доби. Другий максимум, на відміну від першого, є вершиною «плато» кривої, оскільки після 30-ої доби життя збільшення чисельного значення

товщини ПВСТ власної пластинки слизової оболонки у експериментальних щурів відбувалося поступово

У порівнянні з КГ щурів, характер динаміки показника товщини ВП слизової оболонки був подібним у відповідні періоди життя в ЕГ. Відмінності спостерігали в численних значеннях товщини ПВСТ ВП. Так, на 1-у добу життя у щурів ЕГ і протягом усього досліджуваного періоду товщина ПВСТ власної пластинки СО була більше. Максимальне перевищення товщини ВП слизової оболонки СМ в ЕГ в порівнянні з КГ (майже вдвічі) спостерігали на 14-21-у добу. Так, на 14 добу товщина ВП у щурів ЕГ становила $31,20 \pm 6,2116$ мкм, а у КГ $16,89 \pm 3,94$ мкм. Товщина ПВСТ власної пластинки слизової оболонки СМ у експериментальних щурів статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищувала аналогічний показник в контрольній групі на 90-у добу в півтора рази і складала $36,87 \pm 0,35$ мкм, тоді як в контрольній групі цей показник був $26,49 \pm 2,43$ мкм. Зміни товщини ВП слизової оболонки СМ щурів ЕГ з віком відбувалися менш лінійно, ніж у щурів КГ, про що свідчить менше значення коефіцієнта кореляції товщини ВП з віком ЕГ ($R=0,77$ – в експериментальній групі і $0,70$ в контрольній (див. таб. 4.5).

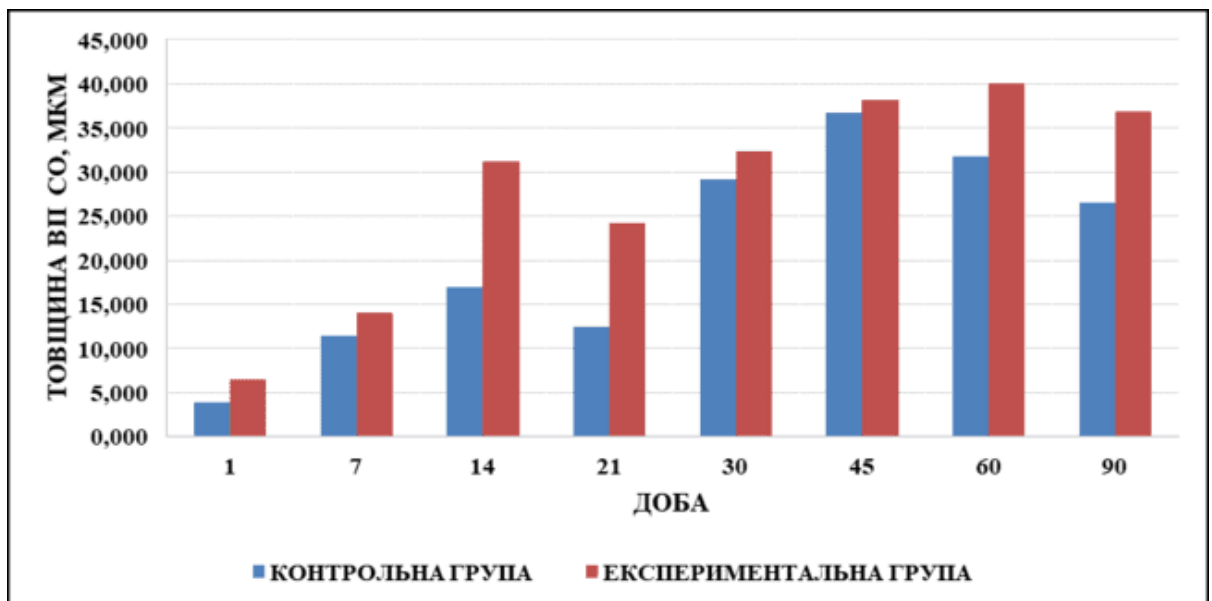


Рисунок 4.15 – Динаміка товщини ПВСТ власної пластинки слизової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної і контрольної груп

На рисунках 4.16 і 4.17, представлених для порівняння сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки сечових міхурів у щурів експериментальної і контрольної груп, добре видно кількісне переважання ПВСТ в структурі слизової оболонки сечових міхурів у щурів експериментальної групи. Також, помітно відновлення волокнистої структури основної речовини ПВСТ власної пластинки СО сечових міхурів експериментальних тварин на 90 добу в порівнянні з раннім періодом життя (до 30 діб (див. рис 4.13., 4.14))

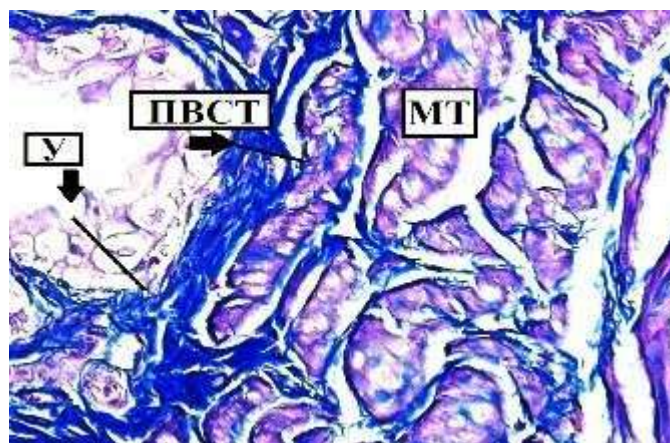


Примітка 1. У – уротелій;

Примітка 2. ВП – власна пластинка слизової оболонки сечового міхура;

Рисунок 4.16 – Сполучна тканина власної пластинці сечового міхура щура. 90 доба. Експериментальна група. Забарвлення трихром за Масоном.Зб.:

×400



Примітка 1. У – уротелій;

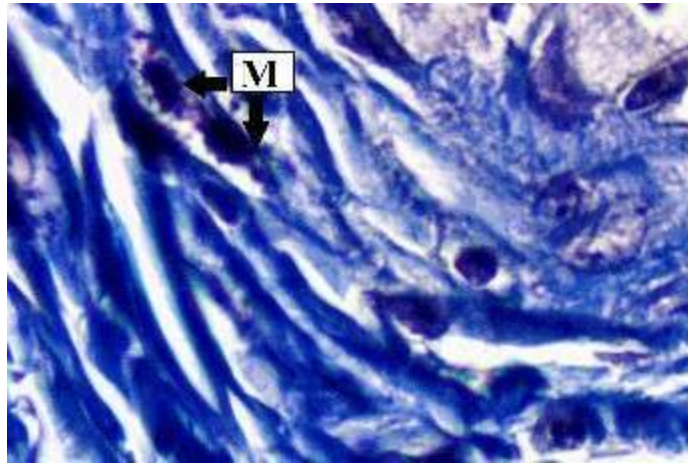
Примітка 2. ВП – власна пластинка слизової оболонки сечового міхура;

Примітка 3. МТ – м'язова тканина.

Рисунок 4.17 – Сполучна тканина власної пластинці сечового міхура щура. 90 доба. Контрольна група. Забарвлення трихром за Масоном. Зб.: ×400

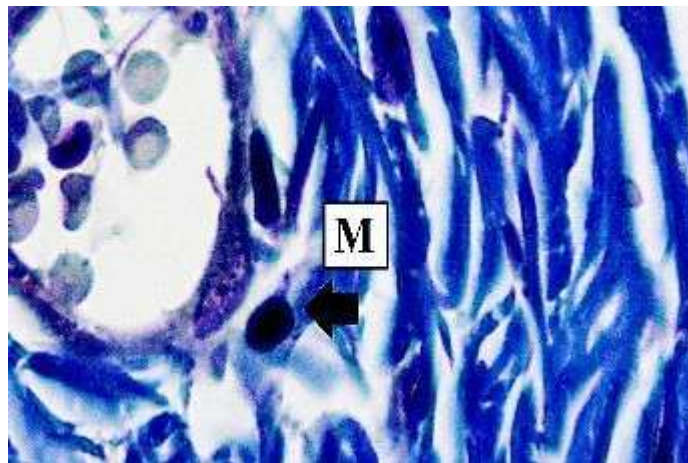
Результати гістохімічних досліджень (див. таб. 4.1, 4.2), отримані шляхом забарвлення альціановим синім, свідчать про те, що протягом перших 45-и діб у структурі ПВСТ слизової оболонки СМ щурів ЕГ спостерігався мінімальний вміст ГАГ ($51,0 \pm 2,0\%$ - $54,5 \pm 2,2\%$), тоді як в контрольній групі ці показники мали значення ($77,7 \pm 2,2\%$ - $74,2 \pm 1,7\%$). Також, протягом перших 45-и діб у ВП слизової оболонки СМ щурів ЕГ спостерігали підвищення вмісту сульфатованих глікозаміногліканів ($22,1 \pm 1,3\%$ - $24,6 \pm 1,4\%$ - в експериментальній групі і $17,9\% \pm 4,0$ - $23,5\% \pm 1,8$ - в контрольній). Такі дані свідчать про процеси дезорганізації тканини. У наступні періоди спостерігали підвищення вмісту ГАГ у сполучній тканині сечових міхурів експериментальних щурів ($64,1 \pm 4,0\%$ на 90-у добу), проте, в порівнянні з контрольною групою того ж віку ці значення були нижче ($73,3 \pm 2,1\%$ - вміст ГАГ у ВП слизової оболонки СМ у щурів 90-ої доби контрольної групи). Також, спостерігали відновлення вмісту сульфатованих глікозаміногліканів ($25,5 \pm 2,6\%$ і $24,9 \pm 2,4\%$ складає вміст сульфатованих глікозаміногліканів на 90-у добу в експериментальній і контрольній групах відповідно), що опосередковано свідчило про часткове відновлення сполучної тканини.

У процесі дослідження в ПВСТ слизової оболонки СМ щурів спостережали мастоцити. Характерно, що у щурів експериментальної групи на ранніх етапах постнатального розвитку (21-а - 30-а доба) переважали мастоцити з ознаками дегрануляції. У більш пізньому періоді (60-а-90-а доба) були виявлені переважно недегранульовані мастоцити. Такі спостереження свідчать на користь посилення адаптивно- компенсаторних процесів в структурі пухкої волокнистої сполучної тканини сечового міхура щурів на ранніх періодах спостереження, що супроводжувалися дилатацією мікросудин і збільшенням проникності судинної стінки. На рисунках 4.18 і 4.19 представлена пухка волокниста сполучна тканина слизової оболонки сечового міхура щурів 21-ої і 90-ої доби життя відповідно, що містить мастоцити. На першому малюнку стрілками вказано мастоцит з ознаками дегрануляції.



Примітка 1. М – мастоцит.

Рисунок 4.18 – Мастоцити в ПВСТ власної пластинки слизової сечового міхура. Експериментальна група. 21 доба. Забарвлення альціановий синій. Зб.: $\times 1000$



Примітка 1. М - мастоцит

Рисунок 4.19 – Мастоцит в ПВСТ власної пластинки слизової сечового міхура. 90 доба. Експериментальна група. Забарвлення альціановий синій. Зб.: $\times 1000$

З огляду на отримані результати, можна припустити, що після внутрішньоутробної антигенної стимуляції стафілококовим анатоксином відбуваються морфологічні зміни в ПВСТ слизової оболонки СМ (у вигляді руйнування її структур і набряку), і, як наслідок, в епітеліальній тканині (у вигляді внутрішньоклітинної затримки рідини з частковим руйнуванням клітинних структур) у ранньому постнатальному періоді. У пізньому

постнатальному періоді внутрішньоутробна антигенна стимуляція стафілококовим анатоксином служить причиною надмірного розростання сполучної тканини СМ, зниження її гідрофільності (за рахунок зниження вмісту в ній ГАГ) і стоншування уротелію.

Протягом досліджуваного періоду зміни в МЦР ПВСТ власної пластинки слизової оболонки СМ щурів експериментальної групи були наступними: кількість артеріол, венул і капілярів на ум. од. пл до кінця досліджуваного періоду у щурів ЕГ достовірно зменшилася відносно відповідних значень цих показників у щурів при народженні. Зменшення це було невеликим, проте, у контрольних груп спостерігали підвищення цих показників (кількості артеріол, венул і капілярів на ум. од. пл.) до кінця досліджуваного періоду, відносно новонароджених щурів ($1,73 \pm 0,93$, $3,05 \pm 1,48$, $14,50 \pm 6,81$ – кількість артеріол, венул і капілярів на ум. од. пл. на 90-у добу в СО сечових міхурів щурів експериментальної групи і $2,36 \pm 0,26$, $4,75 \pm 0,39$, $16,09 \pm 0,39$ на 1-у добу у щурів експериментальної групи відповідно, тоді як в контрольній групі показники кількості мікросудин на ум. од. пл. змінювалися інакше: $1,94 \pm 1,02$, $2,71 \pm 1,46$, $15,10 \pm 7,09$ – на 90-у добу життя в порівнянні з першою добою життя - $1,58 \pm 0,22$, $2,50 \pm 0,38$, $10,05 \pm 0,30$). При вивченні кривих динаміки кількості мікросудин на ум. од. пл була виявлена загальна закономірність: протягом перших двох тижнів життя кількість мікросудин зменшувалася. Зменшення кількості артеріол і венул на ум. од. пл відбувалося до 14-ої доби, після того, як протягом першого тижня життя кількість артеріол і венул підвищувалася (перший пік кривої). Зниження кількості капілярів на ум. од. пл спостерігали в перший тиждень життя (перший негативний пік кривої) і після 7-ої доби їх кількість на ум. од. пл стрімко підвищувалася.

Після зниження крива кількості всіх типів судин мікроциркуляторного русла на ум. од. пл. демонструє «віраж» до 30-ої доби, і до 45-ої доби показники кількості судин зберігаються на високому рівні (відносно «плато» показників кількості судин спостерігали у експериментальних щурів в період з 30-ої по 45-у добу, проте за «плато» кількості капілярів на ум. од. пл. можна вважати період

з 21-ої по 60-у добу з піком на 30-у добу), після чого настає зниження кількості всіх типів судин на ум. од. пл. до кінця досліджуваного періоду. Другий пік кривої кількості всіх типів судин на ум. од. пл. був значно вище першого. У кількості артеріол і капілярів на ум. од. пл. другий пік припадає на 30-у добу, у венул на 45-у добу.

Кількість артеріол, венул і капілярів на ум. од. пл в ПВСТ ВП слизової оболонки СМ в ЕГ щурів була достовірно ($p < 0,05$) більшою, ніж в КГ, вже до моменту народження. Протягом більшої частини досліджуваного періоду кількість судин на ум. од. пл у щурів ЕГ перевищувала таку у КГ. Проте, після 45-ої доби життя кількість капілярів на ум. од. пл стала меншою в ЕГ, ніж в КГ, і до кінця досліджуваного періоду (90-а діб) залишалася нижчою в експериментальній групі, ніж в контрольній. Аналогічно, кількість артеріол на ум. од. пл у експериментальній групі стала меншою, ніж у контрольній, але після 60-ої доби життя, і до кінця періоду спостереження (90-а діб) зберігалася нижчою в експериментальній групі, ніж в контрольній. Кількість венул на ум. од. пл протягом усього досліджуваного періоду мала більші показники в експериментальній групі, ніж в контрольній (рис.4.20, 4.21, 4.22).

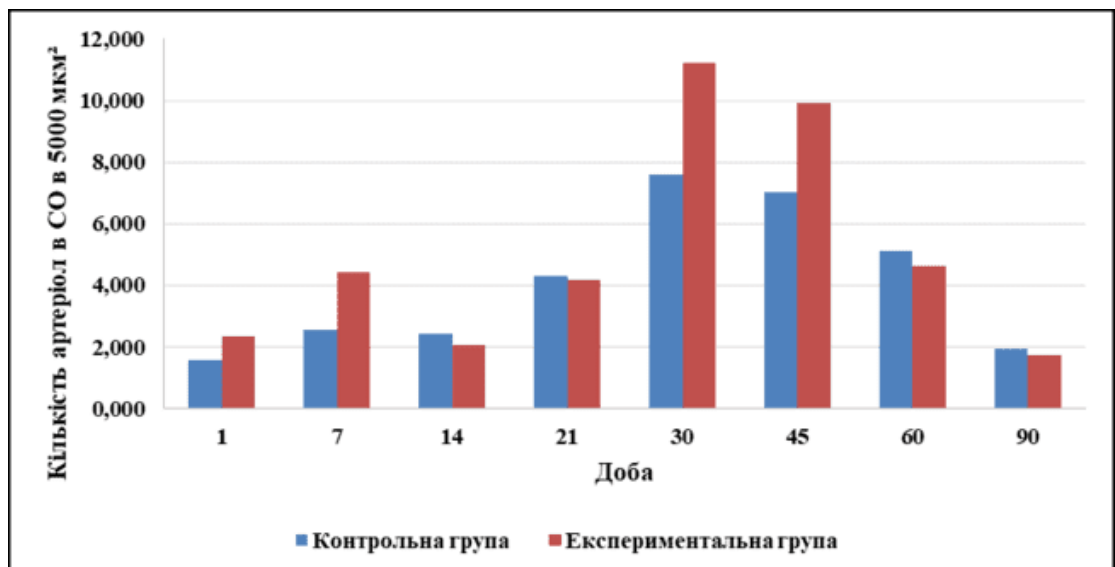


Рисунок 4.20 – Динаміка кількості артеріол у ПВСТ власної пластинці слизової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної і контрольної груп

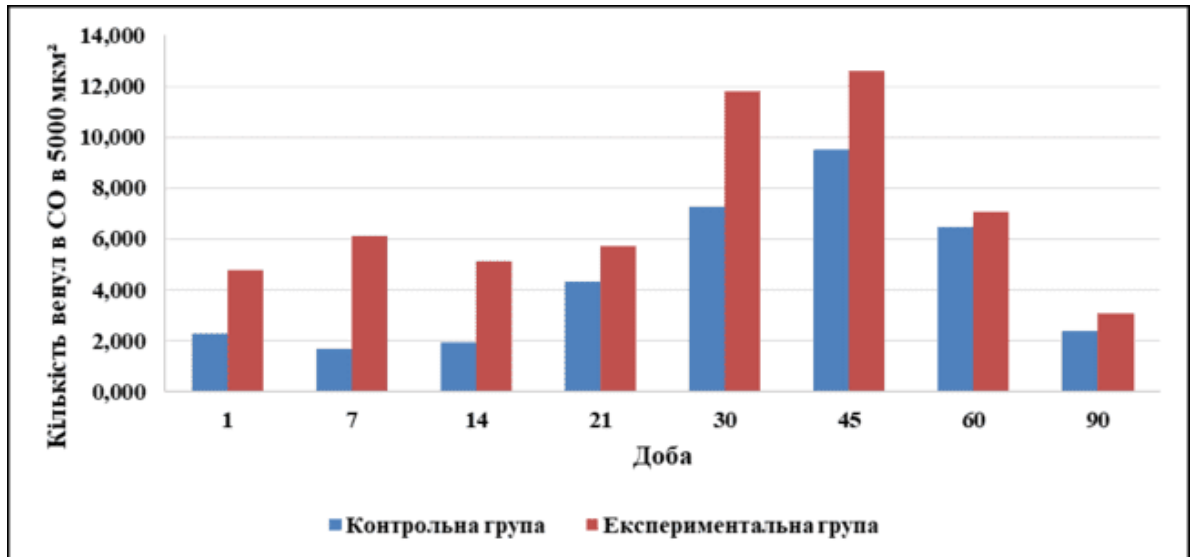


Рисунок 4.21 – Динаміка кількості венул в ПВСТ слизової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної й контрольної груп

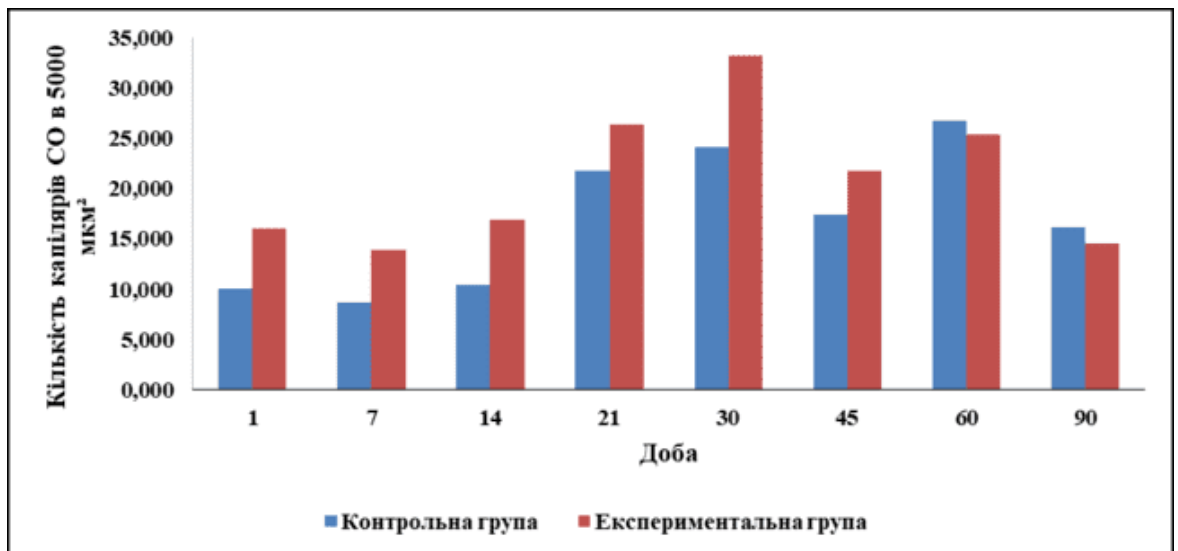
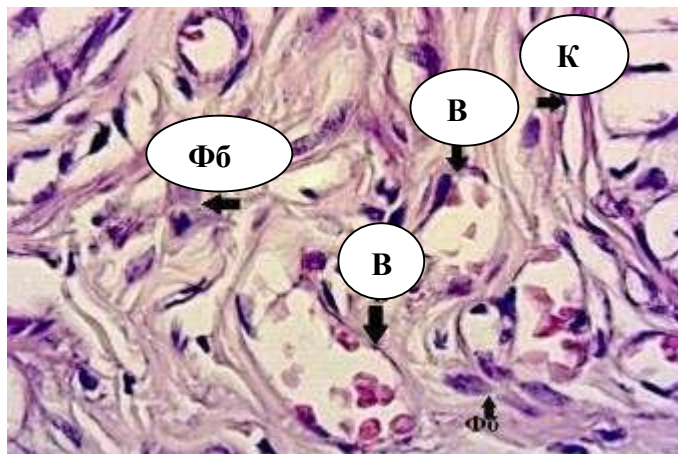


Рисунок 4.22 – Динаміка кількості капілярів в ПВСТ слизової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної й контрольної груп

На малюнку 4.23 продемонстрована висока щільність мікросудин в пухкої волокнистої сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки сечових міхурів експериментальних щурів 30 доби життя. На рисунку рясно представлені капіляри венули в структурі пухкої волокнистої сполучної тканини слизової оболонки сечового міхура.



Примітка 1. К – капіляр;

Примітка 2. В – венула;

Примітка 3. ФБ – фібробласт.

Рисунок 4.23 – Судини МЦР слизової оболонки сечового міхура щура. 30 доба. Експериментальна група. Забарвлення ГЕ. Зб.: ×400

Характер динаміки кількості судин на ум. од. пл. у ПВСТ власної пластинки слизової оболонки СМ в експериментальній і контрольній групах був подібний, однак, в КГ криві залежності кількісних показників судин мікроциркуляторного русла були більш пологими, ніж в експериментальній, і демонстрували поступові зміни показників протягом всього досліджуваного періоду (див. рис.4.20, 4.21, 4.22). Про це свідчать більш високі значення коефіцієнтів кореляції кількості артеріол, венул і капілярів на ум. од. пл з віком в контрольній групі у порівнянні з експериментальною. Зміна кількості артеріол, венул і капілярів на ум. од. пл у експериментальних тварин мала виражений нелінійний характер (коефіцієнт кореляції становив $R=0,01$; $-0,03$; $0,05$, тоді як в контрольній групі ці показники були відповідно $0,20$, $0,29$, $0,46$ (таб. 4.6)).

Такі співвідношення коефіцієнтів кореляції в експериментальної і інтактної групах тварин свідчать на користь того, що на зміни кількісних показників гемомікроциркуляторного русла в експериментальної групі вплинуло внутрішньоутробне введення стафілококового анатоксину.

Таблиця 4.6 – Кореляція параметрів судинного русла слизової оболонки сечового міхура щурів з добою життя

Параметри	Кількість артеріол 5000мкм ²	Кількість венул 5000мкм ²	Кількість капілярів 5000 мкм ²	Діаметр артеріол у СО	Діаметр венул у СО
(R) КГ	0,20	0,29	0,46	0,29	0,40
(R) ЕГ	0,20	0,29	0,46	0,29	0,40
p	...0,03	...0,14	...0,03	...0,04	...0,03

Примітка 1. [”] - відображає лінійну залежність параметра від віку, при умовном значенні коефіцієнта кореляції R більше ніж 0,82;

Примітка 2. ^{*} - Умовне позначення статистичної достовірності відмінностей за цим показником експериментальної групи відносно контрольної. При показнику $p < 0,05$ різниця вважається статистично значущою;

Примітка 3. КГ – контрольна група;

Примітка 4. ЕГ – експериментальна група;

Примітка 5. p - показник статистичної достовірності.

Характер зміни діаметра просвіту мікросудин (артеріол і венул) в ПВСТ власної пластинки слизової оболонки СМ щурів експериментальної групи був наступний: діаметр венул і артеріол до кінця досліджуваного періоду збільшився в порівнянні з новонародженими щурами, причому діаметр венул збільшувався вдвічі. Так, середні значення діаметрів артеріол і венул власної пластинки СО сечових міхурів експериментальних щурів 90 доби життя становили $7,45 \pm 0,57$ мкм і $12,08 \pm 0,67$ мкм, тоді як на першу добу $4,23 \pm 1,134$ мкм і $6,48 \pm 0,26$ мкм відповідно. Протягом досліджуваного періоду (90 діб) спостерігався пік збільшення діаметрів артеріол і венул у ПВСТ слизової оболонки СМ експериментальних щурів у перші два тижні життя. На 14 добу діаметри артеріол і венул у ПВСТ слизової оболонки СМ експериментальних щурів склали $12,60 \pm 2,27$ мкм і $13,78 \pm 2,58$ мкм відповідно. Протягом усього періоду спостереження розміри просвіту судин слизової оболонки щурів експериментальної групи перевищували аналогічні параметри у щурів контрольної групи (рис. 4.24, 4.25).

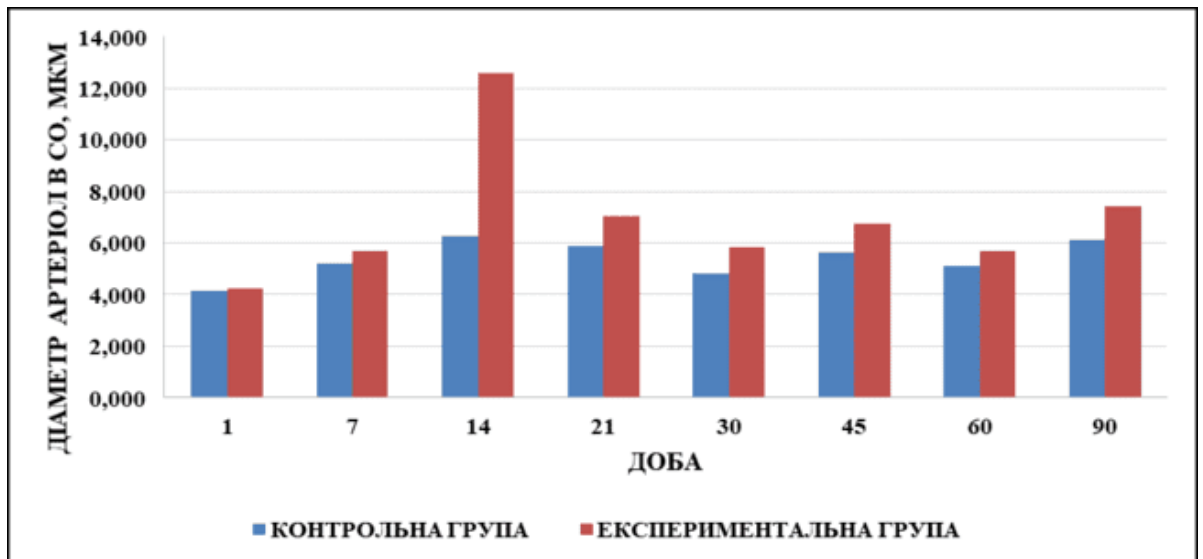


Рисунок 4.24 – Динаміка діаметра артерійол в ПВСТ слизової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної й контрольної груп

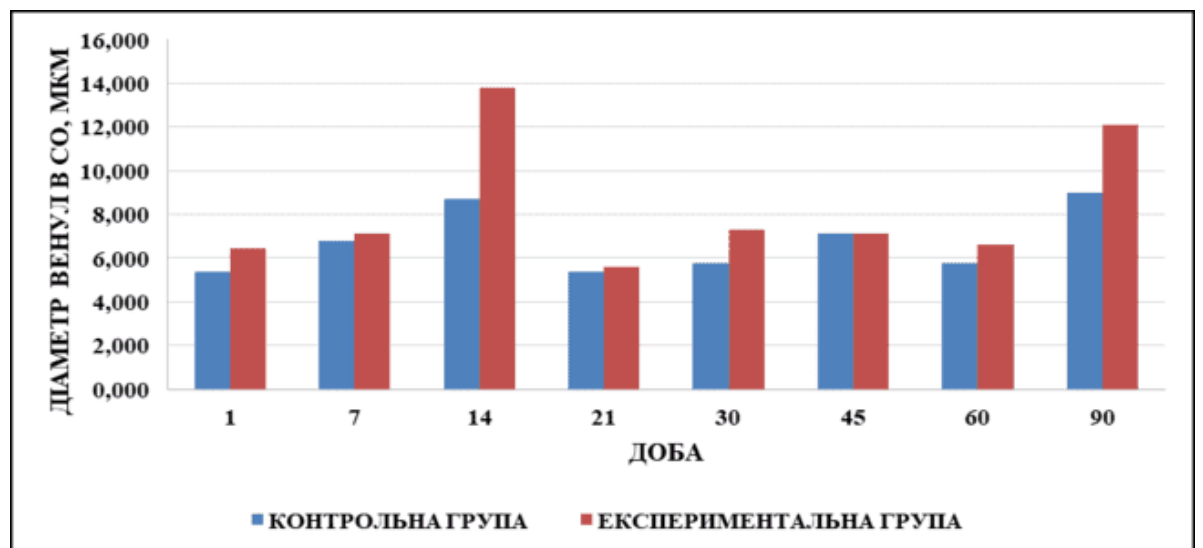


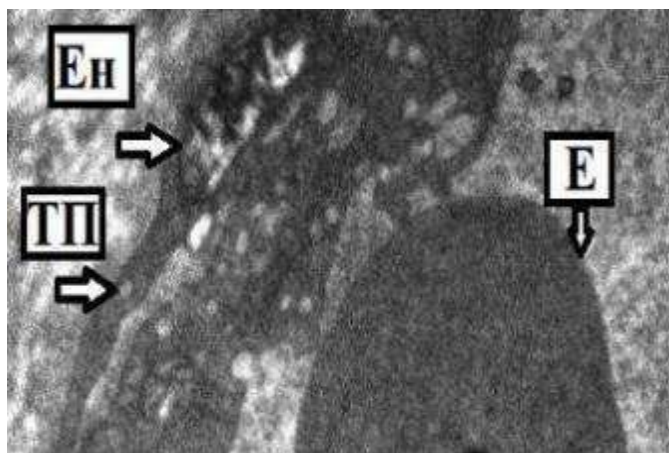
Рисунок 4.25 - Динаміка діаметра венул в ПВСТ слизової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної і контрольної груп

Характер динаміки за даними показниками у щурів експериментальної й контрольної груп був подібним, з тією різницею, що в контрольній групі піки кривих у період перших двох тижнів життя були більш згладжені, і це відображено у відмінності значень коефіцієнтів кореляції кількості мікросудин на ум. од. пл. з віком – в контрольній групі коефіцієнти кореляції мали більші значення. Зміна діаметрів просвіту судин у слизовій оболонці

експериментальних щурів відбувалася нелінійно, про що свідчать цифри коефіцієнтів кореляції ($R=0,02$ артеріол і $0,28$ венул в експериментальній групі і $0,29, 0,40$ – в контрольній відповідно (див. таб. 4.6)).

При підрахунку кількості капілярів на ум. од. пл за результатами імуногістохімічного дослідження з використанням CD 34 - маркера, виявлено достовірне ($p < 0,05$) збільшення їх кількості (див. таб. 4.3) в експериментальній групі тварин і зниження до 90 доби в порівнянні з контрольною групою тварин того ж віку. Причому в перший день життя показник значно перевищував (в 1,7 раза), ніж до кінця першого місяця життя (в 1,3 раза).

При електронномікроскопічному дослідженні у структурі судинної стінки гемокапілярів протягом досліджуваного періоду також спостерігали наступні субмікроскопічні зміни: гомогенізація структури ендотеліальних клітин з візуальним зниженням рівня трансцитозних пухирців поступово змінювалася добре структурованою судинною стінкою, що характеризувалося нормалізацією ультраструктури ендотеліоцитів, збільшенням кількості трансцитозних пухирців після 45-ої доби до 60-ої доби життя в експериментальній групі щурів (рис. 4.26).



Примітка 1. Е – еритроцит;

Примітка 2. ТП – трансцитозні пухирці;

Примітка 3. Ен – ендотелій капіляра.

Рисунок 4.26 – Електронна мікрофотографія. Фрагмент стінки капіляра сечового міхура щура СО. 60 діб. Експериментальна група. Зб.: $\times 11000$

Резюмуючи вищеописані дослідження МЦР слизової оболонки СМ щурів ЕГ, зазначимо, що судинна стінка й ендотелій зазнають структурних змін. На

цьому тлі, незважаючи на початкове (в період новонародженості) перевищення кількості судин на ум. од. пл. і діаметра їх просвітів у експериментальній групі відносно контрольної, кількість мікросудин на ум. од. пл. в експериментальній групі стає меншою до кінця досліджуваного періоду, ніж в контрольній групі (крім венул), а також зменшується щодо періоду новонародженості у власне експериментальній групі. Ці дані також узгоджуються з імуногістохімічним дослідженням. Значення діаметрів судин у експериментальних щурів перевищують аналогічні значення у контрольних щурів протягом усього періоду спостереження. З огляду на такі дані, можна припустити, що наслідки внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину призводять до структурних змін судинної стінки власної пластинки слизової оболонки сечового міхура, а також, до посилення васкуляризації у власній пластинці слизової оболонки сечового міхура, у вигляді збільшення кількості судин на ум. од. пл. судинного повнокров'я в ранньому постнатальному періоді. До пізнього постатального періоду (90-а доба) наслідки внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину провокують зміни мікроциркуляції слизової оболонки сечового міхура у вигляді зниження кількості судин мікроциркуляторного русла на умовну одиницю площі і повнокров'я.

Проте, варто зауважити, що кількість судин на ум. од. пл. не повністю відображає справжню картину кількісних змін у мікроциркуляторному руслі й вимагає пояснень. Із цієї точки зору, важливо відмітити, що, показники кількості судин, пораховані в даному дослідженні на одиницю площі, є за визначенням щільністю розподілу судин. Тому, незважаючи на перевищення кількості мікросудин на ум. од. пл (або щільності) з першої по 60-у доби спостереження в слизовій оболонці сечового міхура щурів експериментальної групи щодо контрольних, їх кількість (мікросудин), із урахуванням приросту кількості сполучної тканини уже з 30-ої доби спостереження в експериментальній групі була менше, ніж в контрольній. Також, згідно з даними дослідження в період спостереження після 45-ої по 90-ої добу в обох групах було встановлено зниження щільності розподілу судин мікроциркуляторного русла. Проте, при

перерахунку кількості капілярів із урахуванням коефіцієнта приросту площі було встановлено, що кількість судин в обох групах не зменшується, а зростає.

Перерахунок кількості судин з урахуванням приросту сполучної тканини проводився за формулою 2.1 і 2.2 [розділ 2] з використанням коефіцієнту збільшення площі власної пластинці слизової оболонки - k

$$K_{\text{скор. Е.}}(30) = K_{\text{Е}}(30) \times (h_{\text{Е}}(30)/h_{\text{Е}}(1))^2 = 33,2 \times (32,4/6,5)^2 = 825$$

$$K_{\text{скор. К.}}(30) = K_{\text{К}}(30) \times (h_{\text{К}}(30)/h_{\text{К}}(1))^2 = 24,1 \times (30,0/3,8)^2 = 1501,$$

де $K_{\text{скор. Е.}}(30)$ – скорегована кількість судин (капілярів) у ВП слизової оболонки СМ щурів 30-ої доби життя в експериментальній групі;

$K_{\text{скор. К.}}(30)$ – скорегована кількість судин (капілярів) у ВП слизової оболонки СМ щурів 30-ої доби життя в контрольній групі;

$K_{\text{Е}}(30)$ – щільність розподілу капілярів у ВП слизової оболонки СМ щурів 30-ої доби життя в експериментальній групі;

$K_{\text{К}}(30)$ - щільність розподілу капілярів у ВП слизової оболонки СМ щурів 30-ої доби життя в контрольній групі;

$h_{\text{Е}}(30)$ - товщина шару ПВСТ власної пластинки слизової СМ щурів 30-ої доби життя в експериментальній групі;

$h_{\text{Е}}(1)$ - товщина шару ПВСТ власної пластинки слизової СМ щурів 1-ої доби життя в експериментальній групі;

$h_{\text{К}}(30)$ - товщина шару ПВСТ власної пластинки слизової СМ щурів 30-ої доби життя в контрольній групі;

$h_{\text{К}}(1)$ - товщина шару ПВСТ власної пластинки слизової СМ щурів 1-ої доби життя в контрольній групі;

відповідно, за формулою 2.1, 2.2,

$$K_{\text{скорег.Е.}}(60) = K(60) \times (h(60)/h(1))^2 = 25,4 \times (40,0/6,5)^2 = 954$$

$$K_{\text{скорег.К.}}(60) = K(60) \times (h(60)/h(1))^2 = 26,7 \times (32,0/3,8)^2 = 1893$$

Кількість лімфоцитів на ум. од. пл. у слизовій оболонці СМ щурів, народжених після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину була вищою до моменту народження, ніж у від таких у контрольній групі і змінювалася нерівномірно протягом періоду спостереження (з 1-ої по 90-у добу)

Перший пік кількості лімфоцитів на ум. од. пл спостерігався на 14-у добу життя, далі після 21-ої доби кількість лімфоцитів знову різко зросла і в наступні періоди, аж до 60 доби залишалася стабільно високою (на 45-ту добу в шість разів більше, ніж при народженні - $2,38 \pm 1,19$ і $12,00 \pm 0,80$ – кількість лімфоцитів на ум. од. пл. в слизовій оболонці сечових міхурів експериментальних щурів 1-ої і 45-ої доби життя). До кінця періоду спостереження (90-ої доби) кількість лімфоцитів на ум. од. пл різко знизилася, проте залишилася вищою, ніж при народженні в півтора рази ($3,50 \pm 0,40$ лімфоцитів на ум. од. пл. в слизовій оболонці у експериментальних тварин 90-ої доби життя). Щодо контрольної групи, протягом більшої частини досліджуваного періоду кількість лімфоцитів на ум. од. пл у слизовій оболонці сечових міхурів експериментальних щурів була більшою. Проте, до кінця періоду спостереження (90-ої доби) кількість лімфоцитів на ум. од. пл у слизовій оболонці сечового міхура експериментальних щурів була меншою, ніж в КГ в півтора рази ($4,60 \pm 1,09$ – кількість лімфоцитів на ум. од. пл. у слизовій оболонці сечових міхурів щурів контрольної групи 90-ої доби життя). Найбільша відмінність показника (в 4 рази) в експериментальній і контрольній групі спостерігали на 14-у добу - $7,42 \pm 2,20$ і $1,57 \pm 0,56$ лімфоцитів на ум. од. пл. в слизовій оболонці на 14-у добу життя в експериментальній і контрольній груп тварин відповідно (рис.4.27).

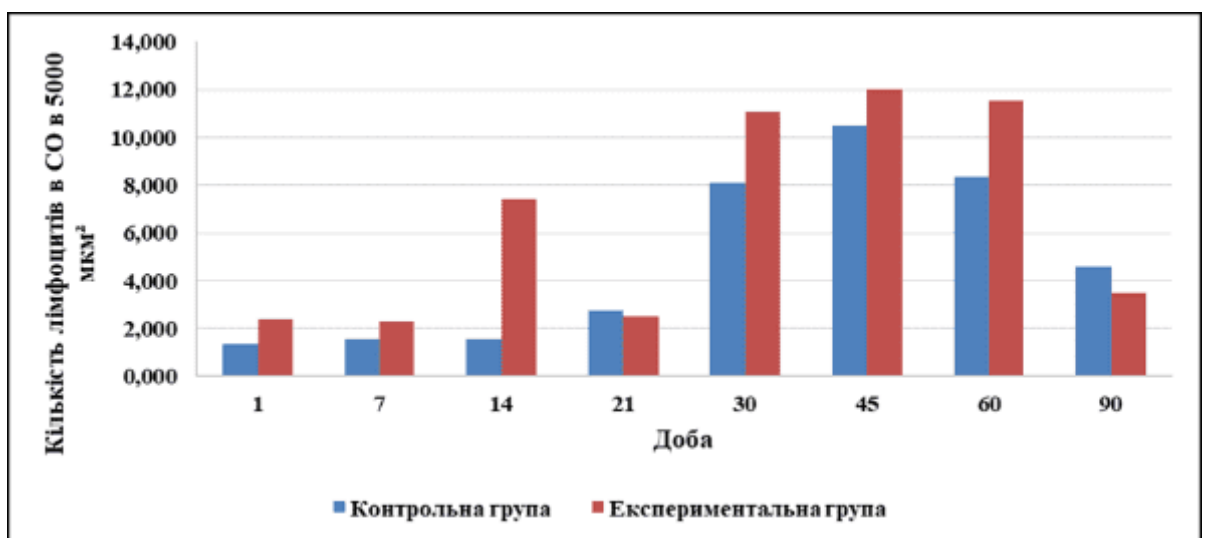


Рисунок 4.27 – Динаміка кількості лімфоцитів у ВП слизової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної і контрольної груп

Характер динаміки даного показника відрізнявся у експериментальній і контрольній групах досліджуваних тварин. Так, якщо кількість лімфоцитів на ум. од. пл у експериментальній групі щурів спочатку перевищувала аналогічну в КГ і різко зростала в перші півтора місяці життя, то у контрольній групі щурів зростання цього показника здійснювалося поступово з піком на 45-ту добу і, також, поступовим зниженням (про це свідчить більше значення коефіцієнта кореляції з віком (таб. 4.7) за даним показником у контрольній групі, ніж у експериментальній ($R = 0,53$ і $0,31$ відповідно)).

Таблиця 4.7 – Кореляція кількості лімфоцитів, макрофагів і скупчень лімфоцитів на 5000 мкм^2 в ПВСТ власної пластинки слизової оболонки сечового міхура щурів з добою життя

Вид клітин	Лімфоцити	Макрофаги	Скупчення лімфоцитів
(R) КГ	0,53	0,71	0,15
(R) ЕГ	0,31*	0,23*	0,19
p	0,01	0,01	0,06

Примітка 1. ” - відображає лінійну залежність параметра від віку, при умовном значенні коефіцієнта кореляції R більше ніж $0,82$;

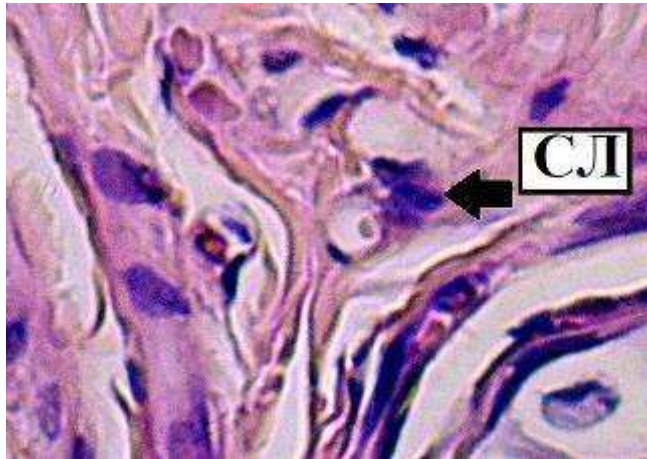
Примітка 2. * - Умовне позначення статистичної достовірності відмінностей за цим показником експериментальної групи відносно контрольної. При показнику $p < 0,05$ різниця вважається статистично значущою;

Примітка 3. КГ – контрольна група;

Примітка 4. ЕГ – експериментальна група;

Примітка 5. p - показник статистичної достовірності.

Скупчення лімфоцитів спостерігали в слизовій оболонці сечового міхура щурів експериментальної групи після 7 доби життя. На рис. 4.28 в структурі пухкої волокнистої сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки сечового міхура щура 30 доби життя видно видно група лімфоцитів, розташована периваскулярно.



Примітка 1. СЛ – скупчення лімфоцитів.

Рисунок 4.28 – Скупчення лімфоцитів слизової СМ щура. 30 доба.

Експериментальна група. Забарвлення гематоксилін і еозин.Зб.: ×1000

Кількість скупчень лімфоцитів на ум. од. пл стрибкоподібно зростала з піком на 14-у добу і на 30-у добу життя ($0,79 \pm 0,30$ і $1,17 \pm 0,36$ на ум. од. пл. відповідно) після чого більш поступово знижувалась до 90-ої доби ($0,17 \pm 0,25$ на ум. од. пл.) Кількість скупчень лімфоцитів на ум. од. пл у щурів експериментальної групи перевищувала таку у щурів контрольної групи протягом усього досліджуваного періоду. Перші скупчення лімфоцитів в ЕГ спостерігали раніше, ніж в КГ: на 14-у добу, тоді як в контрольній групі на 21-у добу з подальшим піком значення на 30-у добу і подальшим зниженням в обох групах (рис. 4.29). Характерно, що виражене підвищення кількості лімфоцитів на ум. од. пл. в слизовій оболонці сечових міхурів експериментальних щурів, що спостерігалось на 14 добу (див. рис. 4.27), збігається з терміном появи перших скупчень лімфоцитів.

Незважаючи на те що скупчення лімфоцитів в структурі сполучної тканини сечових міхурів щурів не були рясно представлені, у експериментальних тварин цей показник був вище, ніж у контрольних щурів, і, що важливо, перші скупчення лімфоцитів в структурі слизової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної групи з'являлися на більш ранніх термінах спостереження.

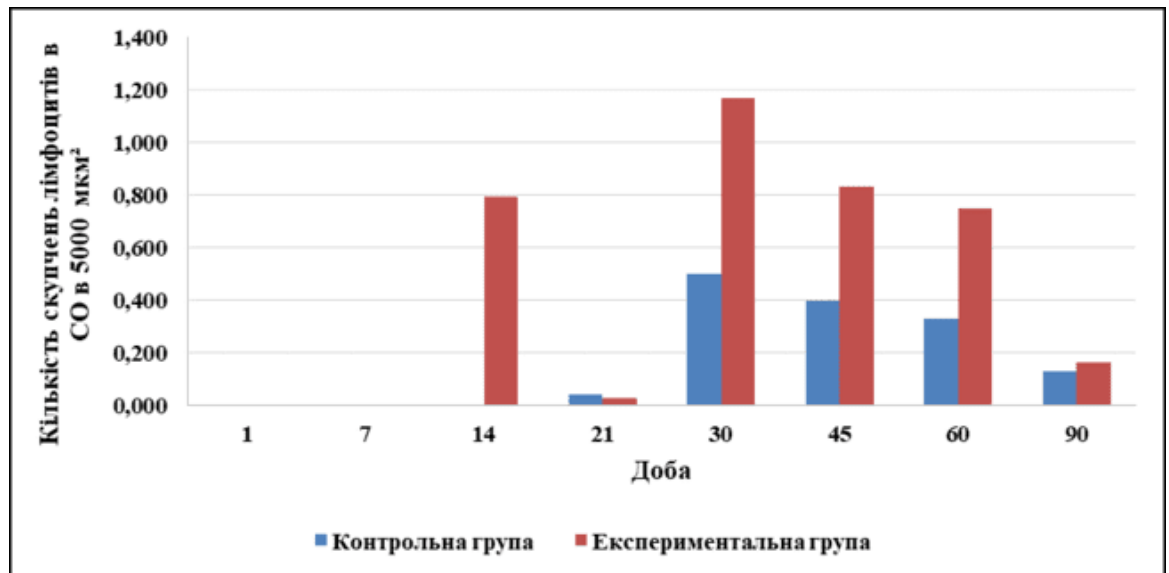


Рисунок 4.29 – Динаміка кількості скупчень лімфоцитів в ПВСТ слизової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної і контрольної груп

Таким чином, на підставі аналізу проведених досліджень встановлено, що щури, антиген-преміювані стафілококовим анатоксином внутрішньоутробно, народжувалися з вищою кількістю лімфоцитів на ум. од. пл. у ВП слизової оболонки сечового міхура, ніж щури контрольної групи. Скупчення лімфоцитів у слизовій сечового міхура з'являлися раніше, ніж у контрольних щурів (на 14-у добу у експериментальних і на 21-у добу у контрольних). Протягом досліджуваного періоду життя щурів кількість лімфоцитів і скупчень лімфоцитів на ум. од. пл у експериментальній групі перевищувала таку в контрольній групі, і до кінця періоду спостереження ці показники практично зрівнялися. Проте, до 90-ої доби кількість лімфоцитів на ум. од. пл у слизовій сечового міхура щурів експериментальної групи була нижчою, ніж в контрольній групі. Такі дані дозволяють припускати, що наслідки внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину можуть бути причиною зниженого місцевого імунітету сечового міхура в пізньому періоді постнатального розвитку щурів.

За допомогою імуногістохімічних досліджень було проведено вивчення клітинного складу лімфоцитів. На рисунках 4.30 і 4.31 представлена власна пластинка слизової оболонки сечових міхурів експериментальних щурів 30-ої

доби життя, що містить лімфоцити, які експресують антигени до CD4 і CD8 маркерів.

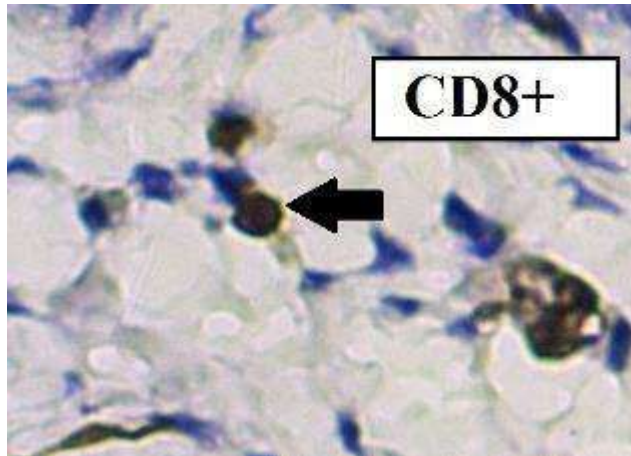


Рисунок 4.30 – Позитивна експресія CD8 у лімфоцитах ПВСТ слизової оболонки сечового міхура щура. 30-та доба життя. Експериментальна група.

Зб.: $\times 1000$

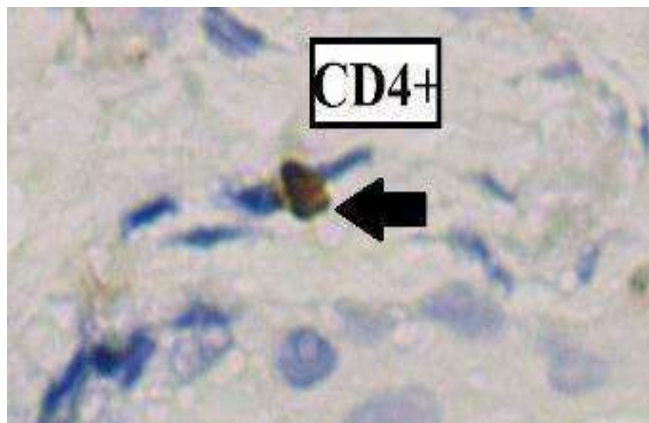


Рисунок 4.31 – Позитивна експресія CD4 у лімфоцитах ПВСТ слизової оболонки сечового міхура щура. 30-та доба життя. Експериментальна група.

Зб.: $\times 1000$

За допомогою імуногістохімічного методу дослідження серед загальної кількості лімфоцитів на ум. од. пл визначали CD4⁺, CD8⁺ і CD20⁺ клітини. Аналіз отриманих даних і зіставлення даних експериментальної і контрольної груп дозволили встановити, що вже при народженні і до одномісячного віку на ум. од. пл в сполучній тканині слизової оболонки СМ експериментальних щурів

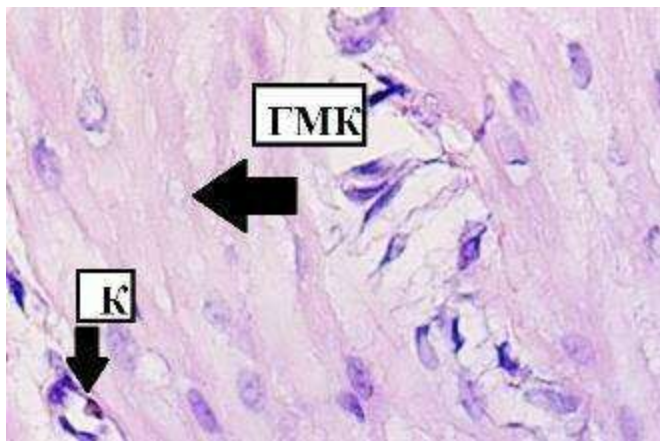
присутні в достовірно ($p < 0,05$) більшій кількості $CD8^+$ і $CD4^+$ лімфоцити, ніж у контрольних щурів того ж віку (кількість $CD8^+$ і $CD4^+$ лімфоцитів на ум. од. пл. $2,30 \pm 0,78$ і $0,70 \pm 0,37$ – в експериментальній групі і $0,34 \pm 0,20$ і $0,08 \pm 0,14$ в контрольній 1-ої доби життя відповідно). Причому, на 1-у і 30-у добу життя у експериментальних щурів переважають $CD8^+$ лімфоцити. До 90-ої доби ці відмінності змінюються в бік збільшення кількості $CD4^+$ лімфоцитів - $4,10 \pm 0,60$ і $0,70 \pm 0,28$ на ум. од. пл. відповідно в експериментальній і контрольній групах (див. табл. 4.4).

Таким чином, спираючись на результати імуногістохімічних досліджень, можна резюмувати, що збільшення кількості лімфоцитів на ум. од. пл у експериментальній групі порівняно з контрольною відбувалося за рахунок проліферації пулу $CD8^+$ і $CD4^+$ -лімфоцитів.

4.2 Морфологічні особливості м'язової та зовнішньої оболонки сечового міхура щурів з 1 по 90 добу постнатального онтогенезу після внутрішньоутробного введення антигену

Зміни в м'язовій оболонці стінки СМ щурів експериментальної групи протягом досліджуваного періоду (90-а діб) носили якісний і кількісний характер. Ознаки дезорганізації, виявлені вже до моменту народження у експериментальних щурів, зберігалися у м'язовій тканині протягом першого місяця життя, і після 45 доби зазнавали зворотнього розвитку.

У віці 7 діб, у порівнянні з попереднім терміном дослідження (перша доба), в МО виявляли два зовнішніх поздовжніх і один внутрішній циркулярний шари гладкої м'язової тканини. Також, як і в попередньому віці (1-ша доба), в цитоплазмі міоцитів спостерігали наявність вакуолей, згладженість контурів ядер. На рис. 4.32 представлена м'язова оболонка сечового міхура щура ЕГ 7-ої доби життя, на якому видно фрагмент м'язової тканини з прошарком ПВСТ і мікросудинами.



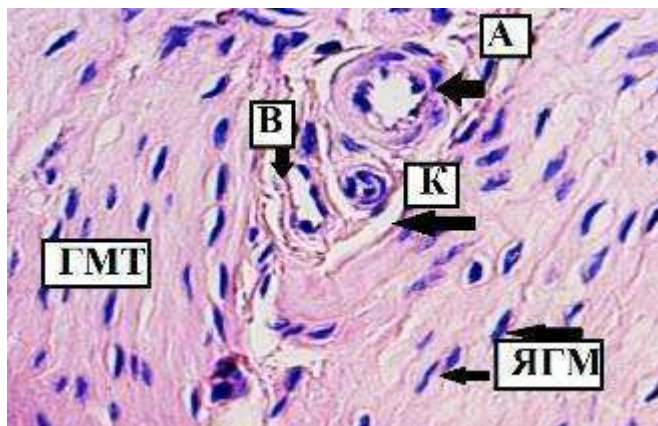
Примітка 1. ГМК – гладком’язові клітини;

Примітка 2. К – капіляр.

Рисунок 4.32 – М’язова оболонка сечового міхура щура. 7 доба.

Експериментальна група. Забарвлення ГЕ. Зб.: × 1000

У віці 45-ти діб МО представлена трьома шарами: зовнішніми поздовжніми і внутрішнім циркулярним, виповненими гладком’язовою тканиною (рис. 4.33), між якими присутні добре виражені прошарки ПВСТ. Ядра м’язових клітин овальної форми. Вакуолізації гладких міоцитів не спостерігали.



Примітка 1. ГМТ – гладка м’язова тканина;

Примітка 2. В – венула;

Примітка 3. А – артеріола;

Примітка 4. ЯГМ – ядра гладких міоцитів;

Примітка 5. К – капіляр.

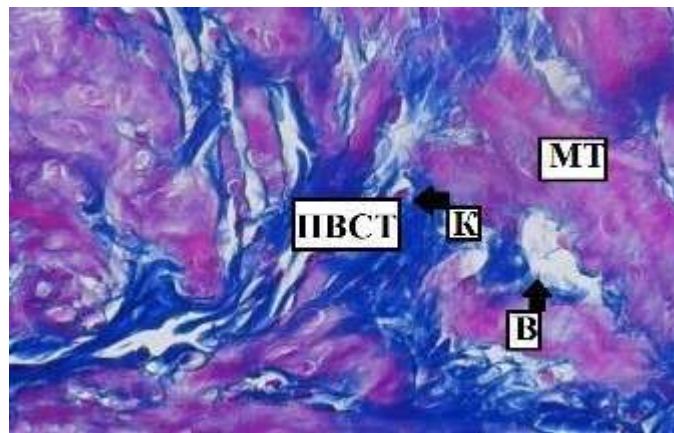
Рисунок 4.33 – М’язова оболонка сечового міхура щура. 45 доба.

Експериментальна група. Забарвлення ГЕ. Зб.: × 400

М’язова оболонка сечових міхурів щурів експериментальної групи 60 і 90 діб життя мала добре виражені й рясно присутні прошарки пухкої волокнистої

сполучної тканини. Гладкі міоцити мали веретеноподібну форму й овальні ядра, клітини формували пучки.

На рисунках 4.34, 4.35 представлені зрізи м'язової оболонки сечових міхурів щурів експериментальної і контрольної груп 60-ої доби життя забарвленні трихром за Масоном. При зіставленні даних отриманих за допомогою аналізу нижчепредставлених зображень стає помітно кількісне переважання сполучної тканини в м'язовій оболонці у експериментальних тварин. Також, звертає на себе увагу добре виражена волокниста структура пухкої волокнистої сполучної тканини у щурів експериментальної групи 60-ої доби життя.



Примітка 1. ПВСТ – пухка волокниста сполучна тканина м'язової оболонки сечового міхура;

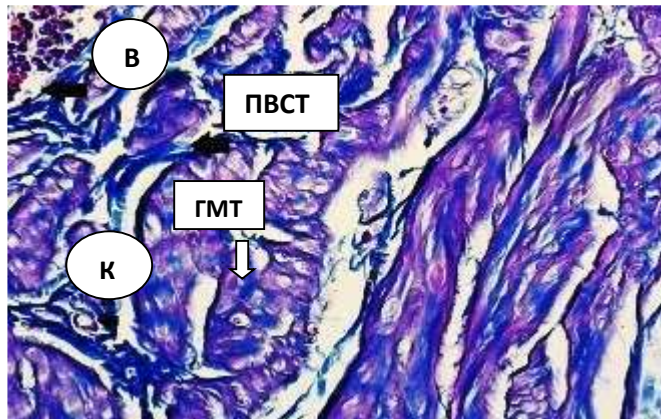
Примітка 2. МТ – м'язова тканина;

Примітка 3. К – капіляр;

Примітка 4. В – венула.

Рисунок 4.34 – М'язова оболонка сечового міхура щура експериментальної групи з вираженими прошарками сполучної тканини. 60 діб. Забарвлення трихром за Масоном.Зб.: × 400

На рис. 4.35 представлена м'язова оболонка сечового міхура щура контрольної групи 60-ої доби життя, де видно добре розвинена гладка м'язова тканина у вигляді пучків гладких міоцитів і вузьких прошарків пухкої волокнистої сполучної тканини.



Примітка 1. ПВСТ – пухка волокниста сполучна тканина м'язової оболонки сечового міхура;

Примітка 2. ГМТ – гладка м'язова тканина;

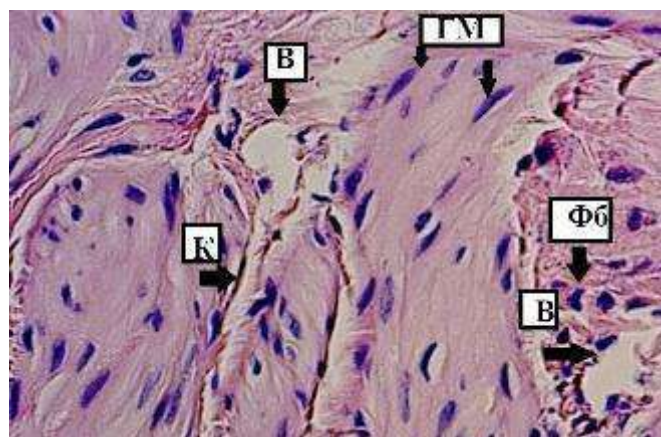
Примітка 3. К – капіляр;

Примітка 4. В – венула.

Рисунок 4.35– М'язова оболонка сечового міхура щура. 60 діб.

Контрольна група. Забарвлення трихром за Масоном. Зб.: × 400

Середня товщина м'язової оболонки СМ щурів ЕГ на 90-у добу достовірно ($p < 0,05$) перевищує аналогічний показник в КГ в 1,3 рази. До кінця періоду спостереження м'язова тканина мала чітку структурність, проте, у структурі МО ЕГ щурів до цього періоду (90-а діб) спостерігали переважання прошарків ПВСТ і гіпертрофію міоцитів у порівнянні з контрольною групою (рис. 4.36, 4.37).



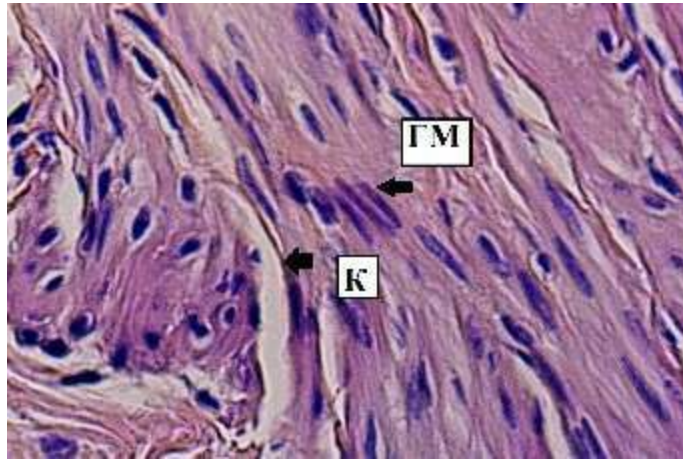
Примітка 1. ГМ – гладкий міоцит;

Примітка 2. В – венула;

Примітка 3. К – капіляр;

Примітка 4. ФБ – фібробласт.

Рисунок 4.36 – Гіпертрофія міоцитів у м'язовій оболонці сечового міхура щура. 60 діб. Експериментальна група. Забарвлення ГЕ Зб.: × 400



Примітка 1. ГМ – гладкий міоцит;

Примітка 2. К – капіляр.

Рисунок 4.37 – М'язова оболонка сечового міхура щура. 60 доба.

Контрольна група. Забарвлення ГЕ Зб.: $\times 400$.

Після отримання даних результатів було вирішено провести поглиблене дослідження з метою виявлення можливих змін, які могли статися в МО СМ у ЕГ тварин, які досягли тримісячного віку. Було підраховано (за допомогою програми ImageJ) відсоткове співвідношення м'язової та сполучної тканин, а також визначено товщину міоцитів у МО СМ щурів ЕГ і КГ на 90 добу життя. В результаті дослідження були отримані дані, які свідчать про статистично достовірне ($p < 0,05$) зменшення відсоткового співвідношення м'язової тканини ($65,32 \pm 2,11 \%$) і потовщення міоцитів ($5,49 \pm 0,40$ мкм) у структурі МО сечових міхурів ЕГ щурів 90 доби життя (таб. 4.8) у порівнянні з КТ ($77,14 \pm 1,13 \%$ і $3,00 \pm 0,21$ мкм відповідно).

Таблиця 4.8 – Порівняння структури м'язової оболонки сечових міхурів у щурів експериментальної та контрольної груп 90 доби життя, ($M \pm m$)

Група дослідження	Експериментальна група	Контрольна група
1	2	3

Продовження таблиці 4.8		
1	2	3
Кількість міоцитів, шт. на 5000 мкм ²	90,0 ± 2,8*	126,0 ± 4,1
Скорегована кількість міоцитів, шт	153,0	126,0
Співвідношення м'язової та сполучної тканин, %	65,32 ± 2,11*	77,14 ± 1,13
Товщина міоцитів, мкм	5,49 ± 0,40*	3,00 ± 0,21

Примітка.* – умовне позначення статистичної достовірності відмінностей за цим показником експериментальної групи відносно контрольної. При показнику $p < 0,05$ різниця вважається статистично значущою.

Виходячи з того, що в експериментальній групі щурів на 90 добу життя міоцити були гіпертрофовані, а в м'язовій оболонці сечового міхура у відсотковому співвідношенні м'язової тканини було менше, ніж сполучної на одиницю площі, слід сказати, що кількість міоцитів на одиницю площі також була знижена порівняно з контрольною групою. Щоб розібратися, чи поєднується гіпертрофія м'язових клітин зі зменшенням їх кількості у експериментальних тварин, було підраховано кількість міоцитів на одиницю площі (5000мкм²) м'язової оболонки у обох груп 90 доби життя й перераховано, зважаючи на відмінності в товщині м'язової оболонки експериментальної і контрольної груп, за допомогою коефіцієнта збільшення площі за формулами 2.1 і 2.2 [розділ 2].

$$K_{\text{скорег.е.90}} = K_{\text{е.90}} \times k^2$$

$$k = h_{\text{е.90}} / h_{\text{к.90}}$$

де $K_{\text{скорег.е.90}}$ – скорегована кількість міоцитів у м'язовій оболонці у щурів 90 доби життя експериментальної групи з урахуванням відмінностей у товщині м'язової оболонки експериментальної і контрольної груп;

$K_{\text{е.90}}$ – кількість міоцитів у 5000 мкм^2 у експериментальних щурів 90 доби життя;

k – коефіцієнт збільшення площі у м'язовій оболонці експериментальних щурів 90 доби життя відносно котрольних цього ж віку;

$h_{\text{е.90}}$ – товщина м'язової оболонки щурів 90 доби життя експериментальної групи;

$h_{\text{к.90}}$ – товщина м'язової оболонки щурів 90 доби життя контрольної групи.

У результаті математичних обчислень було встановлено, що скорегована кількість міоцитів у м'язовій оболонці в експериментальних щурів 90-ої доби життя перевищує аналогічний показник у контрольних щурів ($K_{\text{скорег.е.90}} = 153$, $K_{\text{к.90}} = 126$), і отже, гіпертрофія міоцитів не пов'язана зі зменшенням їх кількості в м'язовій оболонці у експериментальних щурів, а навпаки, супроводжується достовірним ($p < 0,05$) збільшенням міоцитів у м'язовій тканині (див. таб. 4.8).

Вивчення МО СМ щурів експериментальної групи показало також, що в перші три місяці життя відбувається її потовщення (рис. 4.38). До моменту народження товщина МО у експериментальних щурів була вище, ніж у контрольних і перший пік збільшення цього параметра спостерігався на 14-ту добу життя ($178,34 \pm 8,68 \text{ мкм}$). З 14-ої по 21-шу добу простежували відносно «плато» за даним показником і надалі, після зниження на 30-ту добу до значення, як у новонароджених щурів, спостерігався другий, більш високий пік на 45 добу ($274,67 \pm 5,05 \text{ мкм}$) з подальшою стабілізацією даного параметра до кінця періоду спостереження. Щодо контрольної групи, майже протягом всього періоду спостереження товщина м'язової оболонки в експериментальних щурів була вищою (крім 30 доби), максимальний розрив за цим показником

спостерігався на 14 добу і до кінця періоду спостереження (на 90 добу - $266,45 \pm 15,45$ і $209,73 \pm 26,84$ мкм відповідно в експериментальній і контрольній групі).

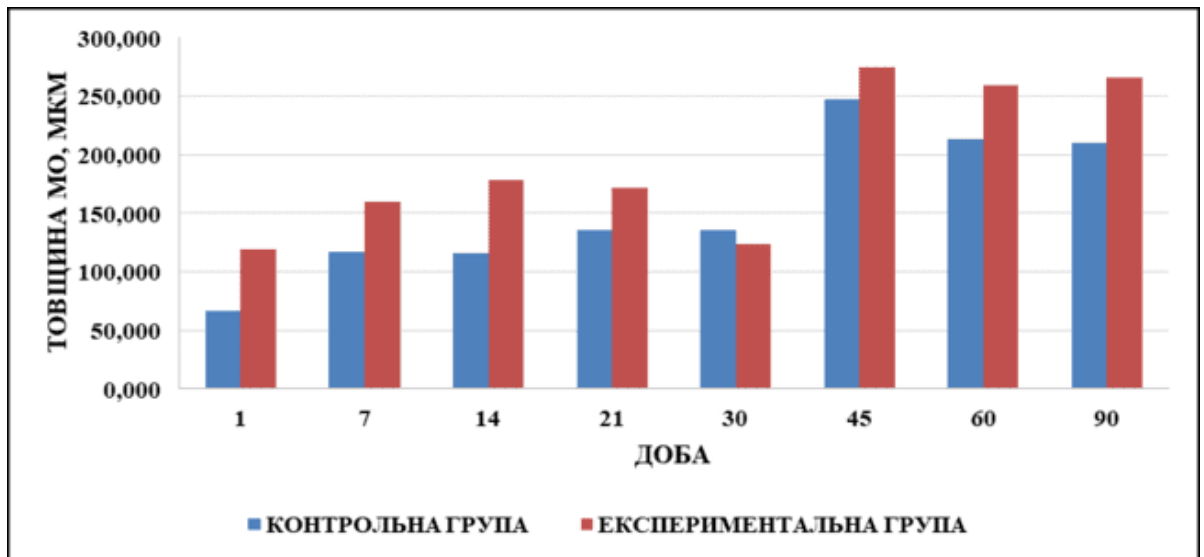


Рисунок 4.38– Динаміка товщини м'язової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної і контрольної груп

Характер динаміки товщини МО в контрольній та експериментальній групах був подібним, із тією відмінністю, що в контрольній групі крива динаміки змін мала більш пологий характер, а значить, зміни параметра відбувалися більш лінійно. Про це свідчить також відмінність значень коефіцієнтів кореляції товщини м'язової оболонки від віку (див. таб. 4.5): в контрольній групі коефіцієнт кореляції вищий, ніж в експериментальній (0,82 і 0,81 відповідно).

Результати дослідження змін структури м'язової оболонки протягом перших трьох місяців життя в експериментальній групі щурів, дозволяють припустити, що наслідки введення стафілококового анатоксину внутрішньоутробно викликають її морфологічні зміни (у вигляді дезорганізації міоцитів, змін в сполучній тканині) до моменту народження і на ранніх періодах розвитку, а також може послужити причиною потовщення м'язової оболонки за рахунок гіпертрофії і гіперплазії міоцитів і надлишкового розростання сполучної тканини у пізньому періоді онтогенезу.

Дослідження судин м'язової оболонки сечових міхурів щурів експериментальної групи показали, що протягом перших трьох місяців життя у

експериментальних щурів відбулося невелике зниження кількості мікросудин (артеріол, венул і капілярів) на умовну одиницю площі у порівнянні з тією кількістю на умовну одиницю площі, яка була при народженні.

До кінця перших 14 діб життя спостерігався негативний пік (падіння значень показників) за всіма трьома групами мікросудин. До 30 доби кількість артеріол, венул і капілярів на умовну одиницю площі різко збільшується ($14,21 \pm 2,66$, $13,6 \pm 5,09$, $42,17 \pm 5,34$ відповідно), і крива вищевказаних графіків, які відображають динаміку кількісних показників судин у м'язовій оболонці сечорвих міхурів щурів експериментальної групи, робить «віраж» із подальшим більш поступовим зниженням параметрів до кінця періоду спостереження.

У порівнянні з контрольною групою, кількість мікросудин на 5000 мкм^2 в МО експериментальних щурів була більшою вже до моменту народження і зберігалось кількісне переважання судинного русла в експериментальних щурів до 45 доби; після цього періоду кількість судин гемомікроциркуляторного русла на умовну одиницю площі у м'язовій оболонці сечового міхура щурів в обох групах мала подібні величини.

Динаміка кількості мікросудин на ум. од. пл. м'язової оболонки сечових міхурів щурів контрольної і експериментальної груп мала подібний характер. Однак, спостерігали і відмінності. Так, протягом періоду спостереження кількість судин гемомікроциркуляторного русла на умовну одиницю площі у м'язовій оболонці експериментальної групи щурів змінювалась інакше ніж в контрольній групі - в перші 14 діб життя у щурів контрольної групи не спостерігали зменшення кількості мікросудин на умовну одиницю площі, а навпаки, зростання показників, і криві динаміки кількості судин на умовну одиницю площі в контрольній групі тварин були більш пологими, що демонструє поступову зміну показників (4.39, 4.40, 4.41).

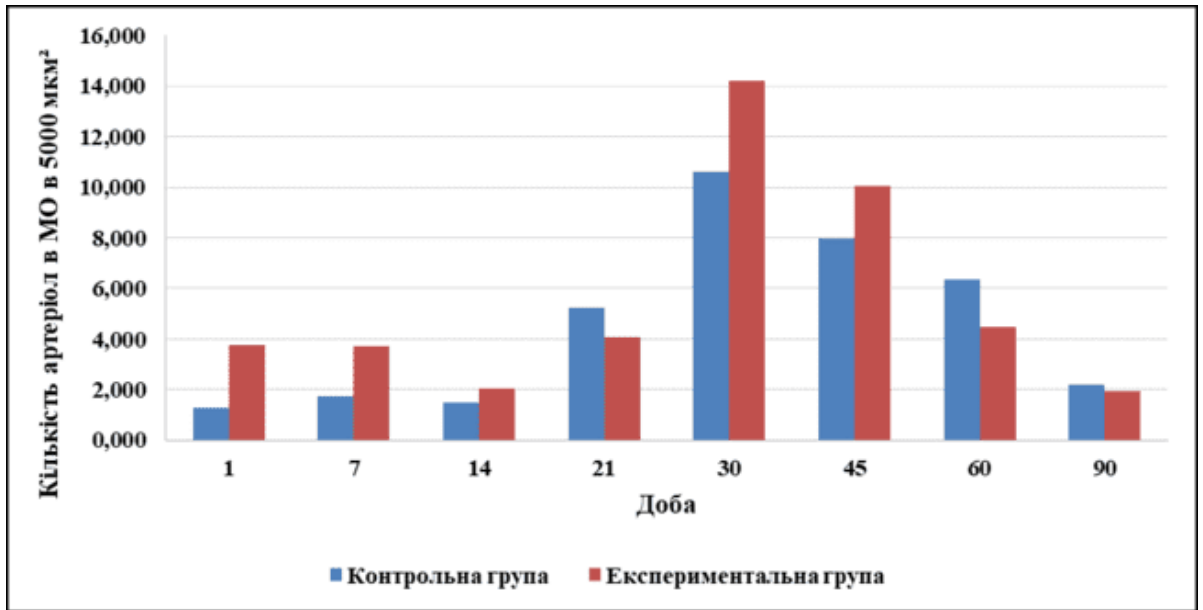


Рисунок 4.39 – Динаміка кількості артеріол в ПВСТ м'язової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної і контрольної груп

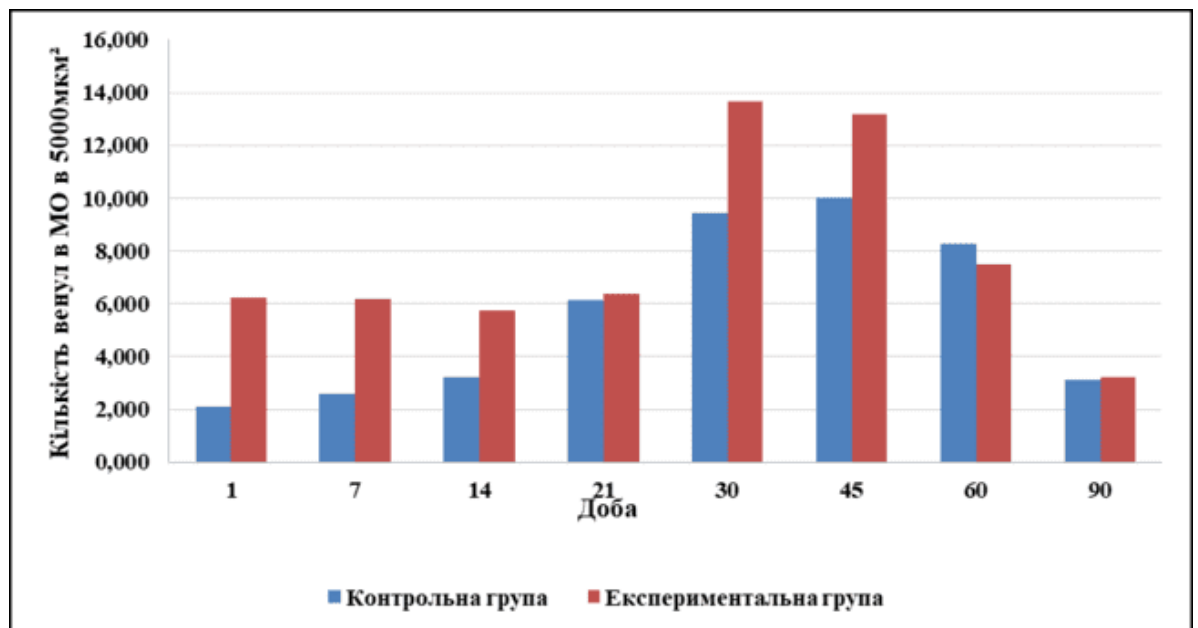


Рисунок 4.40 – Динаміка кількості венул в ПВСТ м'язової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної і контрольної груп

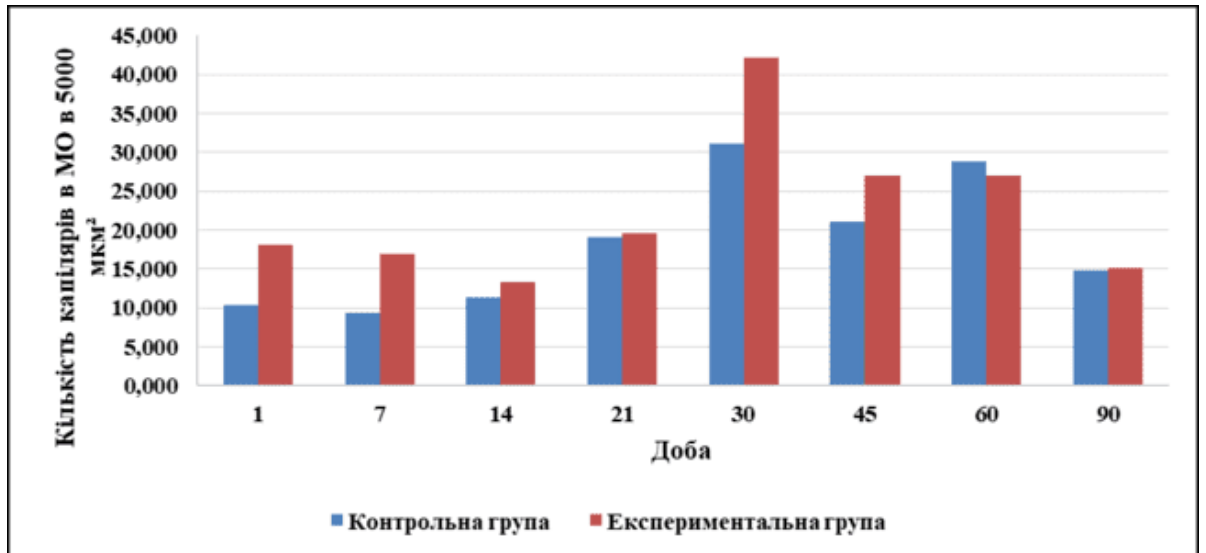


Рисунок 4.41 – Динаміка кількості капілярів в ПВСТ м'язової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної і контрольної груп

Такі відмінності підтверджуються відмінностями в коефіцієнтах кореляції кількісних показників судинного русла і віку в КГ і ЕГ – коефіцієнти кореляції (R) в контрольній групі мають більші значення, що характерно для більш лінійного характеру залежності параметрів (-0,02, -0,10, 0,10 для артеріол, венул і капілярів в експериментальній групі і 0,24, 0,28, 0,38 в контрольній відповідно (табл. 4.9)). Відмінності коефіцієнтів кореляції кількісних параметрів судинного русла м'язової оболонки сечових міхурів щурів експериментальної і контрольної груп свідчать про факт впливу внутрішньоутробної антигенної стимуляції на формування мікросудинного русла м'язової оболонки сечового міхура щурів.

Таблиця 4.9 – Кореляція параметрів мікросудинного русла м'язової оболонки сечового міхура щурів з добою життя

Параметри	Кількість артеріол у 5000мкм ²	Кількість венул у 5000мкм ²	Кількість капілярів 5000мкм ²	Діаметр артеріол у МО	Діаметр венул у МО
1	2	3	4	5	6

Продовження таблиці 4.9

1	2	3	4	5	6
R (КГ)	0,24	0,28	0,38	0,88 [”]	0,79
R (ЕГ)	0,02 [*]	0,10 [*]	0,10	0,84 ^{”*}	0,78 [*]
p	0,01	0,05	0,06	0,01	0,01

Примітка 1.[”] - відображає лінійну залежність параметра від віку, при умовном значенні коефіцієнта кореляції R більше ніж 0,82;

Примітка 2.^{*} - Умовне позначення статистичної достовірності відмінностей за цим показником експериментальної групи відносно контрольної. При показнику $p < 0,05$ різниця вважається статистично значущою;

Примітка 3. КГ – контрольна група;

Примітка 4. ЕГ – експериментальна група;

Примітка 5. p - показник статистичної достовірності.

Діаметр мікросудин МО СМ ЕГ щурів протягом досліджуваного періоду збільшився вдвічі. Найбільше зростання просвіту судин спостерігали в період з 60 до 90 доби.

Щодо КГ, розмір просвіту мікросудин МО у щурів ЕГ був більше і до моменту народження (вдвічі), і протягом майже всього досліджуваного періоду. До 90 доби розмір діаметра артеріол в КГ і ЕГ зрівнялися, а венули до кінця досліджуваного періоду мали більший просвіт у щурів ЕГ, ніж КГ ($12,50 \pm 0,24$ мкм і $10,72 \pm 0,23$ мкм діаметри венул відповідно в ЕГ і КГ). На рис. 4.42, 4.43 показані графічно зміни діаметра судин гемомікроциркуляторного русла з віком.

Характер динаміки показників діаметрів просвіту артеріол і венул МО СМ щурів у експериментальній і контрольній групах були подібними, з тією лише відмінністю, що в КГ криві графіків вийшли більш пологі, що свідчить про більшу лінійність зміни величин параметрів.

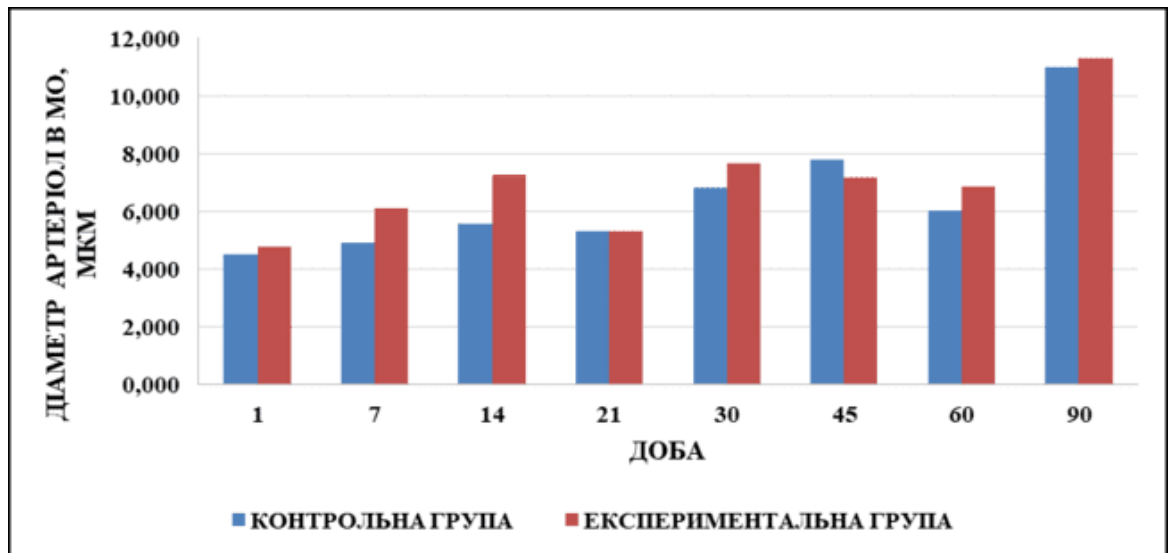


Рисунок 4.42 – Динаміка діаметра артеріол в ПВСТ м'язової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної й контрольної груп

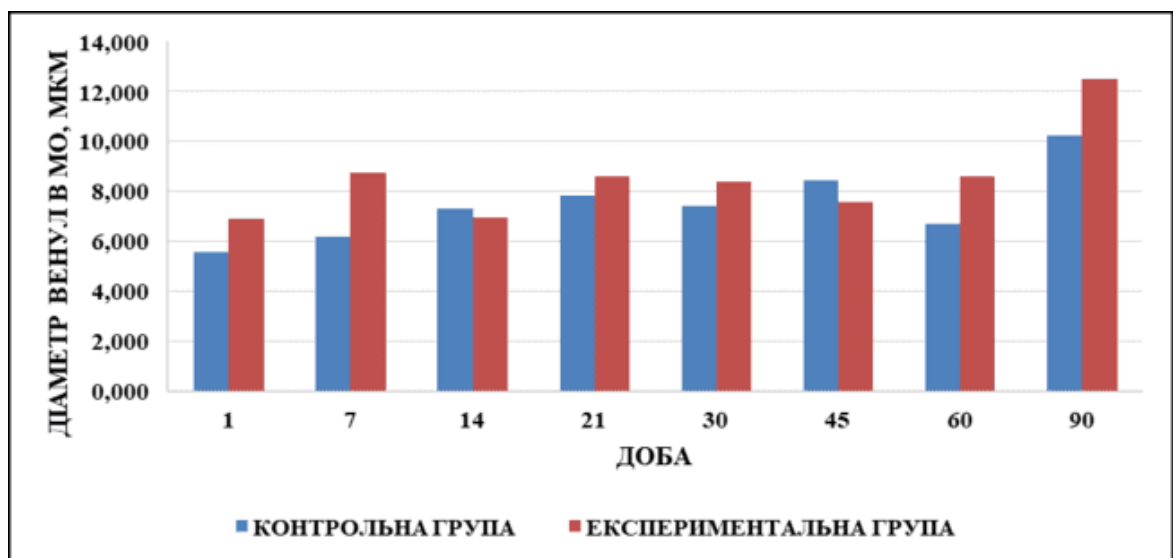


Рисунок 4.43 – Динаміка діаметра венул в ПВСТ м'язової оболонки сечового міхура у щурів експериментальної і контрольної груп

Більш лінійний характер зміни діаметрів судин в контрольній групі підтверджується великим значенням коефіцієнтів кореляції цих показників з віком в контрольній групі порівняно з такими в експериментальній ($R = -0,84$ і $0,78$ – в експериментальній групі і $0,88$ і $0,79$ в контрольній групі артеріол і венул відповідно (див. таб. 4.6)).

Таким чином, на підставі дослідження мікроциркуляторного судинного русла м'язової оболонки сечового міхура щурів, встановлено, що наслідки внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину призводять до посилення васкуляризації (збільшення щільності судин і повнокров'я відносно КГ) м'язової оболонки вже до моменту народження і під час раннього періоду онтогенеза, з подальшим зменшенням щільності судин до пізнього періоду розвитку.

Зміни товщини ЗО сечового міхура щурів експериментальної групи здійснювалися за рахунок ПВСТ (у зрілому віці за рахунок розростання жирових клітин), і були максимальні в період з 60 по 90 добу (рис. 4.44). Протягом досліджуваного періоду спостерігали збільшення цього показника в експериментальній групі в 9 разів (від $2,44 \pm 0,20$ мкм до $27,00 \pm 2,91$ мкм). Перший підйом значення показника спостерігався на 14–21 добу життя, потім відбувалося повільне зниження і новий більш різкий підйом після 60 доби.

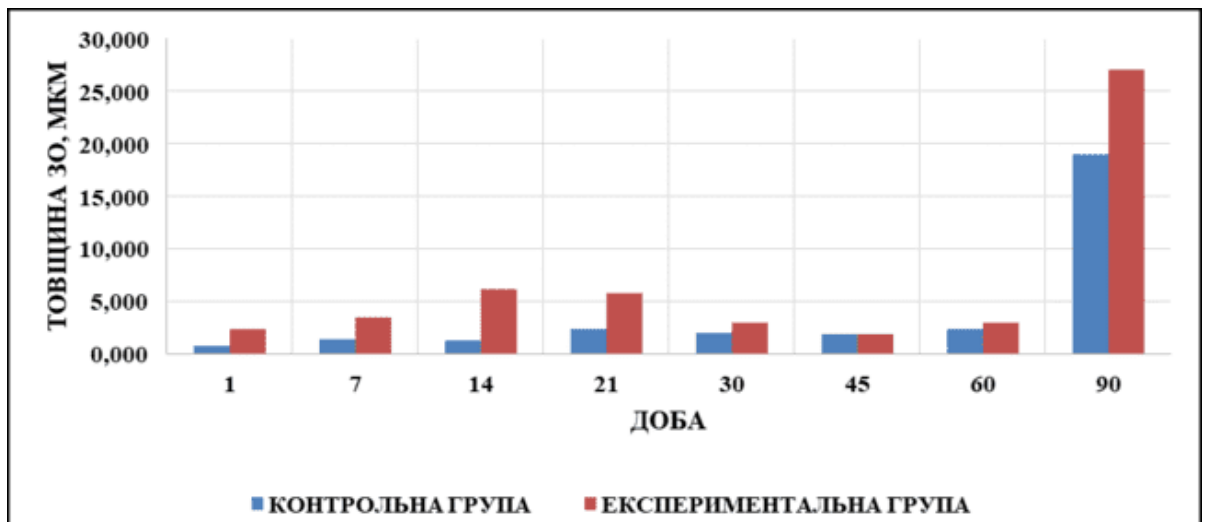


Рисунок 4.44 – Динаміка товщини зовнішньої оболонки сечового міхура у щурів експериментальної й контрольної груп

Щодо контрольної групи, товщина ЗО в ЕГ була вище до народження, і після 30 доби значення зрівнялися. До кінця періоду спостереження товщина ЗО СМ в ЕГ щурів була вища, ніж в контрольній. Характер динаміки параметра в контрольній і експериментальній групах був подібним. Відмінності коефіцієнтів

кореляції товщини зовнішньої оболонки СМ (див. таб. 4.5) і віку в контрольній і експериментальній групах свідчать про більшу лінійність зміни показника в КГ ($R=0,71$ і $0,82$ в експериментальній і контрольній групах).

Таким чином, на підставі вивчення зовнішньої оболонки СМ щурів експериментальної групи з'ясовано, що наслідки внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину можуть послужити причиною потовщення ЗО СМ за рахунок сполучної тканини.

Таким чином, на підставі проведених досліджень СМ експериментальної групи тварин було встановлено, що вже до моменту народження в структурах сечового міхура щурів спостерігаються значні морфологічні зміни. При народженні спостерігалася дезорганізація уротелію, внутрішньоклітинна затримка рідини в уротеліоцитах. У сполучній тканині спостерігали структурні зміни у вигляді зниження вмісту ГАГ і підвищення вмісту сульфатованих глікозаміногліканів у основній речовині міжклітинного матриксу, що свідчило про зниження рівня гідрофільності й дезорганізацію в ній. Протягом досліджуваного періоду спостерігали розростання сполучної тканини у всіх оболонках сечового міхура.

При дослідженні мікроциркуляторного русла виявлено переважання щільності мікросудин у ПВСТ у експериментальних тварин протягом майже всього досліджуваного періоду. Однак динаміка цих показників свідчила про зниження темпів приросту судин мікроциркуляторного русла у щурів експериментальної групи. Спостерігали судинне повнокров'я в ПВСТ у тварин усіх вікових когорт в експериментальній групі.

При дослідженні лімфоцитів у стінці сечового міхура було виявлено переважання цих клітин у щурів експериментальної групи протягом досліджуваного періоду і зниження кількості лімфоцитів на ум. од. пл. до 90 доби. Було виявлено, що кількісне переважання спостерігається за рахунок $CD8^+$ і $CD4^+$ лімфоцитів.

У м'язовій оболонці експериментальних щурів протягом досліджуваного періоду спостерігалася дезорганізація тканини в перші 45 діб і розростання

сполучної тканини в період 60–90 доби життя. На 90 добу були виявлені гіпертрофія і гіперплазія м'язових клітин.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових роботах автора [217-219, 222, 225]

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На підставі аналізу матеріалів сучасної літератури стає очевидним, що, незважаючи на велику кількість досліджень сечового міхура, наявних у сучасній медичній літературі, науковий інтерес до морфології цього органу, особливостей його структурних і функціональних взаємозв'язків з іншими органами і системами залишається актуальним у наші дні. Це зумовлено високим рівнем патології сечового міхура, схильністю до різних впливів ззовні. Особливий інтерес, з нашої точки зору, становлять наслідки ранніх (внутрішньоутробних) впливів на морфологічні зміни сечового міхура.

Серед факторів, що впливають на організм вагітної жінки, велику частину складають збудники різних інфекцій. Причому антигенне навантаження може викликати як реактивні зміни в лімфоїдній системі, так і вплив на тканини й органи макроорганізму [76–77, 83-98, 116, 132-136].

У даній роботі для дослідження впливу антигенної стимуляції в період внутрішньоутробного розвитку на постнатальний морфогенез сечового міхура був обраний стафілококовий анатоксин. Причиною такого вибору послужила велика поширеність стафілококової інфекції, як за фактом носійства (70 % людей є носіями цієї інфекції), так і за фактом виявлення хронічних і гострих форм у період вагітності. Стафілококовий анатоксин – це очищений антигенний препарат із переважним імуногенним впливом.

Схожість структур сечових міхурів у щура та людини, а також невибагливість щурів у догляді [100-101], дозволили зупинити вибір на цих тваринах як експериментальних [100].

Для детальної періодизації морфологічних змін, що відбуваються в стінці сечового міхура, були досліджені 8 вікових груп щурів протягом перших трьох місяців життя. Згодом ці тварини послужили для порівняння з тваринами, що зазнали експерименту з внутрішньоутробним введенням стафілококового анатоксину. Згідно з дизайном даної роботи, крім інтактної й експериментальної

груп, досліджувалася також контрольна група щурів, яким вводився внутрішньоутробно фізіологічний розчин. Ця група була необхідна для виключення впливу на результати експерименту самого факту внутрішньоутробного втручання і, також, для підтвердження даних, отриманих у інтактній групі тварин.

У процесі дослідження динаміки морфологічних показників у тварин інтактних і контрольних груп, була встановлена важлива закономірність: найбільша інтенсивність змін досліджуваних параметрів (кількість лімфоцитів на ум. од. пл., товщина уротелію, товщина ПВСТ власної пластинки слизової оболонки, висота і ширина складки слизової оболонки, щільність судин мікроциркуляторного русла, величина просвітів судин мікроциркуляторного русла) спостерігалася в період 14-ої–30-ої доби.

В ході дослідження експериментальної групи щурів уже до народження, в порівнянні з інтактною та контрольною групами, розподіл між оболонками сечового міхура робити було важко, оскільки межі між оболонками були дуже нечіткими. Така картина була зумовлена морфологічними змінами клітин і тканин, викликаних наслідками внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину, що побічно узгоджується з даними досліджень Токарук Н. С., які демонструють нормальну морфологію уротелія сечових міхурів щурів.

Зміни, які відбувалися з покривним епітелієм слизової оболонки сечових міхурів протягом періоду дослідження, були вивчені за допомогою гістологічних, морфометричних і електронномікроскопічних методів. Таким чином було виявлено, що в уротеліюцитах відбувалася внутрішньоклітинна затримка рідини (значна кількість мітохондрій із частковою редукцією крист, помірною набрякlostю, поширення цистерн ендоплазматичної сітки, апарату Гольджі). Зміни внутрішньоклітинної структури супроводжувалися порушенням упорядкованості пошарової анізоморфії тканини. Ознаки дезорганізації та внутрішньоклітинної затримки рідини епітеліальної тканини посилювалися протягом першого місяця досліджуваного періоду життя експериментальних щурів. У ультраструктурі уротелію спостерігався виражений набряк

мітохондрій, ендоплазматичної сітки. Гістологічно, також, зберігалися різномірність і порушення впорядкованості шарів розташування епітеліальних клітин. На тлі ознак дезорганізації тканини з'являлися ознаки відновлення структурності, клітин, які діляться (більш помітні після 30 доби життя).

На тлі цих змін встановлено, що товщина перехідного епітелію в експериментальних щурів переважає над такою в контрольних протягом більшої частини досліджуваного періоду. Проте, цікаво, що до кінця періоду спостереження (90-а діб) уротелій в експериментальній групі був достовірно ($p < 0,05$) тонше, ніж у контрольній ($12,87 \pm 0,52$ мкм для експериментальної групи і $13,87 \pm 0,32$ мкм для контрольної). Характер динаміки товщини уротелію подібний, як в експериментальній, так і в контрольній групах, з тією лише відмінністю, що коефіцієнт кореляції в експериментальній групі достовірно ($p < 0,05$) менше.

Виходячи з даних дослідження слід вважати, що наслідки внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину викликають порушення диференціювання уротелію, сечового міхура щурів (у вигляді затримки внутрішньоклітинної рідини, порушення його шаровості, потовщення) у ранньому постнатальному періоді, з подальшим відновленням внутрішньоклітинної і тканинної структури і стоншенням уротелію сечового міхура у пізньому періоді життя (90-а доба). Такі результати частково узгоджуються з даними досліджень, отриманими Попадинець О.Г. Науковцем досліджувався вплив холодних факторів на тканини і судини сечового міхура щурів. Проте, за нашими даними найбільш виражені зміни структури уротелія сечового міхура щурів експериментальної групи спостерігаються в перші 30 діб життя, тоді як за даними Попадинець О.Г. найбільш виражені морфологічні зміни спостерігаються у щурів статевозрілого віку.

Вивчення ПВСТ сечового міхура проводили за допомогою гістологічних методів із використанням забарвлення гематоксиліном і еозином, трихромом за Масоном, морфометрії, гістохімічних методів (забарвлення альціановим синім).

Дослідження показали, що після внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину в ПВСТ вже на першу добу життя спостерігаються як гістологічні, так і гістохімічні ознаки вираженої дезорганізації тканини: фрагментованість волокнистої структури сполучнотканинного матриксу, ядра фібробластів блідні; контури судин погано візуалізуються. Товщина пухкої волокнистої сполучної тканини щурів експериментальної групи статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищувала аналогічний показник в контрольній.

Гістохімічні дослідження, свідчили про достовірно ($p < 0,05$) низький вміст ГАГ та накопичення в сполучній тканині сульфатованих глікозаміногліканів. Такі результати дали підстави вважати, що в тканині відбувався процес руйнування молекул протеогліканів, що супроводжується відщепленням сульфатованих глікозаміногліканів, що і призводило до перерозподілу і накопиченню їх у пухкій волокнистій сполучній тканині і, як наслідок цього, накопичення води. Згідно з даними літератури, такі зміни можуть відбуватися, також, внаслідок гіпоксії [77, 146]. З вищесказаного випливає, що такі результати гістохімічних досліджень – зниження вмісту ГАГ в тканині, підвищення вмісту сульфатованих глікозаміногліканів – можуть свідчити про наявність гіпоксії у досліджуваній сполучній тканині сечового міхура щурів, які зазнали внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину. Руйнування та дезорганізація молекул основної речовини ведуть до порушень метаболізму тканини, її трофіки і неспецифічних протективних властивостей.

Поряд з гістохімічними змінами в структурі ПВСТ сечових міхурів щурів, які отримали пренатальне антигенне навантаження, характерною особливістю є присутність в ній мастоцитів. Причому, на ранніх періодах постнатального онтогенезу переважають дегранульовані мастоцити. Цей факт свідчить про активізації адаптивних процесів в сполучній тканині сечових міхурів на ранніх етапах життя експериментальних щурів, і стабілізації цих процесів на більш пізніх.

При вивченні динаміки морфологічних змін, що відбувалися з пухкою волокнистою сполучною тканиною експериментальних щурів, було виявлено,

що вони посилюються до 30-ої доби, потім спостерігаються морфологічні ознаки процесів відновлення волокнистої структури основної речовини, частіше з'являються проростання судин. Також після 30-ої доби спостерігали збільшення вмісту ГАГ і зменшення сульфатованих глікозаміногліканів. Так, протягом перших 45-ти діб у структурі пухкої волокнистої сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки сечових міхурів щурів експериментальної групи спостерігався достовірно ($p < 0,05$) менший вміст ГАГ ($51,0 \pm 2,0 \% - 54,5 \pm 2,2 \%$), і великий вміст сульфатованих глікозаміногліканів ($22,1 \pm 1,3 \% - 24,6 \pm 1,4 \%$), у порівнянні з аналогічними показниками в контрольній групі ($77,7 \pm 2,2 \% - 74,2 \pm 1,7 \% -$ ГАГ і $17,9 \pm 4,0 \% - 23,5 \pm 1,8 \% -$ сульфатовани глікозаміноглікани). У наступні періоди спостерігали достовірно ($p < 0,05$) підвищення вмісту ГАГ ($64,1 \pm 4,0 \% - 90$ доба) і відновлення вмісту сульфатованих глікозаміногліканів ($25,5 \pm 2,6 \% - 90$ доба) в експериментальній групі (відносно контрольної $73,3 \pm 2,1 \% -$ кількість ГАГ, $24,9 \pm 2,4 \% -$ вміст сульфатованих глікозаміногліканів на 90-у добу), що також свідчить про відновлення структурності сполучної тканини. Проте, повного зрівняння з показниками контрольної групи, як видно, не спостерігали, що свідчить про зниження гідрофільності і, отже, метаболізму і неспецифічних протективних властивостей сполучної тканини в експериментальної групі щурів у зрілому віці.

У порівнянні з контрольною групою, у щурів експериментальної групи протягом усього досліджуваного періоду товщина пухкої волокнистої сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки була достовірно ($p < 0,05$) більшою ($36,87 \pm 0,35$ мкм – товщина ПВСТ на 90-у добу у щурів експериментальної групи, $26,49 \pm 2,43$ мкм – у контрольної, що різниться в 1,4 рази), характер динаміки змін показника товщини ПВСТ власної пластинки слизової оболонки сечового міхура експериментальних щурів був подібним у відповідні періоди життя. Проте, різними були коефіцієнти кореляції між товщиною ПВСТ слизової оболонки та віком щурів в експериментальній і контрольній групах – в експериментальній групі коефіцієнт кореляції був нижчим, що свідчить про більш різкі зміни досліджуваного параметра у експериментальних щурів ($0,70$ і

0,77 – коефіцієнти кореляції експериментальної та контрольної груп, відповідно).

Таким чином, після внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину відбуваються морфологічні зміни у пухкій волокнистій сполучній тканині у вигляді руйнування та набряку у ранньому періоді постнатального розвитку щурів, а у пізньому- надмірного розростання сполучної тканини сечового міхура, зниження її гідрофільності (за рахунок зниження вмісту в ній ГАГ) та, як наслідок, погіршення метаболізму і неспецифічних протективних властивостей. Ці дані узгоджуються з даними інших пошукачів: Матвейшиної Т. М., Грінівецької Н.В., Таланової О.С., які отримали схожі результати, досліджуючи зміни сполучної тканини під впливом антигенів в інших органах [116].

Вивчення судин мікроциркуляторного руслу проводили за допомогою гістологічних, імуногістохімічних, морфометричних і електронномікроскопічних методів. Кількість судин на ум. од. пл. (артеріол, венул і капілярів) у слизовій та м'язовій оболонках в експериментальній групі щурів достовірно ($p < 0,05$) перевищувала аналогічні показники в контрольній групі, також діаметр просвіту ємнісних судин в експериментальній групі був достовірно ($p < 0,05$) вище. Так, наприклад, на першу добу життя кількість артеріол, венул, капілярів на ум. од. пл. у сполучній тканині слизової оболонки сечового міхура в експериментальній групі становила – $2,36 \pm 0,26$, $4,75 \pm 0,39$, $16,09 \pm 0,39$, а у контрольній – $1,58 \pm 0,22$, $2,50 \pm 0,38$, $10,05 \pm 0,30$ відповідно; кількість артеріол, венул і капілярів на ум. од. пл. в м'язовій оболонці в експериментальній групі становила $2,36 \pm 0,26$, $4,75 \pm 0,39$, $16,09 \pm 0,39$, а в контрольній – $2,08 \pm 0,14$, $3,10 \pm 0,25$, $10,40 \pm 0,42$, відповідно. Кількісні дані підрахунку капілярів узгоджувалися з даними імуногістохімічного дослідження. Діаметри просвіту артеріол і венул слизової оболонки в експериментальній групі щурів 1-ої доби життя становили – $4,23 \pm 1,13$ мкм і $6,48 \pm 0,26$ мкм, а в контрольній – $4,15 \pm 0,14$ мкм і $5,35 \pm 0,09$ мкм, відповідно; в м'язовій оболонці

діаметри артеріол і венул в експериментальній групі становили $4,23 \pm 1,134$ мкм і $6,48 \pm 0,26$ мкм, а у контрольній – $4,53 \pm 0,10$ мкм і $5,55 \pm 0,09$ мкм відповідно.

Такі зміни свідчать про більш виражену щільність судин та повнокров'я в стінці сечового міхура щурів експериментальної групи по відношенню до контрольної групи вже після народження на першу добу життя.

З огляду на той факт, що щури після внутрішньоутробної антигенної стимуляції народжувалися з достовірним ($p < 0,05$) збільшенням кількості сполучної тканини в слизовій оболонці і достовірним ($p < 0,05$) збільшенням кількості мікросудин в умовній одиниці площі сполучної тканини слизової, зрозуміло, що наслідками введення стафілококового анатоксину внутрішньоутробно були процеси дисембріогенезу сполучної тканини і судин мікроциркуляторного русла слизової оболонки.

Після проведення порівняльного аналізу динаміки цих показників у експериментальній і контрольній групах було встановлено, що щільність розподілу артеріол, венул і капілярів у пухкій волокнистій сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки сечового міхура в експериментальній групі щурів була достовірно ($p < 0,05$) більшою не тільки з моменту народження, але і протягом більшої частини досліджуваного періоду. Проте, після 60 доби життя кількість артеріол і капілярів на ум. од. пл. ПВСТ слизової оболонки стала меншою в експериментальній групі, ніж в контрольній, і до кінця досліджуваного періоду (90-ої доби) залишалась нижчою в експериментальній групі, ніж в контрольній ($1,73 \pm 0,93$ та $14,50 \pm 6,81$ – кількість артеріол і капілярів на ум. од. пл. на 90-у добу в ВП слизової оболонки СМ щурів експериментальної групи, $1,94 \pm 1,02$ та $15,10 \pm 7,09$ – відповідно в контрольній). Кількість венул на ум. од. пл. протягом усього досліджуваного періоду мала більші показники в експериментальній групі, ніж в контрольній.

Оскільки кількість судин, порахована на одиницю площі, не повністю відображає справжню картину кількісних змін у мікроциркуляторному руслі, у процесі аналізу й обробки отриманих даних була порахована скорегована кількість капілярів з урахуванням збільшення товщини сполучної тканини в

процесі росту тварин в обох групах. Для розрахунків були використані формули 2.1 и 2.2 [розд. 2, 4]. Таким чином було показано, що, якщо, згідно з вищеписаною динамікою щільності судин мікроциркуляторного русла, протягом майже всього досліджуваного періоду щільність розташування судин мікроциркуляторного русла була більшою в експериментальній групі, а також, до кінця досліджуваного періоду (після 45 діб і до 90 доби) спостерігали зниження кількості судин мікроциркуляції на умовну одиницю площі, то при перерахунку з використанням вищевказаних формул кількість судин мікроциркуляторного русла вже після 30 діб у експериментальній групі була меншою, ніж в контрольній, а кількість судин у період з 45 по 90 добу не зменшувалась, а зростала в обох групах, і більший приріст кількості судин був у контрольній групі.

З вищесказаного слід, що після внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину і дисембріогенетичних процесів, які провокуються ним до народження, експериментальні тварини першої доби життя мають перевищення кількості сполучної тканини в слизовій оболонці і збільшення кількості судин в умовній одиниці площі сполучної тканини в порівнянні з новонародженими щурами контрольної групи. Проте, темп приросту кількості судин в контрольній групі швидше, ніж в експериментальній, внаслідок чого кількості судин мікроциркуляції в контрольній групі після 30-ти діб і на протязі всього періоду спостереження мали більші значення.

Характер динаміки зміни щільності судин пухкої волокнистої сполучної тканини власної пластинки слизової та м'язової оболонок сечового міхура в експериментальній та контрольній групах був подібний, проте, в контрольній групі криві залежності кількісних показників судин мікроциркуляторного русла були більш пологими, ніж в експериментальній, і демонстрували більш поступові зміни показників протягом досліджуваного періоду. На підтвердження цього, спостерігали відмінності корелятивних співвідношень даних параметрів з часом спостереження в різних групах, обчислені за допомогою коефіцієнта кореляції. Про це свідчать вищі значення коефіцієнтів кореляції кількості

артеріол, венул і капілярів на ум. од. пл. у контрольній групі в порівнянні з експериментальною. Так, наприклад, якщо в контрольній групі коефіцієнти кореляції, підраховані для кількісних показників мікросудин в слизовій оболонці сечового міхура щодо часу, становили 0, 20, 0,29 та 0,46 для артеріол, венул і капілярів відповідно, то в експериментальній групі – 0,01, -0,03 та 0,05 відповідно. Такі дані свідчать на користь взаємозв'язку внутрішньоутробного антигенного навантаження стафілококовим анатоксином, яке відчували щури експериментальної групи і морфологічними змінами, які були встановлені в мікроциркуляторному руслі експериментальних тварин щодо контрольних.

Протягом усього періоду дослідження розміри просвіту судин слизової оболонки щурів експериментальної групи достовірно ($p < 0,05$) перевищували аналогічні параметри у щурів контрольної групи ($7,45 \pm 0,57$ мкм та $12,08 \pm 0,67$ мкм – розмір просвіту артеріол і венул слизової оболонки сечового міхура у щурів на 90 добу життя в експериментальній групі, $6,12 \pm 0,17$ мкм та $10,00 \pm 0,31$ мкм – у контрольній). Характер динаміки за даними показниками у щурів експериментальної та контрольної груп був подібним, лише з тією різницею, що в контрольній групі піки кривих у період перших двох тижнів життя були більш пологі, і це відображено у відмінності значень коефіцієнтів кореляції – у контрольній групі коефіцієнти кореляції мали більші значення. Так, якщо в експериментальній групі коефіцієнти кореляції становили 0,02 для діаметру артеріол та 0,28 для венул, то в контрольній – 0,29 та 0,40 відповідно.

При електронномікроскопічному дослідженні ендотелію в структурі судинної стінки у щурів експериментальної групи, також, спостерігали зміни. У цитоплазмі ендотеліальних клітин експериментальної групи щурів візуальне зниження кількості трансцитозних пухирців поступово змінювалося на збільшення після 45 доби до 60 доби життя. В контрольній же групі, у порівнянні з експериментальною, краща структурованість судинної стінки з численними трансцитозними пухирцями в цитоплазмі ендотеліальних клітин зберігалася протягом усього досліджуваного періоду. Такі результати свідчили про зниження рівня метаболізму ендотелію щурів експериментальної групи.

На підставі аналізу й узагальнення отриманих даних про мікроциркуляторне русло сполучної тканини сечового міхура щурів було зроблено висновок, що після пренатального впливу стафілококового анатоксину виникають структурні зміни ендотелію, а також зміни васкуляризації у вигляді збільшення щільності та кількості судин мікроциркуляторного русла, повнокров'я у ранньому періоді постнатального онтогенезу щурів. Але, незважаючи на те, що протягом періоду спостереження (з 1-ої по 60-у добу) щільність судин залишається вищою у експериментальній групі щурів, загальна кількість судин мікроциркуляції стає меншою в експериментальній групі вже на 30-у добу. Це здійснюється за рахунок більш повільного приросту кількості судин в ній щодо контрольної групи. Внаслідок вищевказаного, до пізнього періоду постнатального онтогенезу (90-у добу) наслідки внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину провокують, також, зміни мікроциркуляції сполучної тканини сечового міхура щурів у вигляді зниження щільності та кількості судин мікроциркуляторного русла і повнокров'я. Зміни які спостерігаються в ємнісній ланці мікроциркуляторного русла взаємопов'язані і узгоджуються з тими змінами, які спостерігали в сполучній тканині (у вигляді гістохімічних змін основної речовини, дегрануляції мастоцитів, дезорганізації волокнистих елементів і набряку). Результати, отримані при дослідженні гемомікроциркуляторного русла сечових міхурів щурів узгоджуються з даними науковців А. И. Неймарк, К. А. Сизов, які вивчали порушення мікроциркуляції в стінці сечового міхура у жінок з розладами сечовипускання. Серед ознак порушень гемодинаміки, які були ними виявлені спостерігалось повнокров'я судин власної пластинки слизової оболонки сечового міхура [35].

Дослідження лімфоцитів, що проводили в даній роботі за допомогою гістологічних та імуногістохімічних методів, дозволили резюмувати, що вже до моменту народження щурів експериментальної групи у пухкій волокнистій сполучній тканині кількість цих клітин на ум. од. пл. була статистично достовірно вищою ($p < 0,05$), ніж в контрольній групі того ж віку ($2,38 \pm 1,19$ у експериментальній групі і $1,75 \pm 0,38$ у контрольній). Така закономірність

зберігалася протягом більшої частини періоду дослідження, однак до 90-ої доби спостерігали зниження цього показника в експериментальній групі і кількість лімфоцитів на ум. од. пл. у слизовій оболонці сечового міхура експериментальних щурів була достовірно ($p < 0,05$) меншою, ніж в контрольній групі ($3,50 \pm 0,40$ у експериментальній групі та $4,60 \pm 1,09$ в контрольній).

Характер динаміки даного показника відрізнявся у експериментальної та контрольної груп досліджуваних тварин. Так, при аналізі цих змін було помітно, що кількість лімфоцитів на ум. од. пл. у експериментальній групі щурів спочатку була вищою, ніж у контрольній, і різко зростала в перші півтора місяці життя, а у контрольних щурів зростання цього показника здійснювалося поступово з піком на 45-у добу, а потім поступово знижувалася. Такі дані підтверджені більшим значенням коефіцієнта кореляції кількості лімфоцитів на ум. од. пл. з добою життя в контрольній групі, ніж в експериментальній (0,31 для експериментальної групи та 0,53 для контрольної) і свідчать про більш напружений місцевий імунітет досліджуваного органу в ранні періоди онтогенезу експериментальних щурів і подальше його виснаження на 90-у добу життя.

Скупчення лімфоцитів спостерігали в слизовій оболонці сечового міхура щурів експериментальної групи також, значно раніше, ніж в контрольній групі (після 7-ої доби, а в контрольній групі на 21-у добу життя). Кількість скупчень лімфоцитів на ум. од. пл. у щурів експериментальної групи перевищувала таку у щурів контрольної групи протягом усього досліджуваного періоду. Дані наших досліджень не цілком узгоджуються з результатами отриманими Гусейновою Г.А., Нікітюком Д.Б і Девонаєвим О.Т, за даними досліджень яких в товщі власної пластинки слизової оболонки сечового міхура людини розташовуються лімфоїдні вузлики.

Такі результати, отримані в ході досліджень лімфоцитів сечового міхура щурів, дозволяють зробити висновок про вплив внутрішньоутробної стимуляції стафілококовим анатоксином на посилення проліферації лімфоцитарних клітин на ранніх етапах постнатального розвитку та збереження цієї тенденції протягом

тривалого відрізка життя аж до 60-ої доби життя щурів. Порівняльний аналіз динаміки показників кількості лімфоцитів на ум. од. пл. у експериментальній та контрольній групах свідчить про більшу інтенсивність підйому проліферативної активності лімфоцитів на ранніх етапах постнатального розвитку (7-а–14-а діб) в експериментальній групі. Так на 14-у добу кількість лімфоцитів на ум. од. пл. в експериментальній групі перевищувала кількість лімфоцитів в контрольній групі в п'ять разів.

Відомо, що лімфоцити забезпечують імунний гомеостаз та виконують важливу морфогенетичну роль, забезпечуючи певні співвідношення між різними клітинами органів [53, 54]. Для поглибленого аналізу змін, що відбувалися з лімфоцитами, були використані методи імуногістохімії. Аналіз отриманих даних і зіставлення даних експериментальної та контрольної груп, дозволили простежити, що вже при народженні у експериментальних щурів $CD8^+$ і $CD4^+$ -лімфоцити присутні в достовірно ($p < 0,05$) більшій кількості на ум. од. пл., ніж у контрольних того ж віку. До одномісячного віку також значимо ($p < 0,05$) переважає кількість $CD8^+$ -лімфоцитів на ум. од. пл. у експериментальних щурів у порівнянні з контрольними. До 90-ої доби переважає кількість $CD4^+$ лімфоцитів на ум. од. пл. у експериментальних щурів у порівнянні з контрольними. Отримані дані узгоджуються з даними досліджень Євтушенко В.М., Сирцова В.К., Федосєєвой О.В., Алієвої О.Г., Попко С.С та інших авторів [57, 58].

Таким чином, на підставі загального аналізу отриманих даних було встановлено, що експериментальні щури після вплива внутрішньоутробно введеного стафілококового анатоксину народжувалися з вищою кількістю лімфоцитів на ум. од. пл. у стінці сечового міхура, ніж щури контрольної групи. Переважання кількості лімфоцитів на ум. од. пл. зберігалось на більшому терміні дослідження, при цьому більшу інтенсивність підйому проліферативної активності лімфоцитів у експериментальній групі спостерігали на ранніх етапах постнатального розвитку (7-а–14-а доба). Збільшення кількості лімфоцитарних

клітин на ум. од. пл. в експериментальній групі здійснювалась за рахунок $CD8^+$ і $CD4^+$ -лімфоцитів. На 90-у добу кількість лімфоцитів на ум. од. пл. у СО сечового міхура щурів експериментальної групи була нижчою, ніж в контрольній. Такі дані дозволяють припустити, що внутрішньоутробний вплив стафілококового анатоксину може стати причиною посилення міграції лімфоцитів на ранніх етапах онтогенезу, переважно регуляторної ланки ($CD8^+$), що стимулює розвиток адаптивно компенсаторних механізмів змін в тканинах, і переважання $CD4^+$ на більш пізніх етапах, що сприяє процесам стабілізації і репарації в зрілому віці.

Вивчення м'язової оболонки сечових міхурів щурів експериментальної групи показало, що в перші три місяці життя відбувається її потовщення майже вдвічі ($119,60 \pm 16,95$ мкм на першу добу, $266,45 \pm 15,45$ мкм на 90-у добу). В результаті аналізу і зіставлення змін цього параметра у експериментальній і контрольній групах було встановлено, що з періоду новонародженості протягом усього періоду спостережень товщина м'язової оболонки у експериментальних тварин була статистично достовірно більшою ($p < 0,05$), ніж у контрольних, максимальний розрив за цим показником спостерігався на кінець періоду спостереження ($266,45 \pm 15,45$ мкм на 90 добу в експериментальній групі та $178,73 \pm 26,84$ мкм у контрольній, що в півтора рази більше). В експериментальній групі динаміка товщини м'язової оболонки була подібна за характером змін за цим показником в контрольній, з тією відмінністю, що в контрольній групі кореляційна крива змін мала більш пологий характер, а значить, зміни параметра відбувалися помірніше. Про це також свідчить відмінність значень коефіцієнтів кореляції: в контрольній групі коефіцієнт кореляції вищий, ніж в експериментальній (0,81 для експериментальної групи і 0,82 для контрольній).

На тлі цього було виявлено, що разом із потовщенням м'язової оболонки у щурів експериментальної групи до 90-ої доби життя спостерігається зміна її структури: достовірне ($p < 0,05$) зменшення співвідношення м'язової тканини

щодо сполучної в бік м'язової тканини (у експериментальній групі частка м'язової тканини в м'язовій оболонці щурів 90-ої доби становила $65,32 \pm 2,11$ % площі, а в контрольній – $77,14 \pm 1,13$ %); а також достовірне ($p < 0,05$) потовщення міоцитів (товщина міоцитів у експериментальній групі щурів 90 доби становила $5,49 \pm 0,40$ мкм, а в контрольній – $3,00 \pm 0,21$ мкм., що вдвічі більше). На підставі проведеного поглибленого математичного аналізу змін м'язової тканини ЕГ з використанням формул 2.1 і 2.2 [розд. 2, 4], було встановлено, що кількість міоцитів у МО в ЕГ щурів 90-ої доби життя перевищує аналогічний показник у контрольних щурів, і, отже, гіпертрофія міоцитів не пов'язана зі зменшенням їх кількості в МО у ЕГ щурів, а навпаки, супроводжується достовірним ($p < 0,05$) збільшенням міоцитів у м'язовій тканині.

Результати дослідження змін структури м'язової оболонки протягом перших трьох місяців життя в ЕГ щурів, дозволяють припустити, що після внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину відмічаються морфологічні зміни в м'язовій оболонці у вигляді її потовщення за рахунок гіпертрофії, гіперплазії міоцитів і надлишкового розростання сполучної тканини в зрілому віці.

Аналіз змін, що відбувалися в ЗО сечового міхура ЕГ щурів, дозволив резюмувати, що максимальні зміни її товщини відбуваються в період з 60-ої по 90-у добу (так, товщина зовнішньої оболонки сечового міхура щурів ЕГ на 1-у добу – $2,44 \pm 0,20$ мкм, на 60-у добу – $3,00 \pm 0,73$ мкм, а на 90-у добу – $27,00 \pm 2,91$ мкм, що перевищувало показники першого дня життя в 9 разів). До цього періоду життя у ЗО сечового міхура щурів ЕГ була присутня велика кількість адипоцитів.

Щодо контрольної групи, товщина зовнішньої оболонки в експериментальній групі була вище на 1-шу добу життя втричі ($2,44 \pm 0,20$ мкм – в ЕГ, $0,84 \pm 0,10$ мкм – у контрольній), після 30-ої доби значення зрівнялися. До кінця періоду спостереження товщина ЗО СМ в ЕГ щурів була вища, ніж в контрольній в 1.4 рази ($27,00 \pm 2,91$ мкм в ЕГ і $20,62 \pm 1,55$ мкм – в контрольній). Характер динаміки змін параметра в ЕГ і КГ був подібним. Відмінності

коефіцієнтів кореляції товщини ЗО сечового міхура від віку в ЕГ і КГ свідчать про більшу лінійність зміни показника в КГ (0,70 – в експериментальній групі, 0,81 – в контрольній).

Таким чином, на підставі дослідження ЗО СМ щурів ЕГ було встановлено, що наслідки внутрішньоутробної дії стафілококового анатоксину можуть стати причиною потовщення ЗО СМ в зрілому віці за рахунок розростання сполучної тканини багатою жировими клітинами.

Підсумовуючи результати проведених досліджень і дані їх статистичної обробки, встановлений факт: у щурів після внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину відбуваються морфологічні зміни стінки сечового міхура. Підтвердженням тому є результат зіставлення коефіцієнтів кореляції за кожним дослідженим показником (відносно доби життя) в експериментальній та контрольній групах. За переважною більшістю показників корелятивні співвідношення достовірно ($p < 0,05$) більш лінійні в контрольній групі (рис.5.1).

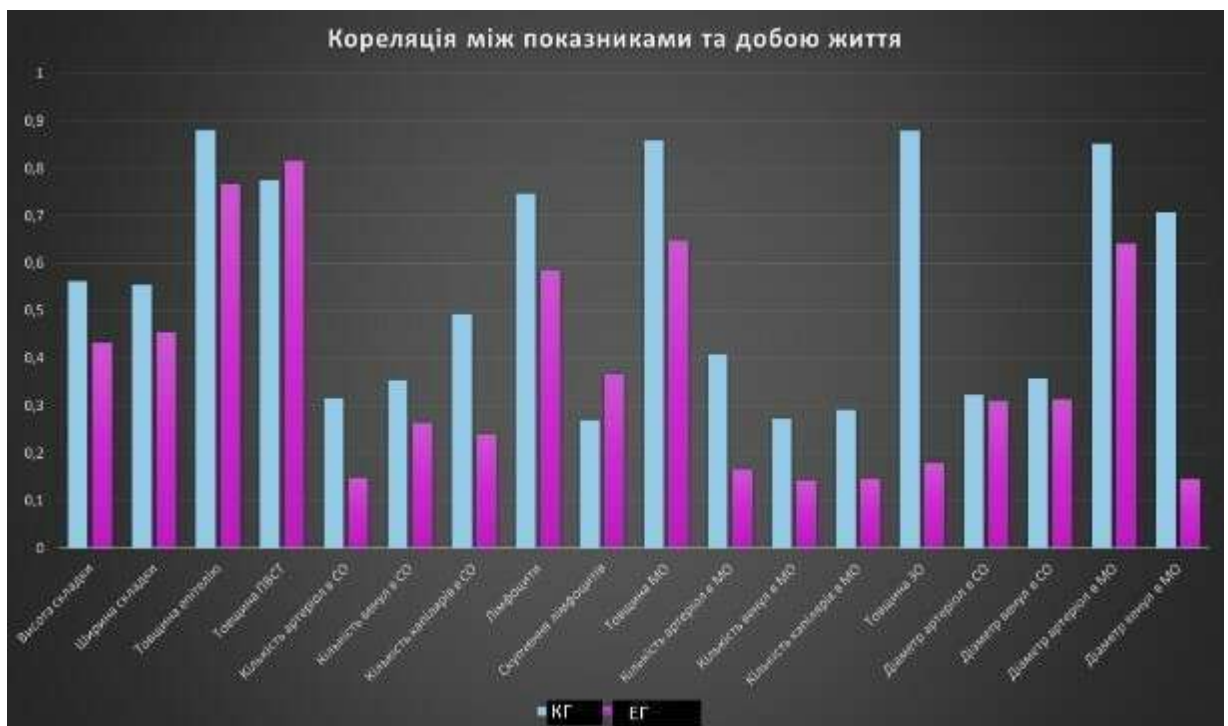


Рисунок 5.1 – Кореляція між показниками які досліджували та добою життя щурів

На основі результатів проведених досліджень сечових міхурів щурів, що зазнали внутрішньоутробної антигенної стимуляції, було встановлено, що

найбільших змін зазнає сполучна тканина, структурні зміни в якій тягнуть за собою порушення метаболізму, як у самій сполучній тканині, так і в перехідному епітелії слизової оболонки і м'язової тканини м'язової оболонки. Характерними змінами стінки сечового міхура для більш ранніх періодів онтогенезу є зміни внутрішньоклітинної, міжклітинної структури тканин. У більш віддалені від народження періоди онтогенезу морфологічні зміни проявляються у вигляді збільшення кількості сполучної тканини зі зниженою гідрофільністю, на тлі якого спостерігали стоншення уротелію, зниження щільності розподілу судин мікроциркуляції, їх повнокров'я, зменшення кількості лімфоцитарних клітин на ум. од. пл., гіпертрофію і гіперплазію м'язової тканини (рис.5.2). Найбільш вагомими морфологічними змінами спостерігаються на ранніх термінах спостереження на тлі більш інтенсивного зростання кількості CD8⁺ лімфоцитів у слизовій оболонці сечового міхура тварин експериментальної групи.

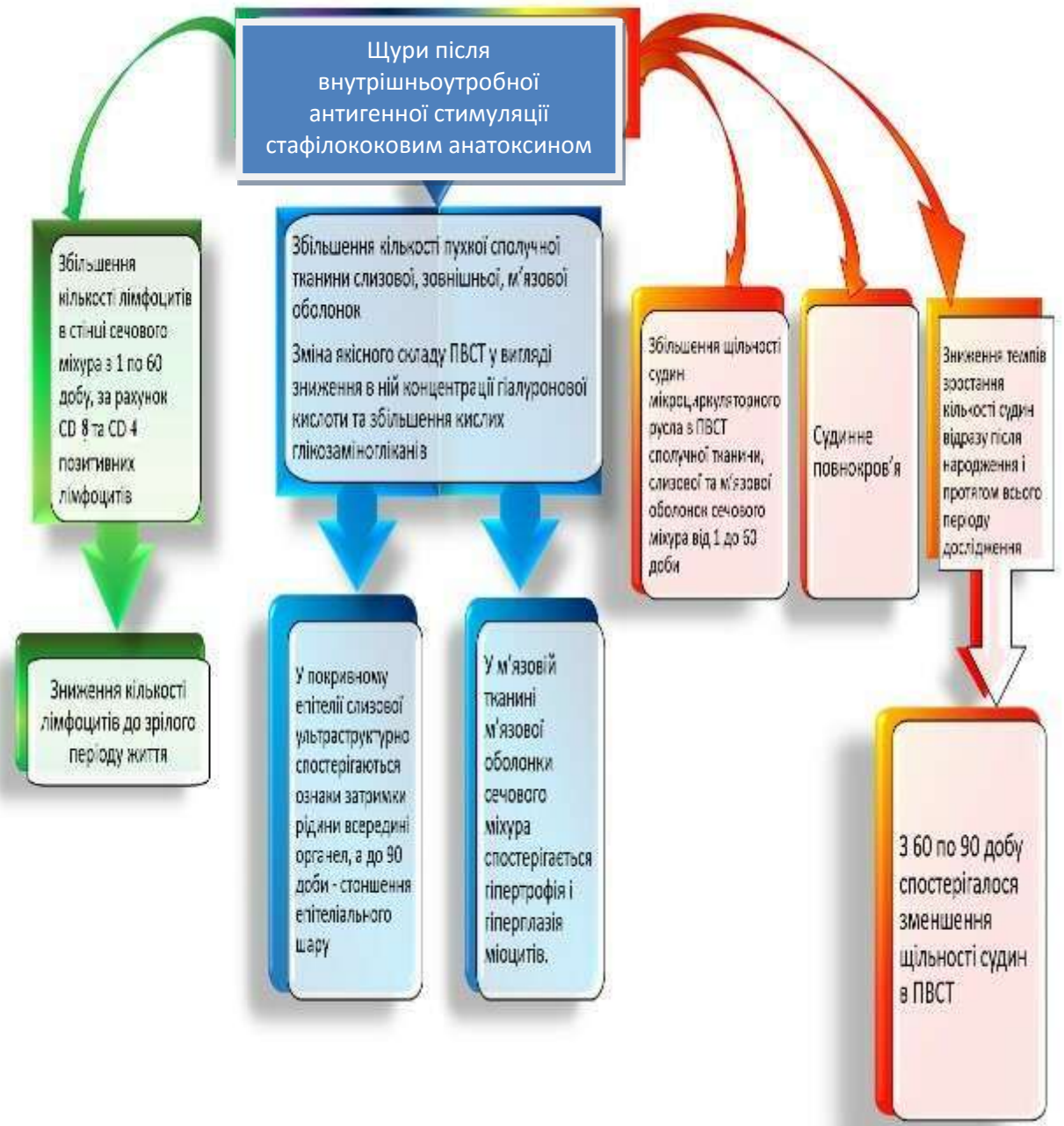


Рисунок 5.2 – Вплив наслідків антигенної стимуляції на структурні перетворення сечового міхура

ВИСНОВКИ

Науковий інтерес до морфології сечового міхура обумовлений зростаючим рівнем патології цього органа, в багатофакторному характері формування якої значна роль належить, як мікробному чиннику, так і зниженню бар'єрної функції сечових шляхів. Особливий інтерес становлять наслідки раннього (внутрішньоутробного) впливу на структурну організацію сечового міхура. Причиною використання моделі антенатальної дії стафілококового анатоксину послужила велика поширеність стафілококової інфекції у вагітних. У даному дослідженні з використанням гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, електронікроскопічних методів було вирішено актуальне наукове завдання - встановити особливості структурної організації сечового міхура щурів у нормі та після внутрішньоутробного впливу антигену.

1. Найбільш вагомими морфологічними змінами (статистично значиме потовщення слизової оболонки за рахунок сполучної тканини власної пластинки та уротелію, м'язової оболонки - за рахунок гіпертрофії та гіперплазії гладких міоцитів і збільшення кількості пухкої волокнистої сполучної тканини, зовнішньої оболонки - за рахунок збільшення кількості сполучної тканини) спостерігаються на ранніх термінах спостереження на тлі більш інтенсивного зростання кількості CD8⁺ лімфоцитів у слизовій оболонці сечового міхура тварин експериментальної групи.

2. Наслідки антигенної пренатальної дії на організм призводять до порушення термінів і етапності проліферації та диференціації уротелію, про що свідчить факт внутрішньоклітинної затримки рідини в уротеліоцитах на ранніх термінах спостереження з подальшим потоншенням епітеліального шару слизової оболонки сечового міхура на 90-у добу життя у порівнянні з контрольною групою (товщина уротелію $12,87 \pm 0,52$ мкм., - в експериментальної групі і $13,87 \pm 0,32$ мкм., - в контрольній).

3. У сполучній тканині власної пластинки слизової, м'язової та зовнішньої оболонок сечового міхура до 45-ої доби відбуваються інтенсивні гістохімічні

зміни основної речовини (протягом перших 45-и діб вміст ГАГ в структурі пухкої волокнистої сполучної тканини експериментальних тварин становив $51,0 \pm 2,0$ % - $54,5 \pm 2,2$ %, тоді як в контрольній групі – $77,7 \pm 2,2$ % - $74,2 \pm 1,7$ %), дегрануляція мастоцитів, які супроводжуються відповідними мікроциркуляторними змінами у вигляді повнокров'я і дилатації мікросудин на тлі збільшення щільності гемомікроциркуляторного русла в перші 60 діб після народження. Ці зміни з 60-ої по 90-ту добу після народження трансформуються у поширення ПВСТ (у щурів 90-ої доби експериментальної групи товщина ПВСТ власної пластинки слизової оболонки складала $36,87 \pm 0,35$ мкм, в контрольній групі - $26,49 \pm 2,43$ мкм) та зменшення щільності мікросудин на тлі стабілізації темпів їх новоутворення ($14,50 \pm 6,81$ – щільність капілярів на 90-у добу в ПВСТ власної пластинки слизової оболонки експериментальної групи і $16,10 \pm 7,09$ – контрольної).

4. Захисний імунний бар'єр сечового міхура щурів представлений дифузно розташованими лімфоцитами, макрофагами, поодинокими плазмоцитами. До 30-ої доби спостереження після пренатального антигенного навантаження організму кількість лімфоцитів на 5000 мкм² власної пластинці слизової оболонки достовірно збільшилася майже в півтора рази, порівняно з контролем ($p < 0,05$), що є морфологічним підтвердженням напруженості адаптивних механізмів захисного бар'єру сечового міхура ($11,05 \pm 0,75$ – на 30 добу у експериментальній групі, $8,08 \pm 1,06$ – у контрольній).

5. Імуногістохімічно доведено, що у стінці сечового міхура тварин після пренатального антигенного навантаження відбувається збільшення кількості CD8⁺ лімфоцитів протягом першого місяця після народження, яке поступово змінюється превалюванням CD4⁺ лімфоцитів серед клітинної лімфоїдної популяції ПВСТ, що свідчить про перехід від адаптивно-компенсаторних механізмів деференціювання морфологічних структур сечового міхура до репаративно-стабілізуючих процесів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Сайдакова Н. О., Старцева Л. М. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2011-2012 роки. К. : Поліум, 2012. 203 с.
2. Абдуллаев Н. А., Айдагулова С. В., Непомнящих Л. М. Клинико-эндоскопическое и патоморфологическое исследование мочевого пузыря при хроническом цистите и цистопатии. *Актуальные вопросы современной медицины* : сб. материалов XV науч.-практ. конф. врачей. Новосибирск, 2005. С. 241.
3. Аничков Н. М., Дариенко Р. О., Иванцов А. О. К вопросу морфологии искусственного мочевого пузыря. *Актуальные вопросы онкоурологии*. СПб, 2005. С. 23–25.
4. Neonatal acute kidney injury / D. T. Selewski, J. R. Charlton, J. G. Jetton et al. *Pediatrics*. 2015. Vol. 136 (3). P. 463–473. DOI : 10.1542/peds.2014-3819
5. Early urinary biomarkers of acute kidney injury in preterm infants / M. Hanna, P. D. Brophy, P. J. Giannone et al. *Pediatric Res*. 2016. Vol. 80. P. 218–223. DOI : 10.1038/pr.2016.70.
6. Гетерогенность морфологических и функциональных изменений разных отделов мочевого пузыря крыс при инфравезикальной обструкции мочевых путей / В. И. Кирпатовский, Ю. В. Кудрявцев, И. С. Мудрая и др. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2009. Т. 147, № 1. С. 108–112.
7. Два наблюдения сморщивания мочевого пузыря под воздействием микобактерий туберкулеза разного вида / Д. П. Холтобин, Е. В. Кульчавеня, Е. В. Брижатюк и др. *Урология*. 2012. № 3. С. 44–47.
8. П'ятницька Т. В. Морфогенез сечово-статевої системи в ембріогенезі людини. *Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Медицина*. 2009. № 37. С. 47–50.
9. Применение стабилизатора гликозаминогликанов - гиалуроната цинка, при экспериментальном моделировании острого бактериального и интерстициального цистита / Ю. В. Кудрявцев, В. И. Кирпатовский, Т. С. Перепанова и др. *Эксперим. и клинич. урология*. 2011. № 1. С. 39–44.

10. de Groat W. C., Yoshimura N. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Handb. Clin. Neurol.* 2015. Vol. 130. P. 61–108. DOI : 10.1016/B978-0-444-63247-0.00005-5.

11. Попадинець О. Г. Сосудисто-тканевые соотношения в стенке мочевого пузыря на этапах постнатального онтогенеза. *Вестник проблем биологии и медицины.* 2012. Т. 2, № 2. С. 206–211.

12. Ross M. H., Wojciech P. Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology. 6th ed. China, 2011. 974 p.

13. Sadler T. W. Langman's medical embryology. 12th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 384 p.

14. Смирнова Н. Н., Куприенко Н. Б. Фетальное программирование патологии взрослых. *Нефрология.* 2012. № 2. С. 111–117.

15. Адаменко О. Б., Халепа З. А., Котова Л. Ю. Пренатальная ультразвуковая диагностика врожденных аномалий мочевыделительной системы. *Детская хирургия.* 2006. № 1. С. 13–16.

16. Ахтемійчук Ю. Т., Кашперук-Карпюк І. С. Морфогенез міхурово-сечівникового сегмента у плодів. *Актуальні питання сучасної перинатології : матеріали наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнар. участю, 4-5 квіт. 2013 р., м. Чернівці.* Чернівці, 2013. С. 8–13.

17. Ахтемійчук Ю. Т., Кашперук-Карпюк І. С. Топографоанатомічна характеристика міхурово-сечівникового сегмента в перинатальному періоді онтогенезу. *Перинатальна охорона плода: проблеми, наслідки, перспективи : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 14 квіт. 2011 р., м. Чернівці.* Чернівці, 2011. С. 13.

18. Головінська Л. К., Головацький А. С., Попович Ф. А. Топографоанатомічні особливості розвитку сечової протоки у ранньому перенатальному періоді онтогенезу людини. *Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Медицина.* 2013. № 48. С. 10–14.

19. Кашперук-Карпюк І. С., Тимчук Ю. Я., Бодянчук Т. В. Топографоанатомічні особливості сечового міхура плодів 4-6 місяців. *Хист.* 2013. Вип. 15. С. 201.
20. Башилова Е. Н., Зашихин А. Л. Морфологические аспекты регуляции двигательной активности гладкой мускулатуры мочевого тракта. *Морфология.* 2009. Т. 136, № 4. С.18
21. Impact of diabetes mellitus on bladder uroepithelias cell / А. Т. Hanna-Mitchell, G. W. Ruiz, F. Danechgari et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013. Vol. 304, N 2. P. 84–93.
22. Khandelwal P., Abraham S. N., Apodaca G. Cell biology and physiology of the uroepithelium. *J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009. Vol. 297, N 6. P. 1477–1501.
23. Hedgehog/Wnt feedback supports regenerative proliferation of epithelial stem cells in bladder / К. Shin, J. Lee, N. Guo et al. *Nature.* 2011. Vol. 472. P. 110–114.
24. Слободян О. М., Кашперук-Карпюк І. С. Топографоанатомічні особливості нижніх відділів сечової системи у ранньому неонатальному періоді. *Галицький лікарський вісник.* 2015. Т. 22, № 3. С. 86–89.
25. Исаенко В. И., Абдуллаев Н. А. Структурные реакции слизистой оболочки мочевого пузыря при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии простаты. *Бюл. Сиб. отделения РАМН.* 2008. № 6. С. 151–155.
26. Морфофункциональный анализ заболеваний мочеполовых органов у мужчин при вибрационном воздействии / Г. А. Лапий, Н. А. Абдуллаев, О. П. Молодых, А. И. Неймарк. *Совр. пробл. науки и образования.* 2018. № 3. С. 35
27. Yang H., Zhu B., Zhang R. Neonate acute kidney injury. *Minerva Pediatrica.* 2016. Vol. 69 (3). P. 213–218. DOI : 10.23736/S0026-4946.16.04583-7.
28. Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns D. J. Askenazi, R. Koralkar, H. E. Hundley et al. *J. Pediatr.* 2012. Vol. 161 (2). P. 270–275. DOI : 10.1016/j.jpeds.2012.02.007.

29. Acute kidney injury in neonatal age / G. Ottonello, A. Dessì, P. Neroni et al. *J. Pediatric Neonatal Individualized Med.* 2014. Vol. 3 (2). P. e030246. DOI : 10.7363/030246.

30 Differential diagnosis of human bladder mucosa pathologies in vivo with cross-polarization optical coherence tomography / E. Kiseleva, M. Kirillin, F. Feldchtein et al. *Biomed. Opt. Express.* 2015. Vol. 6 (4). P. 1464–1476. URL : <https://doi.org/10.1364/boe.6.001464>.

31. Early and late morphological changes (including carcinoma of the urothelium) induced by irradiation of the rat urinary bladder / G. N. Antonakopoulos, R. M. Hicks, E. Hamilton, R. J. Berry. *Br. J. Cancer.* 1982. Vol. 46 (3). P. 403–416. URL : <https://doi.org/10.1038/bjc.1982.217>.

32. Дёпп В. Патогенез и восстановление повреждений нормальной ткани. *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 99. P. S135. URL : [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(11\)70460-1](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(11)70460-1).

33. Стрижаковская Л. А., Хмара Т. В. Особенности формирования мочеиспускательного канала у предплода человека. *Морфологія на сучасному етапі розвитку науки* : матеріали наук.-практ. конф., 5-6 жовт. 2012 р., м. Тернопіль. Тернопіль, 2012. С. 176–178.

34. Кашперук-Карпюк І. С., Цигикало О. В., Олійник І. Ю. Мікроскопічна анатомія сечового міхура у новонароджених. *Morphologia.* 2016. Т. 10, № 3. С. 176–179.

35. Нарушения микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с расстройствами мочеиспускания / К. А. Сизов, Е. Л. Лушникова, А. И. Неймарк и др. *Амбулаторно-поликлиническая практика - в эпицентре женского здоровья* : всерос. конгресс с междунар. участием. М., 2012. С. 338–341.

36. Chai T. C., Birder L A. Physiology and Pharmacology of the Bladder and Urethra. *CampbellWalsh Urology.* 11th ed. Philadelphia : Elsevier, 2016. P. 1635, 1689.

37. Костоев Ф. И., Дехтяр Ю. М. Вплив вегетативної ненвової системи на клінічний перебіг гіперактивного сечового міхура. *Укр. журн. нефрології та діалізу*. 2012. № 2 (34). С. 33–38.

38. Курносова Н. В., Кузьменко В. В., Кузьменко А. В. Морфометрический анализ изменений ткани мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом при различных схемах лечения. *Вестник новых мед. технологий*. 2011. Т. 18, № 2. С. 359–361.

39. Морфофункціональні особливості органів сечостатевої системи при експериментально змодельованих станах / О. Г. Попадинець, О. М. Дідушко, В. М. Перцович та ін. *Галицький лікарський вісник*. 2015. Т. 22, № 3 (ч. 2). С. 53–55.

40. Оценка функционального состояния мочевого пузыря крыс методом Фурье-импедансной цистометрии / И. С. Мудрая, А. Р. Ибрагимов, В. И. Кирпатовский и др. *Эксперим. и клинич. урология*. 2010. № 3. С. 21–26.

41. Hanno P. M. Interstitial cystitis-epidemiology, diagnostic criteria, clinical markers. *Rev. Urol.* 2002. Vol. 4 (suppl. 1). P. S3–S8.

42. Brain white matter abnormalities in female interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a MAPP network neuroimaging study / M. A. Farmer, L. Huang, K. Martucci et al. *J. Urol.* 2015. Vol. 194. P. 118–126. DOI : 10.1016/j.juro.2015.02.082.

43. Гистофизиологические изменения в органах после внутриутробного введения антигенов / Н. А. Волошин, А. Е. Медведев, М. Б. Вовченко и др. *Наукові читання, присвяч. 100-річчю від дня народж. проф. Б.В. Альошина*. Х., 2001. С. 4.

44. Внутрішньоутробні інфекції. Епідеміологія, клініка, діагностика та сучасні принципи терапії у вагітних жінок та дітей : навч. посібник / Ю. П. Ткаченко, Г. О. Леженко, Ю. Г. Резніченко, Г. І. Резніченко. 2-ге вид. Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2012. 144 с.

45. Ковтун О. П., Цывьян П. Б. Преждевременное рождение и программирование заболеваний. Вклад интенсивной терапии. *Вопр. совр. педиатрии*. 2014. Т. 13, № 5. С. 26–30.

46. Лобко П. И. Эмбриональная окклюзия и врожденные пороки. *Морфология*. 2002. Т. 121, № 2-3. С. 93.

47. Лугин И. А. Значение мезенхимы в органах с гетерогенной закладкой тканевых компонентов. *Таврический медико-биологич. вестник*. 2012. Т. 15, № 4 (60). С. 229–232.

48. Бондарева Н. И. Морфофункциональные особенности развития потомства сенсibilизированных самок крыс : дис. канд. биол. наук. Ставрополь, 2008. 178 с.

49. Egeland B. Taking stock: childhood emotional maltreatment and developmental psychopathology. *Child Abuse Negl.* 2009. Vol. 33. P. 22–26. DOI : 10.1016/j.chiabu.2008.12.004.

50. Neonatal bladder inflammation produces functional changes and alters neuropeptide content in bladders of adult female rats / J. DeBerry, A. Randich, A. D. Shaffer et al. *J. Pain*. 2010. Vol. 11. P. 247–255. DOI : 10.1016/j.jpain.2009.07.010.

51. A blinded observational cohort study of the microbiological ecology associated with pyuria and overactive bladder symptoms / K. Gill, R. Kang, S. Sathiananthamoorthy et al. *Int. Urogynecol. J.* 2018. Vol. 29. P. 1493–1500. DOI : 10.1007/s00192-018-3558-x.

52. Keay S. K., Birder L. A., Chai T. C. Evidence for bladder urothelial pathophysiology in functional bladder disorders. *BioMed. Res. Int.* 2014. 2014. 865463. DOI : 10.1155/2014/865463.

53. Внутриутробное введение антигена - фактор риска становления органов новорожденных / Н. А. Волошин, А. А. Светлицкий, С. В. Чугин, Н. Г. Васильчук. *Патология*. 2008. Т. 5, № 4. С. 23.

54. Волошин Н. А., Медведев А. С. Особенность формирования островкового аппарата поджелудочной железы новорожденных крыс в норме и после внутриутробного введения антигенов различной природы. *Проблемы достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения* : тр. Крымск. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. 1999. Т. 135, № 1. С. 11–12.

55. Григор'єва О. А., Волошин М. А. Експериментальне моделювання синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини шляхом порушення антигенного гомеостазу в системі мати-плацента-плід. *Патологія*. 2011. Т. 8, № 2. С. 39–42.

56. Захаров О. О. Особливості будови тимуса білих щурів після імуностимуляції та імносупресії в різні вікові періоди : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. Луганськ, 2009. 102 с.

57. Концепция антигенно-структурного гомеостаза и проблема гистогенеза / В. К. Сырцов, О. В. Федосеева, Е. И. Потоцкая и др. *Світ медицини та біології*. 2006. № 2. С. 120–124.

58. Куш О. Г. Особенности строения кожи и ассоциированной с ней лимфоидной ткани у крыс в раннем постнатальном периоде в норме и после внутриплодного введения антигенов (анатомо-экспериментальное исследование) : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра биол. наук. Запорожье, 2001. 35 с.

59. Матвейшина Т. М. Особливості будови глотки щурів в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробної антигенної дії (анатомо-експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. Запоріжжя, 2013. 22 с.

60. Общая и медицинская эмбриология / под ред. Э. И. Вальковича. Ростов/нД. : Феникс, 2008. 395 с.

61. Пренатальный риск и морфогенез человека / С. Г. Суханов, К. Н. Ковров, Т. Н. Лукьянова, С. А. Дынина. *Экология человека*. 2004. № 3. С. 24–26.

62. Светлицкий А. О. Лимфоэпителиальные взаимоотношения в эпителии слизистой оболочки структур илеоцекального угла у крыс в норме и после введения антигена. *Запорож. мед. журн.* 2010. Т. 12, № 1. С. 28–29.

63. Світлицький А.О. Особливості будови клубової та сліпої кишок новонароджених після внутрішньоплідної дії антигенів (анатомо-експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. Сімферополь, 2008. 18 с.

64. Колесник Ю. М., Камышный А. М., Абрамов А. В., Калиниченко Н. А. Морфофункциональная характеристика эпителиоретикулоцитов тимуса у потомства крыс с экспериментальным гестационным диабетом. *Патологія*. 2006. Т. 3, № 2. С. 32-37.
65. Труфанин В. А., Шурлыгина А. В. Иммуноморфология: из века XV в век XXI. *Материалы Всерос. науч. конф. по гистологии*. М., 2003. С. 82–85.
66. Федотченко А. В. Закономірності будови кульшового суглоба в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного введення антигенів (анатомо-експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. Запоріжжя, 2012. 20 с.
67. Staphylococcal enterotoxin B administration in pregnant rats alters the splenic lymphocyte response in adult offspring rats / P. Zhou, X. S. Zhang, Z. B. Xu et al. *BMC Microbiol.* 2017. Vol. 17 (1). P. 13–17.
68. Перепелица С. А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных : обзор. *Общая реаниматология*. 2018. Т. 14, № 3. С. 54–67.
69. Газазян М. Г., Стребкова Е. Д. Факторы риска реализации внутриутробной инфекции у новорожденного. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016. Т. 18, № 12. С. 83–86.
70. Mechanisms of visceral organ crosstalk: importance of alterations in permeability in rodent models / B. Greenwood-Van Meerveld, E. Mohammadi, K. Tyler et al. *J. Urol.* 2015. Vol. 194. P. 804–811. DOI : 10.1016/j.juro.2015.02.2944.
71. DeBerry J. J., Robbins M. T., Ness T. J. The amygdala central nucleus is required for acute stress-induced bladder hyperalgesia in a rat visceral pain model. *Brain Res.* 2015a. Vol. 1606. P. 77–85. DOI : 10.1016/j.brainres.2015.01.008.
72. Animal models and their use in understanding lower urinary tract dysfunction / C. H. Fry, F. Daneshgari, K. Thor et al. *Neurourol. Urodyn.* 2010. Vol. 29. P. 603–608. DOI : 10.1002/nau.20903.

73. Fuentes I. M., Christianson J. A. The influence of early life experience on visceral pain. *Front. Syst. Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 2. DOI : 10.3389/fnsys.2018.00002.

74. Heim C., Binder E. B. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp. Neurol.* 2012. Vol. 233. P. 102–111. DOI : 10.1016/j.expneurol.2011.10.032.

75. Резниченко Ю.Г., Лебединец А.Н., Волошин Н.А. Роль внутриутробного антигенного влияния в морфогенезе сердечно-сосудистой системы. *Клінічна педіатрія.* 2013. №5(48). С. 68 – 72.

76. Цыбульская И. С. Влияние средовых факторов в антенатальном периоде на развитие плода и фенотипические особенности ребенка (ретроспективное обобщение). *Социальные аспекты здоровья населения.* 2015. № 1. С. 9.

77. Бабінцева А. Г. Патогенетичні аспекти порушень функціонального стану сечовидільної системи у доношених новонароджених дітей при патології раннього неонатального періоду. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2017. № 3 (25). С. 34–43.

78. Внутриутробное введение антигенов - модель для изучения роли лимфоцитов в процессах морфогенеза внутренних органов / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, О. Г. Куц и др. *Запорож. мед. журн.* 2005. № 3. С. 120.

79. Волошин Н. А., Григорьева Е. А., Щербаков М. С. Внутриутробная антигенная стимуляция как модель для изучения симптомокомплекса висцеромегалии. *Таврический медико-биологич. вестник.* 2006. Т. 9, № 4. С. 57–59.

80. Внутриутробная антигенная стимуляция как модель для изучения морфогенеза органов / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, О. Г. Куц и др. *Морфологические ведомости.* 2006. № 1-2, прил. № 1. С. 57–59.

81. Пат. 49377 Україна, МПК (2009) А61Р 37/00. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії антигенів / М. А. Волошин, А. В. Федотченко, Т. М. Матвейшина ; заявник та патентовласник Запорізьк. держ. мед. ун-т. №u200911825 ; заявл. 19.11.09 ; опубл. 26.03.10, Бюл. № 8.

82. Аминова Г. Г., Григоренко Д. Е., Русина А. К. Морфологические особенности лимфоидных структур у новорожденных детей. *Морфология*. 2000. № 6. С. 53–57.

83. Бібік О. Ю. Вікові особливості морфогенезу органів імунної системи за нормальних умов навколишнього середовища та під впливом хронічної гіпертермії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук. Сімферополь, 2008. 33 с.

84. Волошин М. А., Куц О. Г. Лімфоїдний і судинний компонент як фактори морфогенезу. *Галицький лікарський вісник*. 2003. Т. 10, № 2. С. 45–48.

85. Волошин М. А., Матвейшина Т. М. Лімфоцито-епітеліальні взаємовідносини в багатошаровому незроговілому епітелії слизової оболонки глотки щурів після внутрішньоутробної дії антигена. *Морфологія на сучасному етапі розвитку науки* : матеріали конф. Тернопіль, 2012. С. 51–53.

86. Волошин Н. А. Лимфоцит - фактор морфогенеза. *Запорож. мед. журн.* 2005. № 3. С. 122.

87. Евтушенко В. М., Сырцов В. К. Реактивные особенности лимфоидной популяции соединительной ткани предстательной железы после антигенного воздействия. *Запорож. мед. журн.* 2004. № 4 (25). С. 114–115.

88. Патоморфологические критерии местной иммунологической резистентности слизистых оболочек / В. К. Сырцов, В. М. Евтушенко, Г. П. Койгушская, О. В. Федосеева. *Запорож. мед. журн.* 2005. № 6 (33). С. 105–106.

89. Перфилова Е. А. Влияние иммуномодуляторов на морфогенез лимфоидной ткани кишечника у лабораторных животных : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. вет. наук. Киров, 2008. 125 с.

90. Сапин М. Р., Этинген Л. Е. Иммунная система человека. М. : Медицина, 1996. 304 с.

91. Сырцов В. К. Морфофункциональные изменения лимфоидной ткани органов дыхания при введении гамма-глобулина. *Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1983. Т. LXXXIV, № 3. С. 45.
92. Эпителио-соединительнотканые взаимоотношения при формировании иммунного ответа / В. К. Сырцов, В. М. Евтушенко, Е. Г. Алиева и др. *Запорож. мед. журн.* 2005. № 3 (30). С. 102.
93. Якобисяк М. Імунологія / пер. з польської під ред. В. В. Чоп'як. Вінниця : Нова книга. 2004. 672 с.
94. Волошин М. А., Чайковський Ю. Б., Куц О. Г. Основи імунології та імуноморфології : навч. посіб. Запоріжжя ; К. : ЗДМУ, 2010. 170 с.
95. Волошин Н. А., Иванов М. Е., Новоселова О. А. Лимфоциты как фактор морфогенеза органов. *Актуальні питання морфогенезу : матеріали наук. конф. Чернівці, 1996*. С. 76–77.
96. Сапин М. Р., Никитюк Д. Б. Лимфатическая система и ее важнейшая роль в иммунных процессах: учебн. пособ. М. : Мед. книга, 2014. 36 с.
97. Сапин М. Р., Никитюк Д. Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М. : Джангар, 2000. 184 с.
98. Богданов П. В. Динамика клеточного состава печени крыс с 30 по 90 сутки жизни в норме и после внутриутробного введения антигена. *Наука и медицина: современный взгляд молодежи : ISJM сб. IV междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (г. Алматы, 20-21 апреля 2017 г.)*. Алматы, 2017. С. 589–590.
99. Попадинець О. Г., Ерстенюк А. М. Взаємозв'язок структурних змін у стінці сечового міхура під впливом різноманітних факторів із біохімічними процесами. *Архів клінічної медицини*. 2012. № 1. С. 72–77.
100. Западнюк И. П., Захария Е. А. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. К. : Вища шк., 1983. 383 с.
101. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова К. : Авіцена., 2002. 156 с.

102. Міжнародна анатомічна номенклатура / за ред. І. І. Бобрика, В. Г. Ковешнікова. К. : Здоров'я, 2001. 328 с.
103. Гістологічна термінологія / за ред. Ю. Б. Чайковського, О. Д. Луцика. К. : Медицина, 2010. 304 с.
104. Міжнародна анатомічна термінологія (латинські, українські, російські та англійські еквіваленти) / В. Г. Черкасов, І. І. Бобрик, Ю. Й. Гумінський, О. І. Ковальчук. Вінниця : Нова книга, 2010. 392 с.
105. Іванова А. Й., Чайковський Ю. Б., Луцик О. Д. Міжнародна гістологічна та ембріологічна номенклатура. Львів : ЛМІ, 1993. 176 с.
106. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society / P. Abrams, L. Cardozo, M. Fall et al. *Neurourol. Urodyn.* 2002. Vol. 21. P. 167–178.
107. Гусейнова Г. А., Шадлинский В. Б. Особенности строения лимфоидных образований в мочевом пузыре в постнатальном онтогенезе. *Морфология.* 2016. Т. 149, № 3. С. 70–70а.
108. Сапин М. Р., Билич Г. Л. Анатомия человека. В 3-х т. 3-е изд. Т. 2. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 496 с.
109. Гистология, цитология и эмбриология / под ред. Ю. И. Афанасьева, С. Л. Кузнецова, Н. А. Юриной. 6-е изд. М. : Медицина, 2004. 768 с.
110. Агаджанян Н. А., Смирнов В. М. Нормальная физиология. М. : Мед. информ. агентство, 2009. 520 с.
111. Блинова Н. В., Киселев Д. В., Костюничева Н. А. Анатомия артерий проксимальной части уретры и шейки мочевого пузыря у женщин. *Морфология.* 2010. Т. 137, № 4. С. 34.
112. Выносящие лимфатические сосуды мочевого пузыря у взрослого человека / Э. В. Швецов, Е. Е. Никифорова, Т. Э. Макурина, В. С. Четвертков. *Морфология.* 2010. Т. 137, № 4. С. 218.
113. Гусейнова Г. А., Никитюк Д. Б. Морфологическая характеристика лимфоидного аппарата мочевого пузыря человека. *Морфология.* 2010. Т. 137, № 4. С. 65.

114. Слободян О. М., Кашперук-Карпюк І. С. Топографоанатомічні особливості нижніх відділів сечової системи у ранньому неонатальному періоді. *Галицький лікарський вісник*. 2015. Т. 22, № 3. С. 86–89.

115. Шадлинский В. Б. О., Гусейнова Г. А., Мамедов Н. М. О. Морфологические характеристики желез сфинктерных зон мочевого пузыря в разных этапах постнатального онтогенеза. *Саратовский науч.-мед. журн.* 2011. Т. 7, № 2. С. 357–361.

116. Матвейшина Т.М., Таланова О.С., Грінівецька Н.В. Особливості морфогенезу внутрішніх органів щурів після внутришньоутробного впливу інактивованої антивірусної вакцини. *Український морфологічний альманах*. 2011. Т. 9, № 3. С. 180-182.

117. Токарук Н. С. Характеристика перехідного епітелію сечового міхура щурів у нормі за результатами морфометричного та кластерного аналізів. *Світ медицини та біології*. 2015. № 1. С. 163–167.

118. Жакешов Е. И. Особенности строения мышечной оболочки мочевого пузыря и его сфинктеров у крыс. *Морфология*. 2008. Т. 133, № 2. С. 46.

119. Жакешов Е. И. Строение отверстий мочевого пузыря крысы. *Морфология*. 2006. Т. 129, № 4. С. 50–51.

120. Соединительнотканые структуры сфинктерных образований мочевого пузыря крысы / Е. И. Жакешев, С. А. Тен, Ш. Ж. Тешаев, Т. Я. Мусоев. *Морфология*. 2010. Т. 137, № 4. С. 75.

121. Колесников Л. Л. Некоторые особенности строения сфинктерного аппарата органов мочевой системы. *Морфология*. 2010. Т. 137, № 4. С. 95.

122. Джуманов З. Э., Дехканов Т. Д. Морфология адренергической иннервации артерий мочевого пузыря. *Морфология*. 2006. Т. 129, № 4. С. 45.

123. Кількісна морфологічна оцінка вікових особливостей ремоделювання артерій сечового міхура / О. Л. Ковальчук, М. С. Гнатюк, С. О. Нестерук та ін. *Вісник наук. досліджень*. 2011. № 4. С. 26–28.

124. Котик Т. Л., Токарук Н. С. Дослідження гемосудин піднижньощелепної залози та сечового міхура щура з використанням

оригінального морфометричного аналізу. *Галицький лікарський вісник*. 2015. Т. 22, № 2. С. 49–53.

125. Савостьянов Г. А. Тканинні модулі як основа теоретичної гістології. *Морфологія*. 2009. Т. 3, № 4. С. 5–13.

126. Стрижаковська Л. О. Морфогенез і просторово-часові взаємовідношення похідних сечово-статевої пазухи на початку передплодового періоду онтогенезу людини. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2015. Т. 14, № 4. С. 56–60.

127. Стрижаковська Л. О. Топографоанатомічні особливості сечового міхура і сечівника у плодів людини. *Укр. журн. клінічної та лабораторної медицини*. 2013. Т. 8, № 3. С. 149–153.

128. Структурно-функціональні вади нижнього сечового тракту / М. М. Кассараба, О. Б. Надрага, І. М. Головка, Т. М. Ліщинська. *Новости медицины и фармации*. 2010. № 10. С. 22–25.

129. Ультроструктура кровоносних капілярів сечового міхура у пренатальному онтогенезі / Л. О. Стеченко, В. А. Пастухова, О. Д. Лисаченко та ін. *Укр. морфологічний альманах*. 2012. Т. 10, № 3. С. 102–104.

130. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction / В. Т. Haylen, D. De Ridder, R. M. Freeman et al. *Neurourol. Urodyn.* 2010. Vol. 29. P. 4–20. DOI : 10.1002/nau.20798.

131. Аршавский И. А. Основы возрастной периодизации. *Возрастная физиология*. Л.: Наука, 1975. С. 5-67.

132. Ковбасенко А.Л. Динамика изменений мышечной оболочки двенадцатиперстной кишки новорожденных крыс в раннем постнатальном онтогенезе в норме и после внутриутробного введения антигена. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. Т. 28. С. 61-62

133. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. 1988. М.: Медицина, 256с.

134. Физиология адаптационных процессов: руководство по физиологии. М.: Наука, 1986. – 635 с.
135. Туманский В. А, Фень С. В., Туманская Л. М. Патоморфологический анализ неблагоприятных последствий неалкогольного и алкогольного стеатогепатита. *Морфологія*. 2017. Т. 11, № 4. С. 59–74.
- 136 Туманский В. А., Фень С. В., Туманская Л. М. Особенности регенерации и фиброза печени в динамике развития неалкогольного и алкогольного стеатогепатита. Перспективи розвитку сучасної патології : матеріали Х Конгресу Асоціації патологів України (м. Івано-Франківськ, 27-28 вер. 2018 р.). Івано-Франківськ : Сімфонія форте, 2018. С. 198–199.
137. Особенности микроциркуляции и структурная реорганизация слизистой оболочки мочевого пузыря при хроническом цистите в условиях озонотерапии / А. И. Неймарк, Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова и др. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2013. Т. 156, № 9. С. 377–384.
138. Влияние ботулинического токсина на функциональную регуляцию мочевого пузыря у крыс при инфравезикальной обструкции / А. Р. Ибрагимов, И. С. Мудрая, В. И. Кирпатовский и др. *Вестн. Рос. науч. центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2011. Т. 4, № 11. С. 128–143.
139. Влияние доксазозина на вегетативную регуляцию и уродинамику мочевого пузыря крыс при моделировании инфравезикальной обструкции / В. И. Кирпатовский, И. С. Мудрая, С. В. Ревенко и др. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2016. Т. 161, № 5. С. 596–601.
140. Левицький В. А., Попадинець О. Г., Перцович В. М. Мікрморфологічні зміни кровоносних судин сечового міхура на сьому та чотирнадцяту доби поспіпотермічному періоді. *Укр. морфологічний альманах*. 2008. Т. 6, № 1. С. 119–120.
141. Попадинець О. Г. Реакція-відповідь кровоносних судин сечового міхура на холодову травму. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011. Т. 2, № 2. С. 216–218.

142. Попадинець О. Г. Реакція структурних елементів стінки сечового міхура статевозрілих щурів на вплив загальної глибокої гіпотермії у ранні терміни. *Галицький лікарський вісник*. 2012. Т. 19, № 2. С. 85–87.

143. Попадинець О. Г. Реакція структурних елементів стінки сечового міхура нестатевозрілих щурів на вплив загальної глибокої гіпотермії у ранні терміни. *Укр. мед. альманах*. 2012. Т. 15, № 2. С. 131–133.

144. Попадинець О. Г. Реакція структурних елементів стінки сечового міхура нестатевозрілих щурів на вплив загальної глибокої гіпотермії у пізні терміни. *Укр. морфологічний альманах*. 2012. Т. 10, № 1. С. 70–72.

145. Попадинець О. Г. Морфометричний аналіз структурних перетворень у стінці сечового міхура при дії холодового фактора. *Клінічна та експерим. патологія*. 2012. Т. 11, № 2. С. 122–126.

146. Попадинець О. Г. Морфофункціональні зміни у стінці сечового міхура щурів старечого віку у відповідь на гостру повну затримку відтоку сечі. *Буковинський мед. вісник*. 2012. Т. 16, № 2. С. 105–107.

147. Попадинець О. Г. Субмікроскопічні особливості кровоносних судин сечового міхура при дії загальної глибокої гіпотермії. *Галицький лікарський вісник*. 2010. Т. 17, № 2. С. 81–84.

148. Гудков А. В., Бощенко В. С., Недосеков В. В. Морфологические изменения в стенке мочевыводящих путей человека после контактного электроимпульсного воздействия: исследование *in vitro*. *Саратовский науч.-мед. журн.* 2011. Т. 7, № 4. С. 937–941.

149. Микроциркуляторные и морфологические изменения мочевого пузыря и уретры при моделировании заболеваний нижних мочевыводящих путей / А. А. Казихинуров В. З. Галимзянов, Р. Р. Ишмурзин и др. *Мед. вестник Башкортостана*. 2010. Т. 5, № 6. С. 100–104.

150. Морфофункціональні характеристики контурів регуляції мочевого пузыря / Ю. П. Пушкарев, Е. В. Синельникова, М. Ю. Скворцова, О. Н. Смирнов. *Морфология*. 2006. Т. 129, № 2. С. 80.

151. Соболев В. Е. Влияние экзогенных гликозаминогликанов на гистологическое строение мочевого пузыря крыс при экспериментальном цистите. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2012. Т. 154, № 7. С. 121–125.

152. С. Albicans як етіологічний фактор інфекцій сечової системи / О. О. Бліндер, С. Є. Дейнека, В. К. Патратій та ін. *Клінічна та експерим. патологія*. 2011. Т. 10, № 4. С. 130–132.

153. de Groat W. C., Yoshimura N. Afferent nerve regulation of bladder function in health and disease. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009. Vol. 194. P. 91–138. DOI : 10.1007/978-3-540-79090-7_4.

154. Inflammation-induced enhancement of the visceromotor reflex to urinary bladder distention: modulation by endogenous opioids and the effects of early-in-life experience with bladder inflammation / J. DeBerry, T. J. Ness, M. Robbins, A. Randich. *J. Pain*. 2007. Vol. 8. P. 914–923. DOI : 10.1016/j.jpain.2007.06.011.

155. The urinary microbiome and its contribution to lower urinary tract symptoms; ICI-RS 2015 / M. J. Drake, N. Morris, A. Apostolidis et al. *Neurourol. Urodyn.* 2017. Vol. 36. P. 850–853. DOI : 10.1002/nau.23006.

156. Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation / M. C. Dupont, J. M. Spitsbergen, K. B. Kim et al. *J. Urol.* 2001. Vol. 166. P. 1111–1118. DOI : 10.1016/S0022-5347(05)65931-9.

157. The economic burden of overactive bladder (OAB) and its effects on the costs associated with other chronic, age-related comorbidities in the United States / E. Durden, D. Walker, S. Gray et al. *Neurourol. Urodyn.* 2018. Vol. 37 P. 1641–1649. DOI : 10.1002/nau.23513.

158. Neurite outgrowth in cultured mouse pelvic ganglia - Effects of neurotrophins and bladder tissue / M. Ekman, B. Zhu, K. Sward, B. Uvelius. *Auton. Neurosci.* 2017. Vol. 205 41–49. DOI : 10.1016/j.autneu.2017.03.004.

159. Increased urine histamine and methylhistamine in interstitial cystitis / M. El-Mansoury, W. Boucher, G. R. Sant, T. C. Theoharides *J. Urol.* 1994. Vol. 152. P. 350–353. DOI : 10.1016/S0022-5347(17)32737-4.

160. Inhibition of the cation channel TRPV4 improves bladder function in mice and rats with cyclophosphamide-induced cystitis / W. Everaerts, X. Zhen, D. Ghosh et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010b. Vol. 107. P. 19084–19089. DOI : 10.1073/pnas.1005333107.

161. Artemin immunotherapy is effective in preventing and reversing cystitis-induced bladder hyperalgesia via TRPA1 regulation / J. J. DeBerry, J. L. Saloman, B. K. Dragoo et al. *J. Pain*. 2015b. Vol. 16. P. 628–636. DOI : 10.1016/j.jpain.2015.03.014.

162. Fowler C. J., Griffiths D., De Groat W. C. The neural control of micturition. *Nat. Rev. Neurosci*. 2008. Vol. 9. P. 453–466. DOI : 10.1038/nrn2401.

163. Altered muscarinic receptor subtype expression and functional responses in cyclophosphamide induced cystitis in rats / D. Giglio, A. T. Ryberg, To K. et al. *Auton. Neurosci*. Vol. 122. 2005. P. 9–20. DOI : 10.1016/j.autneu.2005.07.005.

164. Hedlund P., Gratzke C. The endocannabinoid system - a target for the treatment of LUTS? *Nat. Rev. Urol*. 2016. Vol. 13. P. 463–470. DOI : 10.1038/nrurol.2016.110.

165. Bladder hyperactivity and increased excitability of bladder afferent neurons associated with reduced expression of Kv1.4 alpha-subunit in rats with cystitis / Y. Hayashi, K. Takimoto, M. B. Chancellor et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2009. Vol. 296. P. R1661–R1670. DOI : 10.1152/ajpregu.91054.2008.

166. Lower urinary tract symptoms, nocturia and overactive bladder in patients with depression and anxiety / T. Golabek, M. Skalski, M. Przydacz et al. *Psychiatr. Pol*. 2016. Vol. 50. P. 417–430. DOI : 10.12740/PP/OnlineFirst/59162.

167. Depression, abuse and its relationship to interstitial cystitis / H. B. Goldstein, P. Safaeian, K. Garrod et al. *Int. Urogynecol. J. Pelvic. Floor Dysfunct*. 2008. Vol. 19. P. 1683–1686. DOI : 10.1007/s00192-008-0712-x.

168. Hedlund P. Cannabinoids and the endocannabinoid system in lower urinary tract function and dysfunction. *Neurourol. Urodyn*. 2011. Vol. 33. P. 46–53. DOI : 10.1002/nau.22442.

169. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015 / Homma Y., Ueda T., Tomoe H. et al. *Int. J. Urol.* 2016. Vol. 23. P. 542–549. DOI : 10.1111/iju.13118.

170. Евтушенко В. М. Морфофункціональні особливості лімфоїдних утворень прямої кишки людини у віковому аспекті : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. Тернопіль, 1998. 17 с.

171. Закономерности variability лимфоидных структур периферического звена иммунной системы / В. К. Сырцов, В. М. Евтушенко, С. П. Ковалев, Г. П. Койгушская. *Вісник проблем біології та медицини.* 2003. Вип. 3. С. 87–88.

172. Иванов В. С. Гистогенез лимфоидных органов при воздействии некоторых иммуностимуляторов : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. вет. наук. СПб., 2003. 19 с.

173. Карсонова М. И., Пинегин Б. В. Лимфоидные образования слизистых оболочек: принципы топической иммунизации. *Иммунология.* 2003. № 6. С. 359–364.

174. Клименко Н. А. Морфофункциональное состояние органов иммунной системы при остром инфекционном воспалении. *Патологія.* 2008. Т. 5, № 2. С. 60.

175. Клінічна імунологія та алергологія / Г. М. Драннік, Ю. І. Бажора, І. М. Годзієва та ін. ; за ред. Г. М. Дранніка. К. : Здоров'я, 2006. 888 с.

176. Морфофункціональний стан органів імунної системи при вторинно хронічному запаленні / М. О. Клименко, Р. У. Лівшиць, С. В. Татарко та ін. *Здобутки клінічної та експерим. медицини.* 2008. № 2. С. 123–124.

177. Особенности морфометрических параметров периферических органов иммунной системы при введении циклофосфана / С. А. Кащенко, Е. Н. Морозова, О. Н. Петизина, М. В. Золотаревская. *Морфология.* 2011. Т. 140, № 5. С. 92.

178. Сырцов В. К., Потоцкая Е. И. Развитие эпителиальных и лимфоидных структур гортани человека в пренатальном периоде онтогенеза. *Запорож. мед. журн.* 2005. № 5 (32). С. 15–16.

179. Таврог М. Л. Морфофункціональні особливості червоподібного відростка людини в пізньому пренатальному і ранньому постнатальному періодах : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. Запоріжжя, 2013. 20 с.
180. Федосеева О. В., Сырцов В. К. Иммуноморфологические закономерности клеточной организации лимфоидных узелков толстой кишки человека в онтогенезе. *Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології* : матеріали наук.-практ. конф. (Тернопіль, 10-11 черв. 2009 р.). Тернопіль : ТДМУ, 2009. С. 182–183.
181. Шаршембиев Ж. А. Лимфоидные структуры селезенки после введения полиоксидония. *Морфология*. 2004. Т. 125, № 1. С. 64–66.
182. Шахламов В. А., Гайдар Ю. А. Иммуноморфология групповых лимфатических фолликулов (пейеровых бляшек). *Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1984. Т. LXXXVII, № 12. С. 87.
183. Naba T., Takagi H., Nagura H. An Immunohistochemical study on the effect of cyclosporin on the gut-associated lymphoid tissue of rats. *Gastroenterologia Jap.* 1991. Vol. 26, N 5. P. 593–602.
184. Khuroo M. S., Khuroo N. S., Khuroo M. S. Diffuse duodenal nodular lymphoid hyperplasia: a large cohort of patients etiologically related to *Helicobacter pylori* infection. *BMC Gastroenterol.* 2011. Vol. 11. P. 36.
185. Steiniger B., Trabandt M., Barth P. J. The follicular dendritic cell network in secondary follicles of human palatine tonsils and spleens. *Histochem. Cell Biol.* 2011. Vol. 135. P. 327–336.
186. Terada T. A unique large polyp of Bauhin's valve composed of lymphoid hyperplasia, edematous area, and lipomatous area. *Colorectal Dis.* 2011. Vol. 26. P. 673–674.
187. Zidan M, Pabst R. Histological, histochemical and immunohistochemical study of the haemal nodes of the dromedary camel. *Anat. Histol. Embryol.* 2004 Vol. 33 (5). P. 284–289.

188. Киселева Н. М., Кузьменко Л. Г., Нкане Нкоза М. М. Стресс и лимфоциты. *Педиатрия*. 2012. Т. 91, № 1. С. 137–143.
189. Лесняк В. В. Влияние аминокислот и олигопептидов на лимфоидные ткани молодых и старых крыс : дис. канд. мед. наук. СПб, 2009. 124 с.
190. Clusterin in human gut-associated lymphoid tissue, tonsils, and adenoids: localization to M cells and follicular dendritic cells/ P. Verbrugghe, P. Kujala, W. Waelput et al. *Histochem. Cell Biol.* 2008. Vol. 129. P. 311–320.
191. Elbadawi A. E., Light J. K. Distinctive ultrastructural pathology of nonulcerative interstitial cystitis: new observations and their potential significance in pathogenesis. *Urol. Int.* 1996. Vol. 56. P. 137–162. DOI : 10.1159/000282832.
192. DeBerry J. J., Schwartz E. S., Davis B. M. TRPA1 mediates bladder hyperalgesia in a mouse model of cystitis. *Pain*. 2014. Vol. 155. P. 1280–1287. DOI : 10.1016/j.pain.2014.03.023.
193. Шидловская Н. К. Натуральные киллеры и их роль в защите при вирусных инфекциях. *Вестн. АМН СССР*. 1991. № 4. С. 27–30.
194. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники. Л. : Медгиз, 1961. 341 с.
195. Ромейс Б. Микроскопическая техника. Пер. с нем. М. : Медицина, 1954. 564 с.
196. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. Пер. с англ. М. : Мир, 1974. 957 с.
197. Giorno R. Immunohistochemical analysis of human peripheral blood and lymphoid tissues using monoclonal antibodies immunoreactive with non-lymphoid cells. *Histochemistry*. 1986. Vol. 84. P. 241–245.
198. Авцын А. П., Струков А. И., Фукс Б. Б. Принципы и методы гистохимического анализа в патологии. Л. : Медицина, 1971. 368 с.
199. Tohya K., Kimura M. Immunohistochemical characterization of B cells and T cells in musk shrew (*Suncus murinus*) lymphoid tissues using monoclonal antibodies. *Histochemistry*. 1994. Vol. 102. P. 445–450.

200. Lymphangiogenesis and expression of specific molecules as lymphatic endothelial cell markers / K. Seiji, S. Hiroshi, Ji Rui-Cheng et al. *Anatomical Sci. International*. 2006. Vol. 81. P. 71–83.
201. Португалов В. В., Струков А. И. Гистохимические методы в нормальной и патологической морфологии. М. : Медгиз, 1958. 245 с.
202. Пирс Э. Гистохимия. Пер. с англ. М. : Изд-во иностр. лит., 1962. 293 с.
203. Кононский А. И. Гистохимия. К. : Вища шк., 1976. 279 с.
204. Соболев В. Е., Тельцов Л. П. Метод количественной оценки интенсивности гистохимической реакции на сульфатированные гликозаминогликаны в тканях мочевого пузыря крыс. *Морфология*. 2015. Т. 148, № 6. С. 88–90.
205. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. М. : Медицина, 2002. 240 с.
206. Медицинская морфометрия в исследовании проблем экологической морфологии человека / С. Г. Суханов, К. Н. Ковров, Т. Н. Лукьянова, С. А. Дынина. *Диагностическая медицинская морфометрия*. М., 2002. С. 37–43.
207. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. М. : Медицина, 1990. 380 с.
208. Мастицкий С. Э. Методическое пособие по использованию программы STATISTICA при обработке данных биологических исследований : учеб. пособие. Минск : РУП «Ин-т рыбного хозяйства», 2009. 76 с.
209. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. : Практика, 1999. 459с.
210. Cormack D. H., Ham A. W. Ham's Histology. 9th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 1987. 23 p.
211. Про захист тварин від жорстокого поводження : закон України від 21.02.2006 № 3447-IV. *Відомості Верховної ради України*. 2006. № 27. Ст. 230.
212. Хитрик А.И. Актуальные вопросы развития мочевыделительной системы в пренатальном онтогенезе. *Актуальні проблеми сучасної медицини:*

Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016. Вип. 4(56), Т. 16, ч.3. С. 291-296.

213. Хитрик А.Й. Морфофункціональні особливості мочевого пузьря крыс в постнатальном онтогенезе. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Вип. 4(60), Т. 17, ч.2. С.99-102.

214.Хитрик А.И. Современный взгляд на структурные основы иммуноморфологического комплекса мочевого пузыря в норме. *Дерматовенерология косметология сексопатология*. 2017. 1-4. Научно-практический журнал. с.17-22.

215. Хитрик А.Й. Морфофункціональні особливості сечового міхура щурів першого місяця життя *Морфологія* 2019. Т. 13, №1, С.62-66.

216. Хитрик А.Й., Євтушенко В.М., Бушман В.С., Нечепоренко А.Г., Аксамітьєва М.В. Етапи розвитку сечового міхура щурів в ранньому постнатальному періоді. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019. Т. 23, №1. С. 84-88.

217. Khitrik A.I., Yevtushenko V.M., Bushman V.S., Nemyrskyi V.D., Nечeporenko A.G., Aksamiteva M.V. Morphogenesis of urinary bladder of rats in early postnatal period. *Deutscher Wissenschaftsberold • German Science Herald*, N 3/2019. P. 23-25.

218. Хитрик А.Й., Морфологічні особливості епітелію слизової сечового міхура щурів після введення антигену. *Морфологія* 2020. Т. 14, №3, С.98-103.

219. Хитрик А.Й. Сучасний погляд на запальні процеси в сечовому міхурі *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017: зб. тез доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки. (м. Запоріжжя, 11-12 трав. 2017 р.)*. Запоріжжя, 2017. С. 9

220. Хитрик А.Й. Морфологические особенности мочевого пузыря крыс в период первого месяца постнатального онтогенеза. *Актуальні питання біології*

та медицини. зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., що присвяч. 25-річчю Мед. інституту Сумського держ. ун-ту. (м. Суми, 16-17 лист. 2017 р.). Суми, 2017. С. 110-111.

221. Хитрик А.Й. Современные представления о структуре переходного эпителия мочевого пузыря. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації*: зб. тез доп. Всеукр. наук-практ. конференції. (м. Запоріжжя, 18-25 квіт., 30 трав. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 13.

222. Хитрик А.Й., Немирський В.Д. Морфометричні особливості сечових міхурів щурів у постнатальному періоді в нормі та після дії антигену. *Матеріали XXIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*: зб. тез доп. (Тернопіль 15-17 квітня. 2019 р.) Тернопіль, 2019. С. 345.

223. Хитрик А.Й., Євтушенко В.М., Бушман В.С., Нечепоренко А.Г., Аксамітьєва М.В. Етапи розвитку сечового міхура щурів в ранньому постнатальному періоді *Вісник Вінницького національного медичного університету*: зб. тез доп. міжнародної наук-практ. конференції (10-11 квітня 2019 р.) Вінниця 2019 р. с.158.

224. Хитрик А.Й., Євтушенко В.М. Етапи розвитку сечового міхура щурів в ранньому постнатальному періоді. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019*: зб. тез доп. науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів (13 – 17 травня 2019 року) Запоріжжя 2019р. С. 25.

225. Хитрик А. Й., Євтушенко В. М. Зміни маси сечових міхурів щурів у постнатальному періоді в нормі та після дії антигену. *VII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України*: зб. тез доп. (2–4 жовтня 2019 р.) Одеса, 2019 р. С. 319.

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Української
 медичної стоматологічної академії
 Дворник В.М.
 05 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень

1. **Найменування пропозиції:** морфологічні особливості сечового міхура щурів в постнатальному періоді в нормі та після введення антигену
2. **Установа – розробник, автор:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра гістології, цитології, ембріології (69074, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), асистент Хитрик А.Й.
3. **Джерело інформації:**
 1. Хитрик А.Й. Морфофункціональні особливості сечового міхура щурів першого місяця життя *Морфологія* 2019. №1, Т. 13, С. 62-66.
 2. Khitrik A., Yevtushenko V., Bushman V.S., Nemyrskiy V., Necheporenko A., Aksamiteva M., Morphogenesis of urinary bladder of rats in early postnatal period. *Deutscher Wissenschaftsherold • German Science Herald*, N 3/2019. P. 23-25.
4. **Де і коли введено:** кафедра гістології, цитології та ембріології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, травень-червень 2019 року.
5. **Результати застосування методу:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри гістології, цитології та ембріології на практичних заняттях та лекціях з тем «Сечовидільна система» (обговорено на засіданні кафедри, протокол № 18 від 23 травня 2019 року).
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо морфологічних особливостей сечового міхура в нормі, та після впливу антигенів, що сприяє підвищенню якості їх наукової та медичної освіти.
7. **Зауваження та пропозиції:** Не вносилися

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри гістології та ембріології,
 д.мед.н., професор Шепітько Володимир Іванович

Завідувач кафедри гістології,
 цитології та ембріології
 Української медичної
 стоматологічної академії,
 доктор медичних наук, професор



Шепітько В. І.

ДОДАТОК А2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботиЗапорізького державного
медичного університету
МОЗ України

Д.мед.н., професор В.А. Візір

02.12.2019р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень

1. **Найменування пропозицій:** морфологічні особливості сечового міхура шурів в постнатальному періоді в нормі та після введення антигена

2. **Установа – розробник, автор:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра гістології, цитології, ембріології (69074, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), асистент Хитрик А.Й.

3. **Джерело інформації:**

1. Хитрик А.Й. Морфофункціональні особливості сечового міхура шурів першого місяця життя *Морфологія* 2019. №1, Т. 13, с.62-66.

2. Khitrik A., Yevtushenko V., Bushman V., SNemyrskyi V., Necheporenko A., Aksamiteva M., Morphogenesis of urinary bladder of rats in early postnatal period. *Deutscher Wissenschaftsberod • German Science Herald*, N 3/2019. P. 23-25.

4. **Де і коли введено:** кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізький державний медичний університет МОЗ України, травень-червень 2019 року.

5. **Результати застосування методу:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри анатомії людини на практичних заняттях та лекціях з тем «Сечовидільна система» (обговорено на засіданні кафедри 29.11.19 р., протокол №.6.)

6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо морфологічних особливостей сечового міхура в нормі, та після вплива антигенів, що сприяє підвищенню якості їх наукової та медичної освіти.

7. **Зауваження та пропозиції:** Не вносилися

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедрою анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії д.мед.н., професор Григор'єва Олена Анатоліївна

Завідувач кафедрою анатомії людини,
оперативної хірургії та топографічної анатомії
Запорізького державного
медичного університету МОЗ України
Професор

 О.А. Григор'єва

ДОДАТОК АЗ



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 результатів наукових досліджень**

1. Найменування пропозиції: морфологічні особливості сечового міхура щурів в постнатальному періоді в нормі та після введення антигену.

2. Установа – розробник, автор: Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра гістології, цитології, ембріології (69074, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), асистент Хитрик А.Й.

3. Джерело інформації:

1. Хитрик А.Й. Морфофункціональні особливості сечового міхура щурів першого місяця життя *Морфологія* 2019. №1, Т. 13, с.62-66.

2. Khitrik A., Yevtushenko V., Bushman V., SNemyrskyi V., Nepochenko A., Aksamiteva M., Morphogenesis of urinary bladder of rats in early postnatal period. *Deutscher Wissenschaftsherald • German Science Herald*, N 3/2019. P. 23-25.

4. Де і коли введено: кафедра гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, травень-червень 2019 року.

5. Результати застосування методу: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри гістології, цитології та ембріології на практичних заняттях та лекціях з тем «Сечовидільна система» (обговорено на засіданні кафедри 27.06.2019 р., протокол №329)

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо морфологічних особливостей сечового міхура в нормі, та після впливу антигенів, що сприяє підвищенню якості їх наукової та медичної освіти.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедрою гістології, цитології та ембріології, д.мед.н., професор Герашенко Сергій Борисович

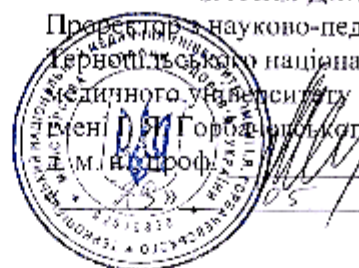
Завідувач кафедри гістології,
 цитології та ембріології
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 МОЗ України
 д.мед.н., професор

С.Б. Герашенко

ДОДАТОК А4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 Д. М. І. Проф. Шульгай А. Г.
 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертаційної роботи «Морфологічні особливості сечового міхура шурів в постнатальному періоді в нормі та після введення антигена».

2. **Установа розробника, автор:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра гістології, цитології, ембріології (69074, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), асистент Хитрик А.Й.

3. **Джерело інформації:**

1. Хитрик А.Й. Морфофункціональні особливості сечового міхура шурів першого місяця життя. *Морфологія* 2019. №1, Т. 13, с.62-66.

2. Khitrik A., Yevtushenko V., Bushman V.S, Nemyrskyi V., Necherorenko A., Aksamiteva M., Morphogenesis of urinary bladder of rats in early postnatal period. *Deutscher Wissenschaftsherold • German Science Herald*, N 3/2019. P. 23-25.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.


5. **Форма впровадження:** у навчальний процес при підготовці студентів до практичних занять, лекцій та наукову роботу кафедри.

6. **Термін впровадження:** травень-червень 2019 р.

7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

8. **Протокол засідання кафедри** № 5 від 27 травня 2019 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач кафедри гістології та ембріології
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 доктор біологічних наук, професор



З. М. Небесна

ДОДАТОК А5



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції: морфологічні особливості сечового міхура в постнатальному періоді в нормі та після введення антигена

2. Установа – розробник, автор: Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра гістології, цитології, ембріології (69074, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), асистент Хитрик А.Й.

3. Джерело інформації:

1. Хитрик А.Й. Морфофункціональні особливості сечового міхура щурів першого місяця життя *Морфологія* 2019, №1, Т. 13, с.62-66.

2. Khitrik A., Yevtushenko V., Bushman V., SNemyrskyi V., Nечeporenko A., Aksamiteva M., Morphogenesis of urinary bladder of rats in early postnatal period. *Deutscher Wissenschaftsherold • German Science Herald*, N 3/2019, P. 23-25.

4. Де і коли впроваджено: кафедра КЛД ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», травень-червень 2019 року.

5. Результати застосування методу: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри КЛД на практичних заняттях та лекціях з тем «Будова та функції органів сечовиділення» (обговорено на засіданні кафедри 19.03.19 р., протокол №3.)

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання лікарів щодо морфологічних особливостей сечового міхура в нормі, та після впливу антигенів, що сприяє підвищенню якості їх наукової та медичної освіти.

7. Зауваження та пропозиції: Не вносилися

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри КЛД доктор медичних наук, професор Воронцова Лоліта Леонідівна.

Завідувач кафедри КЛД
ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,
д. мед. н., професор

Л.Л. Воронцова

ДОДАТОК А6

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Вищого державного навчального
 закладу України "Буковинський державний
 медичний університет"
 доц. Г.В. Геруш
 11 / 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Морфологічні особливості сечового міхура щурів в постнатальному періоді в нормі та після введення антигена».

Устапова-розробник: Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра гістології, цитології, ембріології, асистент Хитрик А.Й.

Джерела інформації:

1.Хитрик А.Й. Морфофункціональні особливості сечового міхура щурів першого місяця життя Морфологія 2019. №1, Т. 13, с. 62-66.

2. Khitrik A., Yevtushenko V., Bushman V.S., Nemyrskyi V., Necheporenko A., Aksamiteva M. Morphogenesis of urinary bladder of rats in early postnatal period. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald, N 3/2019. P. 23-25.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет".

Термін впровадження: вересень-листопад 2019 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 7 від 26.11.2019 р.).

Завідувач кафедри анатомії,
 клінічної анатомії та оперативної
 хірургії Вищого державного
 навчального закладу України
 "Буковинський державний
 медичний університет",
 доктор медичних наук, професор



O.M. Слободан

ДОДАТОК А7



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 результатів наукових досліджень

1. Найменування пропозицій: морфологічні особливості сечового міхура шурів в постнатальному періоді в нормі та після введення антигена

2. Установа-розробник, автор: Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра гістології, цитології, ембріології (69074, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), асистент Хитрик А.Й.

3. Джерело інформації:

1. Хитрик А.Й. Морфофункціональні особливості сечового міхура шурів першого місяця життя *Морфологія* 2019. №1, Т. 13, С. 62-66.

2. Khitrik A., Yevtushenko V., Bushman V.SNemyrskiy V., Necheporenko A., Aksamiteva M., Morphogenesis of urinary bladder of rats in early postnatal period. *German Science Herald*. 2019. № 3, P. 23-25.

4. Де і коли впроваджено: кафедра гістології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», травень-листопад 2019 року.

5. Результати застосування методу: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри гістології на практичних заняттях та лекціях з теми «Сечові органи».

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо морфологічних особливостей сечового міхура в нормі та після впливу антигенів, що сприяє підвищенню якості їх освіти.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології, д.мед.в., професор Ігорь Володимирович Твердохліб

Завідувач кафедри гістології
 Державного закладу «Дніпропетровська медична
 академія Міністерства охорони здоров'я України,
 професор



Твердохліб І.В.

ДОДАТОК Б
НАУКОВІ ПРАЦІ, ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Хитрик А. И. Актуальные вопросы развития мочевыделительной системы в пренатальном онтогенезе. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2016. Вип. 4(56). Т. 16, ч.3. С. 291–296.
2. Хитрик А.И. Морфофункциональные особенности мочевого пузыря крыс в постнатальном онтогенезе. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Вип. 4 (60). Т. 17, ч. 2. С. 99–102.
3. Хитрик А. И. Современный взгляд на структурные основы иммуноморфологического комплекса мочевого пузыря в норме. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2017. №1–4. Научно-практический журнал.
4. Хитрик А. Й., Євтушенко В. М., Бушман В. С., Нечепоренко А. Г., Аксамітьєва М. В. Етапи розвитку сечового міхура щурів в ранньому постнатальному періоді. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019. Т. 23, №1. С. 84–88. (Здобувачем проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку).
5. Khitrik A. I., Yevtushenko V. M., Bushman V. S., Nemyrskyi V. D., Nечeporenko A. G., Aksamiteva M. V. Morphogenesis of urinary bladder of rats in early postnatal period. *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*. 2019. № 3. P. 23–25. (Здобувачем проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку). DOI:10.19221/201937

6. Хитрик А. Й. Морфофункціональні особливості сечового міхура щурів першого місяця життя. *Морфологія* 2019. Т. 13, №1, С. 62-66.
7. Хитрик А.Й., Морфологічні особливості епітелію слизової сечового міхура щурів після введення антигену. *Морфологія* 2020. Т. 14, №3, С. 98-103.
8. Хитрик А. Й. Морфологические особенности мочевого пузыря крыс в период первого месяца постнатального онтогенеза. *Актуальні питання біології та медицини: зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., що присвяч. 25-річчю Мед. інституту Сумського держ. ун-ту.* (м. Суми, 16–17 лист. 2017 р.). Суми, 2017. С. 110–111.
9. Хитрик А. Й. Сучасний погляд на запальні процеси в сечовому міхурі. «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017»: тези доп. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої Дню науки. Запоріжжя, 2017. Запоріжжя, 2017. С. 9.
10. Хитрик А. Й. Современные представления о структуре переходного эпителия мочевого пузыря. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації: зб. тез доп. Всеукр. наук-практ. конференції* (м. Запоріжжя, 18–25 квіт., 30 трав. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 13.
11. Хитрик А. Й., Немирський В. Д. Морфометричні особливості сечових міхурів щурів у постнатальному періоді в нормі та після дії антигену. *Матеріали ХХІІІ Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених: зб. тез доп.* (Тернопіль 15–17 квітня. 2019 р.) Тернопіль, 2019. С. 345. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовка тез до друку).*
12. Хитрик А. Й., Євтушенко В. М. Етапи розвитку сечового міхура щурів в ранньому постнатальному періоді. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019: зб. тез доп науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів* (13–17 травня 2019 року). Запоріжжя 2019 р. С. 25. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовка тез до друку).*

13. Хитрик А. Й., Євтушенко В. М. Зміни маси сечових міхурів щурів у постнатальному періоді в нормі та після дії антигену. *VII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України*: зб. тез доп. (2–4 жовтня 2019 р.) Одеса, 2019 р. С. 319. (Здобувачем проведено аналіз літератури, дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовка тез до друку)

ДОДАТОК В
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017», присвячена дню науки (Запоріжжя, 2017) – публікація тез, усна доповідь.
2. Всеукраїнська науково-методична конференція, присвячена 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету «Актуальні питання біології та медицини» (Суми, 2017)– публікація тез.
3. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини і фармації»(до 50-річчя заснування ЗДМУ) (Запоріжжя, 2018) – публікація тез, усна доповідь.
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (Запоріжжя, 2019) – публікація тез, усна доповідь.
5. VII Конгресі НТ АГЕТ України (Одеса, 2019) – публікація тез, усна доповідь.
6. XXIII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (Тернопіль 2019) – публікація тез, усна доповідь.