

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

МАСЛОВА ІРИНА МИКОЛАЇВНА

УДК: 611.316+612.313.5].068.8:616-097]-053.13

**ВІКОВА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ В ПОСТНАТАЛЬНОМУ
ПЕРІОДІ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ
АНТИГЕННОЇ ДІЇ**

14.03.01 - нормальна анатомія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Науковий керівник -
доктор медичних наук, професор
Сирцов Вадим Кирилович

Запоріжжя – 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО БУДОВУ, РОЗВИТОК ТА РЕАКТИВНІСТЬ ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	12
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	34
2.1. Об'єкт та дизайн дослідження.....	34
2.2. Методи дослідження.....	36
РОЗДІЛ 3. БУДОВА ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ В ПІСЛЯНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ.....	42
3.1. Динаміка маси великих слинних залоз щурів в нормі та після внутрішньоутробної антигенної дії.....	42
3.2 Зміни площі структур великих слинних залоз щурів.....	46
РОЗДІЛ 4. ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО СКЛАДУ СТРУКТУР ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ В ПІСЛЯНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ.....	50
4.1. Особливості розподілу лімфоїдних скупчень великих слинних залоз щурів.....	50
4.2 Динаміка вмісту лімфоцитів секреторного епітелію великих слинних залоз.....	55
4.3 Зміни мітотичної активності ацинарних клітин великих слинних залоз	61
4.4 Вміст ДНК в ядрах ацинарних клітин великих слинних залоз.....	64
4.5 Клітинний склад сполучнотканинних структур великих слинних залоз.....	68
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ПОЛІСАХАРИДІВ В СТРУКТУРАХ ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ.....	73
5.1 Особливості розподілу глікопротеїнів в структурах великих	

слинних залоз.....	75
5.1.1 Особливості розподілу глікопротеїнів в секреторних відділах слинних залоз.....	73
5.1.2 Особливості розподілу глікопротеїнів в сполучнотканинних структурах слинних залоз.....	77
5.2 Особливості розподілу глікозаміногліканів структурах великих слинних залоз.....	82
5.2.1 Розподіл глікозаміногліканів в секреторних відділах слинних залоз	82
5.2.2. Розподіл глікозаміногліканів в сполучнотканинних структурах слинних залоз	88
РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ГЛІКОКОН'ЮГАТИВ В СТРУКТУРАХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ.....	92
6.1. Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA)	92
6.1.1. Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA) в секреторних відділах слинних залоз.....	92
6.1.2. Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA) в сполучнотканинних структурах слинних залоз.....	96
6.1.3. Розподіл PNA ⁺ лімфоцитів в секреторних відділах слинних залоз.....	99
6.1.4. Розподіл PNA ⁺ лімфоцитів в сполучнотканинних структурах слинних залоз.....	101
6.2. Розподіл рецепторів до лектину сої (SBA).....	104
6.2.1. Розподіл рецепторів до лектину сої (SBA) в секреторних відділах слинних залоз.....	104
6.2.2. Розподіл рецепторів до лектину сої (SBA) в сполучнотканинних структурах слинних залоз.....	107
6.2.3. Вміст SBA ⁺ лімфоцитів в сполучнотканинних структурах слинних залоз	109
6.3. Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA).....	112

6.3.1. Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA) в секреторних відділах великих слинних залоз.....	112
6.3.2. Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA) в сполучнотккнинних структурах структурах великих слинних залоз	115
6.4. Розподіл рецепторів до лектину ікри окуня (PFA) в структурах великих слинних залоз.....	117
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ, ОБГОВОРЕННЯ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	120
ВИСНОВКИ.....	134
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	137

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГАГ – Глікозаміноглікани

ГП - Глікопротеїни

КоефЛ/Ф - Лімфоцито-мітотичний коефіцієнт (співвідношення кількості лімфоцитів та фібробластів)

ТГ - Тестикулярна гіалуронідаза

УО – умовні одиниці

УОП – умовні одиниці площі

ШЙК - Реактив Шифа та йодна кислота

LCA - Lens culinaris agglutinin (лектин сочевиці)

MEC – myoepithelial cells (міоепітеліальні клітини)

PFA - Persa fluviatilis agglutinin (лектин ікри окуня)

PNA - Peanut agglutinin (лектин арахісу)

SBA - Soybean agglutinin (лектин сої)

WGA - Wheat Germ agglutinin (лектин зародків пшениці)

ВСТУП

Актуальність теми. Функція асоційованої зі слинними залозами лімфоїдної тканини на різних етапах онтогенезу визначається взаємодією лімфоїдних утворень порожнини рота, глотки та шлунку [Сирцов В.К. і співавт., 2005; 2015; Шерстюк О.О., 2012]. Великі слинні залози займають особливе місце серед органів травної системи завдяки наявності у складі свого секрету біологічно активних компонентів, однією з найважливіших функцій яких є забезпечення реалізації місцевого імунітету [Kyle V. et al., 2015].

Згідно даних літератури частина захворювань великих слинних залоз різних груп населення становить до 3%, що зустрічаються також у дитячому віці [Cai Q., Zhang R. et al., 2011; Emerick K.S. et al., 2012; Lin F.C. et al., 2014; Asterios T., Lester D. R. et al., 2015]. Зниження загальної резистентності організму збільшує частоту запальних та реактивно-дистрофічних процесів щелепно-лицьової ділянки, зокрема піднижньощелепної слинної залози [Попович Ю.І., 2014; Lee T.F., Chao P.J. et al., 2013; Ravi T. C., Veeravarma V. et al., 2015].

Вивчення морфогенезу слинних залоз у пренатальному періоді онтогенезу людини зумовлено особливостями виникнення їх патології [Лаврів Н.П., 2010; Кривко Ю.Я., 2014; Jaskoll T., Melnick M., 2010; Ray S, Yuan D. et al., 2013]. В той час як морфологія великих слинних залоз у дорослих вивчена всебічно, питання їх ембріогенезу, раннього постнатального періоду розвитку суперечливі та неоднозначні [Ахтемійчук Ю.Т. і співавт., 2010]. Дослідження присвячені вивченню великих слинних залоз та патологічних станів, що асоційовані з даними органами, проводились виключно у віддалені терміни постнатального онтогенезу без урахування можливої причини сіалопатій, що бере свій початок в антенатальному періоді розвитку. Процес пренатального антигенного

навантаження супроводжується реактивними змінами на клітинному рівні не тільки в лімфоїдній, але й в сполучній тканині [Волошин М.А., 2009].

На теперішній час відсутні дані про розвиток та реактивність структур великих слинних залоз та лімфоїдної тканини, асоційованої з ними в ранньому постнатальному періоді після внутрішньоутробної дії антигену на плід, що може мати одне з першочергових значень при створенні заходів профілактики та ефективного лікування захворювань слинних залоз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації є фрагментом НДР кафедри анатомії людини, оперативної хірургії і топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету МОЗ України «Лектингістохімічна характеристика морфогенезу органів і тканин в ранньому постнатальному періоді в нормі і експерименті» (2008-2013 рр., № держреєстрації 0109U003986). Автором проведено дослідження особливостей будови великих слинних залоз щурів.

Мета і завдання дослідження. Встановити закономірності будови та реактивності великих слинних залоз в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробної дії антигену.

Досягнення поставленої мети здійснювалось шляхом вирішення таких завдань:

1. Встановити особливості динаміки маси великих слинних залоз в нормі та після антигенної дії на плід.
2. Описати топографію, кількісний та якісний клітинний склад структур великих слинних залоз в нормі та після антигенної дії на плід.
3. Вивчити реактивні зміни лімфоїдної тканини, асоційованої зі слинними залозами, у нормі та у відповідь на антигенну дію.
4. Вивчити розподіл глікопротеїнів, глікозаміногліканів у структурах великих слинних залоз в нормі та у відповідь на антигенну дію.
5. Описати особливості розподілу рецепторів лектинів на клітинах структур великих слинних залоз.

Об'єкт дослідження – закономірності морфогенезу та реактивності структур великих слинних залоз і лімфоїдної тканини, асоційованої з ними, у постнатальному періоді онтогенезу в інтактних тварин і після внутрішньоутробної дії антигену.

Предмет дослідження – будова великих слинних залоз та їх лімфоїдної тканини у щурів в постнатальному періоді в нормі і після внутрішньоутробної дії антигену.

Методи дослідження: за допомогою описового, макро- та мікроскопічного методів визначені особливості будови великих слинних залоз та топографія лімфоїдної тканини, асоційованої зі слинними залозами; морфометричним методом проведена оцінка маси великих слинних залоз, динаміки клітинного складу, гістохімічними та лектингістохімічними методами вивчено розподіл глікопротеїнів, глікозаміногліканів та вміст ДНК в клітинах, розподіл рецепторів до лектинів арахісу, сої, зародків пшениці, ікри окуня на мембранах клітин великих слинних залоз та кількість PNA⁺-лімфоцитів; кількісні результати оброблені методами варіаційної статистики.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексного морфометричного, гістологічного, гістохімічного, лектингістохімічного і статистичного дослідження в роботі вперше встановлено, що у антигенпреміюваних щурів виникає диспропорційне формування великих слинних залоз. Після внутрішньоутробної дії антигену доведено вірогідний приріст відносної маси слинних залоз. У експериментальних тварин описано дисбаланс у співвідношенні площі секреторних відділів та сполучної тканини органу. Новизною є встановлене достовірне збільшення загальної частки лімфоцитів, зокрема PNA⁺-лімфоцитів та, як наслідок, зміни розподілу клітин слинних залоз та біополімерів міжклітинної речовини слинних залоз. Встановлено, що у антигенпреміюваних тварин на фоні збільшеної частки лімфоцитів спостерігаються зміни проліферативної активності епітеліоцитів секреторних відділів та достовірні порушення динаміки розподілу

фібробластів і фіброцитів у стромі великих слинних залоз. Новими є дані щодо зменшення кількості нессульфатованих глікозаміногліканів у новонароджених антигенпреміюваних тварин в паренхімі та стромі слинних залоз, що призводить до змін функціональної активності органу; збільшення частки сульфатованих глікозаміногліканів, що може призвести до порушень у складі секрету слинних залоз. Вперше в антигенпреміюваних тварин встановлено порушення експресії рецепторів до лектинів арахісу, сої, зародків пшениці та ікри окуня. У антигенпреміюваних тварин виявлено більш сповільнене, у порівнянні з контрольними, становлення структур слинних залоз в ранньому постнатальному періоді.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження розширюють сучасні знання про будову великих слинних залоз, закономірності їх постнатального розвитку, доповнюють уявлення про лімфоцит як фактор морфогенезу і можуть використовуватися в роботах морфологів та клініцистів. Отримані результати щодо зниження синтетичної активності клітин секреторних відділів слинних залоз у новонароджених та зменшення відносної площі, що займають секреторні відділи, в ранньому постнатальному періоді, можуть представляти інтерес для педіатрів і стоматологів. Основні положення та висновки дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі і при проведенні наукових досліджень на кафедрах анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету МОЗ України; анатомії людини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»; Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського; кафедрі гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; кафедрі ортопедичної, терапевтичної та дитячої стоматології

Запорізького державного медичного університету МОЗ України; кафедри імунології та біохімії з курсом гістології та цитології Запорізького національного університету МОН України.

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником сформульовано мету та завдання дослідження. Дисертант самостійно провів експеримент з введення антигену в навколоплідні води, забій експериментальних тварин, підготовку матеріалу, виготовлення та забарвлення гістологічних препаратів, морфологічні та морфометричні дослідження. Здобувачем виконано статистичну обробку отриманих результатів, їх фотодокументацію, аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, сформульовані основні положення та висновки роботи, написані наукові статті та текст дисертації.

Апробація результатів дисертації. Апробація дисертаційної роботи відбулася 12.05.2015 р. на спільному засіданні Запорізького осередку Українського товариства анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів та кафедр анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії; патологічної анатомії та судової медицини з основами права; нормальної фізіології; гістології, цитології та ембріології; терапевтичної ортопедичної та дитячої стоматології; пропедевтичної та хірургічної стоматології.

Результати дослідження представлені на наукових конференціях: Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2011», (Запоріжжя – 2011); I Всеукраїнській науково-практичній конференції «Морфологія людини та тварин» (Миколаїв – 2011); II Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Сучасні можливості стоматології» (Луганськ – 2012); 72 Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Медицина та фармація XXI століття – крок у майбутнє» (Запоріжжя – 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні

аспекти медицини і фармації – 2013» (Запоріжжя – 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука – 2013» (Полтава – 2013); II регіональній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих учених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук – 2013» (Запоріжжя – 2013); Науково-практичній конференції «Актуальні проблеми морфології», присвяченій 110 річниці з дня народження Е.Д. Бромберг в рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава – 2014); VI конгресі анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України «Актуальні питання анатомії, гістології, ембріології та топографічної анатомії» (Запоріжжя – 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць (з них 7 – без співавторів), серед яких 6 наукових статей – у наукових фахових виданнях (у тому числі 5 – у журналах, які внесені до міжнародних наукометричних баз).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО БУДОВУ, РОЗВИТОК ТА РЕАКТИВНІСТЬ СЛИННИХ ЗАЛОЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Великі слинні залози займають особливе місце серед органів травної системи завдяки наявності у складі свого секрету біологічно активних компонентів, однією з найважливіших функцій яких, насамперед, є забезпечення реалізації місцевого імунітету (Ахтемійчук Ю.Т., 2009) [7]. Функція асоційованих зі слинними залозами лімфоїдних структур на різних етапах онтогенезу визначається взаємодією лімфоїдних утворень органу (Сирцов В.К. і співавт., 2011) [63].

На сьогодні, згідно даних літератури (Ewa A.S., Karl A. B. et al., 2011; Heinrich I., Johannes Z., 2014; Changgong W., Zhimin W. et al., 2015) [122, 132, 140] частина захворювань великих слинних залоз різних груп населення становить до 3%. Зниження загальної резистентності організму збільшує частоту запальних та реактивно-дистрофічних процесів щелепно-лицевої ділянки, зокрема піднижньощелепної слинної залози. Хронічні запальні й дистрофічні захворювання слинних залоз та сіалоаденози все частіше діагностують на фоні соматичної патології різних органів та систем людини (Asterios T., Lester D. R. et al, 2015) [121].

Вивчення морфогенезу слинних залоз у пренатальному періоді онтогенезу людини зумовлене особливостями виникнення їх патології (Лаврів Н.П., 2010) [57, 58]. В той час як морфологія великих слинних залоз у дорослих вивчена всебічно, питання їх ембріогенезу, раннього післянатального періоду розвитку суперечливі та неоднозначні (Ахтемійчук Ю.Т. і співавт, 2010) [6].

Морфогенез і регенерація слинних залоз. Епітеліальні структури всіх слинних залоз розвиваються із ектодерми, як і багат шаровий плоский епітелій, який вистеляє ротову порожнину (Гузік Н.М., 2007) [32].

Всі слинні залози мають ектодермальне походження і розвиваються з епітелію ротової бухти зародка. Прикладом такої морфогенетичної спорідненості структур слизової ротової порожнини та вищезгаданих органів є локалізація у власній пластинці слизової і здебільшого в підслизовій основі кінцевих секреторних відділів малих слинних залоз. Такі залози складаються головним чином з секреторних клітин зі світлою цитоплазмою (мукоцити), що свідчить про значне переважання слизового компонента слини (Кривко Ю.Я. та співавт., 2013) [20]. На шостому - восьмому тижні пренатального онтогенезу епітелій ротової бухти востає в оточуючу мезенхіму. Спочатку з'являються вивідні протоки, які поступово розгалужуються; термінальні ділянки вивідних проток перетворюються у кінцеві секреторні відділи (Harunaga J., Hsu J.C., 2011) [150]. Першими на шостому тижні ембріогенезу починають розвиватися підщелепні слинні залози. На восьмому тижні ембріогенезу формуються привушні залози. Одночасно з орального відростка підщелепної залози відбруньковуються клітини, з яких будуть розвиватися під'язикові залози. Протягом третього місяця формується система вивідних проток, четвертий місяць ембріогенезу пов'язаний з виникненням кінцевих секреторних відділів, п'ятий місяць — з перетворенням мезенхіми, що оточує епітеліальні вростання, у капсулу і сполучнотканинні перегородки слинних залоз (Patel V. N., Rebustini I. T. Et al., 2006) [182]. Процес формування кінцевих секреторних відділів полягає в перетворенні секретії за слизовим типом термінальних відділів вивідних проток. Спершу секретія всіх трьох великих слинних залоз йде за слизовим типом і лише після народження дитини (а для привушної залози — після другого року життя) до слизу починає поступово приєднуватися білковий секрет (Васильєва Л.С., 2009) [10]. Морфофункціональні характеристики великих слинних залоз протягом життя людини змінюються. Так, привушна залоза до двох і після 80 років

виробляє секрет слизового типу. Повне формування цієї залози завершується до 20 років, після 40 років починається її зворотний розвиток. При цьому зростає вміст сполучнотканинних компонентів, адипоцитів, сероцити поступово заміщуються мукоцитами. Підщелепна слинна залоза людини остаточно формується до 25 років, після 50 років проходить її інволюція (Ахтемійчук Ю.Т., 2009) [6].

Для кровносноної системи слинних залоз характерна наявність великої кількості артеріоловеноулярних анастомозів. Вони розташовуються у воротах залози, при вході судин в часточку і перед капілярними сітками кінцевих відділів. Анастомози в слинних залозах обумовлюють можливість значної зміни інтенсивності кровопостачання окремих кінцевих відділів, часточок і навіть всієї залози, а отже, зміни секреції в слинних залозах (Gray H., 2008) [136].

Регенерація епітеліальних елементів великих слинних залоз здійснюється за рахунок проліферації малодиференційованих клітин, локалізованих у складі вставних проток з їх наступним пересуванням як в ацинуси, так і в посмуговані вивідні протоки (Головацький А. С., 2006; Kyle V. Holmberg, 2014) [30, 163].

Іннервація слинних залоз переважно контролюється парасимпатичним відділом вегетативної нервової системи. Парасимпатичні холінергічні волокна закінчуються на клітинах секреторного відділу і вивідних проток і значно посилюють секреторну активність залози. Симпатична стимуляція також підсилює салівацію, але більш помірковано, ніж парасимпатична. Симпатичні волокна в слинні залози проникають по кровноносних судинах і походять з верхнього шийного симпатичного ганглію. Ядра які контролюють слиновиділення (*nucleus salivatorius inferior et superior*) в стовбурі мозку реагують на аферентні смакові і тактильні потоки імпульсів, які виходять від поверхні язика і інших ділянок порожнини рота.

Продуктами синтетичної діяльності слизових клітин (мукоцитів) є переважно слизоподібні білки-муцини та протеоглікани, у складі яких

превалює вуглеводний компонент, а пептидні ланцюги складають відносно невелику частину молекул. Клітини зі змішаним типом секреції (серомукоцити) одночасно продукують ферменти і слиз (глікопротеїни і протеоглікани) (Osamu Amano, Kenichi Mizobe, 2012) [126].

Секреторні продукти усіх видів слинних залоз у своїй сукупності утворюють слину. За добу синтезується близько 1,5 л слини, яка на 99% складається з води; сухий залишок включає неорганічні та органічні компоненти. Серед неорганічних компонентів переважають іони натрію, калію та кальцію. До органічних складників слини належить ряд білків-ферментів (амілаза, мальтаза, гіалуронідаза, пепсино- та трипсиноподібні ферменти, лізоцим, кисла та лужна фосфатаза, нуклеаза), а також слиз (глікопротеїни-муцини, протеоглікани). У слині можна виявити також лейкоцити (так звані слинні тільця), зрушені епітеліальні клітини, а також ряд екскреторних речовин — сечову кислоту, креатинін, йод (Maik E., Rainer L., 2010) [172].

Одну з найважливіших функцій в забезпеченні синтетичної активності ацинарних клітин виконують специфічні протеїни, що мають назву аквапорини. Частина аквапоринів є білками мембранних каналів і присутні у вигляді тетрамерів. У ряді випадків аквапорини знаходяться у внутрішньоклітинних везикулах і переносяться в мембрану в результаті стимуляції вазопресином, мускарином (аквапорини-5). Аквапорини -0, -1, -2, -4, -5, -8, -10 вибірково пропускають воду; аквапорини -3, -7, -9 не тільки воду, але й гліцерин і сечовину, а аквапорини-6 - нітрати. У слинних залозах аквапорин-1 локалізований в ендотеліальних клітинах капілярів, а аквапорин-3 присутній в базолатеральній мембрані ацинарних клітин (Beck A., Fábíán G., 2015) [123]. Надходження води в ацинарну клітину призводить до інтеграції до апікальної плазматичної мембрани білка аквапорина-5, що забезпечує вихід води з клітини до слинного протока. Одночасно іони Ca^{2+} активують іонні канали в апікальній мембрані, і таким чином витік води з клітини супроводжується виходом іонів у вивідні протоки. Частина води та

іонів надходять до складу первинної слини. Новоутворена первинна слина ізотонічна плазмі крові та близька до неї за складом електролітів.

Аквапорин 5 відіграє важливу роль в секреції слини. Аквапорин 5 функціонує в плазмолемі апікальної частини серозних і слизових ацинарних клітин. Експресія аквапорину 5 контролюється кіназою, регульованою позаклітинним сигналом. Так, кількість водних каналів збільшується у відповідь на активацію цієї кінази, а активність кінази зростає у відповідь на збільшення гіпертонічності первинної слини. При стимуляції м-холінорецепторів ацинарних клітин привушної залози зростає вбудовування в їх апікальну мембрану водних каналів аквапорину-5. У хворих з синдромом Шегрена порушується секреція слини внаслідок аутоімунного ураження слинних залоз, що може бути пов'язано з аномальним розподілом в клітинній мембрані аквапорину-5 (Ishikawa Y., Inoue N et al., 2005) [155].

Крім зовнішньосекреторної діяльності, великі слинні залози виділяють ряд біологічно активних речовин безпосередньо у кров, тобто виконують ендокринну функцію (Jaskoll T. et al., 2002; Rozario T., 2010; Osamu Amano, 2012) [126, 143, 193]. Переважна більшість епітеліоцитів посмугованих проток містить характерну базальну посмугованість, яка і дала назву протокам. До складу посмугованих проток входять малодиференційовані базальні клітини, келихоподібні клітини, а також клітини з електронно-щільними гранулами в цитоплазмі. З останніми пов'язана ендокринна функція слинних залоз (Jaskoll T, Melnick M., 2005) [143]. До гормонів, що їх виробляють слинні залози, належать паротин, інсуліно-подібний білок, фактор росту нервів, фактор росту епітелію, тимоцитотрансформуючий фактор та ін. (Наї В., 2010; Tone B. E., 2013) [203, 211]. Слинні залози являють собою особливу групу секреторних органів, що виконують ряд функцій: секреторну, рекреторну, екскреторну, інкреторну (Посоленик Л.Я., 2011) [94].

Міоепітеліальні клітини відіграють важливу роль в морфофункціональній організації слинних залоз (Єрошенко Г.А., 2010) [112]. Вони

локалізуються в стінці посмугованих протоків. Міоепітеліальні клітини, що виходить з самої назви, одночасно мають структурні особливості епітеліальних та гладком'язових клітин. Ці клітини скорочуються під впливом автономної нервової стимуляції та сприяють секреції за допомогою тиску на підлеглу паренхіму. Міоепітеліальні клітини - myoepithelial cells (MEC) ідентифікуються імунгістохімічним методом (Ogawa Y., 2003) [179]. Існують три типи імунгістохімічних маркерів для MEC слинних залоз. До першого типу входять маркери гладких м'язів, такі як альфа – SMA, SMMHC, h-калдесмон та основний кальпонін з експресією міоепітеліальними клітинами та мезенхімальною судинною сіткою. Наступний тип експресується міоепітеліальними клітинами, клітинами протоків та представлений кератинами 14, 5 і 17, альфа1бета1 інтегрином та металотіанином. Віметин відноситься до третього типу маркерів і, окрім MEC, експресується мезенхімальними та протоковими клітинами. Такі ж самі типи маркерів використовуються для вивчення стадій розвитку слинних залоз (Ravi T. S., Veeravarmal V. et al., 2015) [176]. Розвиток міоепітеліальних клітин починається після становлення інтенсивно розгалуженої системи клітинних рядів, кожен з яких закінчується сферичною клітинною масою верхівкової бруньки. Поліпотентні стовбурові клітини формують ацинарних попередників у верхівковій бруньці, а протокових попередників – у клітинних рядах. Ацинарні попередники диференціюються у міоепітеліальні клітини, ацинарні клітини та клітини вставних проток, зокрема протокові попередники диференціюються у клітини посмугованих та вивідних проток. Клітини верхівкової почки та рядів, безпосередні попередники всіх типів епітеліальних клітин, експресують віметин. Перші MEC, що підлягають ідентифікації, спостерігаються по периферії верхівкової бруньки або незрілих ацинусів у вигляді дещо сплюснених клітин з однобічними ворсинками навколо них. Спочатку вони експресують віметин, а пізніше альфа-SMA та основний кальпонін. На наступній стадії розвитку, міоепітеліальні клітини набувають цитоплазматичні мікрофіламенти та

кавеоли плазмолемі у тій самій кількості, що і зрілі клітини. Вони експресують SMMHC та, іноді, K14. Даний білок постійно експресується зрілими клітинами. K14 експресується протоковими клітинами, а віментин – клітинами і епітелію, і мезенхіми. Після формування, ацинарні та протокові попередники, можливо, знаходяться в ацинусах / вставних і більших за розміром протоках та, відповідно, сприяють підтриманню тканинного гомеостазу (Grandi D et al, 2000) [180]. При незвичайних станах, таких як масивна паренхімна деструкція, попередники ацинарних клітин забезпечують збереження великих проток, що призводить до появи в посмугованих протоках міоепітеліальних клітин. Ацинарні клітини-попередники є джерелом пухлинних новоутворень слинних залоз, що вміщують МЕС. Найліпше, міоепітеліальні клітини пухлин слинних залоз визначаються за допомогою імуногістохімічного аналізу з альфа-SMA (Kujan O., Othman R., 2015) [185]. Достовірна кількість клітинних елементів близьких до пухлинних клітин, імовірно, представляють собою міоепітеліальні клітини (Ogawa Y., 2003) [179].

Слинні залози внаслідок анатомо-фізіологічних особливостей, складних метаболічних процесів виконують не лише травну, а й регуляторну функцію (Nora L., Haichuan D. et al., 2014) [200]. Остання здійснюється шляхом виділення низки біологічно активних речовин (паротину, інсуліноподібного білка, інсуліноподібного фактора росту та ін.), які потрапляють у кров та слину, а також беруть участь у метаболізмі гормонів ендокринних залоз (стероїдних, тиреоїдних та ін.) (Фік Е.В та співавт., 2014) [114]. Продукуючи інсуліноподібний білок слинні залози приймають участь у регуляції вуглеводного гомеостазу.

У ротовій порожнині відбувається екскреція - слинні залози здатні виводити з організму лікарські препарати (наприклад, натрій саліциловокислий, калій йодистий), солі важких металів, алкоголь і кінцеві продукти обміну - аміак, сечовину, креатинін.

Слинні залози також беруть участь у гуморальній регуляції

фізіологічних функцій. У слині виявлено більш як 50 ферментів. Залозами продукуються біологічно активні речовини, такі як паротин, фактори росту нервових волокон, епідермісу та ендотелію, інсуліноподібний білок, еритропоетини, ренін, які, надходячи у кров, регулюють моторну і секреторну активність шлунково-кишкового каналу, впливають на судинний тонус і регуляцію еритропоезу (Mese H, Matsuo R. Et al., 2007) [172]. Завдяки ферменту амілазі, що є у слині, починається розщеплення вуглеводів. Слина може розщеплювати полісахариди, основні білки (протеази), жири (ліпази), нуклеїнові кислоти і клітинні мембрани. Трипсиноподібні ферменти слини - саліваїн, гландулаїн зумовлюють пониження кров'яного тиску під час потрапляння в кров.

Структури ротової порожнини відіграють певну роль у підтриманні імунного гомеостазу, про що свідчить наявність у слині специфічних антитіл до низки захворювань (зокрема до новоутворень в органах травлення, виразок шлунка та дванадцятипалої кишки) (Nora Lee., 2014) [200].

У людини, рецептори епідермального фактору росту - це поверхнево-клітинні рецептори, що активуються шляхом зв'язування специфічних лігандів, та включають членів сімейства епідермальних факторів росту екстрацелюлярних протеїнових лігандів (García-Gallastegui P., Luzuriaga J. et al., 2015) [189]. Після активації рецептори епідермального фактору росту трансформуються з інактивованих мономерних форм у активовані гомо- та гетеро-димери. Димеризація стимулюється активністю їх внутрішніх інтрацелюлярних протеїн-тирозин кіназ, що призводить до аутофосфориляції деяких С-термінальних доменів тирозинових залишків. Аутофосфориляція викликає низхідну активацію та сигналізує іншим протеїнам, які у подальшому ініціюють декілька каскадів сигнальної трансдукції, що керують клітинною міграцією, адгезією, проліферацією, диференціацією та смертю (Chankee Y., Jeremy B., 2014) [208].

Епітеліальні клітини належать до типу імунологічно значущих нелімфодних клітин (Ахтемійчук Ю. Т., 2005; Антонюк О. П., 2009) [5, 6]. В

умовах запалення вони експресують молекули МНС II класу, а також корецепторну молекулу В7 (CD80) та секретують ІЛ-7 (Warnock R. A., Campbell J. J., Dorf M. E., 2000; Хаитов Р. М., Пащенко М. В., Пинегин Б. В., 2009) [109, 204]. Внаслідок цього вони починають виконувати роль клітин, що представляють антиген CD4⁺-хелперам, а також стимулюють проліферацію Т-клітин (особливо CD8⁺) в слизовій оболонці (Cupedo T., Kraal G., Mebius R. E., 2002; Cima I., Corazza N., Bernhard D., 2004) [133, 158].

Так, активовані епітеліальні клітини при захворюваннях слинних залоз, здатні грати роль антиген-презентуючих клітин та експресувати молекули HLA-DR. Під впливом мікробних агентів і протеаз епітеліоцити вибірково продукують потужний хемокин ІЛ-8, його рецептори та клітинну адгезивну молекулу ICAM-1, що сприяє проникненню в нього різних клітин і, в першу чергу, індукує активну міграцію нейтрофілів і Т-лімфоцитів (Ebersole J. L., Steffen M. J. et al., 2010) [198].

Цілісність організму забезпечується нервовою, ендокринною та імунною системами. У філогенезі імунна система виникає на певній стадії розвитку багатоклітинних організмів, а в онтогенезі на стадії формування тулубної складки у ембріона. З цього періоду лімфоцити здійснюють постійний контроль над реалізацією генетичної програми формування внутрішніх органів і підтримки генетичного гомеостазу організму (Волошин Н.А., 2005) [14].

Внутрішньоепітеліальні лімфоцити розташовуються серед клітин ацинусів, а також знаходяться на його поверхні та попадають надалі в слину. Найбільш часто виявляються нейтрофіли (частково дегенеративно змінені), лімфоцити і моноцити / макрофаги (Lisi S., Sisto M. et al., 2012) [177]. Дендритні клітини – це найбільш ефективні антигенпрезентуючі клітини, що отримали свою назву через наявність багатьох цитоплазматичних відростків, що створює певну схожість з дендритами нейронів. Дендритні клітини становлять лише близько 2% клітин залозистого епітелію. Вони тісно переплітаються між собою своїми відростками, утворюючи тим самим в

епідермальному шарі своєрідну захисну сітку (Шарова Н.И. и др., 2011) [67]. Клітини Лангерганса здійснюють шаблонне розпізнавання шляхом взаємодії своїми клітинними шаблон-розпізнавальними рецепторами з найбільш поширеними типовими молекулами мікроорганізмів (An Le, Michele Saverin, 2011) [164]. В результаті антиген поглинається та трансформується в клітині. Дендритна клітина виділяє із захопленої молекули короткий імуногенний пептид, який в подальшому вбудовується у власну молекулу HLA II та сформований комплекс презентується Т-лімфоцитам (Волошин М.А., Григор'єва О.А., 2009; 2011) [15, 24]. Унікальність дендритних клітин проявляється в тому, що вони здатні активувати «нативні» Т-лімфоцити (Донецькова А. Д., 2011; An L., Saverin M., 2011) [33, 164]. Активація дендритних клітин проходить або після міграції їх в лімфоїдні вузли, або місцево, в умовах запалення під впливом ФНП- α (Fleeton Marina N., 2004) [147].

До неспецифічного імунітету належать механічні бар'єри та фізіологічні фактори, що перешкоджають проникненню антигенів до організму, а також клітинна ланка, (моноцити, тканинні макрофаги, нейтрофіли, Т-лімфоцити з неспецифічною активністю) (Драннік Г.М., Бажора Ю.І., Годзієва І.М., та ін., 2006) [44].

Сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити служать додатковим захисним протимікробним механізмом, тому підвищений їх вміст у епітелії є закономірною реакцією на посилений вплив мікробних продуктів. У нормальному епітелії вони нечисленні.

Розвиток популяції Т-клітин та роль тимусу, як джерела незрілих Т-клітин у привушній та підщелепній слинних залозах було вивчено з використанням моделі експресії Thy-1/CD45RC/RT6 на щурах. Мононуклеарні клітини привушної залози складаються з Т-клітин (38%), В-клітин (29%), та НК-клітин (4%). Підщелепна слинна залоза має в своєму складі 19% Т-клітин, 7% В-клітин, 37% НК-клітин та незвичайну популяцію CD3(-)/RT6(+)-клітин (O'Sullivan N.L., Skandera C.A. et al., 2001) [181]. При

порівнянні з лімфатичним вузлом привушні та підщелепні слинні залози вміщували значну кількість незрілих (Thy-1 (+)) та активованих (Thy-1(-)/CD45RC(-)/RT6(-)) Т-клітин. Незмінний відсоток Thy-1(+) Т-клітин у привушній та підщелепній залозах протягом короткого терміну після тимоектомії у статевозрілих щурів виявляє, що незрілі Т-клітини слинних залоз мають екстратимусне джерело. Підщелепні слинні залози мають Т-клітини з характеристиками екстратимусних популяцій, що експресують TCR $\gamma\delta$ (+) (28%), CD8 $\alpha\alpha$ гомодимер (11%), та NKR-P1A (66%) (O'Sullivan N.L. et al., 2001; Johnsen S.J., Berget E. et al., 2014) [145, 181].

Інтраепітеліальні $\gamma\delta$ -лімфоцити забезпечують першу ланку відповіді клітинного імунітету слизових оболонок і шкіри, та морфогенетично контролюють стан навколишніх епітеліоцитів (Куш О.Г., Волошин М.А., 2010) [54]. Вони розпізнають комплекси білків термічного шоку – мікробні пептиди на поверхні “скромпроментованих” епітеліальних клітин (Coombes J.L., Robinson N.J. et al., 2005) [192]. В подальшому ці лімфоцити здійснюють цитотоксичну дію на заражені епітеліоцити шляхом вивільнення перфоруна та гранзимів $\gamma\delta$ -лімфоцити суміщають в собі властивості компонента як вродженого, так і адаптивного ланцюгів імунітету (Jun-O Jin, Yoshinori S. et al., 2013) [160]. Вони продукують трофічні ростові фактори, що підсилюють проліферацію клітин епідермісу для відновлення сформованого дефекту в епітеліальному пласті, проявляючи морфогенетичний вплив на тканини (Куш О.Г., Волошин М.А., 2008; 2010) [53, 54].

У гомозиготних за геном *nude* мишей тимус-залежні Т-лімфоцити не виявляються. В-клітинна ланка імунітету у таких мишей не страждає, відмічається нормальний тип гуморальної відповіді на Т-незалежний антиген, що супроводжується синтезом нормальних антитіл класу IgM. Т-залежний антиген, навпаки, не викликає відповіді (Gong Y., Xiong H. et al., 2015) [128]. В підслизовій основі міститься велика кількість В₁-лімфоцитів. Вони здійснюють синтез природніх антитіл, переважно IgM. В₂-лімфоцити, що знаходяться переважно в гермінативних центрах лімфоїдних вузлів, після

стимуляції Т-лімфоцитами з хелперною активністю, проводять переключення класу імуноглобулінів, що синтезуються, починаючи продукцію IgG, IgA або IgE (Драннік Г. М., Бажора Ю. І., Годзієва І. М., та ін., 2006) [44]. Так само там проходить соматичний гіпермутагенез антигенрозпізнаваючих рецепторів В-клітин (Raghupathy R., 2013) [186]. Наслідком вищезгаданого є формування ряду В-лімфоцитів з певними відмінностями в структурі антигенз'язувального сайту, специфічного до даного антигена (Евстропова І. В., 2004) [34]. Зниження вмісту sIgA може бути маркером недостатності місцевого захисту, а підвищення його кількості вказує на дисбаланс в імунній системі (Мельников О. Ф., Заболотная Д. Д., 2009) [17]. На початковій стадії відбувається ізольоване підвищення sIgA, а згодом інших класів імуноглобулінів – реакція адаптації. При подальшій стимуляції настає зрив адаптації (Зеленов П. В., 2008) [39].

Лімфоцити є головними представниками імунокомпетентних клітин в структурах великих слинних залоз. Вони зустрічаються як у вигляді окремих клітин, так і утворюють невеликі скупчення. Велика їх частина відноситься до Т-клітин, причому співвідношення CD4 + / CD8 + становить 4:1 - 6:1. Для 40% лімфоцитів, розташованих в межах паренхіми, характерні морфологічні ознаки, що вказують на їх рухливість. Більшість інтраепітеліальних лімфоцитів експресують фенотип CD45RO + (клітин пам'яті) (Шепітько І. В., 2011; Nakamura H., 2015) [113, 114, 138].

Лімфоцитарна інфільтрація великих слинних залоз спостерігається при цілому спектрі захворювань у діапазоні від реактивних та доброякісних до злоякісних новоутворень (Gary L. Ellis, 2007) [142]. У більшості причин, лімфоцитарна інфільтрація є мінорним запальним компонентом, що нескладно відрізнити від основного процесу захворювання. У деяких випадках, зокрема, лімфоцитарна інфільтрація являє собою основний компонент захворювання, проте гістопатологічні особливості захворювання, що відрізняють реактивні та доброякісні ураження від злоякісних уражень найчастіше важковловимі (Klussmann J.P., Wagner M. et al., 2003) [136].

Лімфоепітеліальні сіалоаденіти (як це проходить при синдромі Шегрена), сіалоаденіти асоційовані з вірусом грипу людини, та позавузлові В-клітинні лімфоми маргінальної зони є гарними прикладами діагнозів, які найчастіше проблематично диференціювати один від одного (Johnsen S. et al., 2014) [145].

Лімфоцити, що з'являються при виникненні лімфоми маргінальної зони секреторних відділів слинних залоз, є імунореактивними для CD20 та CD79a та нереактивними для CD3, UCHL-1, та цикліну D1. Також, зазвичай негативними для CD5, CD10 та CD23, проте часто експресують CD43. В більшості випадків експресують монотипічний поверхневий імуноглобулін (Klussmann, J.P., Wagner, M., 2003) [136]. Епітеліальний компонент лімфоепітеліального ураження є реактивним до цитокератинів. Частіше, але не завжди, В-клітинні лімфоми маргінальної зони виникають у вже існуючих лімфоепітеліальних сіалоаденітах, які є гістопатологічним проявом аутоімунних сіалоаденітів та реактивності MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue). В - клітинну лімфому маргінальної зони, що виникає, можна розпізнати за вогнищами розширення В-клітинної маргінальної зони навколо лімфоепітеліального ураження (Voulgarelis M, Moutsopoulos H.M., 2002; Maik E., Rainer L., 2010) [141, 210]. Лімфоепітеліальні сіалоаденіти – доброякісна лімфоцитарна інфільтрація слинних залоз з паренхімальною атрофією та вогнищами протокової гіперплазії з лімфоцитарним епітеліотропізмом. Лімфоцитарна інфільтрація є проявом реактивності MALT в слинних залозах. Даний процес являє собою аутоімунне ураження та є компонентом синдрому Шегрена (Ellis G.L., Auclair P.L., 2007) [142]. Лімфоцитарний інфільтрат переважно складається з Т-клітин, але з відсутністю вогнищ епітеліальної проліферації. Лімфоцити мають особливості В-клітин. В деяких випадках поодинокі вогнища В-клітинної інфільтрації є клональними.

Імуногістохімічний аналіз вказує, що лімфоцитарна інфільтрація при синдромі Шегрена формується навколо епітеліальних структур уражених

органів - наприклад навколо залозистого епітелію екзокринних залоз (Mannousakis M.N. et al., 2000) [167]. Більш того, термін «аутоімунний епітеліт» було запропоновано для первинного синдрому Шегрена та дослідження стосувались ролі епітеліальних клітин в якості SGECs (Salivary Gland Epithelial Cells) (Nakamura H., Takahashi Y., 2015) [138].

Свідчення активації SGECs, було підтверджено імуногістохімічним аналізом, що показав експресію молекул МНС (major histocompatibility complex) класу I та II, ко-ініціюючі молекули CD80, CD86, адгезивні рецептори міжклітинної адгезивної молекули (ICAM) – 1 та молекула адгезії клітин судин, та локальна продукція різних хемокинів та цитокінів (IL1, IL6, TNF, BAFF (фактор активації В-клітин)) (Nakamura H., Takahashi Y., 2015; Triantafyllou A. et al., 2015) [138, 148]. SGECs можуть сприяти формуванню лімфоїдних фолікулів шляхом залучення та активації В- та Т-клітин.

Клітинна частина імунної системи складається з НК-клітин, моноцитів, макрофагів, гранулоцитів, дендритних клітин та тучних клітин. Система вродженого імунітету відповідає на антигени через HLA II – незалежним способом. Відповідно з певною моделлю (Cortez V.S., Fuchs A. et al., 2014) [135]. відповідь на запалення ініціювалась збереженням молекулярного шаблону, що могло бути асоційованим і з чужорідними антигенами, і з клітинними компонентами вивільненими пошкодженими клітинами. Визначенням молекулярного шаблону є експресія рецепторів клітинами системи вродженого імунітету здатних виявляти детермінантні патоген-асоційовані молекулярні шаблони, ендогенні компоненти вивільнені пошкодженими клітинами (Чурина Е. Г., Уразова О. И., 2010) [96].

Особливість НК- і К-клітин є здатність лізувати клітини-мішені без попередньої сенсibiliзації, що відрізняє їх від цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів. Клітинами-мішенями для НК-клітин є практично всі клітини, що містять ядро, однак найбільшу активність вони виявляють стосовно пухлинних і уражених вірусом клітин (Tessmer M.S., Reilly E.C., Brossay L., 2011) [202]. Оскільки для руйнування клітин-мішеней НК-клітини не

потребують участі антитіл та присутності комплементу, то цей тип цитолізу отримав назву спонтанної клітинноопосередкованої цитотоксичності. Роль NK-клітин в організмі полягає в захисті від розвитку пухлин, вірусних захворювань, що є по суті функцією імунного нагляду (Cima I., 2004) [158].

До неспецифічного природженого імунітету відносяться механічні бар'єри і фізіологічні фактори, які перешкоджають проникненню інфекційних агентів в організм (Будихина А.С., Пинегин Б.В., 2010) [9]. Сюди відносяться секрети, що вкривають епітеліальну тканину, слина, а також такі фізіологічні функції, як чхання, гормональний баланс. Наприклад, збільшення продукції кортикостероїдів пригнічує запальні процеси і знижує резистентність організму до інфекції (Драннік Г.М., Бажора Ю.І., Годзієва І.М., та ін., 2006) [44]. Також до факторів неспецифічного захисту відносять лізоцим, який міститься в різних секретах організму і має здатність руйнувати грампозитивні бактерії (Мельников О.Ф., Тимченко С.В., 2012) [77].

У нативній тканині слинних залоз, підвищення CCh (carbachol) – індукованої $[Ca^{2+}]$ стимуляції секреції рідини в ацинарних клітинах слинних залоз проходить за рахунок активації апікальнолокалізованих Cl^- та локалізованих базально K^+ каналів (Janos A., Jong H. W., 2012) [127]. В даному контексті, CCh підвищує обмін Na^+/K^+ АТФази та знижує внутрішньоклітинний рівень АТФ, який сприяє активації АМР-активованої протеїн кінази. Раніше, було повідомлено, що адипонектин може запобігати гамма-інтерфероніндукованому апоптозу клітин слинних залоз через активацію АМР-активованої протеїнкінази (АМРК) (Katsiougianis S. et al., 2010) [161], це означає, що сигнали спроможні активувати АМРК, включаючи CCh-ініційовану стимуляцію мускаринових рецепторів 3 типу (M3R), можуть також, захищати клітини слинних залоз від апоптозу. На відміну від цього, імуногістохімічний аналіз ураженої тканини слинної залози, отриманої від пацієнтів з синдромом Шегрена демонструє, що тривалість існування клітин слинних залоз сильно експонується

фосфорильованими рецепторами епідермального фактору росту, хоча кількість апоптозних клітин при цьому була підвищена. Пошкодження слинних залоз індуковане у щурів підвищенням регуляції фосфориляції рецепторів епідермального фактору росту (EGFR) в ацинарних клітинах, що захищало клітини від апоптозу Nakamura C. et al., 2007 [138]. Пізніше було встановлено активацію EGFR в фізіологічному аспекті пошкоджень при синдромі Шегрена. У кінцевому рахунку, отримані дані свідчать про те, що анти- EGFR моноклональні антитіла, такі як цетуксимаб, можуть пригнічувати рецидив і / або метастазування карциноми слинних залоз (Kim C., Lee J.L., et al., 2011) [118], що підтримується даними про EGFR – індуковану ініціацію, яка спеціалізується, стосовно слинних залоз, тривалістю існування клітин у нативній тканині. Більше того, застосування епідермального фактору росту для зв'язування рецепторів (включаючи M3R) можуть ініціювати трансактивацію EGFR, що можливо, дозволить скласти новий терапевтичний підхід до пацієнтів з синдромом Шегрена (Azuma N., Katada Y., 2015) [187].

Адипонектин надає антипроліферативний ефект на епітеліальні клітини слинних залоз без індуціювання апоптозу та захисту від спонтанного, відомого як гамма-інтерфероніндукованого, апоптозу АМПК-залежним шляхом (Ding C., Li L. et al., 2013) [121].

До гуморальних факторів системи природженого імунітету належать антинутрієнти (лактоферрин, трансферрин, церулоплазмін), коллектини (манозозв'язувальний протеїн) пентраксіни (С-реактивний білок), сироваткові попередники амілоїду, дефензини (Будихина А.С., 2008 и соавт; Пинегин Б.В. и соавт., 2010) [9, 18]. Важливими факторами гуморального імунітету є: пропердин (білок, що активує систему комплементу альтернативним шляхом); β -лізин (антибактеріальний білок, вивільнений з тромбоцитів у результаті руйнування, що є первинним захисним фактором проти грампозитивних бактерій); інтерферони (білки, продуковані вірусноінфікованими клітинами).

Впродовж гісто- і органогенезу, подальшого набуття органами і системами дефінітивної структури, зростає різниця між окремими популяціями клітин за складом і топографією рецепторів лектинів (Луцик О.Д., 1989; Волошин М.А. і співавт., 2005) [13, 65]. Авідність лектина до відповідного вуглеводвмісного біополімера обумовлює взаємодію того чи іншого лектина з глікокон'югатами строго відповідного різновиду клітин (Hsi Hsien Lin., 2005) [173].

Вуглеводні залишки являють собою важливі компоненти секрету слинних залоз. Особливості вмісту цих структур є опосередкованими маркерами різноманітних патологічних процесів, що можуть виникати в даних органах. За допомогою вивчення розподілу рецепторів до різних лектинів було охарактеризовано глікокон'югати присутні в нормальних підщелепних слинних залозах статевозрілих свиней (Pedini V., Scocco P. et al., 2007) [131]. Ацинарні клітини вміщують велику кількість глікокон'югатів з термінальною трисахаридною сіаловою кислотою – (альфа2-3,6)галактозил(бета1-3)N-ацетилгалактозаміну (Meyer W., Beyer C. et al., 1993) [174]. Епітеліальні клітини підщелепних слинних залоз також мають залишки альфа- та бета N-ацетилглюкозаміну та N-ацетилгалактозаміну, у той час як серозні клітини паренхіми піднижньощелепних слинних залоз вміщують глікокон'югати з залишками фукози, манози та N-ацетилгалактозаміну (Sozmen M.I., Brown P. et al., 1999) [194]. В системі проток ряд вуглеводних залишків було локалізовано по усій цитоплазмі або, лімітовано, виявлялися на апікальній поверхні (Adi M.M., Chisholm D.M. et al., 2005) [120].

При вивченні вмісту глікокон'югатів в підщелепних слинних залозах щурів було показано, що цитоплазма та мембрана серозних та мукозних клітин експресують манозу (Man) та глюкозу (Glc), проте спостерігається відсутність галактози (Gal) та N-ацетилгалактозаміну (GalNAc). Фукоза (Fuc) присутня тільки в цитоплазмі мукозних ацинарних клітин. Наявність, від помірного до інтенсивного, зв'язку лектину зародків пшениці (WGA) з

ацинарними клітинами та клітинами проток і відсутністю зв'язування з S-WGA вказує на присутність сіалової кислоти, скоріше ніж N-ацетилгалактозаміну (GlcNAc). Ці залишки сіалової кислоти не асоційовані з PNA-позитивним рядом вуглеводовмісних сполук, як попередня обробка нейромінідазою не асоційована з експозицією додаткових PNA –рецепторів (Hirshberg A.I., Vodner L. et al., 1996) [165].

Згідно даних літератури, функціонально незрілі структури в ранньому постнатальному періоді можна виявити за допомогою лектинів арахісу та сої, що виступають в якості селективних гістохімічних маркерів мембран клітин. Окрім того конститутивні фрагменти імуноглобулінів проявляють специфічність до вуглеводних залишків N-ацетил-галактозаміну (лектину сої) (Marie F., Asa K., 2013) [199]. Рецептори до лектину ікри окуня (залишки α -фукози) виявляються на цитолемі функціонально активних та мігруючих клітин в якості інформаційних молекул. Специфічно з рецепторами до ікри окуня зв'язується ламінін – глікопротеїн базальних мембран клітин, вуглеводна частина якого адгезує НК-клітини та активовані лімфоцити, в тому числі інтраепітеліальні (Бернік Н. В., 2010) [8]. Лектин сочевиці преципітує $\alpha 2$ макроглобулін, IgM, β_2 -ліпопротеїн, а також є мітогеном щодо Т-лімфоцитів, при чому активується переважно субпопуляція лімфоцитів з хелперною активністю.

Проте, дослідження присвячені вивченню великих слинних залоз та патологічних станів, що асоційовані з даними органами, проводились виключно у віддалені терміни постнатального онтогенезу без урахування можливої причини сіалопатій, що бере свій початок в антенатальному періоді розвитку. Натомість, достовірно відомим залишається факт того, що внутрішньоутробне антигенне навантаження призводить до передчасного виходу з тимусу імунологічно незрілих Т- лімфоцитів, які впливають на морфогенез структур внутрішніх органів (Волошин Н. А., 2005; 2015) [12, 14]. Передчасна міграція лімфоцитів може бути викликана різноманітними антигенами, згідно даних М.А. Волошина, Світлицького А. О., Матвейшиної

Т.М., Грінівецкої Н. В. [12, 14, 15, 28, 72, 99]. Внутрішньоутробне антигенне навантаження вищезазначені автори моделювали за допомогою гамма-глобуліну людського (розчинний антиген, що до певного віку легко транспортується через ентероцити, йому властиві незначні пірогенні та токсичні властивості, специфічність для В-системи імунітету), сальмонел черевного тифу (через тропність до лімфоїдних бляшок тонкої кишки та мезентеріальних лімфатичних вузлів, задіяні як В- так і Т-клітинні ланки імунітету), відмитих еритроцитів барана (чистий Т-залежний антиген), вірусу грипу (Волошин М.А. і співавт., 2011) [88].

Процес пренатального антигенного навантаження супроводжується певним морфологічним та гістологічним еквівалентом, що заключається в реактивних та клітинних змінах не тільки лімфоїдних структур та епітеліальної тканини, але й всієї сполучної тканини. Причому ступінь реактивності сполучної та епітеліальної тканин в процесі становлення імунної реакції визначається як особливостями антигену та шляхами його введення, так і рівнем диференціювання та зрілості сполучної тканини органів. Зміни в сполучній тканині відображаються на функціональних та структурних властивостях інших тканинних систем (особливо це стосується покривного та залозистого епітелію), викликаючи певні порушення тканинних взаємовідносин (Сырцов В.К., Алиева Е.Г. и др., 2005) [90]. Виявлена закономірна фазність клітинних, гістохімічних імуноморфологічних змін для лімфоїдних структур, сполучної та епітеліальної тканин. При антигенному навантаженні, як у постнатальному періоді, так і в пренатальному, проходить активізація всіх клітинних форм лімфоїдного ряду, що супроводжується підвищеною плазматичною реакцією та збільшенням вмісту дегранульованих форм тучних клітин, що є відображенням функціональної активності цих клітин, в процесі якої проходить вивільнення активних речовин (гепарин, гістамін, серотонін) (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2010; Алиева Е. Г., 2011;) [2, 18, 109].

Внутрішньоутробне антигенне навантаження призводить до передчасного виходу імунологічно незрілих PNA⁺-лімфоцитів з тимусу та заселення ними органів у плода, що спричиняє вплив на формування морфофункціональних одиниць органів новонароджених, тим самим викликаючи зміни в органогенезі, що лежить в основі концепції «Лімфоцит - фактор морфогенезу» (Ройт А., 1991; Волошин М.А., Григор'єва О.А., 2006; Григор'єва О.А., 2011) [14, 26, 95]. Морфофункціональний вплив імунологічно незрілих PNA⁺-лімфоцитів проявляється не тільки в збільшенні вмісту дифузно розташованих лімфоцитів та їх скупчень, активній проліферації та диференціюванні лімфоїдних клітин (Куш О.Г., 2010; Матвейшина Т.М., 2012) [11, 54]. Крім того збільшується проліферативна активність та прискорюється диференціація епітеліальних клітин респіраторного тракту, посилюється синтез глікозаміногліканів у легеневих структурах щурів протягом першого – другого тижня життя, на відміну від структур покривного епітелію та секреторних елементів гортані, в яких динаміка накопичення глікозаміногліканів не відрізняється від такої у тварин інтактною групи (Сирцов В.К., Алієва О.Г., 2011) [106].

Внутрішньоутробне антигенне навантаження призводить до диспропорції становлення оболонок, а саме - збільшення висоти слизової та зменшення товщини м'язової оболонки в постнатальному періоді (Світлицький А.О., 2008; Ковбасенко А.Л., 2010) [15, 46]. Беручи до уваги концепцію Н.А. Волошина про тимомегалію новонароджених - як реакцію імунної системи плоду на внутрішньоутробний вплив чужорідних антигенів і лімфоцити - як фактори морфогенезу органів, в даній роботі передбачається вивчити роль лімфоцитів у реалізації морфогенетичних процесів в слинних залозах. На клітинних культурах показано, що завдяки цитокінам внутрішньоепітеліальні лімфоцити здатні впливати на проліферацію епітеліоцитів слинних залоз.

Таким чином, до теперішнього часу сучасною імунологією накопичений значний фактичний матеріал про будову і функції MALT

(mucosa - associated lymphoid tissue) (Johnsen S.J., Gudlaugsson E. et al., 2015) [145]. Одночасно існує ряд питань, які потребують нового рішення та уточнення деяких теоретичних уявлень про структурну організацію епітеліальних клітин слинних залоз, як імунного органу. Маловивченим залишається питання формування лімфоїдної тканини, асоційованою зі слинними залозами, в ранньому постнатальному періоді після внутрішньоутробної дії антигенів. До цього часу недостатньо вивчені процеси проліферації, диференціювання та функціональної активності епітеліальних та стромальних клітин слинних залоз, їх можливі співвідношення, що дозволить в значній мірі поглибити знання не тільки про структуру великих слинних залоз, але й про механізми місцевої імунної відповіді на дію антигена. Сьогодні в організм вагітної жінки надходить все більше речовин, що мають антигенні властивості, і збудників різних інфекцій, здатних проникати через гематоплацентарний бар'єр, які викликають формування імунологічної толерантності.

Патологія новонароджених, дитинства і навіть всього періоду життя може бути обумовлена антигенним впливом у внутрішньоутробному періоді. Зокрема, відомим лишається факт того, що під час вагітності існує тісний зв'язок між однойменними органами матері і плоду (Raghupathy R., Majedah Al-Azemi et al., 2012) [186]. У літературі описана двояка зміна лімфоїдної системи у плодів та новонароджених після вірусного внутрішньоутробного інфікування. У першому випадку спостерігаються ознаки пригнічення імуногенезу, у другому - активація імуногенезу з підвищенням складності і впорядкованості структурної організації лімфоїдної системи. Внутрішньоутробне інфікування плода може призводити до розвитку імунологічної толерантності, оскільки незрілість лімфоїдної системи новонародженого зводиться до того, що значна частина лімфоцитів, до моменту народження, не дозріває за другим класом гістосумісності (Al-Mousa H., Al-Shammari Z. et al., 2011; Zhang X., Yu S. et al., 2012; Simon A.J. et al., 2012) [122, 175, 206].

Останні роботи були присвячені вивченню неантигенних впливів, щодо структурної організації великих слинних залоз за умов стимуляції симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи (Єрошенко Г.А., 2014) [18], лектиногістохімічного дослідження пренатального морфогенезу привушної слинної залози людини (Лаврів Л.П., 2012; 2013) [55, 56], морфофункціональних змін слинних залоз білих щурів в умовах впливу високої температури, стрептозоцин-індукованого цукрового діабету, хронічної інтоксикації алкоголем (Попович Ю.І., Котик Т.Л., 2014; 2015; Герасимюк І.Є. та співавт., 2015) [21, 50, 51] , морфології великих слинних залоз ссавців з різним типом харчування (Чекарова І.А., 2011) [112], але виключно в антенатальному, або пізньому постнатальному періоді. Отримані результати не стосувались особливостей будови та реактивності структур великих слинних залоз та лімфоїдної тканини, асоційованої зі слинними залозами на тлі дії антигенів в антенатальному періоді та не вивчалися зміни в ранньому післянатальному періоді онтогенезу, тому виникає обґрунтована необхідність висвітлення даного питання.

Таким чином, на даний час недостатньо вивченими є динаміка співвідношення структур слинних залоз, топографія, кількісний та якісний склад лімфоцитів; реактивні зміни лімфоїдної тканини, асоційованої зі слинними залозами, в нормі та у відповідь на антигенну дію і її вплив на морфогенез даного органу, розподіл глікопротеїдів та глікозаміногліканів, а також особливості розподілу рецепторів лектинів на клітинах структур слинних залоз після антигенної дії в антенатальному періоді онтогенезу.

Виходячи з опрацьованої літератури, на теперішній час відсутні дані про розвиток та реактивність структур великих слинних залоз та лімфоїдного компоненту, асоційованого зі слинними залозами в ранньому постнатальному періоді після внутрішньоутробної дії антигену на плід.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкт та дизайн дослідження

Об'єктом дослідження стали 252 великі слинні залози 126 білих лабораторних щурів. Внаслідок неможливого якісного забору матеріалу на ранніх строках післянатального життя стосовно привушних та під'язикових слинних залоз у щурів та враховуючи онтогенетичну спорідненість, дослідження проводились на нижньощелепних слинних залозах лабораторних щурів. Тому надалі дані будуть приводитися для *gl. submaxillaris* (згідно Міжнародної ветеринарної анатомічної номенклатури, 2005), а по тексту вживається термін великі слинні залози.

Щурів отримано з віварію «Біомодельсервіс» ІФТ АМН України, ветеринарні свідоцтва РД - 00 № 198565, РД – 00 № 226344, РД – 00 № 227203. Щури містилися у віварії ЗДМУ в акрилових клітках об'ємом 300 см³, не більш ніж 4 - 5 штук в одній клітці. Всі вагітні самки, до досягнення чотирнадцятиденного строку після зачаття, утримувалися в умовах віварію по 5 тварин у клітці. Потім, вагітних самок, відібраних для експерименту, відсажували в окремі клітки й утримували по одній в клітці до і після операції. Датований термін вагітності встановлювали методом піхвових мазків (Кожем'якін Ю.М. та ін., 2002).

Тварини були розділені на 3 групи: 1 група - інтактні щури, 2 група - щури, яким на 18-ту добу плідного розвитку введено 0,05 мл розчину антигену в навколишньоплідні води Для вивчення особливостей морфогенезу структур великих слинних залоз та лімфоїдної тканини асоційованої з великими слинними залозами на тлі дії антигену на плід обрано модель черезматкового черезоболонкового введення антигену в навколишньоплідні води за методом М. А. Волошина (Волошин М.А. та

інші, 2011) [88]. В якості антигену було обрано спліт - вакцину Vaxigrip для профілактики грипу інактивовану рідку. Вибір в якості антигену спліт-вакцини Vaxigrip пояснюється тим, що вона має токсичний, пірогенний та ад'ювантний вплив; 3 група - контрольна, тваринам якої на 18-ту добу плідного розвитку виконано введення 0,9% розчину хлориду натрію в навколишньо-плідні води. Кількість тварин по групах і терміну життя представлено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Кількість тварин та слинних залоз по групах та термінах спостереження

Доба життя	Інтактна група		Експериментальна група		Контрольна група	
	Тварини	Залози	Тварини	Залози	Тварини	Залози
1	6	12	6	12	6	8
5	6	12	6	12	6	8
7	6	12	6	12	6	8
11	6	12	6	12	6	8
14	6	12	6	12	6	8
30	6	12	6	12	6	8
45	6	12	6	12	6	8
Всього	42	84	42	84	42	56

На вісімнадцяту добу після зачаття вагітним самкам робили серединну лапаратомію в стерильних умовах під ефірним наркозом. По черзі чрезматочно 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 вузлові шви шовком. Тривалість маніпуляцій становила 20 - 25 хвилин. При проведенні оперативного втручання дотримувались заходів асептики й антисептики.

Пологи наставали на 21 - 22 день після зачаття переважно в ночі. Як і в інтактній групі тварин, в експериментальні та контрольні групах новонароджені щури з'являлися доношеними, у строк. Забій тварин здійснювали з 13.00 до 14.00 із урахуванням циркадних ритмів функціональної активності різних клітинних популяцій на 1-шу, 5-ту, 7- му, 11-ту, 14-ту, 30-ту, 45-ту добу постнатального життя шляхом декапітації під глибоким ефірним наркозом. На кожен термін у всіх групах тварин були дослідженні 5-6 щурів від 2-3 послідів. При роботі з експериментальними тваринами керувалися Європейською конвенцією з захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 18.03.86). Для дослідження брали великі слинні залози протягом декількох хвилин після забою, мінімально торкаючись органу, щоб уникнути появи артефактів.

2.2 Методи дослідження

Тварин зважували на аптекарських вагах, їх масу тіла вимірювали в грамах (г), довжину тіла вимірювали за допомогою лінійки з міліметровими поділками в міліметрах (м). На нефіксованому матеріалі вивчали форму і вагу слинних залоз. Вагу великих слинних залоз визначали за допомогою торзійних ваг, (одиниця виміру показників - міліграми (мг)), масу тіла визначали за допомогою аптечних ваг і набору різноваг. Обчислювали відносну масу органу у відсотках до ваги тварини. Для подальшого дослідження брали цілі великі слинні залози щурів. Фіксація препаратів здійснювалась в суміші Буена протягом 24 годин або (окремо) у 10% розчині формаліну протягом 24 - 48 годин. Проводили зневоднення в батареї спиртів висхідних концентрацій починаючи з 40%. Тривалість перебування препаратів у спиртах коливалась від однієї до трьох годин. Для запобігання пересушування тканин час подальшого зневоднення - одна година. Великі слинні залози заливали в суміш парафіну, воску, каучуку (20:1:1).

Методи дослідження, які використовували в роботі

№ п/п	Методи дослідження	
1	Макроскопічний метод, органометрія	Визначення маси великих слинних залоз, визначення маси тварини.
2	Оглядова мікроскопія	Забарвлення гематоксилін-еозином.
3	Морфометричний	Визначення співвідношення структур паренхіми та стромы великих слинних залоз.
4	Гістохімічний	<p>Виявлення мітотично-активних епітеліоцитів.</p> <p>Забарвлення за Фьольгеном.</p> <p>Виявлення глікопротеїдів.</p> <p>ШЙК-реакція, без та з попередньою обробкою зрізів розчином діастази.</p> <p>Виявлення комплексу глікозаміногліканів.</p> <p>Забарвлення альціановим синім з критичною концентрацією електроліту $MgCl_2$ 0,2M без та з попередньою обробкою зрізів розчином тестикулярної гіалуронідази.</p> <p>Диференціювання глікозаміногліканів з критичними концентраціями електроліту $MgCl_2$ 0,6M, 0,8M, 1,0M.</p>
5	Лектингістохімічний	<p>Визначення рецепторів до лектинів: арахісу (PNA), сої (SBA), зародків пшениці (WGA), сочевиці (LCA) та ікри окуня (PFA).</p> <p>Лектингістохімічна реакція з відповідними кон'югатами.</p> <p>Виявлення та лімфоцитів.</p> <p>Лектингістохімічна реакція з відповідними кон'югатами.</p>
6	Статистичний метод	Програма STATISTICA [®] for Windows 6.1 (StatSoft Inc США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5).

У блоці слинні залози розташовували верхнім полюсом до площини мікротомного ножа. Серійні гістологічні зрізи виготовляли товщиною 3-4 мкм. Для оглядової мікроскопії застосовували забарвлення гематоксиліном та еозином Ерліха. Гематоксилін Ерліха є більш специфічним ядерним барвником, що володіє здатністю виявляти елементи сполучної тканини (забарвлюється у пурпурний колір), що контрастують з епітеліальною тканиною ацинусів (забарвлюється у рожевий колір). Збільшення мікроскопа (x 200, x 400, x 1000). Для дослідження особливостей морфофункціональних особливостей великих слинних залоз щурів, зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Морфометричний аналіз структур великих слинних залоз проводили за допомогою окуляр-мікрометра МОВ-1-15x та модифікованої сітки Глаголева. На зрізах проводили вимірювання таких показників (збільшення мікроскопа x 1000, одиниця виміру мікрометр (мкм)): співвідношення площі, що займають ацинуси до площі, яку займають сполучнотканинні та інші (судини, протоки) структури великих слинних залоз на умовну одиницю площі з перерахуванням на 10000 мкм². Здійснювали підрахунок клітин (фібробласти, фіброцити та великі, середні і малі лімфоцити) за допомогою модифікованої окулярної сітки Глаголева на умовній одиниці площі з перерахуванням отриманих даних на 10000 мкм². Одночасно підраховували кількість лімфоїдних скупчень на умовну одиницю площі. В скупченнях проводили тотальний підрахунок вмісту лімфоцитів у вигляді відносного відсотку (%). Диференціювання лімфоїдної тканини проводили на умовну одиницю площі, переважно в паренхимі слинних залоз. Кількість клітин з фігурами мітозу підраховувалась на 1000 епітеліоцитів ацинусів, тому надалі по тексту показники кількості клітин з проявами мітотичної активності приводяться в (‰). Вираховували співвідношення мітоз/лімфоцит фібробласт/лімфоцит в сполучнотканинних структурах великих слинних залоз.

Для вивчення вмісту ДНК в мітотичноактивних клітинах проводили реакцію Фьольгена. Оцінку результатів забарвлення ядер за методом

Фьольгена з фотодокументацією проводили з використанням мікроскопа Axioplan 2 (Carl Zeiss, Німеччина) і цифрової фотокамери C5060WZ (Olympus, Японія). Для уніфікації отриманих даних фотографування проводили в стандартизованих умовах: збільшення мікроскопа $\times 200$, колір (температура) світла 3200 K, параметри фотокамери F3.2 (діафрагма), 1/400 (витримка), ISO 100 (світлочутливість), ручний баланс білого «в одне торкання». Кількісне визначення рівнів інтенсивності гістохімічних реакцій у ядрах клітин секреторних відділів слинної залози проводили за допомогою програми для обробки цифрових зображень ImageJ з використанням вбудованого плагіну Colour Deconvolution і схем аналізу забарвлення «Н PAS» для визначення кількісного вмісту ДНК в ядрах. Для морфометричного обчислення кількісного вмісту досліджуваних компонентів використовували автоматично побудовану гістограму 8-бітного напівтонового зображення відповідного відфільтрованого каналу з програмним обчисленням оптичної щільності (Mean) та стандартного відхилення (StdDev). Оцінка результатів базується на збільшенні вмісту ДНК у ядрах клітин, що знаходяться на різних стадіях мітотичного циклу та візуалізуються як більш інтенсивно забарвлені структури. Підрахунок проводили на умовну одиницю площі в 15000 мкм^2 з використанням модифікованої сітки Глаголева [1]. Окремо підраховували загальну кількість ядер на у.о.п. Результати оцінювали у вигляді коефіцієнта співвідношення числа пікселів цифрового зображення загальної площі гіперхромних, вісносно фонового забарвлення, структур до загальної кількості ядер на у.о.п.

Для виявлення всього комплексу глікопротеїдів використовували ШЙК-реакцію у модифікації Л.А. Шабадаша [64]. Диференціювання глікопротеїдів проводили після попередньої обробки зрізів діастазою. Весь комплекс глікозаміногліканів виявляли при забарвленні зразків альціановим синім при рН 2,6 з критичною концентрацією електроліта MgCl_2 0,2М без та після попередньої обробки тестикулярною гіалуронідазою. Для диференціювання сульфатованих глікозаміногліканів проводили забарвлення

альціановим синім з критичними концентраціями електроліта $MgCl_2$ 0,6M, 0,8M та 1,0M.

Виявлення вуглеводних залишків β -D-галактози (Gal) та PNA^+ лімфоцитів проводили із застосуванням лектинів арахісу (PNA); N-ацетил-D-галактозаміну (GalNAc) та SBA^+ лімфоцитів – сої (SBA); N-ацетил-D-глюкозаміну (GlcNAc) – зародків пшениці (WGA); L-фукози (L-Fuc) – ікри окуня (PFA), використовуючи стандартні набори лектинів НБК «Лектинтест» (м. Львів). Контрольні зрізи інкубували у 1% розчині H_2O_4 протягом 30-ти хв. Для блокування зв'язаних сіалових кислот до залишків β -D-галактози (Gal) застосовували попередню обробку зрізів розчином пепсину. Візуалізацію ділянок зв'язування лектинів проводили у системі діамінобензидин-перекис водню. Приготування розчинів та проведення гістологічних та гістохімічних реакцій виконували, керуючись відповідними джерелами (Антонюк В.О., 2005; Луцик А.Д., 1989) [5, 65].

Вміст полісахаридів та рецепторів до лектинів оцінювали напівкількісно (від 1 умовної одиниці до 4 умовних одиниць (у.о.)). Для ШЙК-реакції колір структур описували таким чином: темно-бордове (4 у.о.), бордово-червоне (3 у.о.), рожево-червоне (2 у.о.) та рожеве (1 у.о.) забарвлення, а також – відсутність реакції (0). Облік розподілу глікозаміногліканів проводився також напівкількісно: інтенсивно бірюзове (4 у.о.), бірюзове (3 у.о.), блакитне (2 у.о.) та блідо-блакитне (1 у.о.) забарвлення, а також відсутність реакції (0). Інтенсивність відкладення бензидинової мітки оцінювали напівкількісно: 4 у.о. - дуже сильна реакція (темно-коричневий колір), 3 у.о. - сильна реакція (коричневий колір), 2 у.о. - помірна реакція (жовто-коричневий колір), 1 у.о. - слабка реакція (світло-коричневий колір), 0 – відсутність реакції. Проміжні відтінки кольорів оцінювались відповідно: 2/3 у.о., 1/2 у.о., тощо. Збільшення мікроскопа (ок. 10x, об. 100x).

Мікрофотографування досліджуваних об'єктів виконано на відеосистемі «Axiolab» («Carl Zeiss», Німеччина). Збільшення мікроскопа (ок. 10x, об. 10x, об. 40x, об. 100x).

Обробку отриманих числових результатів проводили за допомогою статистичних методів з використанням комп'ютерної програми STATISTICA[®] for Windows 6.1 (StatSoft Inc., США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Порівнювані результати вважали достовірними при $p < 0,05$, що є загальноприйнятим для біологічних і медичних досліджень.

РОЗДІЛ 3

БУДОВА ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ У ПІСЛЯНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

3.1. Динаміка маси слинних залоз щурів у нормі та після внутрішньоутробної антигенної дії

Піддослідні тварини народились в строк, зовнішній вигляд, вага та довжина тіла істотно не відрізнялись в усіх дослідних групах. Великі слинні залози у щурів представлені трьома парами, а саме: привушними, підщелепними і під'язиковими. Підщелепні слинні залози щурів виявляються найбільш вдалою моделлю для вивчення даного органу. Враховуючи онтогенетичну спорідненість великих слинних залоз, ідентичність морфогенезу та особливостей функціонування, надалі дані отримані в дисертаційній роботі будуть приводитись для підщелепних слинних залоз щурів.

У новонароджених тварин підщелепні слинні залози розмішені під нижнім краєм щелепи поблизу її ангулярного відростка. Верхньо-зовнішньою поверхнею прилягають до піднижньощелепної ямки на внутрішній поверхні щелепи, ззаду – до заднього черевця *m. digastricus* та *m. stylogyoideus*, спереду – до переднього черевця *m. digastricus*. Підщелепні слинні залози новонародженого щура мають блідо-рожевий колір, неправильну овоїдну форму зі слабо вираженими переднім та заднім полюсами. В передньому полюсі залози розташована вивідна протока. Залози мають тонку капсулу.

Для вивчення особливостей морфогенезу слинних залоз в ранньому післянатальному періоді після антигенної дії, що мала місце на антенатальному етапі онтогенезу піддослідних тварин, було виявлено зміни морфометричних показників стосовно маси органу по відношенню до маси

тіла щура. Також було визначено коефіцієнт співвідношення абсолютних мас, що дало змогу дослідити динаміку відносних величин та виявити кореляційну залежність між масою слинних залоз та наявністю або відсутністю антигенного впливу.



Рис. 3.1. Підщелепні слинні залози щура на 45-ту добу життя.

Істотної різниці в показниках між контрольною та інтактною групами не виявлено. Надалі у зв'язку з тим, що дані, отримані від контрольної групи співпадають із даними інтактної для порівняння з експериментальною групою тварин будуть наводитись дані тільки першої групи щурів (табл. 3.1).

На першу та п'яту доби життя було встановлено прискорення темпів розвитку слинних залоз в групі тварин яким внутрішньоутробно введено антиген. Відставання в показниках маси в інтактній групі підтверджується коефіцієнтом співвідношення цих параметрів до абсолютної маси тіла щурів, який складає 0,10 в експериментальній групі та 0,07 у інтактних тварин на 1-шу добу життя, та 0,10 в експериментальній групі та 0,02 в інтактній групі на 5-ту добу (табл. 3.1). На 5-ту добу життя підщелепні слинні залози за формою, розміром та кольором такі ж самі, як на 1-шу добу.

На 7-му добу життя зберігалась тенденція прискорення темпів приросту маси слинних залоз в експериментальній групі тварин, про що свідчить коефіцієнт співвідношення (табл. 3.1).

З 11-ї по 14-ту доби життя різниця в показниках приросту маси слинних залоз між експериментальними та інтактними тваринами залишалася без змін. На 14 – ту добу постнатального розвитку слинні залози набувають більш вираженої полярності, потовщення вивідної протоки; на капсулі спостерігаються крупні кровоносні судини.

Таблиця 3.1

Середні значення абсолютної маси щурів (мг) та абсолютної (мг) і відносної (%) маси нижньощелепних слинних залоз.

Доба життя	Інтактні тварини			Експериментальні тварини			Контрольні тварини		
	Абс. маса тіла (мг)	Абс. маса нижн. щел. слин. залози (мг)	Відн. маса нижн. щел. слин. залози (%)	Абс. маса тіла (мг)	Абс. маса нижн. щел. слин. залози (мг)	Відн. маса нижн. щел. слин. залози (%)	Абс. маса тіла (мг)	Абс. маса нижн. щел. слин. залози (мг)	Відн. маса нижн. щел. слин. залози (%)
1	5806,20 ± 44,00	4,16 ± 0,40	0,07 ± 0,01	5200,00 ± 10,00	5,50 ± 0,20*	0,10 ± 0,02	5228,57 ± 392,74	4,75 ± 0,47	0,09 ± 0,01
5	6505,00 ± 82,80	7,33 ± 0,40	0,10 ± 0,03	6351,43 ± 81,00	8,50 ± 0,60*	0,10 ± 0,01	5825,00 ± 78,10	7,45 ± 0,47	0,13 ± 0,01
7	8335,70 ± 71,00	12,50 ± 0,40	0,10 ± 0,01	9414,29 ± 85,00	15,00 ± 0,30*	0,10 ± 0,01	9150,00 ± 85,4	12,75 ± 0,40	0,13 ± 0,01
11	10672,50 ± 153,00	17,83 ± 0,30	0,10 ± 0,03	12806,00 ± 176,00	19,33 ± 0,30	0,10 ± 0,05	11860,00 ± 86,60	17,50 ± 0,20	0,15 ± 0,02
14	12900,00 ± 300,00	39,00 ± 1,00	0,30 ± 0,05	14900,00 ± 307,00	46,16 ± 1,00*	0,20 ± 0,02	15192,86 ± 129,60	39,25 ± 5,00	0,26 ± 0,02
30	29616,60 ± 114,00	84,83 ± 4,00	0,30 ± 0,07	31758,30 ± 125,00	85,55 ± 4,00	0,20 ± 0,04	27666,60 ± 455,20	84,75 ± 4,00	0,30 ± 0,03
45	30900,00 ± 218,00	122,00 ± 5,00	0,30 ± 0,03	42857,10 ± 642,00	122,33 ± 4,00	0,20 ± 0,03	36825,00 ± 562,40	122,25 ± 7,00	0,30 ± 0,03

Примітка. * - результат достовірний порівняно з інтактною групою.

З переходом на природній тип харчування на 30-у добу життя темп приросту маси слинних залоз в експериментальній групі тварин знижувався в порівнянні з інтактною групою (див. табл. 3.1) .

На 45-ту добу підщелепні слинні залози помітно збільшуються в розмірах, мають неправильно-овоїдну, близьку до трикутної, форму з чітко вираженою часточковою структурою, що складається з 8-10 часточок та досить товсту вивідну протоку. Залози вкриті тонкою еластичною капсулою з добре розвиненою розгалуженою сіткою дрібних та крупних кровоносних судин.

На 45-ту добу життя маса слинних залоз в усіх групах має однакові показники і становить в середньому $(122,25 \pm 4,25)$ мг (див. табл. 3.1).

Встановлено рівномірне збільшення маси нижньощелепних слинних залоз щурів з 1-ї по 45-ту добу життя. Маса слинних залоз на 1-шу – 30-ту доби життя в експериментальній групі більша (середні показники дорівнюють $(5,50 \pm 2,24)$ мг – $(88,50 \pm 2,16)$ мг відповідно) порівняно з інтактною та контрольною групами (середні показники дорівнюють $(4,33 \pm 2,32)$ мг – $(83,75 \pm 4,03)$ мг).

Таким чином, у новонароджених антигенпреміюваних лабораторних тварин абсолютна маса слинної залози становить $(4,16 \pm 0,40)$ мг, а відносна маса - $0,07 \pm 0,01$. До сорок п'ятої доби життя абсолютна залози збільшується і досягає $(122,00 \pm 5,00)$ мг, а відносна маса - навпаки зменшується, приблизно, на 1/6 від первісного показника й рівняється $(0,30 \pm 0,03)$ %. Абсолютна маса слинної залози лінійно збільшується від першої доби післянатального періоду до сорокп'ятої доби життя включно, у той час як відносна маса слинної залози має хвилеподібну динаміку змін. Вона спочатку наростає до сьомої доби життя, а потім знижується до такого ж значення, як і в новонароджених щурів на чотирнадцяту добу життя. Потім досягає максимуму свого значення на тридцяту добу життя й після цього простежується тенденція на зниження даного показника. У тварин контрольної групи, які отримали внутришньоплідно розчин хлориду натрію 0,9%, дані по абсолютній і відносній масі слинних залоз практично не відрізняються від таких в інтактної групи.

3.2. Зміни площі структур великих слинних залоз щурів

Враховуючи дисбаланс у прирості маси слинних залоз у тварин після внутрішньоутробної антигенної дії, в роботі було визначено відсоткове співвідношення площі структур залоз, а саме площу ацинусів, площу сполучнотканинних структур та площу проток.

У новонароджених інтактних тварин площа ацинусів складала $(78,1 \pm 0,8)\%$ від загальної умовної площі, визначені сполучнотканинні структури займають $(16,7 \pm 0,4)\%$, а відсоткова частина протоків складає $(5,3 \pm 0,1)\%$. Новонароджені тварини, що зазнали дії антигену в антенатальному періоді, площа, що займають ацинуси, становить $(73,3 \pm 1,0)\%$, що є достовірно меншим відносно інтактної групи, проте площа сполучнотканинних структур – достовірно більша і дорівнює $(21,3 \pm 0,7)\%$ відносно $(16,7 \pm 0,4)\%$ в інтактній групі. Відсоткова площа протоків у всіх досліджуваних групах тварин 1-ї доби життя не відрізняється та складає $(5,4 \pm 0,1)\%$. Показники контрольної групи щурів не відрізняються від показників інтактної групи (табл. 3.2).

На 5-ту добу, у тварин 1-ї групи відсоток площі ацинусів практично не змінюється відносно попереднього терміну спостереження та залишається на рівні $(78,4 \pm 0,7)\%$. Площа сполучнотканинних структур становить $(15,8 \pm 0,6)\%$ відносно $(16,7 \pm 0,6)\%$ у попередньо дослідженому терміні, одночасно до $(5,8 \pm 0,1)\%$ збільшується площа проток. У тварин 2-ї експериментальної групи відсоток площі ацинусів залишається достовірно меншим відносно показників контрольної групи щурів ($(74,1 \pm 0,8)\%$ та $(78,4 \pm 0,7)\%$ відповідно). Площа сполучнотканинних структур займає $20,3 \pm 0,6\%$ порівняно з $15,8 \pm 0,6\%$, що є достовірно більшим, відсоткова частина проток у всіх групах спостереження 5-ї доби експерименту не має достовірної різниці (див. табл. 3.2).

Для 7-ї експериментальної доби характерно незначне збільшення площі ацинусів до $(78,9 \pm 1,0)\%$ відносно $(78,4 \pm 1,0)\%$ попереднього досліджуваного

терміну, зменшення, до $(15,1\pm 0,7)\%$ порівняно $(15,8\pm 0,6)\%$, площі сполучнотканинних структур та збільшення до $(6,0\pm 0,1)\%$ стосовно $(5,8\pm 0,1)\%$, у попередній термін спостереження, площі проток (рис. 3.3). У вакцинпреміюваних тварин відсоток площі ацинусів, порівняно з контрольними тваринами, зберігається достовірно меншим $(78,9\pm 1,0)\%$, відсоткова частина сполучнотканинних структур $(17,8\pm 0,2)\%$ відносно $(15,1\pm 0,7)\%$ ($p < 0,05$). Різниці в показниках площі протоків всіх досліджуваних груп даного терміну спостереження не виявлено (див. табл. 3.2).

Площа ацинусів тварин першої групи 11-ї доби постнатального життя становить $(80,0\pm 1,0)\%$, що не відрізняється від показників площі попередньо дослідженого терміну, одночасно зберігається тенденція до зменшення

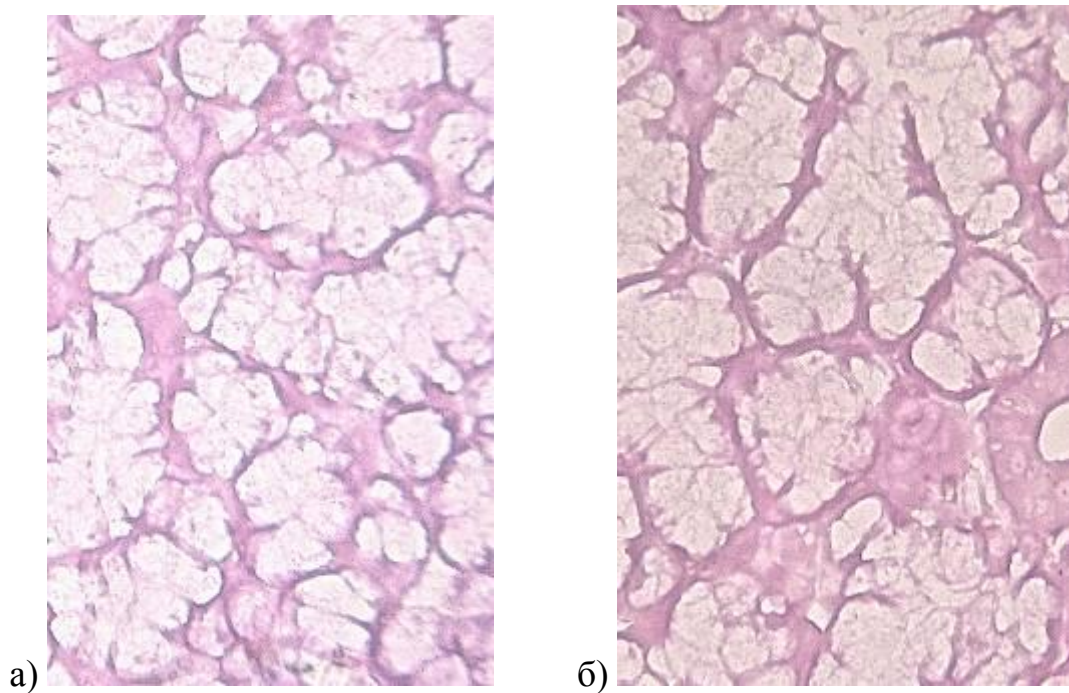


Рис. 3.3. Підщелепна слинна залоза щура на 7-му добу життя. Забарвлення реактивом Шиффа. Зб. х 1000; а) - інтактна тварина, б) – антигенпреміювана тварина; 1 – секреторний відділ, 2 – сполучна тканина.

відсоткової площі сполучнотканинних структур слинних залоз, відносно даних, що отримані на 7-му добу життя (див. табл. 3.2). Площа проток

збільшена на 0,7%. У антигенпреміюваних щурів відсоткова частина, що займають секреторні відділи, зменшена, проте площа сполучнотканинних структур дещо збільшена та прослідковується на рівні тенденції (див. табл. 3.2). Показники відсоткової площі проток не відрізняються у всіх експериментальних групах даної доби.

Таблиця 3.2

Динаміка площі структур великих слинних залоз щурів

Доба життя	Групи тварин	Площа ацинусів	Площа сполучнотканинних структур	Площа судин, проток
1	Інтактна	78,1±0,8	16,7±0,4	5,3±0,1
	експеримент	73,3±1,0*	21,3±0,7*	5,4±0,1
	контроль	77,8±1,0	16,8±0,6	5,4±0,1
5	інтактна	78,4±0,7	15,8±0,6	5,8±0,1
	експеримент	74,1±0,9*	20,3±0,6*	5,6±0,1
	контроль	78,8±1,0	15,5±0,4	5,7±0,1
7	інтактна	78,9±1,0	15,1±0,7	6,0±0,1
	експеримент	76,1±0,7	17,8±0,2*	6,1±0,1
	контроль	78,8±0,7	15,2±0,8	6,0±0,1
11	інтактна	80±1,0	13,3±0,8	6,7±0,1
	експеримент	78,7±1,0	14,5±0,8	6,8±0,1
	контроль	79,9±1,0	13,6±0,6	6,5±0,1
14	інтактна	81,7±2,0	11,3±0,5	7,0±0,1
	експеримент	80,3±1,0	12,6±0,6	7,1±0,1
	контроль	81,6±1,0	11,4±0,6	7,0±0,1
30	інтактна	84,7±2,0	7,7±0,7	7,6±0,1
	експеримент	84,9±1,0	7,4±0,6	7,7±0,1
	контроль	84,6±2,0	7,8±0,6	7,6±0,1
45	інтактна	86,7±1,0	5,1±0,8	8,2±0,1
	експеримент	86,4±2,0	5,4±0,6	8,2±0,1
	контроль	86,8±2,0	5,2±0,6	8,0±0,1

Примітка: * - результат достовірний порівняно з інтактною групою.

На 14-ту добу експерименту в групі контролю спостерігається незначний приріст площі секреторних відділів та зменшення відсотку сполучнотканинних структур слинних залоз порівняно з контрольною групою. Відсоткова частка проток майже не змінюється відносно 11-ї доби

(див. табл. 3.2). Відсоток площі ацинусів у експериментальних тварин 2-ї групи майже не відрізняється від інтактної групи, проте площа сполучнотканинних складає $(12,6 \pm 0,6)\%$ та $(11,3 \pm 0,5)\%$ відповідно. Відсоток площі проток на 14-ту добу експерименту $(7,0 \pm 0,1)\%$, що майже не відрізняється від 11-ї доби.

На 30-ту встановлено поступове збільшення площі секреторних відділів до $(84,7 \pm 0,2)\%$ та зменшення площі сполучнотканинних структур до $(7,7 \pm 0,7)\%$ в групі інтактних щурів. Показники відсоткової площі ацинусів в усіх групах спостереження 30-ї доби життя не відрізняються (див. табл. 3.2).

На момент закінчення експерименту відсоткова частка секреторних відділів у всіх досліджуваних групах становить $(86,0 \pm 0,7)\%$, що незначно перевищує показники попереднього терміну спостереження. Площа сполучнотканинних структур слинних залоз – $(5,2 \pm 0,6)\%$, площа, що займають протоки – $(8,2 \pm 0,1)\%$ (див. табл. 3.2).

Таким чином, у антигенпреміюваних тварин першої доби постнатального розвитку спостерігається дисбаланс у відсотковому розподілі площі епітеліальних та сполучнотканинних структур слинних залоз порівняно з новонародженими інтактними тваринами у вигляді достовірного зменшення відсотка площі секреторних відділів, збільшення площі сполучнотканинних структур. Порушення у відсотковому співвідношенні частин досліджуваних структур зберігається на рівні достовірної різниці до сьомої доби, на рівні тенденції до чотирнадцятої та, практично, нівелюється на сорок п'яту добу постнатального розвитку.

Матеріали розділу опубліковано: [68,69,102]

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО СКЛАДУ СТРУКТУР ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ В ПІСЛЯНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

4.1. Особливості розподілу лімфоїдних скупчень великих слинних залоз щурів у нормі та після внутрішньоутробної антигенної дії

При оглядовій мікроскопії добре вирізняються всі структурні елементи слинної залози – секреторні відділи та міжацинарні проміжки. Лімфоїдні скупчення розташовані периваскулярно та парадуктально і представлені, як і дифузно розподілені лімфоцити, малими, середніми та великими формами, що вирізняються серед ацинарних клітин великим ядром неправильної форми, навколо якого відмічається перицитоплазматичне просвітлення.

В структурах слинних залоз на 1-шу добу післянатального життя у інтактних, контрольних та антигенпремійованих тварин лімфоїдних скупчень не виявлено, проте кількість дифузно розташованих лімфоцитів в структурах слинних залоз тварин експериментальної групи становить $22,8 \pm 0,4$ порівняно з інтактною групою – $18,12 \pm 0,4$. Відсоткове співвідношення форм лімфоцитів у даний термін спостереження для інтактних тварин виглядає наступним чином: малі лімфоцити – $(50,5 \pm 2,0)\%$, середні – $(36,6 \pm 0,8)\%$ та великі – $(12,9 \pm 0,6)\%$. В експериментальній групі відсоток малих лімфоцитів становить $(56,0 \pm 1,0)\%$, (рис. 4.1), середніх – $(30,2 \pm 0,7)\%$, та великих – $(13,8 \pm 0,8)\%$. Для групи контролю дані показники мають дещо інший характер, що представлено $43,9 \pm 0,9\%$ відсотками малих форм, $39,9 \pm 0,3\%$ - середніх, $16,5 \pm 0,1\%$ - великих лімфоцитів.

Для 5-ї доби життя характерна поява розташованих переважно периваскулярно лімфоїдних скупчень – $7,0 \pm 0,1$ для антигенпремійованих та $6,0 \pm 0,1$ для інтактних тварин, кількість клітин в яких в середньому становить $27,87 \pm 0,1$ та $22,9 \pm 0,1$ відповідно.

В групі щурів, яким внутрішньоутробно було введено антиген, відсоток малих лімфоцитів статистично вірогідно більший ($68,3 \pm 20$) за аналогічний показник інтактної групи ($53,7 \pm 1,0$). Проте відсоткове співвідношення малих форм до середніх та великих форм лімфоцитів в інтактній групі переважає на користь останніх (табл. 4.1). Починаючи з 5-ї доби показники кількості лімфоїдних скупчень, їх топографії та кількості клітин в скупченнях контрольної групи тварин не відрізнялись від показників отриманих від тварин інтактної групи, тому надалі в тексті приводитись не будуть (див. табл. 4.1).

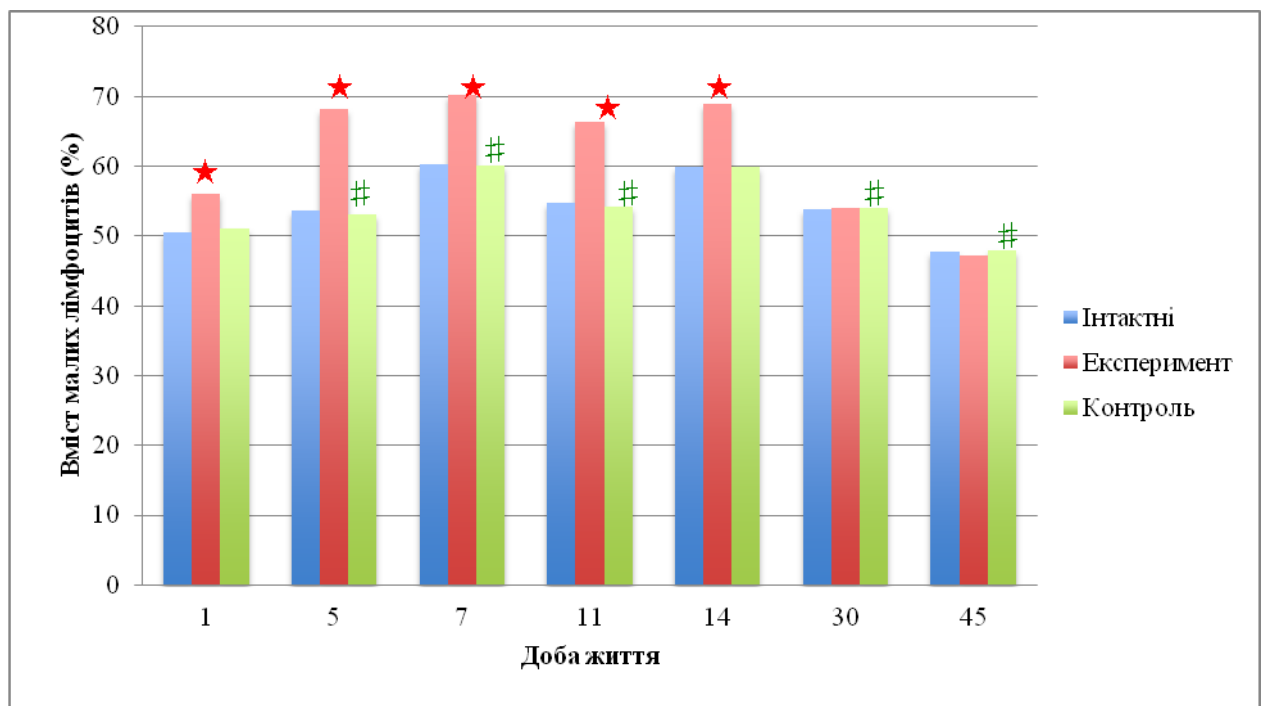


Рис. 4.1. Динаміка вмісту малих лімфоцитів (у відсотках) в структурах підщелепних слинних залоз щурів.

Примітки: ★ - результат достовірний в порівнянні з інтактною групою; # - результат достовірний в порівнянні з попереднім терміном спостереження.

З 7-ї по 11-ту добу у щурів обох груп кількість скупчень та клітин рівномірно збільшується (рис. 4.2), але у тварин експериментальної групи залишається достовірно вищою та становить $9,1 \pm 0,1$ та $7,2 \pm 0,1$ в інтактної,

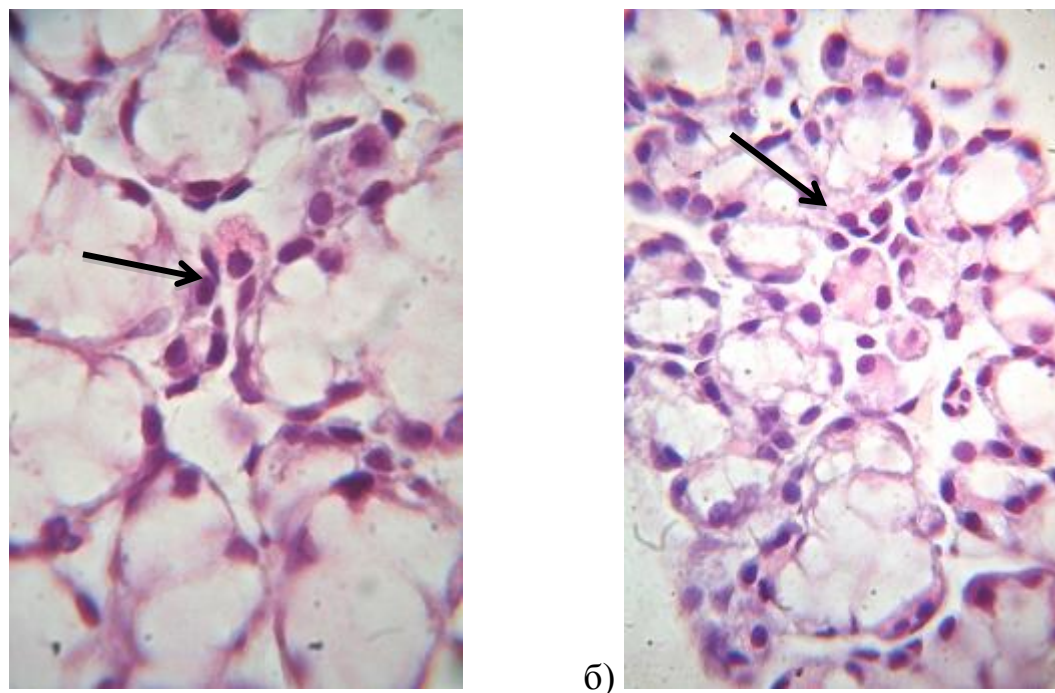


Рис. 4.2. Сполучнотканинні структури підщелепних слинних залоз щура на 7-му добу життя. Забарвлення гематоксиліном і еозином.; а) інтактна тварина, зб. х 2000; б) антигенпреміювана тварина, Зб. х 1000; 1 – лімфоїдне скупчення позначене стрілкою.

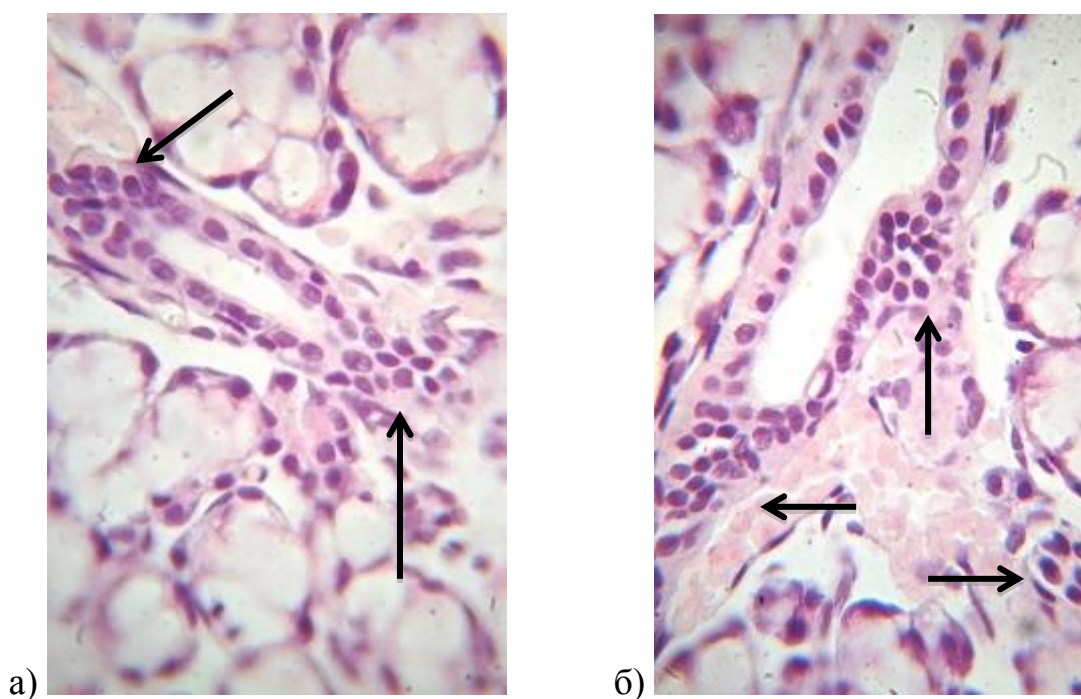


Рис. 4.3. Сполучнотканинні структури підщелепних слинних залоз щура на 14-ту добу життя. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 1000; а) інтактна тварина, б) антигенпреміювана тварина; 1 – лімфоїдне скупчення позначене стрілкою.

Таблиця 4.1

Розподіл кількості лімфоїдних скупчень, кількості клітин та їх різновиди за добами життя і групами тварин.

Доба життя	Група тварин	Кількість лімфоїдних скупчень	Кількість клітин (Абс.) в скупченні	Відсоток великих лімфоцитів	Відсоток середніх лімфоцитів	Відсоток малих лімфоцитів
1	інтактна	0	18,12±0,4	12,9±0,6	36,6±0,8	50,5±2
	експеримент	0	22,8±0,4*	13,8±0,8	30,2±0,7*	56±1*
	контроль	0	18,12±0,6	16,5±0,1	39,9±0,3	43,9±0,9
5	інтактна	6±0,1	22,9±0,7	11,1±0,4	35,2±1	53,7±1
	експеримент	7±0,1*	27,87±0,1*	5,4±0,8*	26,3±0,8*	68,3±2*
	контроль	6±0,1	22,9±0,3	11,2±0,6	35,1±0,7	53,1±1
7	інтактна	7,2±0,1	25,88±0,3	13±0,6	26,8±0,6	60,2±2
	експеримент	9,1±0,1*	28,13±0,7	6,1±0,4*	23,7±0,6	70,2±3*
	контроль	7,1±0,1	25,86±0,4	12,9±0,3	26,9±0,3	60,5±1
11	інтактна	8,13±0,3	25,88±0,6	22,1±0,6	23,2±0,4	54,7±1
	експеримент	9,18±0,7	25,86±0,6	13,4±0,5*	20,3±0,3	66,3±1*
	контроль	8,13±0,1	28,13±0,3	22,7±0,7	23,8±0,6	54,2±2
14	інтактна	9,1±0,5	26,25±0,3	19,2±0,6	20,6±0,6	60,2±2
	експеримент	11,08±0,4*	28,93±0,8	12,7±0,6*	18,2±0,7	69,1±3*
	контроль	9,08±0,4	26,22±0,7	19,0±0,6	20,8±0,6	60,3±2
30	інтактна	11,1±0,5	31,6±0,9	19±0,5	27,1±0,5	53,9±3
	експеримент	11,2±0,4	32,1±0,7	18±0,8	27±0,2	54±2
	контроль	11,1±0,5	31,6±0,3	19,1±0,8	27,3±0,8	54,0±1
45	інтактна	12,3±0,5	32,36±0,8	24,1±0,7	28,3±0,7	47,8±3
	експеримент	12,2±0,3	32,72±1	24,5±0,6	28,1±0,7	47,2±2
	контроль	12,2±0,3	32,38±1	24,2±0,9	28,5±0,3	47,9±2

Примітки: * - результат вважається достовірним відносно інтактної групи;

- результат вважається достовірним відносно попереднього терміну спостереження.

проте кількість лімфоцитів майже не змінюється та дорівнює в середньому $28,1 \pm 0,1$ та $22,88 \pm 0,1$. Щодо відсотка малих лімфоцитів, даний показник залишається достовірно більшим для антигенпреміюваних тварин – 24,64 відносно інтактних. Вміст малих та середніх форм лімфоцитів знаходиться в цей період майже на однаковому рівні в усіх досліджуваних групах (див. табл. 4.1).

З 14 доби, окрім периваскулярно розташованих лімфоїдних скупчень, з'являються парадуктальні, які складають - $11,08 \pm 0,10$ в антигенпреміюваних та - $9,08 \pm 0,10$ в інтактних тварин, кількість лімфоцитів становить $28,93 \pm 0,10$ та $26,25 \pm 0,14$ відповідно. Зберігається більший відсоток малих лімфоцитів в експериментальній групі щурів відносно інтактною групи (див. рис 4.3).

На 30-ту добу післянатального життя топографія лімфоїдних скупчень залишається незмінною, проте різниця в показниках їх кількості між експериментальними та інтактними тваринами зменшується та становить $12,20 \pm 0,09$ до $11,10 \pm 0,09$ відповідно. Кількість лімфоцитів становить $32,30 \pm 0,06$ в антигенпреміюваних та $31,60 \pm 0,06$ в інтактних тварин. Відсоткове співвідношення різних форм лімфоцитів має тенденцію до вирівнювання в усіх групах спостереження.

Для 45-ї доби життя кількість лімфоїдних скупчень та вміст в них лімфоцитів практично не відрізняються в усіх досліджуваних групах (див. табл. 4.1).

Таким чином, внутрішньоутробне антигенне навантаження призводить до збільшення кількості лімфоїдних скупчень та кількісної зміни їх клітинного складу порівняно з інтактною групою тварин. У інтактних тварин кількість лімфоїдних утворень вірогідно менша відносно експериментальних з 5-ї до 14 – ї доби післянатального життя. Кількість лімфоїдних скупчень достовірно зростає в групі тварин, яким внутрішньоутробно було введено антиген на 7 – му та на 14 – ту добу післянатального життя, поруч із збільшенням кількості клітин в них, що свідчить про реактивні зміни в

структурі великих слинних залоз після антигенної дії в антенатальному періоді. Збільшення кількості клітин в лімфоїдних скупченнях слинних залоз антигенпремійованих тварин відбувається за рахунок малих форм лімфоцитів.

4.2. Динаміка лімфоцитів секреторних відділів великих слинних залоз

Епітеліальні структури великих слинних залоз представлені секреторним залозистим епітелієм з переважанням слизового або серозного секрету. При оглядовій мікроскопії добре вирізняються ацинуси слинних залоз. Серед клітин залозистого епітелію слинних залоз зустрічаються внутрішньоепітеліальні лімфоцити у вигляді окремих клітин, які розташовані переважно поміж серозних та мукозних клітин (рис. 4.4). Лімфоцити мають неправильну витягнуту форму з овальним ядром. Найчастіше, навколо ядер лімфоцитів зустрічається перичитоплазматичне просвітлення. Серед клітин секреторних відділів у новонароджених інтактних тварин лімфоцити виявляються, часто, поряд з клітинами з фігурами мітозу.

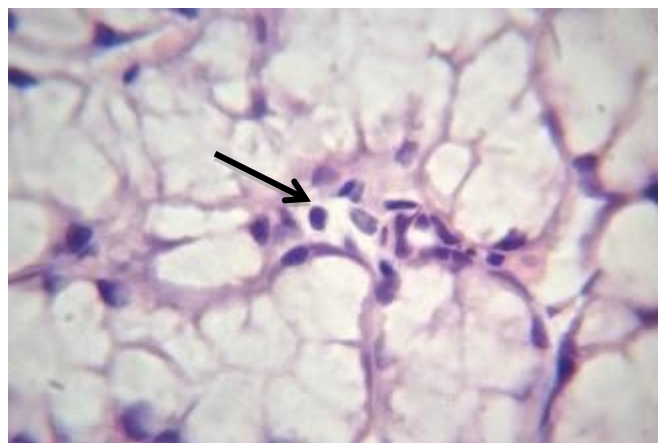


Рис. 4.4 Секреторні відділи підщелепної слинної залози щура на 14-ту добу життя. Збарвлення гематоксиліном та еозином; Зб. х 1000; внутрішньоепітеліальний лімфоцит позначений стрілкою.

Вони представлені переважно малими формами та становлять в загальній кількості ($32,50 \pm 0,04$)% відносно кількості епітеліоцитів. Серед лімфоцитів ($41,50 \pm 0,68$)% складають малі лімфоцити, ($40,60 \pm 0,04$)% - середні та ($18,90 \pm 0,08$)% - великі. В групі контролю загальна кількість лімфоцитів на рівні інтактних. В епітеліальній частині слинних залоз експериментальної групи тварин загальна кількість внутрішньоепітеліальних лімфоцитів достовірно більша порівняно з групою інтактних тварин і контролем та складає ($50,00 \pm 0,08$)% ($p < 0,05$) (рис. 4.5) Змінюється співвідношення клітин. Збільшення малих лімфоцитів до ($50,00 \pm 0,06$)% та зменшення вмісту середніх – ($31,20 \pm 0,68$)%. В популяції лімфоцитів спостерігається збільшення відсотку малих лімфоцитів та зменшення середніх в порівнянні з інтактними. Різниці в показниках контрольної та інтактною групами не виявлено, тому надалі в тексті поняття контрольна та інтактна група тварин мають тотожне значення.

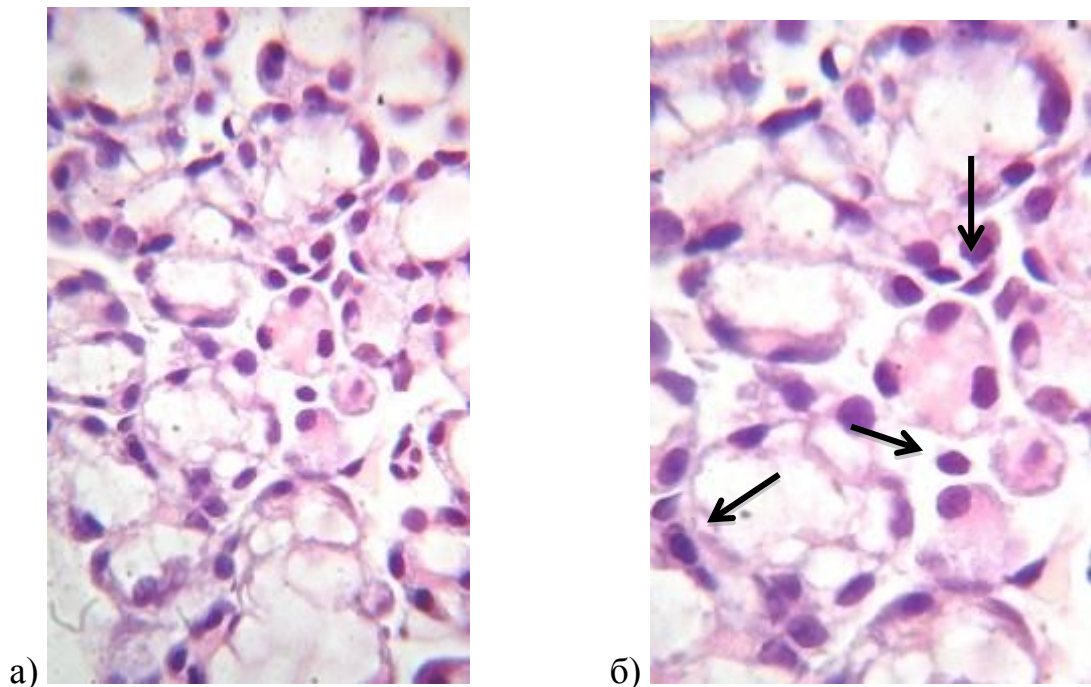


Рис. 4.5. Секреторні відділи підщелепної слинної залози щура на 1-шу добу життя. Забарвлення гематоксиліном та еозином; а) – антигенпремійована тварина, зб. х 1000, б) – антигенпремійована тварина, Зб. х 2000; внутрішньоепітеліальний лімфоцит позначений стрілкою.

На 5 - ту добу післянатального життя кількість лімфоцитів серед клітин епітелію в групі інтактних тварин складає $(35,2 \pm 0,68)\%$, що є більшою в порівнянні з новонародженими. У відсотковому відношенні кількість малих лімфоцитів достовірно більша, а середніх та великих форм достовірно менша відносно попереднього терміну спостереження (табл 4.2). В групі антигенпреміюваних тварин загальна кількість лімфоцитів ацинусів слинних залоз вірогідно більша порівняно з групою контролю та становить $(54,30 \pm 0,06)\%$ (див. табл. 4.2). Збільшення кількості внутрішньоепітеліальних лимфоцитів в групі антигенпреміюваних тварин відбувається за рахунок малих форм, відсоток яких складає $70,40 \pm 1,12$. Кількість середніх лімфоцитів становить $(36,20 \pm 0,84)\%$ - в інтактній та $(24,10 \pm 0,19)\%$ в експериментальній групах. Великі лімфоцити складають $(11,10 \pm 0,68)\%$ та $(5,50 \pm 0,06)\%$ відповідно в інтактних та антигенпреміюваних тварин.

7-ма доба післянатального життя характеризується збільшенням загальної кількості лімфоцитів у секреторних відділах слинних залоз інтактних тварин в порівнянні з 5-ю добою. У тварин, яким у плідному періоді було введено антиген, кількість лімфоцитів залишається більшою порівняно з інтактними та становить $(67,54 \pm 0,32)\%$ ($p < 0,05$). Відсоткове співвідношення представлено так: $(68,7 \pm 0,22)\%$ - малі лімфоцити, $(24,50 \pm 0,22)\%$ - середні та $(7,80 \pm 0,32)\%$ - великі для тварин експериментальної групи, $(58,40 \pm 0,11)\%$ – малі, $(28,60 \pm 0,04)\%$ - середні та $(12,70 \pm 0,22)\%$ - великі лімфоцити для інтактних тварин. У даний термін спостереження в експериментальних тварин відмічається достовірне збільшення відсотка малих лімфоцитів по відношенню до групи контролю.

На 11-ту добу в групі контролю загальна кількість внутрішньоепітеліальних лімфоцитів в паренхімі залози вірогідно збільшується на 28% відносно 7-ї доби життя інтактних тварин. Кількість малих лімфоцитів зростає та становить $(64,70 \pm 0,06)\%$, що є достовірно більшим стосовно відсотку малих форм у тварин попереднього строку спостереження.

Таблиця 4.2

**Розподіл лімфоцитів у секреторних відділах великих слинних залоз
щурів в залежності від віку**

Доба життя	Група тварин	Кількість лімфоцитів			
		всього ^(%)	малих ^(%)	середніх ^(%)	великих ^(%)
1	інтактна	32,5±0,04	41,5±0,68	40,6±0,04	18,9±0,08
	експеримент	50,1±0,08*	50±0,06*	31,2±0,68*	18,8±0,04
	контроль	31,4±0,68	41,9±0,12	41,9 ±0,48	16,2±0,12
5	інтактна	35,2±0,68	52,7±0,84#	36,2±0,84	11,1±0,68
	експеримент	54,3±0,06*	70,4±1,12*	24,1±0,19*	5,5±0,06*
	контроль	34,8±0,08	54,7±0,08	31,9±0,31	13,4±0,12
7	інтактна	48,3±0,22#	58,4±0,11	28,6±0,04	12,7±0,22
	експеримент	67,5±0,32*	68,7±0,22*	24,5±0,22*	7,8±0,32*
	контроль	47,6±0,08	56,2±0,32	30,4±0,08	13,4±0,15
11	інтактна	60,4±0,04#	56,4±0,04	21,9±0,06	21,7±0,18
	експеримент	73,3±0,86*	64,7±0,06*	18,6±0,11	16,7±0,48
	контроль	60,6±1,12	53,9±0,86	23±0,68	23,1±0,62
14	інтактна	68,1±0,08#	57,7±0,68	18,6±0,08	23,7±0,90
	експеримент	75,2±0,98*	67,2±0,91	13,1±0,31	19,7±0,33
	контроль	69,8±0,91	56,1±0,86	22,1±0,91	21,8±1,13
30	інтактна	46,3±0,98#	51,6±0,98	26,9±0,18	21,5±0,15
	експеримент	54,73±0,76	57,6±0,76	22,7±0,33	19,7±0,87
	контроль	48,2±0,86	49,7±0,33	26,6±1,12	23,7±0,76
45	інтактна	36,3±0,18#	44,8±1,12#	31,7±0,98	23,5±0,18
	експеримент	37,1±0,33	44,3±0,33	31,4±0,86	24,3±0,76
	контроль	37,1±0,86	45,5±1,33	30,7±0,96	24,8±0,33

Примітки: * - результат вважається достовірним відносно інтактної групи;

- результат вважається достовірним відносно попереднього терміну спостереження.

Кількість середніх лімфоцитів зменшується та складає $(18,60 \pm 0,11)\%$. В групі антигенпреміюваних тварин загальна кількість лімфоцитів статистично вірогідно більша та сягає $(73,30 \pm 0,86)\%$ ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами. Серед форм лімфоцитів у відсотковому співвідношенні спостерігається достовірне збільшення малих форм та зменшення середніх (див. табл. 4.2).

Для 14-ї доби характерно максимальне збільшення загальної кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів ацинусів великих слинних залоз в інтактній групі до $(68,10 \pm 0,08)\%$, що є достовірним відносно попереднього терміну спостереження. Кількість малих лімфоцитів незначно збільшується в порівнянні з показниками 11-ї доби (рис 4.6). В експериментальній групі показник загальної кількості лімфоцитів сягає максимуму та становить

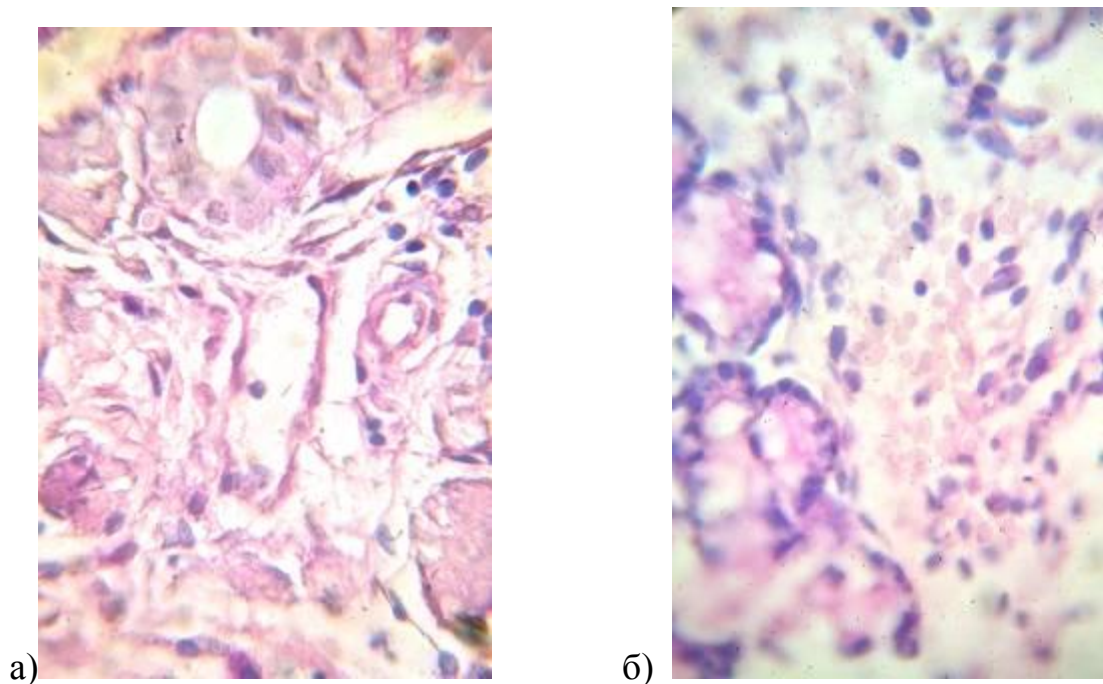


Рис. 4.6. Секреторні відділи підщелепної слинної залози щура на 14-ту добу життя. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х 1000; а) – інтактна тварина, б) – антигенпреміювана тварина. 1 – секреторний відділ залози; 2 – внутрішньоепітеліальний лімфоцит.

Починаючи з 30-ї доби в усіх групах спостереження відмічається зменшення загальної кількості лімфоцитів відносно попереднього терміну спостереження (див. табл. 4.2). В інтактних тварин, у порівнянні з 14-ю добою, кількість малих лімфоцитів зменшується до $(51,60 \pm 0,98)\%$, а середніх збільшується до $(26,90 \pm 0,18)\%$. В групі експериментальних тварин кількість малих лімфоцитів вища і становить $(57,60 \pm 0,76)\%$ в порівнянні з показниками інтактної групи (див. табл. 4.2) $(75,20 \pm 0,98)\%$ (рис. 4.7). В відсотках, чисельність малих лімфоцитів також сягає максимального показника – $(67,20 \pm 0,91)\%$, що достовірно більше в порівнянні з тваринами інтактної групи (див. табл. 4.2).

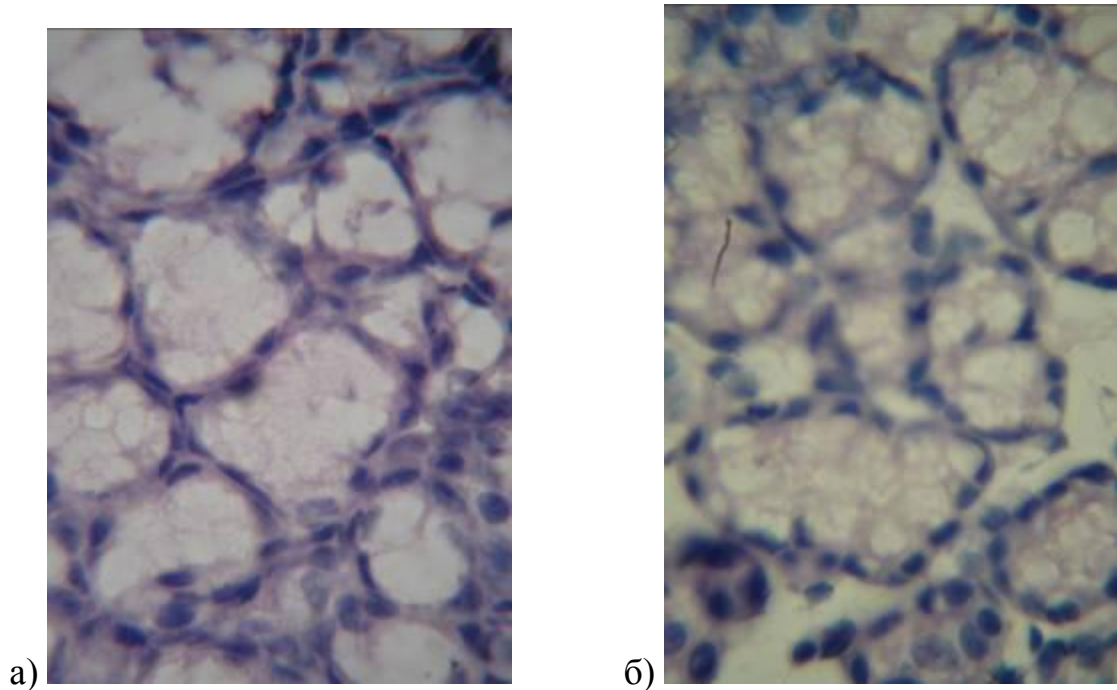


Рис. 4.7. Секреторний відділ підщелепної слинної залози щура на 30-ту добу життя. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x 1000; а) – інтактна тварина, б) – антигенпреміювана тварина. 1 – внутрішньоепітеліальний лімфоцит.

На 45-ту добу в групі контролю зменшується загальна кількість внутрішньоепітеліальних лімфоцитів ацинусів. Достовірно зменшується відсоток малих форм до $44,8 \pm 1,12$, та на 5% збільшується кількість середніх

лімфоцитів відносно попереднього терміну спостереження (див. табл. 4.2). У тварин, що зазнали дії антигену, загальна кількість внутрішньоепітеліальних лімфоцитів та відсотки популяції лімфоцитів не відрізняються від показників у інтактних тварин (див. табл. 4.2).

4.3. Динаміка мітотичної активності ацинарних клітин великих слинних залоз

У новонароджених щурів секреторні відділи слинної залози перебувають на стадії активного формування, що відображається підвищеною кількістю клітин в стані мітотичного поділу.

В інтактних новонароджених тварин вміст епітеліоцитів з фігурами мітозу становить $26,3 \pm 0,3$ на 1000 епітеліоцитів. Коефіцієнт співвідношення складу внутрішньоепітеліальних лімфоцитів секреторних відділів залози до кількості мітотично активних клітин становить 0,81. Показники вмісту епітеліоцитів з фігурами мітозу (рис 4.8) та мітотично-лімфоцитарного коефіцієнту в контрольній групі щурів усіх термінів спостереження достовірно не відрізняються від інтактної групи (рис. 4.9), тому порівнюватись між собою не будуть і надалі в тексті ці терміни вживаються як синоніми. У новонароджених вакцинпреміюваних тварин кількість клітин з фігурами мітозів становить $29,6 \pm 0,5$, що є достовірно більшим результатом відносно інтактної групи ($26,3 \pm 0,3$). Це підтверджується зменшенням мітотично-лімфоцитарного коефіцієнту (МЛК) до 0,59 відносно 0,81 груп контролю.

На 5-ту добу післянатального розвитку у інтактних щурів кількість епітеліоцитів з фігурами мітозів вірогідно збільшується до $31,7 \pm 0,4$ порівнянно з попереднім терміном спостереження ($26,3 \pm 0,3$). МЛК становить 0,9 відносно 0,81 у новонароджених. Мітотично активні клітини секреторних відділів у антигенпреміюваних тварин на 5-ту добу життя збільшується до $39,1 \pm 0,4$ щодо $31,7 \pm 0,4$ у інтактної групи. МЛК складає 0,72 відносно 0,9 групи контролю.

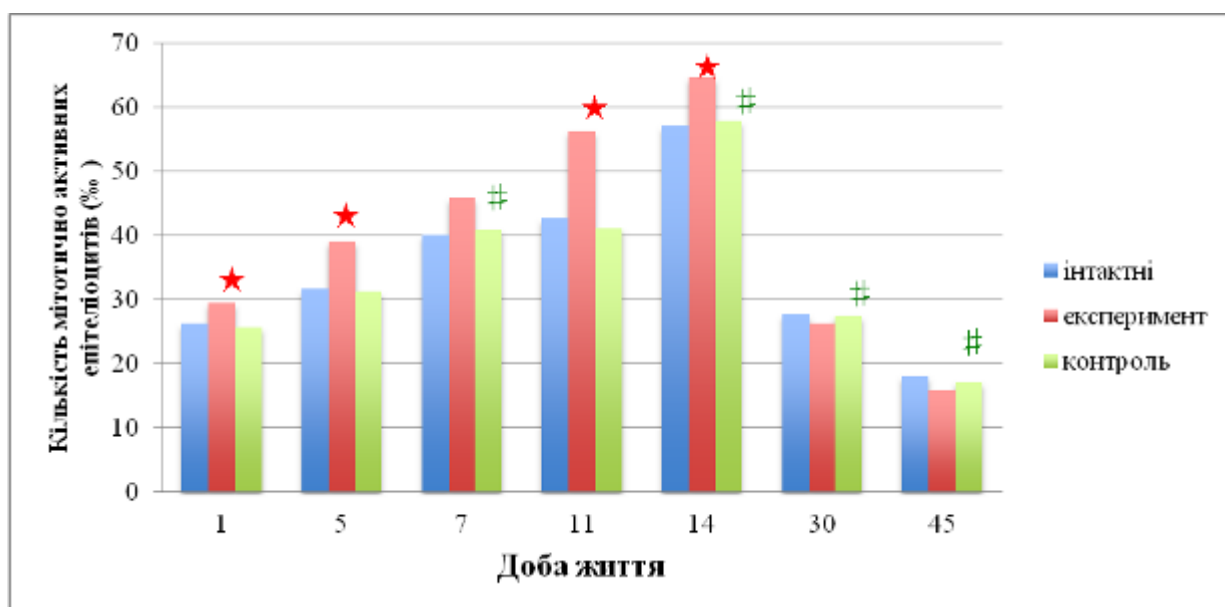


Рис. 4.8. Динаміка загальної кількості клітин з фігурами мітозу в епітелії ясен щурів на 1000 епітеліоцитів (%).

Примітки: ★-результат достовірний в порівнянні з інтактною групою;
#-результат достовірний в порівнянні з попереднім терміном спостереження.

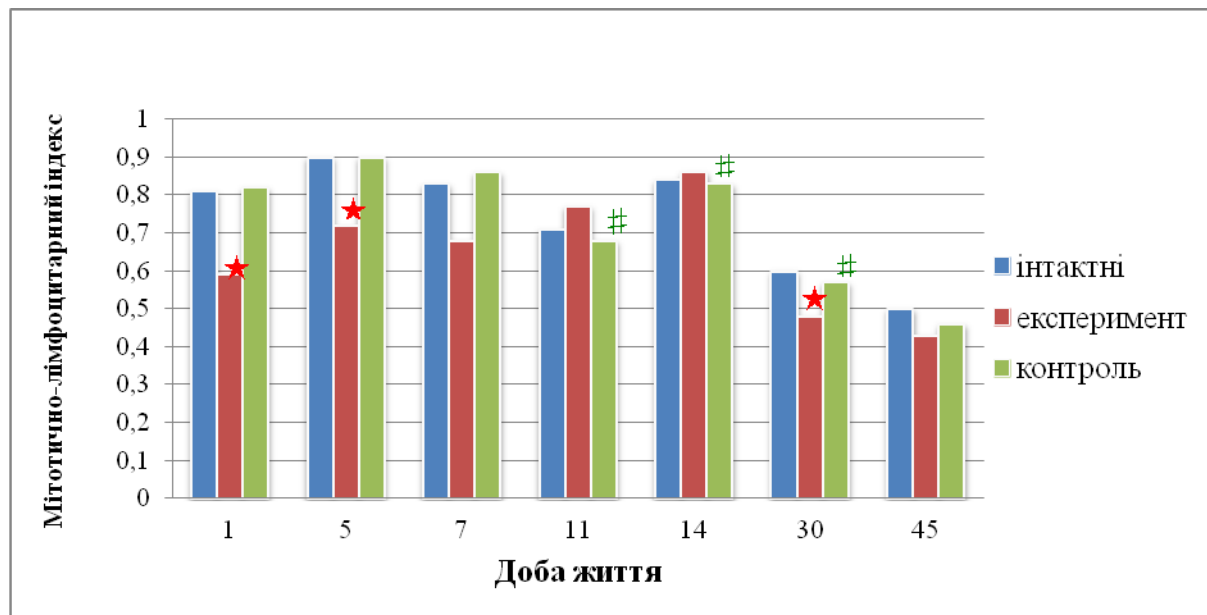


Рис. 4.9. Динаміка мітотично - лімфоцитарного індекса секреторних відділів підщелепних слинних залоз щурів.

Примітки: ★ -результат достовірний в порівнянні з інтактною групою;
#-результат достовірний в порівнянні з попереднім терміном спостереження.

У тварин контрольної групи 7-ої доби життя вміст мітотично активних клітин секреторних відділів слинної залози збільшується до $40,1 \pm 0,7$ відносно $31,7 \pm 0,4$ попереднього терміну. Коефіцієнт співвідношення мітоз-лімфоцит $0,83$ відносно $0,9$ для 5-ої доби. В групі тварин 7-ої доби які отримали антиген в антенатальному періоді розвитку вміст клітин у фазах мітотичного поділу становить $45,9 \pm 1,0$ що є достовірно більшим відносно контрольної групи (див. рис. 4.8). Приріст мітотично активних лімфоцитів співпадає зі зменшенням показника МЛК до $0,68$.

На 11-ту добу життя в групі інтактних тварин чисельність мітотично активних епітеліоцитів складає $42,8 \pm 1,0$ що незначно більше від $40,1 \pm 0,7$ у попередній термін спостереження. Співвідношення мітоз-лімфоцит зменшується до $0,71$ в порівнянні з $0,83$ у попередній термін спостереження. У антигенпреміюваних щурів 11-ої доби післянатального розвитку показник кількості мітозів в епітеліоцитах достовірно вищий за показник в групі контролю ($56,4 \pm 1$ до $42,8$ відповідно).

У інтактних тварин 14-ої доби вміст клітин з фігурами мітозу сягає максимуму та становить $57,2 \pm 0,9$, що вірогідно більше за показники 11-ої доби (див. рис. 4.8). У вакцинпреміюваних тварин показник епітеліоцитів в стані мітотичного поділу достовірно вищий ($64,7 \pm 1,2$) в порівнянні з контролем та має найвище значення протягом всього експерименту. Мітотично-лімфоцитарний коефіцієнт становить $0,86$.

Починаючи з 30-ої доби післянатального розвитку мітотична активність у секреторних відділах слинної залози зменшується майже вдвічі та складає $27,7 \pm 0,3$ проти $57,2 \pm 0,9$ попереднього терміну. Майже вдвічі зменшується МЛК (див. рис. 4.9). У щурів 30-ої доби, що отримали антиген в плідному періоді показник мітотичної активності зменшується до $26,3 \pm 0,3$, що достовірно не відрізняється від показника у контрольних тварин.

На 45-ту добу післянатального розвитку кількість мітозів в епітеліоцитах секреторних відділів слинних залоз знижується в порівнянні з

місячним терміном спостереження до 16‰ та достовірно не відрізняється у всіх піддослідних групах (див. рис. 4.8; див. рис. 4.9).

4.4. Динаміка вмісту ДНК в ядрах ацинарних клітин великих слинних залоз

Епітеліальні структури великих слинних залоз представлені багатошаровим пласким секреторним залозистим епітелієм з перевагою синтезу слизового або серозного секрету. При оглядовій мікроскопії добре вирізняються ацинуси слинних залоз. При імерсійному збільшенні мікроскопа добре видно клітини ацинусів слинних залоз. У новонароджених тварин це 1-2 ряди клітин витягнутої (тубулярної) та пірамідної форми, що розташовані на базальній мембрані, з крупним (у сероцитів) або сплющеним (у мукоцитів) ядром та базофільною цитоплазмою. Умовно виділяють базальну, середню або нуклеарну та апікальну частини епітеліоциту. Ріст та відновлення клітин епітеліальних структур слинних залоз відбувається за рахунок поділу епітеліоцитів, тому саме серед них, поряд з дифузно розташованими лімфоцитами, виявляються клітини з фігурами мітозів. Ядра епітеліоцитів в стані мітотичної активності при забарвленні за Фьольгеном мають гіперхромне забарвлення в порівнянні з ядрами мітотичнонеактивних клітин.

Для всіх термінів спостереження та груп піддослідних тварин було вираховано співвідношення кількості виявлених за допомогою програми ImageG виділених гіперхромних структур, які представлені в умовних одиницях до загальної кількості ядер на 15000 мкм² (надалі по тексту на УОП) і представлено на рис. 4.2 в вигляді коефіцієнта вмісту ДНК у мітотичноактивних та мітотичнонеактивних епітеліоцитах.

У новонароджених інтактних тварин вищевказаний коефіцієнт становить 1125 умовних одиниць. У тварин, що отримали антиген в антенатальному періоді даний показник складав 1144.

Показники інтактної групи не відрізняються від групи контролю (див. рис. 4.8), тому терміни інтактна група та контрольна група надалі в тексті будуть вживатися як синоніми. В інтактних щурів 5 - ї доби життя коефіцієнт співвідношення зменшується до 1002 умовних одиниць порівняно з новонародженими. У групі тварин, які зазнали дію антигену в плідному періоді, серед ацинарних епітеліоцитів показник співвідношення мітотичноактивних клітин до загальної кількості клітин – 1075, що є більшим у порівнянні з групою контролю, проте меншим, щодо значень попереднього терміну спостереження для даної групи (рис. 4.10).

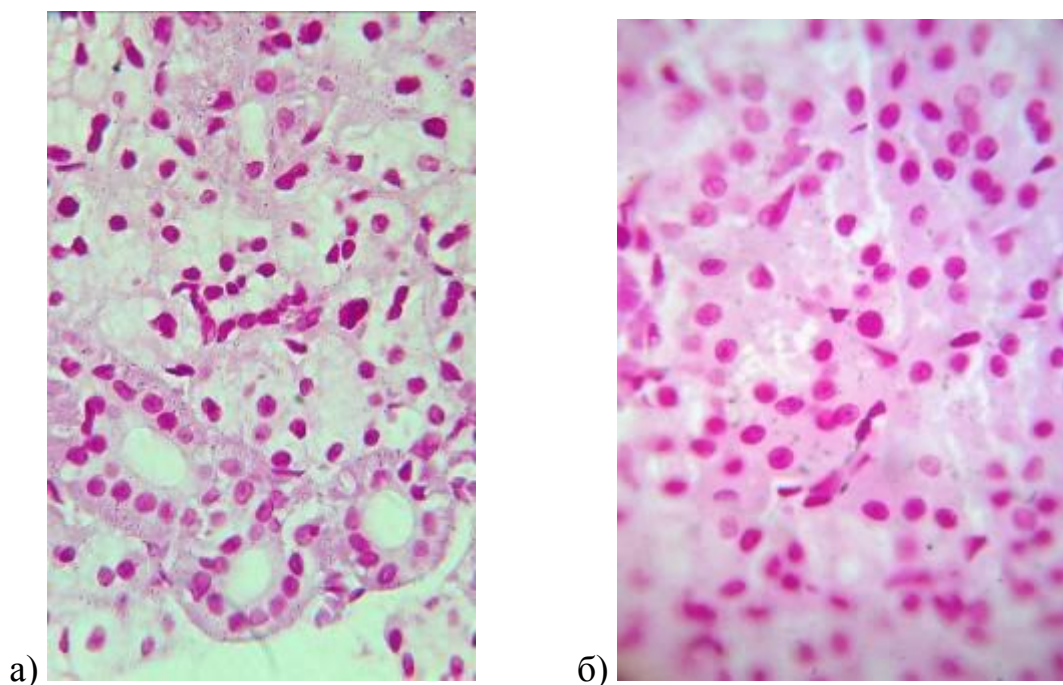


Рис. 4.10. Секреторний відділ підщелепної слинної залози щура на 5-ту добу життя. Забарвлення за Фьольгеном. Зб. x 1000; а) – інтактна тварина, б) – антигенпремійована тварина.

В порівнянні з попереднім терміном спостереження в контрольній групі тварин 7 - ї доби післянатального життя зберігається тенденція до зменшення коефіцієнта, який становить 891 умовну одиницю на УОП (рис. 4.11). На цьому фоні у антигенпремійованих тварин кількість

мітотичноактивних клітин різко зростає, про що свідчить значення коефіцієнта 1220 умовних одиниць, що є вірогідно більшим відносно антигенпреміюваної групи тварин та показниками попереднього терміну спостереження.

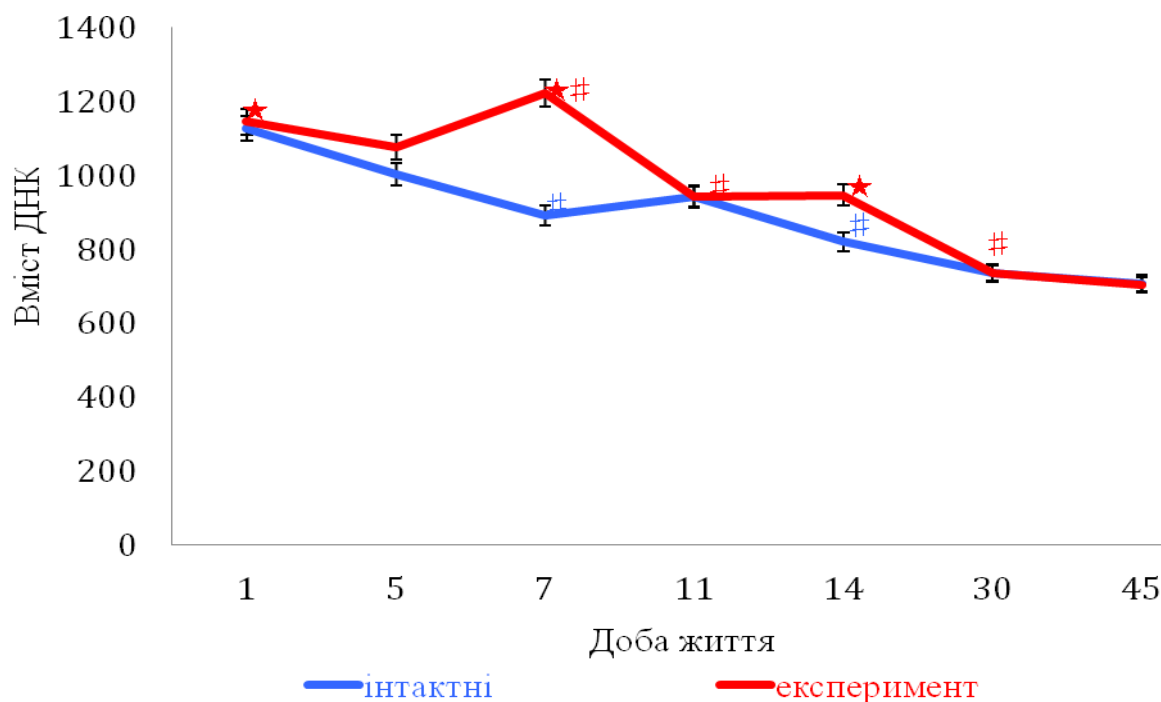


Рис. 4.11. Динаміка загальної кількості клітин з фігурами мітозу в секреторних відділах підщелепних слинних залоз щурів на 1000 епітеліоцитів (%).

Примітки: ★-результат достовірний в порівнянні з інтактною групою;

-результат достовірний в порівнянні з попереднім терміном спостереження.

На 11-ту добу життя в групі інтактних тварин, кількість епітеліоцитів, що знаходяться на різних стадіях мітотичного поділу, стосовно попереднього терміну спостереження, відбувається збільшення значень коефіцієнта до 940 умовних одиниць. У вакцинпреміюваних щурів, у порівнянні з показниками

7-ї доби, коефіцієнт знижується до 942 умовних одиниць, що практично не відрізняється від показників групи контролю для даного терміну.

У інтактних тварин 14-ї доби постнатального розвитку спостерігається подальше зниження коефіцієнту умовних одиниць до 819, що є достовірно меншим ніж у тварин попереднього досліджуваного терміну. Через два тижні після народження, у щурів, що зазнали дії антигену, кількість клітин з ознаками мітотичної активності більша ніж у тварин інтактної групи та практично не змінюється в порівнянні з попереднім терміном що підтверджується коефіцієнтом, який має значення 945.

На 30-ту добу життя спостерігається спад мітотичної активності клітин ацинусів, відносно попереднього терміну в усіх досліджуваних групах (рис. 4.12). Показники, отримані в групі антигенпреміюваних тварин майже не відрізняються від значень контрольної групи та становлять, для даного терміну спостереження, 736 і 734 відповідно.

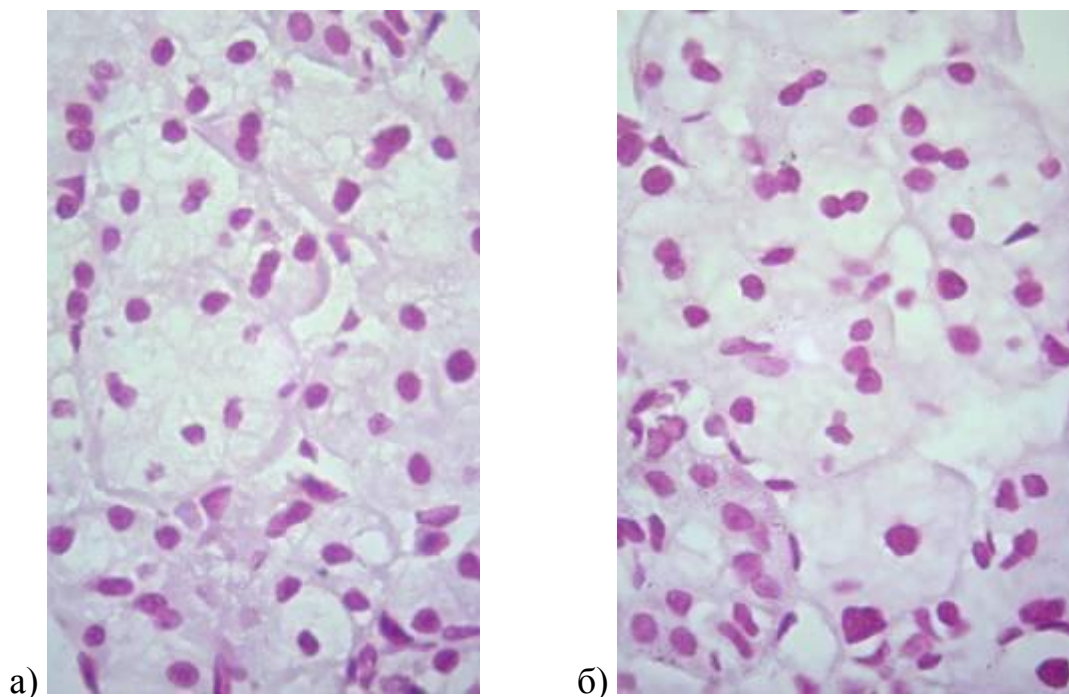


Рис. 4.12. Секреторний відділ підщелепної слинної залози щура 30-та доба життя. Забарвлення за Фьольгеном. Зб. х 1000; а) – інтактна тварина, б) – антигенпреміювана тварина.

Для всіх груп тварин 45-ї доби життя визначається незначне зниження, відносно 30-ї доби, мітотичної активності: значення коефіцієнта вмісту ДНК в усіх групах спостереження не відрізняються.

4.5. Динаміка клітинного складу сполучнотканинних структур великих слинних залоз

У новонароджених інтактних щурів сполучнотканинні структури великих слинних залоз структурно представлені клітинами з фенотиповими ознаками фібробластів. На умовну одиницю площі їх кількість становить $215,50 \pm 1,34$. Зустрічаються поодинокі фіброцити, сплющеної форми, з веретеноподібним пікнотизованим ядром. На 1-шу добу життя їх вміст становить $0,60 \pm 0,08$. Серед фібробластів зустрічаються округлі клітини з гетерохроматинним ядром та перичитоплазматичним просвітленням - лімфоцити. Кількість лімфоцитів в міжацинарних просторах становить $6,80 \pm 0,04$. У новонароджених антигенпреміюваних тварин кількість фібробластів більша порівняно з інтактною групою та складає $215,50 \pm 1,34$, фіброцитів - $0,20 \pm 0,07$ відповідно. Проте вміст лімфоцитів серед клітин міжацинарних зон достовірно вищий ($8,10 \pm 0,09$). Фібробластно-лімфоцитарний коефіцієнт в групі експериментальних тварин нижчий від коефіцієнта інтактної групи та дорівнює 25,44 проти 31,69.

На 5 - ту добу в інтактних щурів кількість фібробластів зменшується в порівнянні з новонародженими до $189,30 \pm 1,26$. У вакцинпреміюваних тварин чисельність фібробластів в сполучнотканинних структурах слинних залоз вища порівняно з інтактною групою. Вміст фіброцитів залишається незначним для всіх груп спостереження (табл. 4.3). Кількість лімфоцитів міжацинарних просторів залози в усіх досліджуваних групах тварин зростає до $7,20 \pm 0,09$ в інтактної групи та $8,40 \pm 1,03$ - у вакцинпреміюваних тварин, що призводить до зменшення відношення фібробласт - лімфоцит до 26,29 і

23,16 в групах порівняння.

Таблиця 4.3

Кількість фібробластів і фіброцитів в сполучнотканинних структурах підщелепних слинних залоз щурів на 5000 мкм²

Доба	Інтактна група		Експериментальна група		Контрольна група	
	фібробласт	Фіброцит	фібробласт	Фіброцит	фібробласт	Фіброцит
1	206,1±1,42	0,6±0,08	215,5±1,34 *	0,2±0,07	208,2±1,47	0,5±0,04
5	189,3±1,26#	2,8±0,41	194,6±1,37	1,1±0,08	187,9±1,15	2,9±0,09
7	171,6±1,18	6,1±0,98	184,7±1,12	3,4±0,11	170,6±1,35	6,7±0,87
11	138,4±1,35#	11,85±1,27	145,5±1,24	5,1±0,21	138,7±1,72	11,65±0,1
14	101,4±1,17#	37,2±1,11	108,6±1,17	32,6±1,21	100,9±1,17	37,6±0,8
30	64,7±1,27#	53,6±1,64	70,7±1,36	50,4±1,08	64,6±1,12	65±1,56
45	81,6±1,21	53,7±1,19	84,9±1,19	52,9±1,31	81,3±1,22	81,3±1,3

Примітки: * - результат вважається достовірним відносно інтактної групи;

- результат вважається достовірним відносно попереднього строку спостереження.

На 7-му добу життя зберігається тенденція до зменшення кількості фібробластів порівняно з попереднім терміном, проте у експериментальних тварин кількість їх достовірно більша (184,7±1,12, $p < 0,05$) відносно інтактної групи. Вміст лімфоцитів серед клітин сполучнотканинних зон залози у інтактних тварин зростає стосовно попереднього терміну спостереження (рис. 4.13), а у вакцинпреміюваних тварин відмічається пік їх чисельності до 10,7±0,13, що вірогідно більше ніж в контролі. Даний процес підтверджується зниженням фібробластно - лімфоцитарного коефіцієнта в інтактній групі (до 17,85) відносно 5-ї доби. В групі антигенпреміюваних тварин цей показник складає 18,28 (рис.4.14).

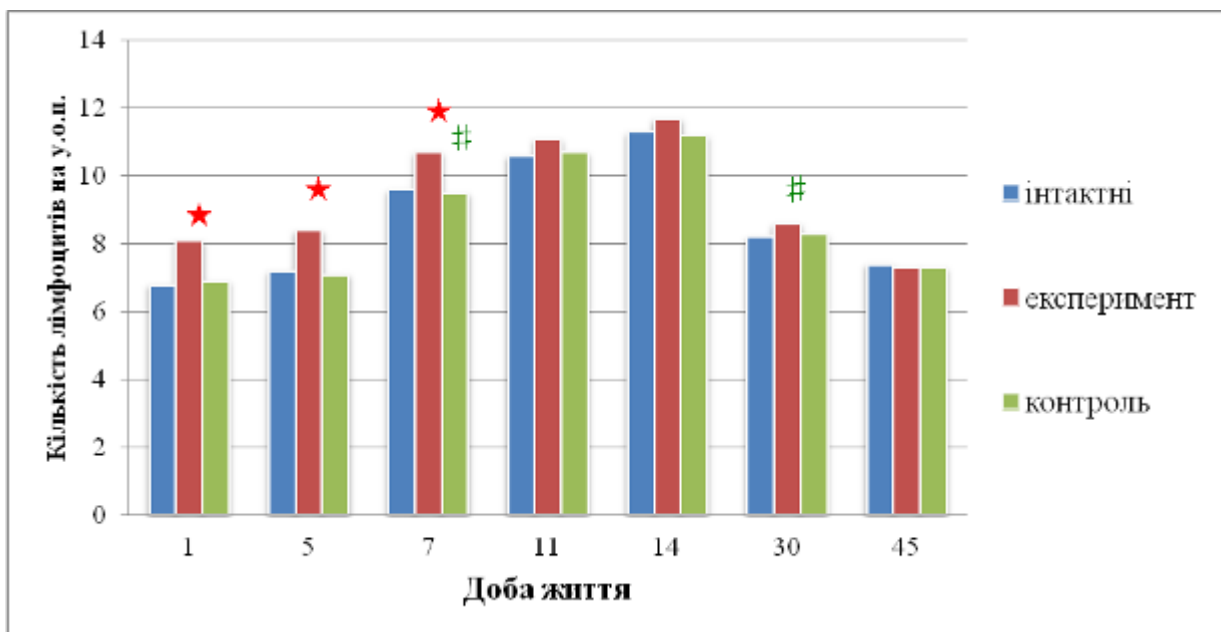


Рис. 4.13. Динаміка вмісту лімфоцитів в сполучнотканинних структурах підщелепних слинних залоз в залежності від віку та групи спостереження.

Примітки: ★-результат достовірний в порівнянні з інтактною групою;
#-результат достовірний в порівнянні з попереднім терміном спостереження.

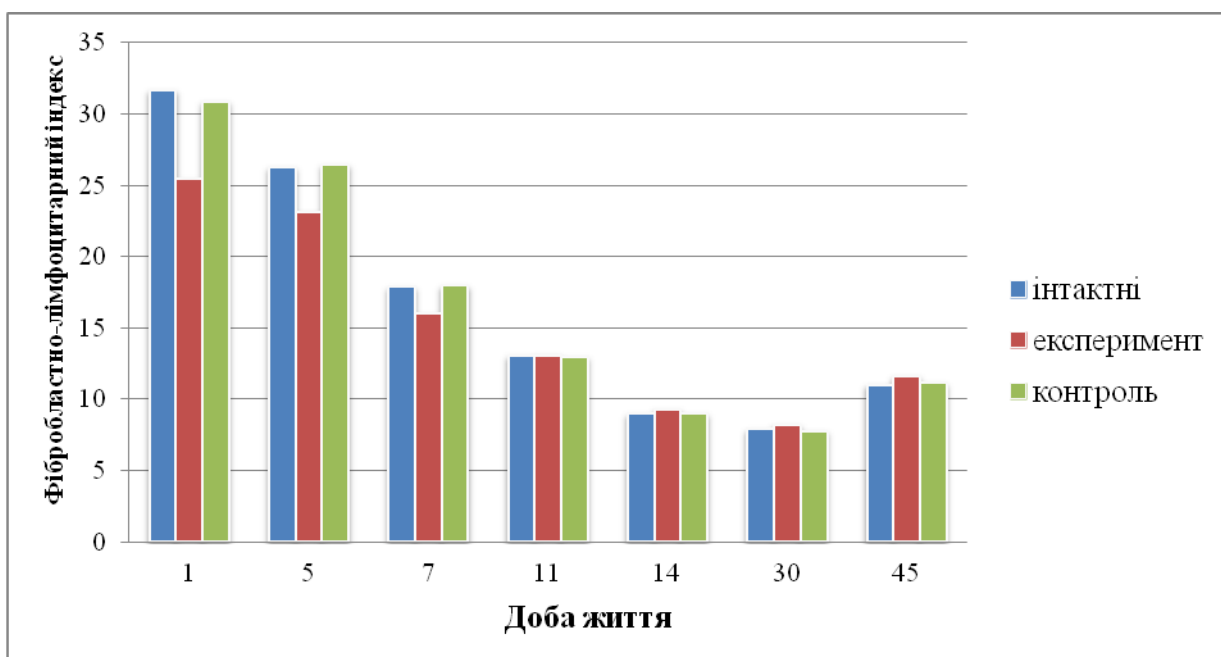


Рис. 4.14. Динаміка фібробластно-лімфоцитарного індекса в сполучнотканинних структурах підщелепних слинних залоз в залежності від віку та групи спостереження.

Для інтактних тварин 11-ї доби післянатального життя характерно подальше зниження кількості фібробластів міжацинарних просторів ($138,4 \pm 1,35$), у порівнянні з результатами 7-ї доби. Теж саме явище спостерігається і в групі експериментальних тварин, проте чисельність фібробластів залишається достовірно більшою відносно інтактних щурів - $145,50 \pm 1,24$. Зменшення кількості фібробластів супроводжується підвищенням чисельності фіброцитів в сполучнотканинних структурах слинних залоз щурів усіх досліджуваних груп (див. табл. 4.3), проте у вакцинпреміюваних тварин вміст фіброцитів вірогідно втричі менший ніж у інтактній групі.

На 14-ту добу життя в групі інтактних тварин виявляється продовження незначного підвищення вмісту лімфоцитів міжацинарних просторів слинної залози до $11,30 \pm 0,19$, відносно попереднього строку спостереження. Чисельність фібробластів стає меншою - $101,43 \pm 1,17$, проте кількість фіброцитів, навпаки, зростає до $37,20 \pm 1,17$ в порівнянні з 11-ою добою. У антигенпреміюваних тварин спостерігається зворотній процес щодо показників кількості сполучнотканинних лімфоцитів, яка знижується до $9,30 \pm 0,22$ та є достовірно меншою ніж у інтактних щурів та показників попереднього терміну спостереження. Вміст фібробластів вірогідно більший та складає $108,60 \pm 1,17$, а кількість фіброцитів є вірогідно нижчою - $32,60 \pm 1,21$, порівняно з інтактною групою. Значення фіброластно - лімфоцитарного коефіцієнта, по завершенню перших двох тижнів життя, становить 9,28.

Для 30-ї доби життя інтактних тварин характерно достовірне скорочення числа лімфоцитів міжацинарних просторів слинної залози до $8,20 \pm 0,34$ та фібробластів до $64,70 \pm 1,27$, проте чисельність фіброцитів продовжує зростати і складає $53,60 \pm 1,64$ порівняно з 14-ю добою спостереження. У вакцинпреміюваних тварин зберігається вірогідно більша, ніж у інтактних щурів, кількість фібробластів міжацинарних просторів, числовий показник якої дорівнює $70,70 \pm 1,36$ на фоні $64,70 \pm 1,2$, для інтактних

тварин. Фіброцити складають $50,40 \pm 1,08$ у антигенпреміюваних та $53,60 \pm 1,64$ у інтактних тварин. попереднім терміном спостереження зменшується на 50%, та статистично не відрізняється у всіх досліджуваних групах.

На 45-ту добу післянатального розвитку в інтактній групі щурів чисельність лімфоцитів серед клітин міждолькових зон залози налічує $7,40 \pm 0,71$, що не відрізняється від показника кількості лімфоцитів в групі експериментальних тварин, проте є меншою за дані, отримані у попередньому терміні спостереження (див. рис. 4.13). Кількісне співвідношення фібробласт - фіброцит зберігає тенденцію до зменшення вмісту фібробластів відповідно до збільшення чисельності фіброцитів строми слинних залоз та достовірно не відрізняється в усіх досліджуваних групах (див. табл. 4.3).

Таким чином, при вивченні клітинної складової сполучнотканинних структур великих слинних залоз виявлено статистично вірогідне підвищення кількості лімфоцитів в групі експериментальних тварин з 1-ї до 7-ї доби життя, порівняно з інтактною групою. Динаміка вмісту міжацинарних лімфоцитів, протягом досліджуваних термінів, має хвилеподібний характер та знаходиться в залежності від показників кількості фібробластів, про що свідчать зміни значень фібробластно-лімфоцитарного коефіцієнта. Дослідження фібробластів та фіброцитів сполучнотканинних структур слинних залоз виявляє зворотньопропорційну залежність при аналізі кількісного співвідношення даних клітин, про що свідчить зменшення, в період новонародженості, а пізніше компенсаторний ріст їх чисельності у вакцинпреміюваних щурів, починаючи з 5-ї до 14-ї доби життя в порівнянні з інтактними тваринами.

Матеріали розділу опубліковано: [70, 169,196]

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ПОЛІСАХАРИДІВ В СТРУКТУРАХ ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ

5.1. Особливості розподілу глікопротеїнів в структурах слинних залоз

5.1.1. Особливості розподілу глікопротеїнів в епітеліоцитах слинних залоз. На 1-шу добу післянатального життя в цитоплазмі епітеліальних клітин слинних залоз щура міститься незначна кількість глікопротеїнів, про що свідчить помірною ШІК-позитивна реакція (рис. 5.1), частково зникаюча після попередньої обробки зрізів діастазою. При постановці ШІК - реакції, у новонароджених інтактних та контрольних тварин, цитоплазма епітеліоцитів забарвлюється більш інтенсивно та має близький до рожевого колір. Менш інтенсивне забарвлення відмічається в цитоплазмі клітин проток. Колір забарвлення - блідо-рожевий. Після попередньої обробки зрізів діастазою інтенсивність забарвлення ациноцитів знижується. Але в протокових клітинах кількість амілазолабільних сполук менша. У тварин контрольної групи розподіл ШІК-позитивних речовин та їх реакція на попередню обробку зрізів діастазою відповідає таким у інтактних щурів (рис. 5.2).

У новонароджених тварин, яким антиген було введено в антенатальному періоді розвитку, інтенсивність забарвлення цитоплазми епітеліоцитів нижча ніж у тварин інтактної групи. Наявність ШІК-позитивних сполук в цитоплазмі ациноцитів більша, в порівнянні з ендотеліоцитами (див. рис. 5.1). Після ферментативного контролю діастазою інтенсивність забарвлення ациноцитів нижча, проте більш виражена у клітинах протоків (див. рис. 5.2, рис 5.3).

Розподіл глікопротеїнів в клітинах контрольної групи тварин практично не відрізняється від показників тварин інтактної групи (див. рис. 5.1, рис 5.2).

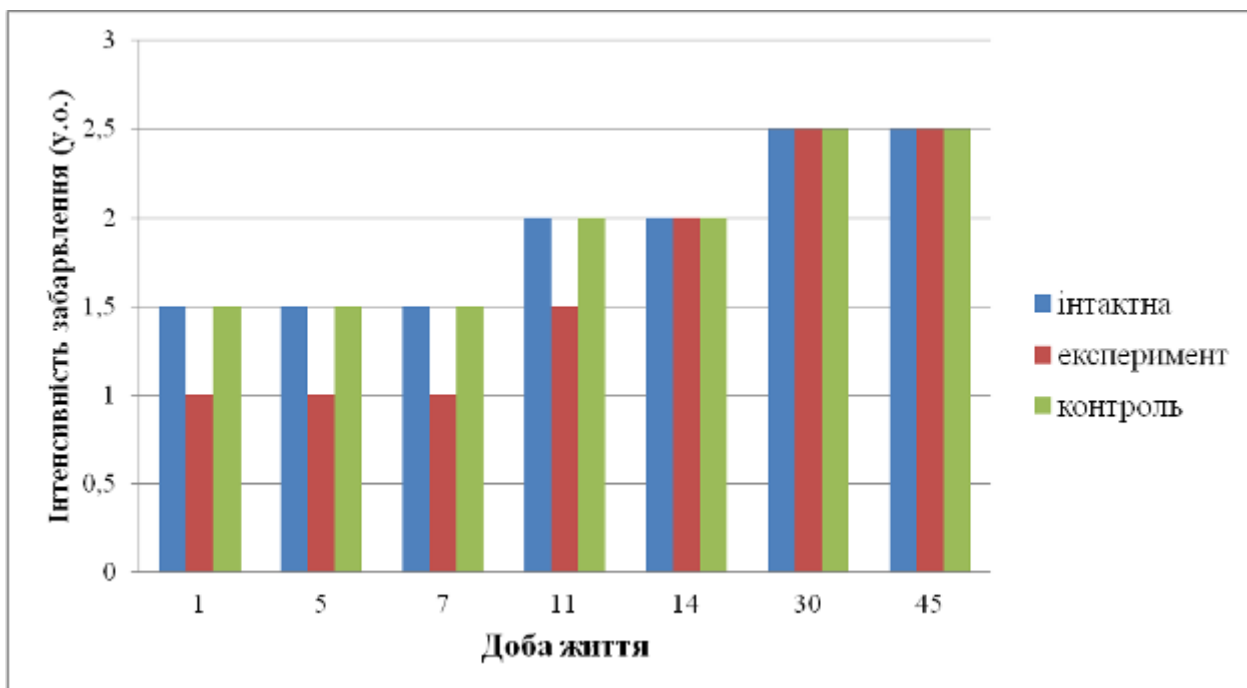


Рис. 5.1. Вираженість ШЙК позитивної реакції в секреторних відділах підщелепних слинних залоз щурів.

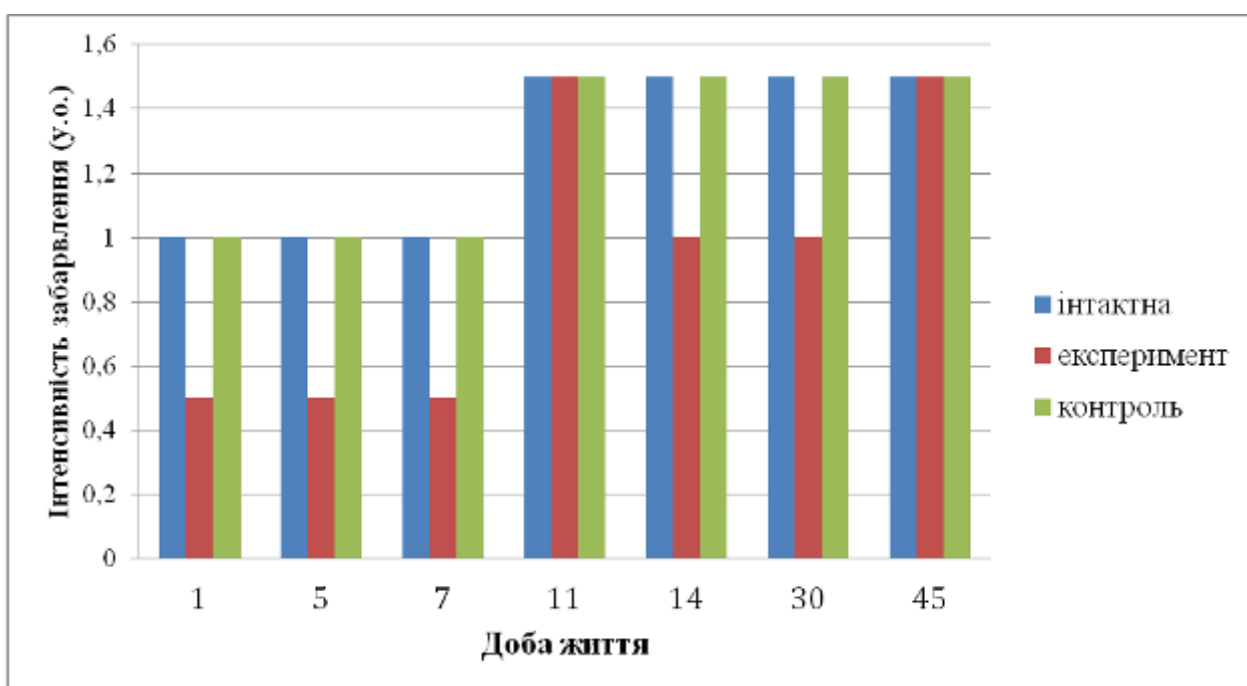


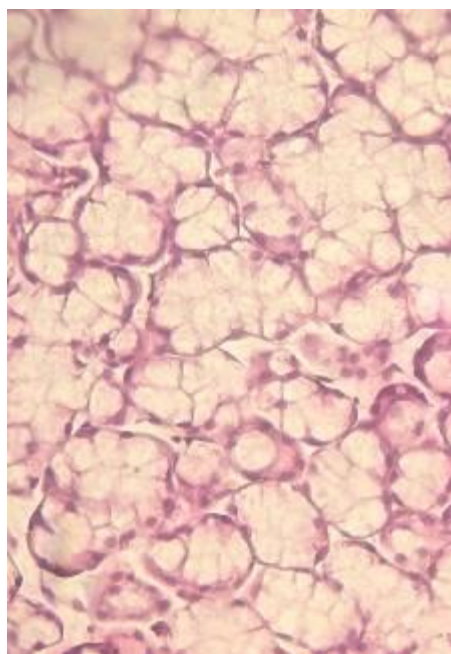
Рис. 5.2. Вираженість ШЙК позитивної реакції в секреторних відділах підщелепних слинних залоз щурів після ферментативного контролю розчином діастази.

На 5 – ту та 7 – му доби постнатального розвитку інтенсивність забарвлення структур в інтактній групі щурів зберігається на рівні 1,5 у.о., що не відрізняється від показників новонароджених тварин. У антигенпреміюваних тварин 5 – ї та 7 – ї діб загальна кількість глікопротеїнів нижча, порівняно з інтактною групою, на що вказує інтенсивність забарвлення 1. Після проведення ферментативного контролю діастазою інтенсивність забарвлення залишається незмінною, у порівнянні з контрольною групою. Обробка зрізів діастазою вказує на збільшення інтенсивності забарвлення до 1,5 у.о. у всіх досліджуваних групах.

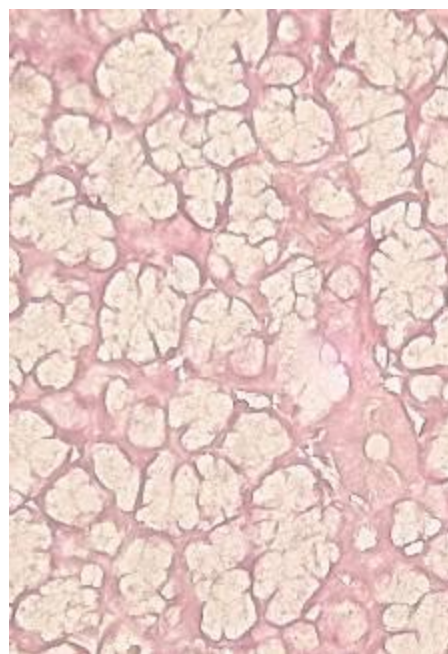
На 11- ту добу життя інтенсивність забарвлення секреторних відділів слинних залоз в інтактній групі тварин збільшується на 0,5, відносно попереднього терміну спостереження. Аналогічна тенденція спостерігається в групі тварин, які отримали антиген в антенатальному періоді. Після ферментативної обробки інтенсивність забарвлення ацинусів незначно знижується в групі контролю та не змінюється в групі антигенпреміюваних щурів (див. рис. 5.1, 5.2).

На 14 – ту добу в групі контролю, порівняно з попереднім терміном спостереження, інтенсивність забарвлення залишається на рівні 2 у.о.. У вакцинпреміюваних тварин загальна кількість накопичення глікопротеїнів збільшена, відносно до показників інтактної групи та також становить 2 у.о.. Після попередньої обробки діастазою інтенсивність забарвлення структур експериментальних тварин знижується до 1 у.о., проте у тварин групи контролю залишається 1,5 у.о., тобто не змінюється порівняно з попереднім досліджуваним терміном (рис. 5.4).

На 30 – ту добу, у всіх групах спостереження, загальна кількість глікопротеїнів підвищується, на що вказує інтенсивність забарвлення 2,5 у.о. та є дещо більшою, в порівнянні з показниками попереднього терміну спостереження і залишається незмінною на 45 – ту добу життя (див. рис. 5.1). Ферментативний контроль діастазою на 30 –ту добу не змінює інтенсивність забарвлення у всіх групах, відносно попереднього терміну спостереження.

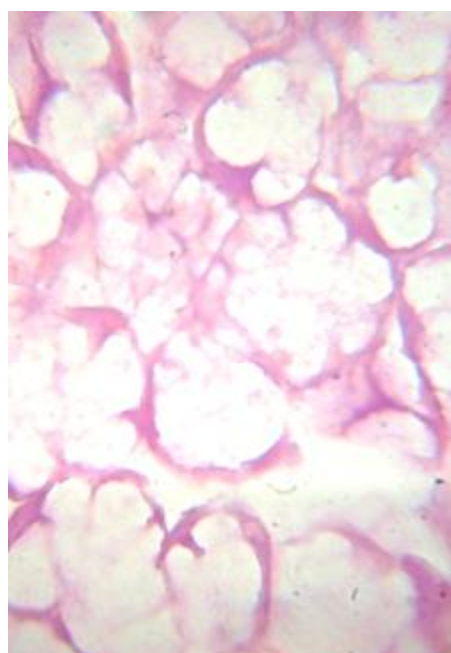


а)

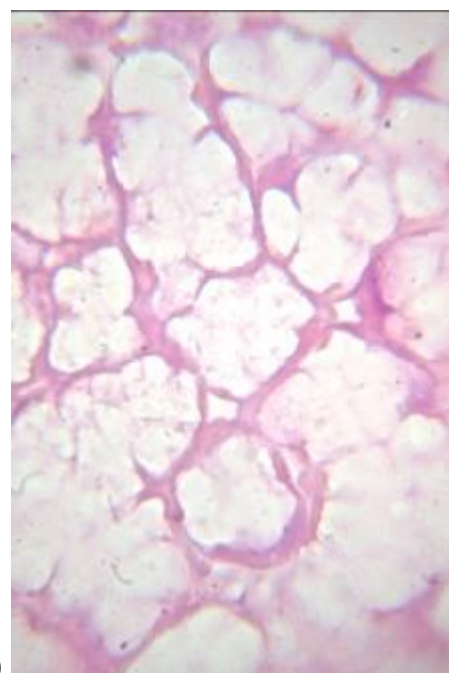


б)

Рис. 5.3. Розподіл глікопротеїнів в секреторних відділах підщелепної слинної залози щура на 1-шу добу життя. Забарвлення реактивом Шиффа. Зб. x 1000; а) - ШЙК - реакція, б) - ШЙК - реакція після обробки діастазою.



а)



б)

Рис. 5.4. Розподіл глікопротеїнів в секреторних відділах підщелепної слинної залози щура на 14-ту добу життя. Забарвлення реактивом Шиффа. Зб. x 1000; а) - ШЙК - реакція, б) - ШЙК - реакція після обробки діастазою.

Після ферментативної обробки діастазою на 45 – ту добу, у тварин вакцинпреміюваної групи інтенсивність забарвлення збільшується до 1,5 у.о. і не відрізняється між групами спостереження.

Таким чином, з періоду новонародженості до одинадцятої доби постнатального життя, загальна кількість глікопротеїнів у тварин, яким в антенатальному періоді розвитку було введено антиген, менша, порівняно з показниками інтактної групи, проте накопичення глікогену залишається більшим, на що вказує зниження інтенсивності забарвлення після ферментативного контролю діастазою. З 14-ї до 30-ї доби вміст амілазолабільних сполук в цитоплазмі клітин секреторних відділів істотно не змінюється в усіх групах тварин. Така тенденція зберігається протягом двох тижнів після народження та з 14 – ї по 45 – ту доби вміст загальної кількості глікопротеїнів збільшується, але не відрізняється у всіх досліджуваних групах. Ферментативний контроль діастазою на 14 – ту та 30 – ту доби виявляє незначне зниження інтенсивності забарвлення у антигенпреміюваних тварин, що вказує на зменшення у ці терміни спостереження глікогену в цитоплазмі епітеліоцитів секреторних відділів слинних залоз. На 45 – ту добу зникає різниця в показниках накопичення глікопротеїнів та глікогену, що підтверджується інтенсивністю забарвлення, яка залишається незмінною в усіх групах досліджуваних тварин даного терміну спостереження.

5.1.2. Особливості розподілу глікопротеїнів у сполучнотканинних структурах великих слинних залоз. В групі новонароджених інтактних тварин сполучнотканинні структури великих слинних залоз предсталені фібробластами, цитоплазма яких має блідо-рожеве забарвлення. Після обробки зрізів діастазою інтенсивність забарвлення вищезазначених структур у інтактних тварин знижується на 0,5 у.о. (рис. 5.5). В групі антигенпреміюваних тварин першої доби життя цитоплазма фібробластів, які знаходяться в капсулі та міжацинарних проміжках залози, забарвлюються

реактивом Шиффа більш інтенсивно, порівняно з інтактними тваринами. Після ферментативної обробки зрізів діастазою, рівень інтенсивності забарвлення сполучнотканинних зон слинної залози падає до 0,5 у.о. У тварин контрольної групи розподіл ШЙК-позитивних сполук та його зміни при попередній обробці зрізів діастазою відповідає такому ж у інтактних щурів (рис 5.6, 5.7)

На 5-ту добу життя в групі інтактних тварин та контролю, інтенсивність забарвлення реактивом Шиффа сполучнотканинних структур залишається на рівні попереднього терміну спостереження. Вищезгадані структури мають блідо-рожеве забарвлення (див. рис. 5.6). Після обробки діастазою забарвлення міжацинарної сполучної тканини слинної залози знижується в усіх групах спостереження, проте помітніше в групі вакцинпреміюваних тварин експерименту. (див. рис. 5.7). У антигенпреміюваних тварин інтенсивність забарвлення сполучної тканини слинних залоз має попередні значення, проте після ферментативної обробки відмічається зниження забарвлення вдвічі (див. рис. 5.7).

На 7-му добу постнатального життя для групи інтактних тварин характерна стабільність накопичення глікопротеїнів в міжацинарній сполучній тканині слинних залоз стосовно попереднього строку спостереження. Після обробки зрізів діастазою колір сполучнотканинних структур слинної залози залишається на рівні 0,5 у.о. В антигенпреміюваних тварин показники інтенсивності забарвлення міжацинарних проміжків слинних залоз знижуються відносно 5-ї доби. Після ферментативного контролю діастазою, інтенсивність забарвлення сполучнотканинних структур слинної залози не змінюється та залишаються блідо-рожевого кольору.

На 11-ту добу постнатального розвитку в групі інтактних тварин міждолькова сполучна тканина забарвлюється більш інтенсивно в порівнянні з попереднім терміном спостереження - в близький до червоного колір. Контроль діастазою зменшує інтенсивність забарвлення даних структур на 0,5 у.о. В групі тварин, яким було введено антиген в антенатальному періоді,

колір сполучнотканинних структур слинних залоз змінюється у бік насичення, інтенсивність забарвлення значно зростає. Після ферментативного контролю інтенсивність забарвлення досліджуваних структур стає нижчою (див. рис. 5.7). Показники інтенсивності забарвлення міжацинарних зон у тварин першої групи 14-ї доби життя після обробки реактивом Шифа збільшуються до 2 у.о., що відрізняється від показників на 11-ту добу на 0,5 бала (чи у.о.). Для вакцинпреміюваної групи експерименту характерні подібні зміни показників інтенсивності забарвлення. Діастаза, що була використана для ферментативного контролю, впливає на інтенсивність забарвлення сполучнотканинних структур слинних залоз знижуючи забарвлення на 0,5 у.о. (див. рис. 5.7).

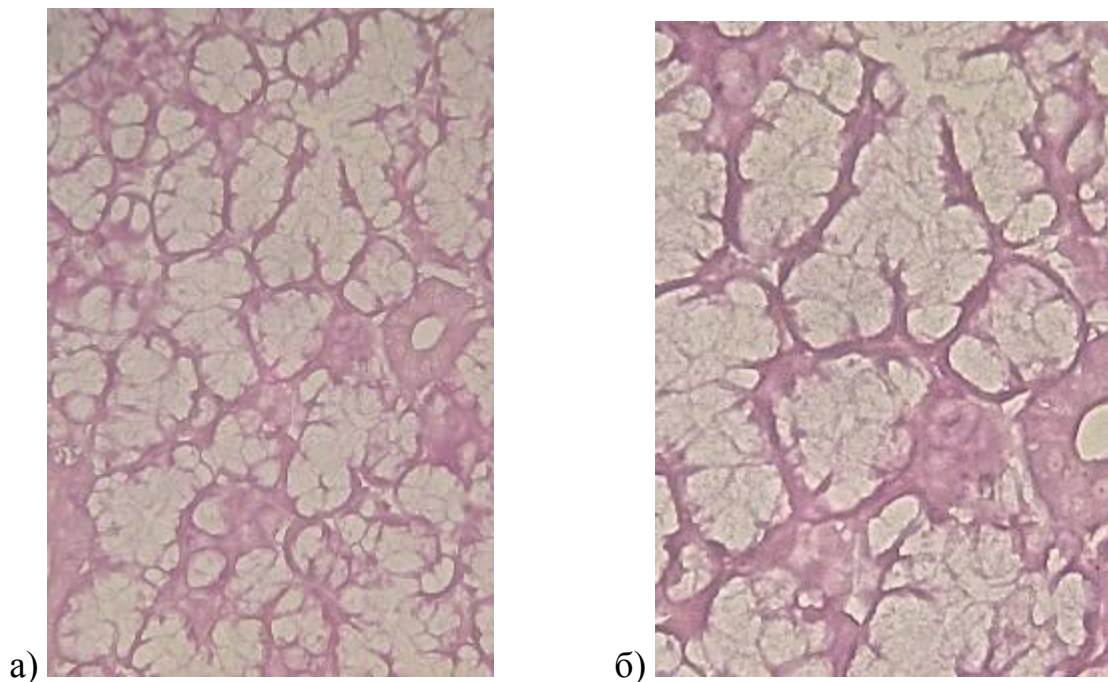


Рис. 5.5. Розподіл глікопротеїнів в сполучнотканинних структурах підщелепної слинної залози щура на 1-шу добу життя. Забарвлення реактивом Шиффа.

а) - ШЙК - реакція після обробки діастазою (Збільшення x1000); б) ШЙК - реакція після обробки діастазою (Збільшення x2000)

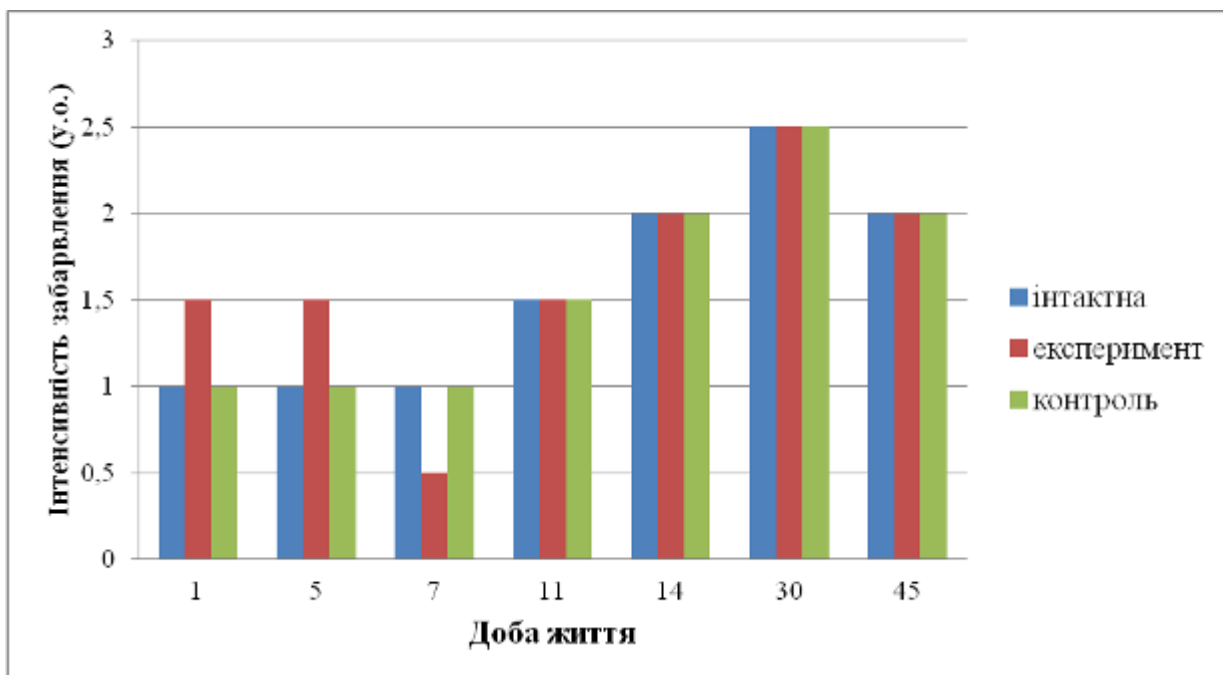


Рис. 5.6. Вираженість ШЙК-позитивної реакції в сполучнотканинних структурах підщелепної слинної залози щура

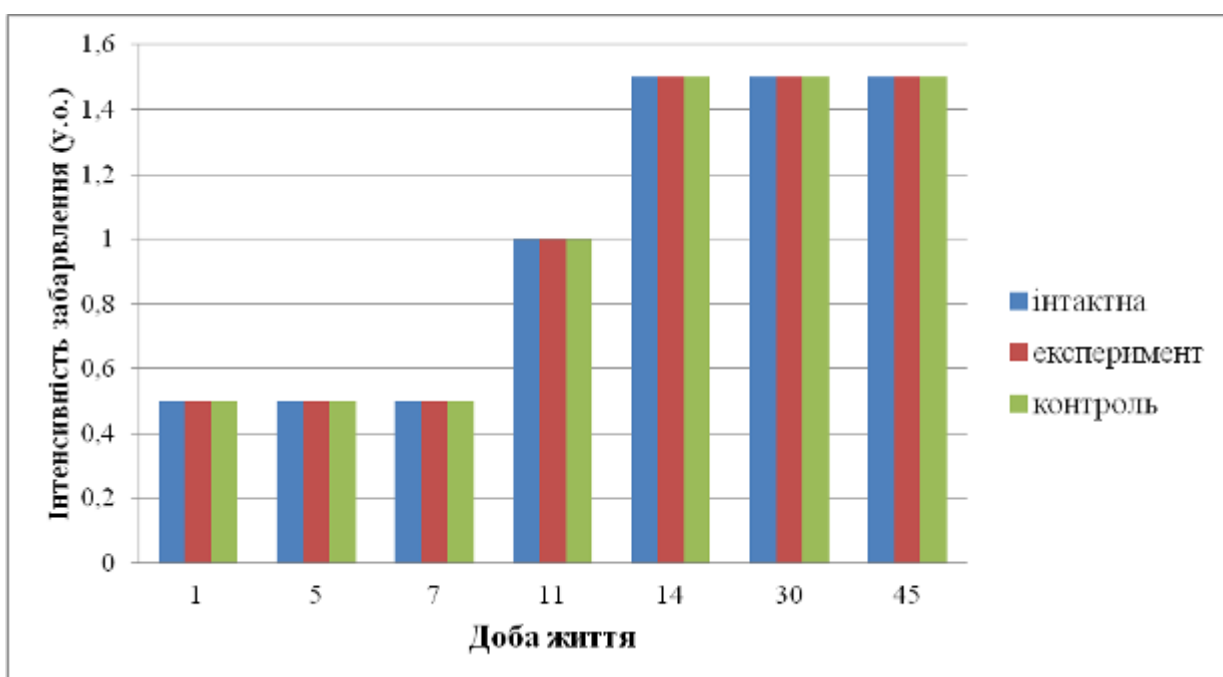
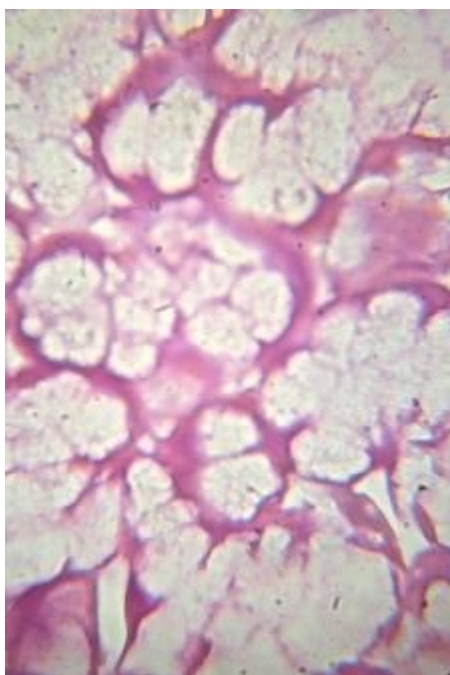
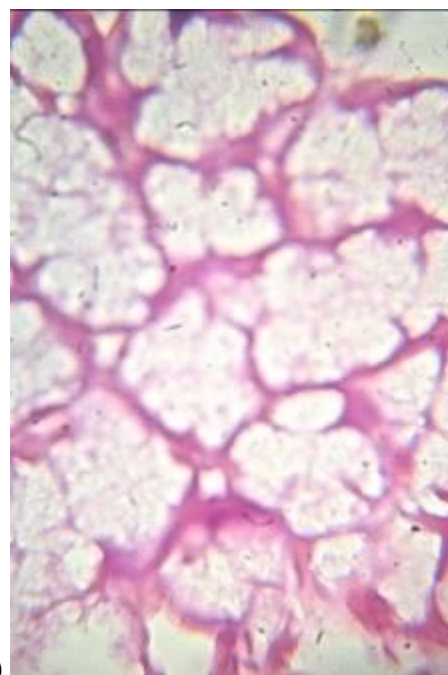


Рис. 5.7. Вираженість ШЙК-позитивної реакції в сполучнотканинних структурах підщелепної слинної залози щура після ферментативного контролю розчином діастази.

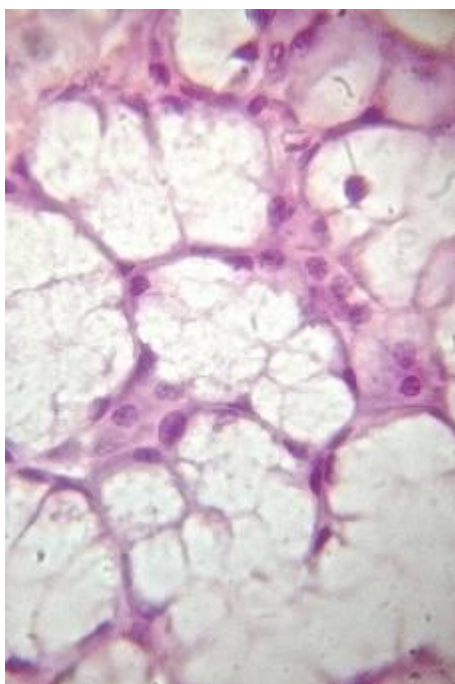


а)

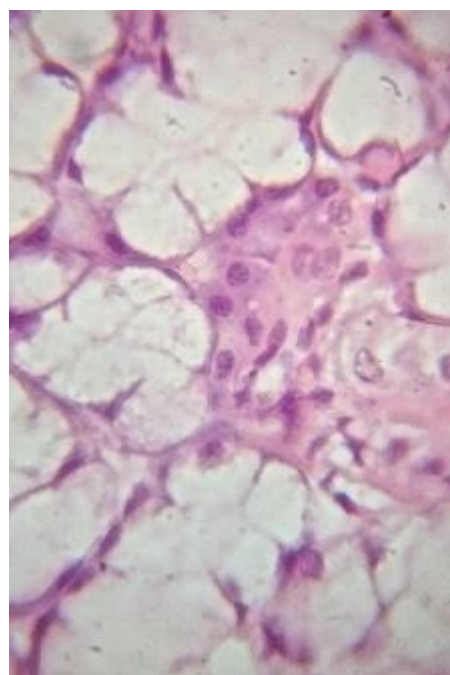


б)

Рис. 5.8. Розподіл глікопротеїнів в сполучнотканинних структурах підщелепної слинної залози щура на 30-ту добу життя. Забарвлення реактивом Шиффа. Зб. х 1000; а) - ШЙК – реакція, б) - ШЙК - реакція після обробки діастазою.



а)



б)

Рис. 5.9. Розподіл глікопротеїнів в сполучнотканинних структурах підщелепної слинної залози щура на 45-ту добу життя. Забарвлення реактивом Шиффа. Зб. х 1000; а) - ШЙК - реакція, б) - ШЙК - реакція після обробки діастазою.

В групі інтактних тварин 30-ї доби життя, відносно попереднього терміну спостереження, збільшується загальне накопичення ШЙК-позитивних сполук в міждолькових просторах, інтенсивність забарвлення яких становить 2,5 у.о. Обробка діастазою зменшує забарвлення всіх структур на 0,5 у.о. Інтенсивність забарвлення досліджуваних структур в групі антигенпреміюваних тварин, в порівнянні з інтактною групою не відрізняється (див.рис. 5.6, див.рис 5.8).

Забарвлення реактивом Шиффа міжацинарної сполучної тканини слинних залоз групи інтактних тварин 45-ї доби життя стає нижчою на 0,5 у.о. від показників попереднього терміну спостереження та не відрізняється у всіх експериментальних групах тварин. Обробка діастазою не впливає на інтенсивність забарвлення вказаних структур при порівнянні з попереднім досліджуваним терміном, проте цей показник знижується відносно показників, які були отримані до проведення ферментативного контролю, що характерно для всіх груп спостереження (див. рис. 5.9).

Таким чином, у експериментальних тварин, на фоні збільшеного вмісту фібробластів, спостерігалось підвищення їх секреторної активності, що супроводжувалось підвищенням вмісту глікопротеїнів з 1-ї до 7-ї доби. В подальші терміни різниця в накопиченні ШЙК-позитивних сполук нівелюється.

5.2. Особливості розподілу глікозаміногліканів в структурах великих слинних залоз

5.2.1. Розподіл глікозаміногліканів в секреторних відділах великих слинних залоз з 1-ї по 45-ту добу.

При дослідженні усього комплексу ГАГ після забарвлення зрізів альціановим синім у новонароджених тварин спостерігається різний рівень альціанофілії секреторних відділів слинних залоз. У інтактних та контрольних тварин більш інтенсивне забарвлення структур цитоплазми епітеліоцитів та складає 1,5 у.о. Ферментативний

контроль тестикулярною гіалуронідазою виявляє різке зниження інтенсивності забарвлення до 1. Диференціювання ГАГ альціановим синім з критичними концентраціями електроліту $MgCl_2$ 0,6М, 0,8М, 1,0М виявляє забарвлення на рівні 0,5. У новонароджених тварин, які отримали під час внутрішньоутробного розвитку антиген, інтенсивність забарвлення нижча і становить 0,5. Після обробки зрізів тестикулярною гіалуронідазою інтенсивність забарвлення цитоплазми епітеліоцитів слинних залоз підвищується на 0,5 (рис. 5.10) При диференціюванні сульфатованих глікозаміногліканів альціановим синім з критичною концентрацією електроліта $MgCl_2$ 0,6М, 0,8М, 1,0М спостерігається незначна альціанофілія, що сягає 0,5 та свідчить про наявність в цитоплазмі епітеліальних клітин великих слинних залоз низько- та високосульфатованих ГАГ.

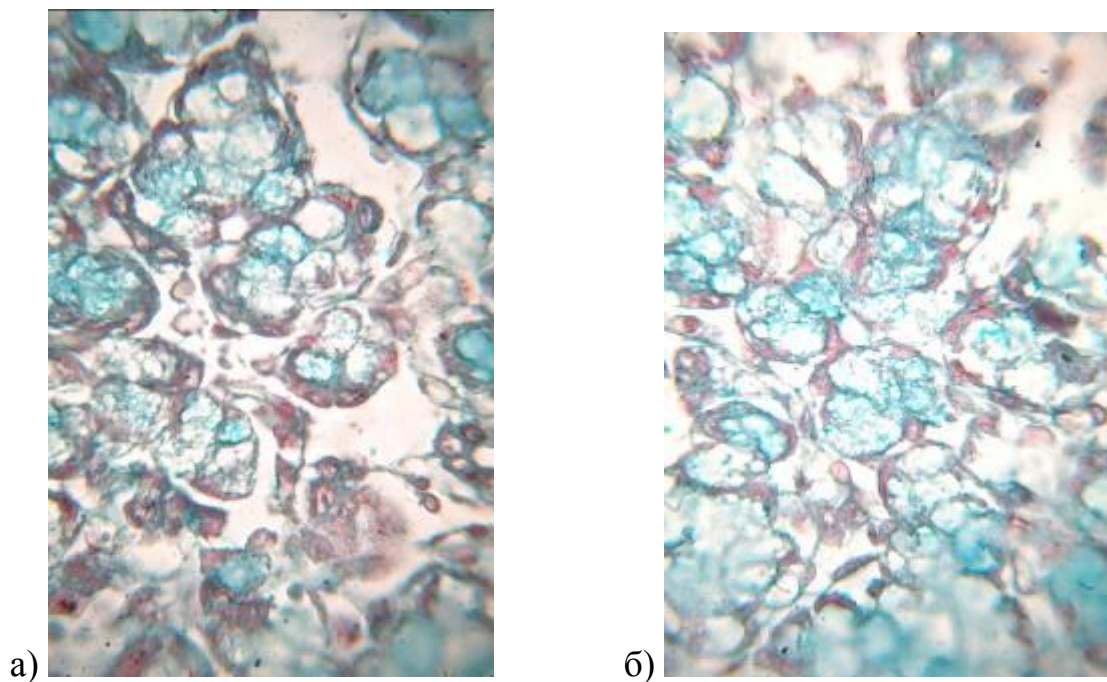


Рис. 5.10. Розподіл глікозаміногліканів в секреторних відділах піднижньощелепної слинної залози щура на 1-шу добу життя. Забарвлення альціановим синім. Зб. x 1000;

а) інтактна група; б) експериментальна група.

Інтенсивність альціанофілії у інтактних та контрольних новонароджених тварин представлена невеликою кількістю низькосульфатованих (хондроїтин-4 сульфат, хондроїтин-6 сульфат), високосульфатованих (дерматан, кератан) та гіалуроновою кислотою, у антигенпреміюваних тварин - ГАГ переважно нессульфатовані.

У інтактних тварин 5-ї доби життя збільшується рівень накопичення альціанофільних сполук у секреторних відділах слинних залоз, у порівнянні з новонародженими тваринами. Інтенсивність забарвлення становить 2. Після ферментативного контролю ТГ інтенсивність забарвлення альціановим синім епітеліальних структур залози зменшується вдвічі до 1. При диференціюванні сульфатованих глікозаміногліканів альціановим синім з критичною концентрацією електроліта $MgCl_2$ 0,6М, 0,8М, 1,0М інтенсивність забарвлення не змінюється в порівнянні з новонародженими тваринами та у всіх групах спостереження даного терміну.

На 5-ту добу в групі експериментальних тварин забарвлення секреторних зон слинних залоз зростає до 1,5, в порівнянні з попереднім терміном, але нижче ніж в контролі. Після обробки зрізів тестикулярною гіалуронідазою інтенсивність забарвлення зменшується до 0,5, в даній групі спостереження, що є відображенням меншого вмісту в епітеліальних структурах слинних залоз експериментальних тварин хондроїтину та гіалуронової кислоти. У тварин, яким введено антиген в плідному періоді, виявлено збільшення синтезу низькосульфатованих глікозаміногліканів в секреторних відділах слинних залоз у порівнянні з інтактними тваринами та поява високосульфатованих глікозаміногліканів (табл. 5.1).

Розподіл альціанофільних сполук в контрольній групі тварин 7-ї доби життя вказує на збільшення загальної кількості ГАГ у всіх досліджуваних групах (див. табл. 5.1). Виявляється підвищення інтенсивності забарвлення до 2 одиниць, при виявленні низькосульфатованих ГАГ та після ферментативного контролю тестикулярною гіалуронідазою.

Таблиця 5.1

Розподіл глікозаміногліканів в цитоплазмі клітин секреторних відділів великих слинних залоз щурів (у.о.)

Доба життя	Група тварин	I	II	III	IV	V
1	Інтактна	1,5	0,5	1	0,5	0,5
	Експеримент	1	0,5	1	0,5	0,5
	Контрольна	1,5	0,5	0,5	0,5	0,5
5	Інтактна	2	0,5	1	0,5	0,5
	Експеримент	1,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Контрольна	2	0,5	1	0,5	0,5
7	Інтактна	2,5	2	2	1	1
	Експеримент	2,5	1,5	1,5	1,5	1,5
	Контрольна	2,5	2	2	1	1
11	Інтактна	2,5	1	1	1,5	1,5
	Експеримент	2,5	0,5	0,5	2	2
	Контрольна	2,5	1	1	1,5	1,5
14	Інтактна	2,5	0,5	1	1,5	1,5
	Експеримент	2,5	0,5	1	2	2
	Контрольна	2,5	0,5	1	1,5	1,5
30	Інтактна	3	0,5	0,5	2,5	2,5
	Експеримент	3	0,5	0,5	2,5	2,5
	Контрольна	3	0,5	0,5	2,5	2,5
45	Інтактна	3	0,5	0,5	2,5	2,5
	Експеримент	3	0,5	0,5	2,5	2,5
	Контрольна	3	0,5	0,5	2,5	2,5

Примітки: 1 - інтактна група, 2- експериментальна група тварин, 3 - контрольна група.

I - забарвлення АС з критичною концентрацією електроліта 0,2М,

II - забарвлення АС з критичною концентрацією електроліта 0,6М,

III - забарвлення АС з попередньою обробкою тестикулярною гіалуронідазою.

IV - забарвлення АС з критичною концентрацією електроліта 0,8М,

V - забарвлення АС з критичною концентрацією електроліта 1,0М.

Майже вдвічі збільшується накопичення високосульфатованих ГАГ (дерматан - та кератан – сульфатів). У антигенпремійованих тварин кількість низькосульфатованих глікозаміногліканів залишається меншою (1,5 одиниці), порівняно з групою контрольних тварин (2 одиниці). Вміст гіалуронової кислоти залишається збільшеним. Також, спостерігається підвищення накопичення дерматан- та кератан – сульфату, на що вказує інтенсивність забарвлення 1,5, відносно інтактних тварин, показники інтенсивності забарвлення у яких на рівні 1.

На 11-ту добу постнатального розвитку в секреторних відділах великих слинних залоз контрольної групи загальна кількість ГАГ зменшена та не змінюється відносно попереднього терміну спостереження вміст низькосульфатованих ГАГ та гіалуронової кислоти нижчий вдвічі. Збільшене до 1,5 накопичення дерматан- та кератан-сульфату. У антигенпремійованих тварин спостерігається менший вміст низькосульфатованих ГАГ, проте вміст гіалуронової кислоти та високосульфатованих фракцій залишається більшим (2), порівняно з контролем (1,5).

На 14-ту добу загальна кількість ГАГ становить 2,5, що не відрізняється від показників попереднього терміну спостереження. Вміст низькосульфатованих ГАГ зменшена до 0,5, проте кількість гіалуронової кислоти не відрізняється від показників 11-ї доби. Після ферментативного контролю тестигулярною гіалуронідазою вміст гіалуронової кислоти не змінюється і залишається на рівні інтенсивності забарвлення - 1. Вміст високосульфатованих фракцій ГАГ, а саме дерматан- та кератан- сульфату зберігається на рівні попереднього терміну спостереження та становить 1,5. В експериментальній групі вакцинпремійованих тварин змінюється кількість високосульфатованих фракцій ГАГ. Це виражено збереженням вищого вмісту таких речовин, в порівнянні з групою контролю, на рівні попереднього досліджуваного терміну (див. табл. 5.1).

На 30-ту та 45-ту добу постнатального розвитку, загальна кількість ГАГ збільшується до інтенсивності забарвлення 3. Вміст низькосульфатованих

ГАГ зберігається на рівні попереднього терміну спостереження. Незначно змінюється вміст гіалуронової кислоти, про що свідчить зменшення інтенсивності забарвлення до 0,5 (рис. 5.11).

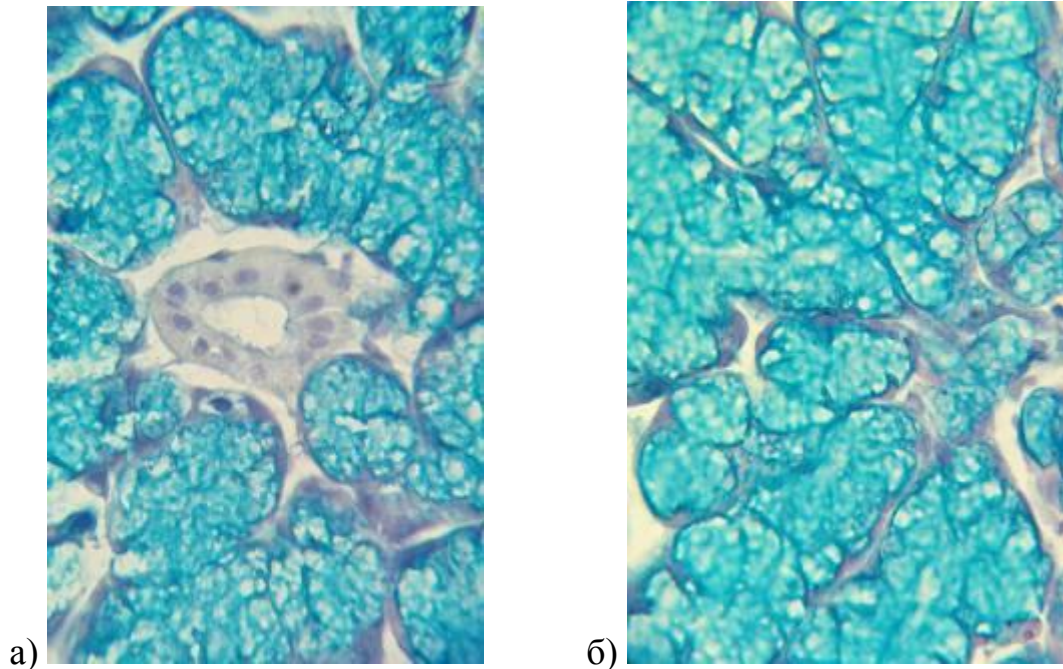


Рис. 5.11. Розподіл глікозаміногліканів в секреторних відділах нижньощелепної слинної залози щура на 45-ту добу життя. Забарвлення аьціановим синім з дофарбуванням гематоксиліном. Зб. х 1000.

а) інтактна група; б) експериментальна група.

Таким чином, виявлено що загальний вміст глікозаміногліканів поступово підвищується з періоду новонародженості до закінчення експериментальних термінів спостереження в усіх групах піддослідних тварин. Проте при диференціюванні ГАГ, кількість високосульфатованих фракцій в групі антигенпреміюваних щурів має тенденцію до збільшення з початку першого тижня постнатального розвитку до 14-ї доби життя. Одночасно, у тварин, яким введено антиген в плідному періоді, на ранніх термінах спостереження виявлено збільшення синтезу низькосульфатованих глікозаміногліканів в епітеліальних структурах слинних залоз у порівнянні з інтактними тваринами та поступове накопичення високосульфатованих

глікозаміногліканів. Ферментативний контроль тестикулярною гіалуронідазою призводить до зниження забарвлення, що є відображенням меншого вмісту в секреторних відділах слинних залоз експериментальних тварин хондроїтину та гіалуронової кислоти. Вказані зміни спостерігаються протягом двох тижнів та нівелюються на 45-ту добу життя.

5.2.2. Розподіл глікозаміногліканів в сполучнотканинних структурах великих слинних залоз щурів з 1-ї по 45 добу. При виявленні всього комплексу ГАГ у тварин 1-ї доби життя в групі антигенпреміюваних щурів інтенсивність забарвлення сполучнотканинних структур слинних залоз становить 1 у.о. у порівнянні з тваринами інтактної групи, де інтенсивність забарвлення сягає 1,5. Обробка зрізів тестикулярною гіалуронідазою призводить до помірного зменшення забарвлення до блідо-блакитного для міжацинарних просторів слинних залоз. Забарвлення зрізів АС з критичною концентрацією $MgCl_2$ 0,6 М виявляє незначне накопичення сульфатованих ГАГ в сполучнотканинних зонах слинної залози тварин інтактної групи, що наближається до 0,5.

На 5-ту і 7-му доби при визначенні загальної кількості ГАГ вищезгадані структури мають інтенсивність забарвлення 0,5 (рис. 5.12) до та після обробки тестикулярною гіалуронідазою у всіх групах тварин. Забарвлення АС в критичній концентрації $MgCl_2$ 0,6М сягає блідо-блакитного кольору (табл. 5.2).

Після ферментативної обробки зрізів інтенсивність забарвлення сполучнотканинних структур в групі інтактних тварин дещо знизилась та склала 1,5, порівняно з 5-ю добою.

Період з 7-ї по 30-ту доби характеризується помітним накопиченням альціанофільних сполук в міжацинарних зонах слинних залоз (рис 5.13). Інтенсивність забарвлення АС даних структур сягає 2,5 і зберігається такою ж на 45-ту добу.

Обробка зрізів тестикулярною гіалуронідазою зменшує забарвлення сполучнотканинних структур слинних залоз до 2 в експериментальній та інтактній групах. Забарвлення зрізів АС з критичною концентрацією $MgCl_2$ 0,6М має для міжацинарних зон 2 в обох групах тварин 30-ї та 45-ї доби життя.

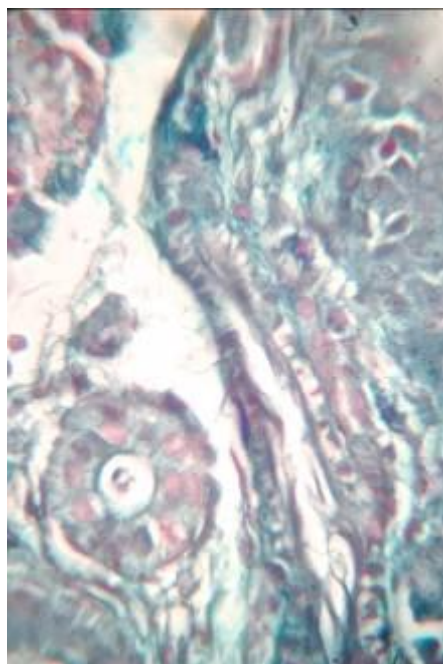
Таблиця 5.2

Розподіл глікозаміногліканів в сполучнотканинних структурах великих слинних залоз щурів (у.о.)

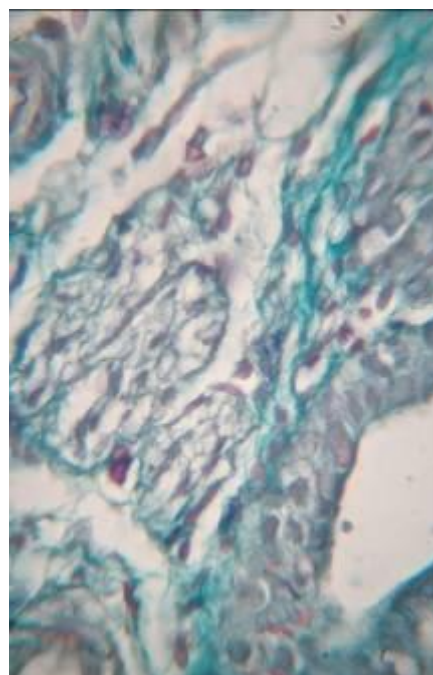
Доба життя	Група тварин	I	II	III
1	Інтактна	1,5	0,5	1
	Експериментальна	1	0,5	0,5
	Контрольна	1,5	0,5	1
5	Інтактна	2	0,5	1,5
	Експериментальна	1,5	0,5	1
	Контрольна	2	0,5	1,5
7	Інтактна	2	1,5	1,5
	Експериментальна	2	1	1,5
	Контрольна	2	1,5	1,5
11	Інтактна	2	2	1,5
	Експериментальна	2	2	1,5
	Контрольна	2	2	1,5
14	Інтактна	2	2	1,5
	Експериментальна	2	1,5	0,5
	Контрольна	2	2	1,5
30	Інтактна	2,5	2	2
	Експериментальна	2,5	2	2
	Контрольна	2,5	2	2
45	Інтактна	2,5	2	2
	Експериментальна	2,5	2	2
	Контрольна	2,5	2	2

Примітки: 1 - експериментальна група тварин, 2- інтактна група, 3 - контрольна група;

I - забарвлення АС з критичною концентрацією електроліта 0,2М; II - забарвлення АС з критичною концентрацією електроліта 0,6М; III - забарвлення АС з попередньою обробкою тестикулярною гіалуронідазою.



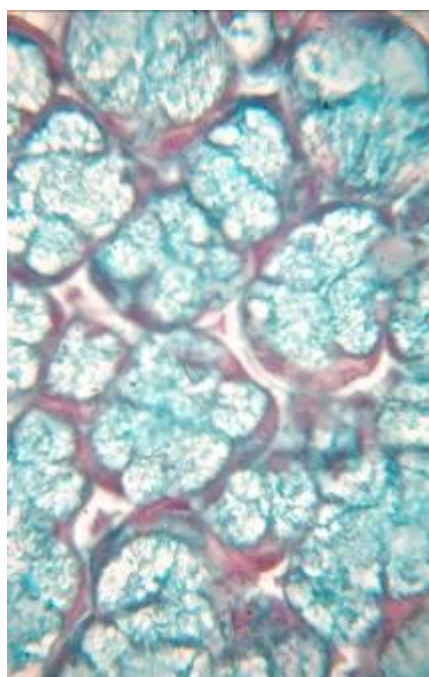
а)



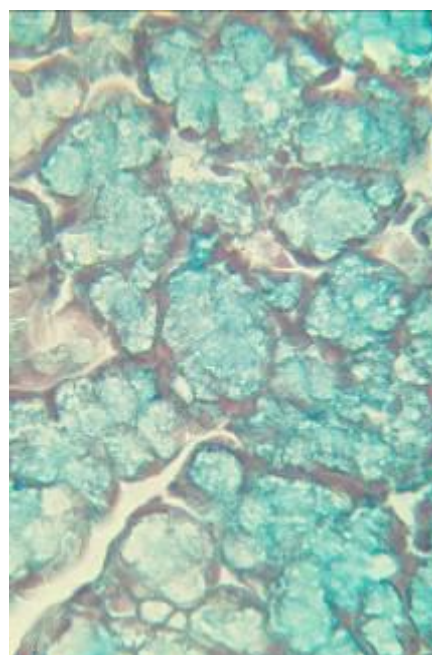
б)

Рис. 5.12. Розподіл глікозаміногліканів в сполучнотканинних структурах підщелепної слинної залози щура на 5-ту добу життя. Забарвлення аьціановим синім. Зб. х 1000;

а) інтактна група; б) експериментальна група



а)



б)

Рис. 5.13. Розподіл глікозаміногліканів в сполучнотканинних структурах підщелепної слинної залози щура на 14-ту добу життя. Забарвлення аьціановим синім Зб. х 1000;

а) інтактна група; б) експериментальна група.

Таким чином, загальний синтез та накопичення глікозаміногліканів в сполучній тканині великих слинних залоз від моменту народження до 45-ї доби життя поступово збільшується за рахунок низькосульфатованих форм: накопичення гіалуронової кислоти та хондроїтин-сульфату і має хвилеподібну динаміку. У експериментальних тварин в сполучнотканинних структурах слинних залоз на 11-ту та 14-ту добу показники розподілу ГАГ в міждолькових просторах збільшуються майже до 2 та залишаються незмінними для всіх груп тварин. Забарвлення сполучнотканинних зон слинних залоз сягає блідо-блакитного кольору, порівняно з результатами 7-ї доби післянатального життя. Зменшується загальний вміст глікозаміногліканів на 1-шу добу, та спостерігається диспропорція їх вмісту на 5-ту добу, з поступовим збільшенням високосульфатованих форм на 7-му – 14-ту доби життя. В міжацинарних проміжках антигенпреміюваних щурів чітко відмічається зниження синтезу та накопичення як загальної кількості глікозаміногліканів так і низькосульфатованих глікозаміногліканів і, особливо, гіалуронової кислоти, з компенсаторним збільшенням гіалуронової кислоти на 14-ту добу в порівнянні з інтактними тваринами. У всіх групах тварин на 30-ту та 45-ту доби післянатального життя кількість нессульфатованих та низькосульфатованих глікозаміногліканів в сполучній тканині слинних залоз збільшується, що свідчить про можливість утримання більшої кількості рідини та забезпечення, в повному обсязі, морфофункціональної спроможності сполучнотканинних структур великих слинних залоз.

Матеріали розділу опубліковано: [71, 168, 195, 197]

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ГЛІКОКОН'ЮГАТИВ В СТРУКТУРАХ ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ

6.1. Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA)

6.1.1. Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA) в секреторних відділах слинних залоз. В секреторних відділах слинних залоз новонароджених щурів інтактної та контрольної груп розподіл PNA+ рецепторів нерівномірний. Найвища щільність залишків β -D-галактози для даного терміну спостерігається в цитоплазмі та на мембранах мукоцитів, що візуалізується забарвленням близьким до коричневого. Епітеліоцити з серозним характером секрету накопичують бензидинову мітку менш активно. Колір забарвлення - світло - коричневий. У новонароджених антигенпремійованих тварин збільшення експресії спостерігається в ациноцитах зі слизовим секретом, в порівнянні з тваринами інтактної групи (рис. 6.1). Щільність рецепторів до лектину арахісу на сероцитах не відрізняється від показників у інтактних та контрольних тварин (рис 6.1). Щільність накопичення рецепторів до лектину арахісу в секреторних відділах інтактних тварин не відрізняється від показників групи контролю (рис. 6.1), тому надалі в тексті ці терміни вживаються як синоніми.

На 5-ту добу післянатального життя в групі інтактних тварин змінюється кількість залишків β -D-галактози порівняно з попереднім терміном спостереження. Щільність рецепторів до лектину арахісу в зонах зі слизовим характером секрету збільшується відносно 1-ї доби. У вакцинпремійованих тварин на плазматичній мембрані та в цитоплазмі епітеліоцитів слизових відділів слинної залози спостерігається незначне збільшення накопичення PNA-специфічних речовин, що проявляється зміною забарвлення зрізів до коричневого та темно-коричневого кольорів, відповідно. Щільність

відкладення бензидинової мітки в серосекреторних зонах не відрізняється відносно групи контролю (рис. 6.2).

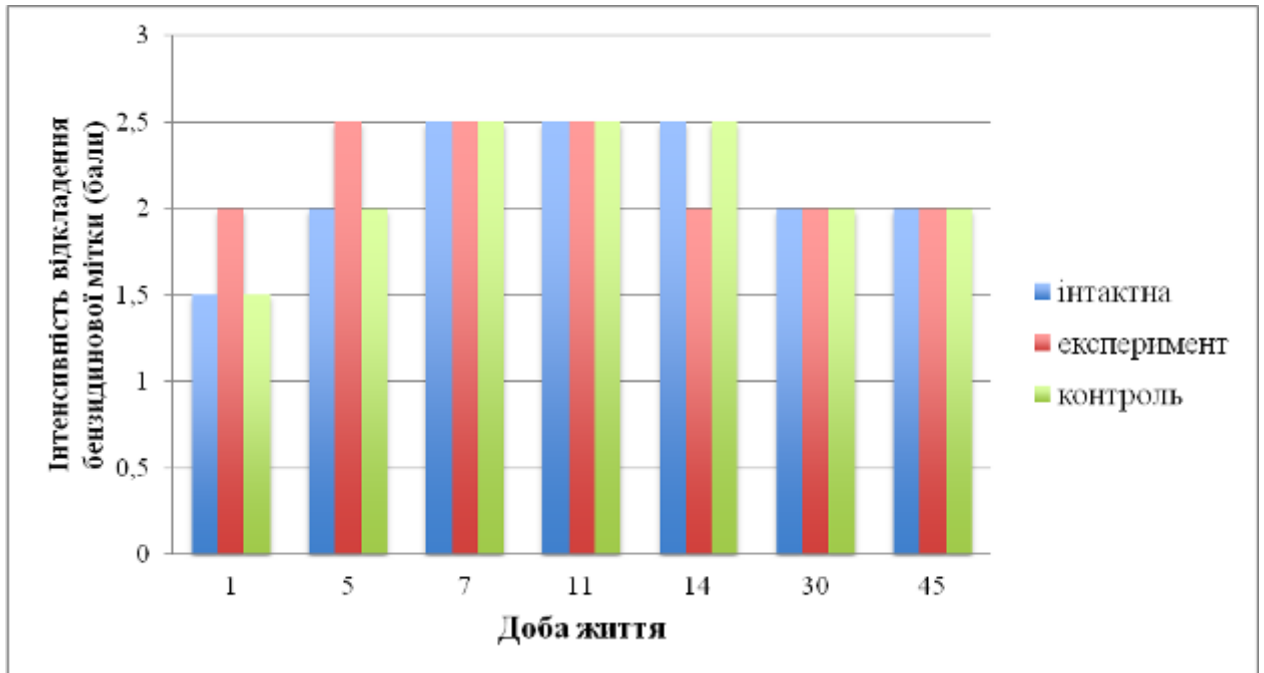


Рис. 6.1. Щільність накопичення рецепторів до лектину арахісу (PNA) в секреторних відділах слинних залоз.

На 7-му добу в групі інтактних тварин густина рецепторів до лектину арахісу, стосовно секреторних зон залози, змінюється нерівномірно в порівнянні з 5-ою добою. Для епітеліоцитів зі слизовим характером секрету щільність відкладення бензидинової мітки зменшена до 1, проте інтенсивність забарвлення клітин серозних відділів зростає до 2,5 (див. рис 6.1). У вакцинпремійованих тварин на мукоцитах відзначається незначне збільшення кількості PNA+ рецепторів. Для клітин серозних відділів експресія бензидинової мітки залишається незмінною відносно групи контролю (див. рис. 6.1).

На 11-ту добу життя в групі контрольних тварин на плазматичній мембрані та в цитоплазмі епітеліоцитів зі слизовим типом секреції щільність відкладення бензидинової мітки не змінюється. З 11-ї доби і до закінчення експерименту серозні клітини стають PNA-негативними.

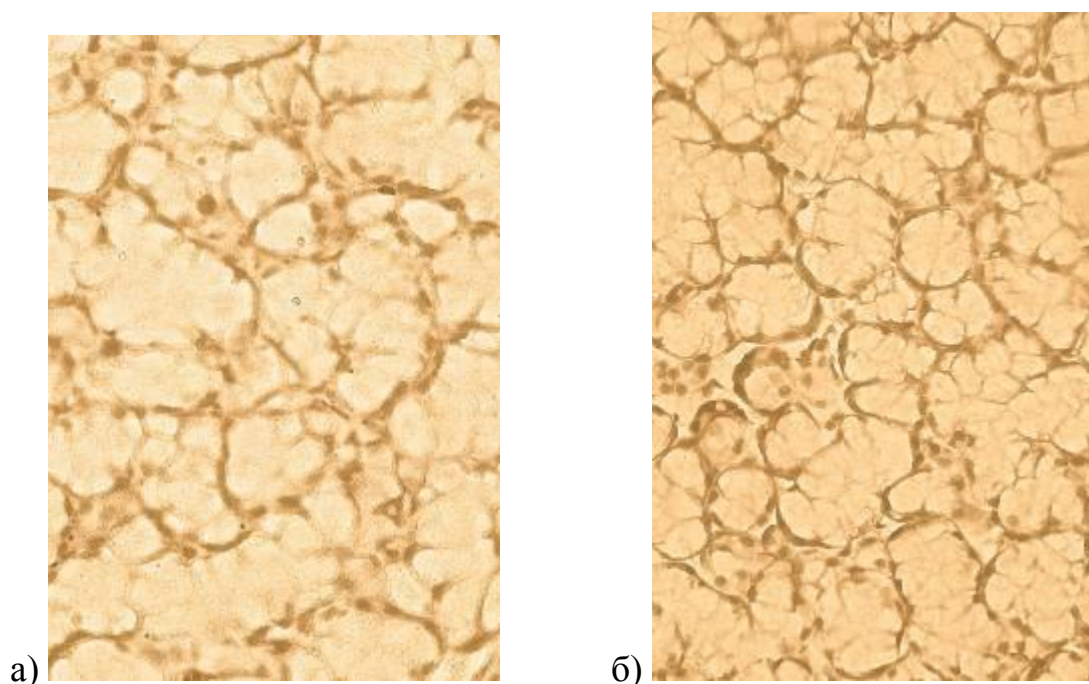


Рис. 6.2. Розподіл рецепторів до PNA в секреторних відділах підщелепної слинної залози щура на 5-ту добу. Лектингістохімічна реакція з лектином арахісу (PNA). Зб. х 1000; а) - інтактна тварина, б) - експериментальна тварина.

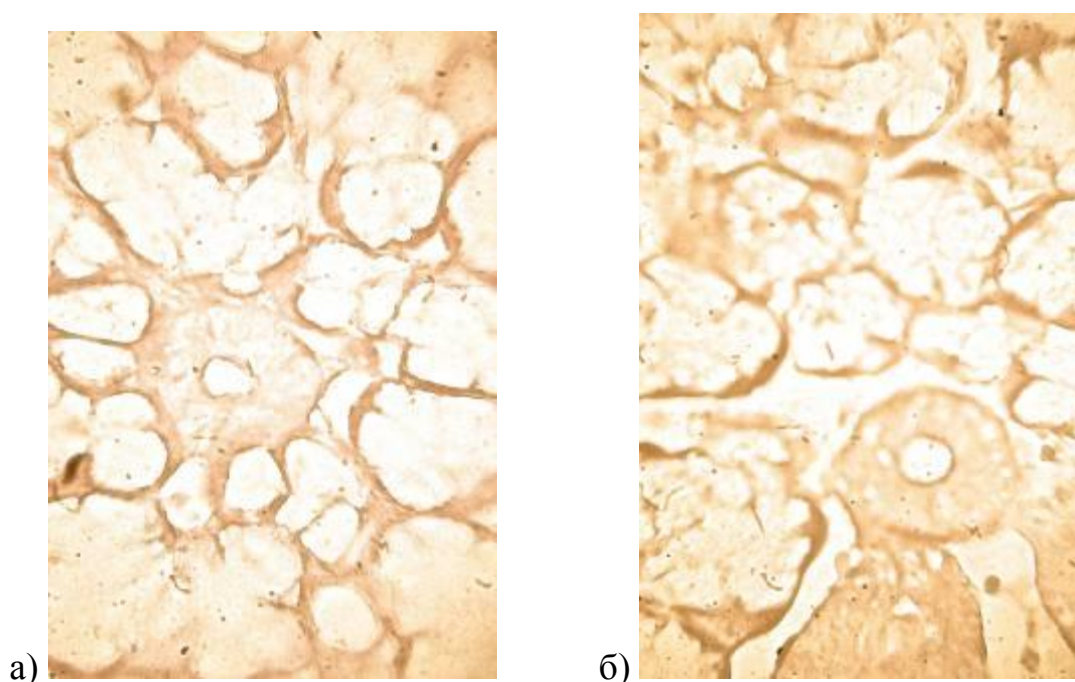


Рис. 6.3. Розподіл рецепторів до PNA в секреторних відділах підщелепної слинної залози щура на 45-ту добу. Лектингістохімічна реакція з лектином арахісу (PNA). Зб. х 1000. а) - інтактна тварина, б) - експериментальна тварина.

Розподіл рецепторів до лектину арахісу в епітеліальних структурах слинних залоз антигенпреміюваних тварин не відрізняється від показників групи інтактних тварин (див. рис. 6.1).

На 14-ту добу в групі інтактних тварин експресія PNA-позитивних рецепторів залишається такою ж, яка спостерігалась у попередній термін спостереження. В групі тварин, яким у плідному періоді розвитку було введено антиген, у порівнянні з 11-ю добою спостереження, кількість PNA-позитивних рецепторів дещо зменшується, про що свідчить зменшення відкладення бензидинової мітки у цей термін спостереження.

На 30-ту та 45-ту добу постнатального життя щільність залишків β -D-галактози знижується відповідно попереднього досліджуваного терміну. Плазматична мембрана та цитоплазма клітин серозних відділів слинних залоз залишається PNA-негативною у всіх піддослідних групах (див. рис. 6.3).

Протягом раннього періоду життя змінюється лектингістохімічна характеристика секреторних відділів слинних залоз інтактних щурів. У новонароджених щурів найбільша інтенсивність забарвлення спостерігається у відділах з переважанням слизового типу секреції і незначна кількість рецепторів відмічається в зонах з клітинами, що мають серозний характер секрету. В подальшому до 14-ї доби післянатального розвитку йде підвищення інтенсивності накопичення рецепторів до лектину арахісу в серозних секреторних відділах слинних залоз. Після підвищення, на 5-ту добу життя спостерігається зниження інтенсивності його забарвлення до 1. В групі вакцинпреміюваних тварин відмічається збільшення інтенсивності забарвлення серед мукоепітеліоцитів слинної залози протягом першого тижня постнатального розвитку.

Таким чином, хвилеподібно змінюється інтенсивність розподілу рецепторів до лектину арахісу перших двох тижнів життя від світло-коричневого до коричневого та темно-коричневого протягом першого місяця життя, відповідно до зміни способу вживання їжі та поступовим становленням функціональної активності великих слинних залоз.

6.1.2. Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA) в сполучнотканинних структурах слинних залоз. Капсула та міжацинарні простори слинних залоз новонароджених інтактних щурів представлені рядами клітин з фенотиповими ознаками фібробластів. Щільність розподілу рецепторів до лектину арахісу в цитоплазмі та на цитоплазматичній мембрані клітин, що складають міжацинарні проміжки, візуально відповідає світло-коричневому забарвленню. Фібробласти міждолькової сполучної тканини слинної залози експериментальних тварин експресують рецептори до лектину PNA більш інтенсивно ніж такі ж самі клітини інтактних тварин (рис. 6.4). Показники інтактної групи не відрізняються від результатів групи контролю, тому надалі в тексті дані терміни вживаються як синоніми.

У новонароджених тварин, які отримали у плідному періоді антиген, вміст PNA-позитивних сполук, відносно інтактних, вищий (рис. 6.4).

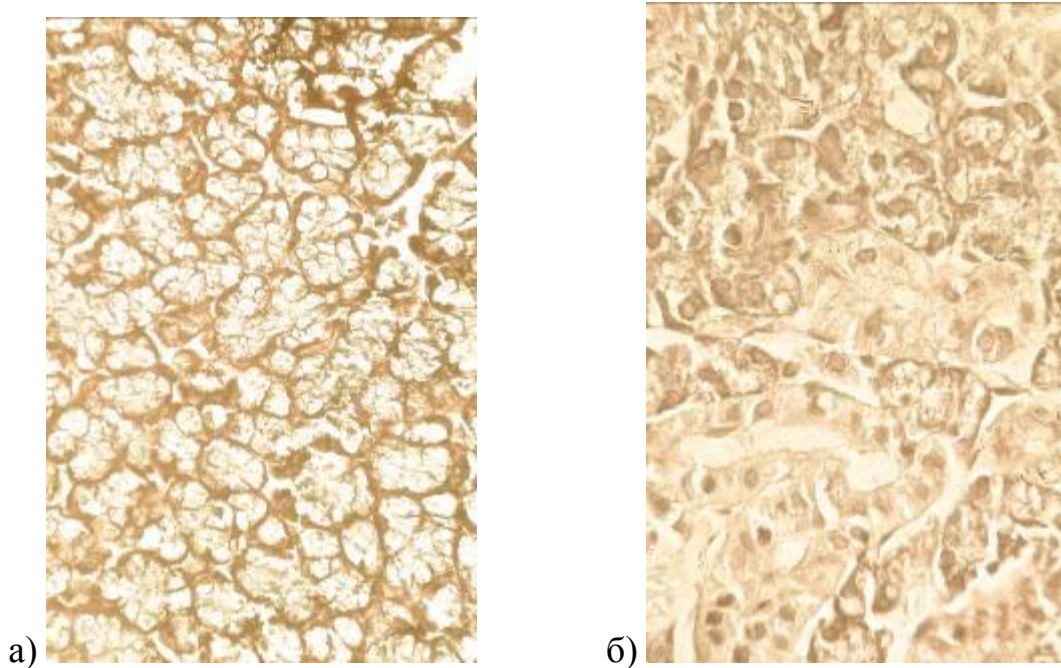


Рис. 6.4. Розподіл рецепторів до PNA в сполучнотканинних структурах підщелепних слинних залоз щура на 1-шу добу життя. Лектингістохімічна реакція з лектином арахісу (PNA). Зб. x 1000;

а) - інтактна тварина, б) - експериментальна тварина.

На 5-ту добу життя вміст залишків β -D-галактози на клітинах сполучнотканинних структур слинної залози інтактної групи збільшений, в порівнянні з новонародженими тваринами (рис. 6.5). У антигенпреміюваних тварин щільність PNA+ рецепторів фібробластів на 0,5 вища ніж у тварин інтактної групи.

Для інтактної та контрольної груп 7-ма доба характеризується підвищенням вмісту PNA+ сполук на клітинах сполучнотканинних структур відносно 5-ї доби. У експериментальних тварин спостерігається тенденція до стабілізації густини рецепторів до лектину арахісу на клітинах міжацинарних проміжків, порівняно з попереднім досліджуваням терміном (рис. 6.5).

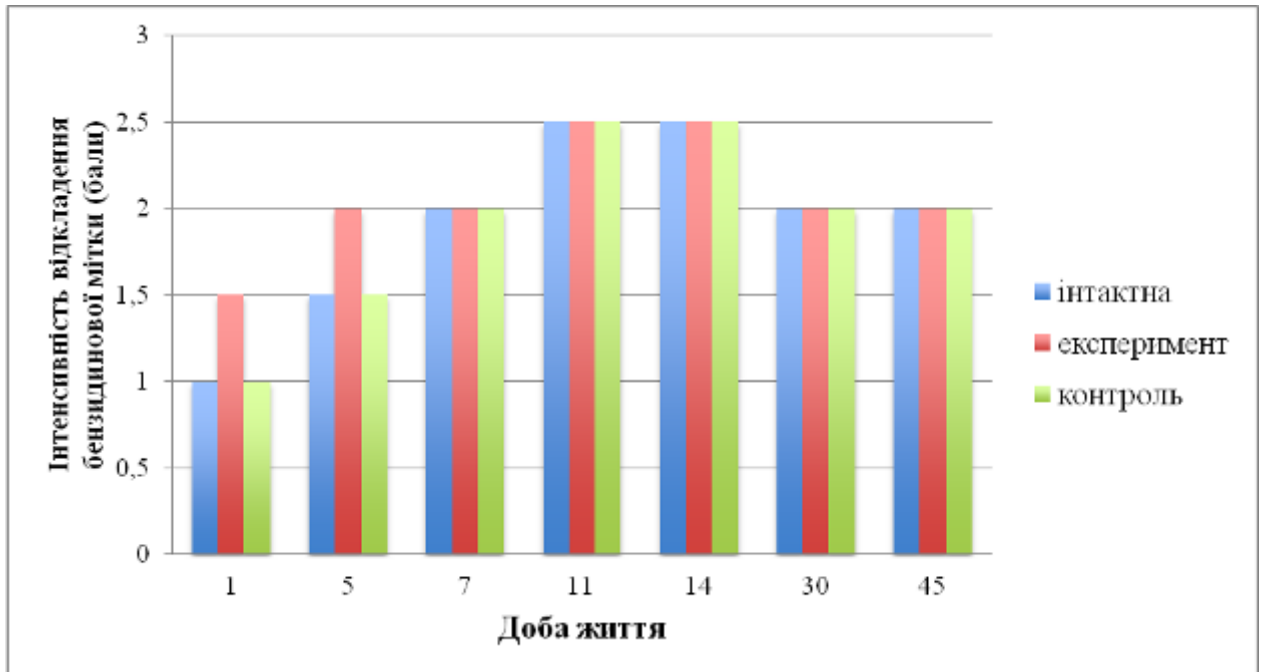


Рис. 6.5. Щільність розподілу рецепторів до лектину арахісу (PNA) в сполучнотканинних структурах підщелепних слинних залоз щурів.

На 11-ту добу післянатального розвитку в інтактних щурів вміст залишків β -D-галактози в цитоплазмі та на плазматичній мембрані клітин міжацинарних просторів слинних залоз продовжує збільшуватись, відносно попереднього терміну спостереження (див. рис. 6.5). У антигенпреміюваних щурів зберігається вища щільність PNA+ рецепторів на клітинах сполучнотканинних структур.

На 14-ту добу життя інтактних тварин щільність розподілу рецепторів до лектину арахісу на клітинах міжацинарних просторів не відрізняється від результатів попереднього терміну. З 14-ї доби і до закінчення експерименту клітини сполучнотканинних структур слинних залоз вакцинпреміюваних тварин за афінністю до лектину арахісу вже суттєво не відрізняються від контролю (див. рис. 6.5; рис. 6.6).

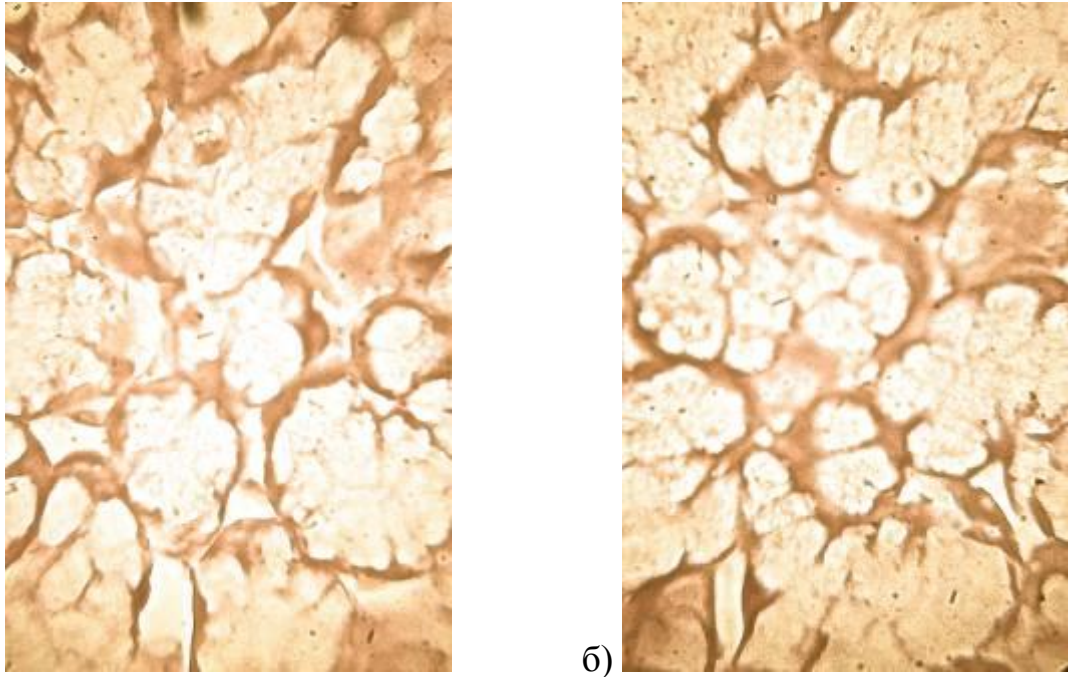


Рис. 6.6. Розподіл рецепторів до PNA в сполучнотканинних структурах підщелепної слинної залози щура на 14-ту добу життя. Лектингістохімічна реакція з лектином арахісу. Зб. x 1000; а) - інтактна тварина, б) - експериментальна тварина.

На 30-ту добу життя у тварин всіх груп спостерігається зниження вмісту залишків β -D-галактози в міждолькових зонах відповідно, що не змінюється до кінця експерименту.

Таким чином, по мірі формування слинних залоз протягом перших двох тижнів визначається збільшення експресії рецепторів до лектину арахісу. Антигенне навантаження призводить до підвищеного вмісту PNA+ рецепторів в досліджуваних структурах відносно групи контролю протягом перших п'яти днів життя після народження.

6.1.3. Розподіл PNA⁺ лімфоцитів в секреторних відділах слинних залоз. В секреторних відділах слинних залоз PNA⁺ лімфоцити зустрічаються серед епітеліоцитів, часто поряд з клітинами з фігурами мітозів. Внутрішньоепітеліальні лімфоцити представлені переважно малими формами. Це округлі клітини з відкладенням коричневого пігменту по периферії та перицитоплазматичним просвітленням.

На першу добу після народження серед епітеліальних клітин слинних залоз у тварин інтактної групи кількість PNA⁺ лімфоцитів налічує (19,90±1,16)%. У антигенпреміюваних тварин вміст PNA⁺ лімфоцитів в ацинусах більший порівняно з тваринами інтактної групи та становить (24,10±1,35)%. Показники групи контролю достовірно не відрізняються від результатів у інтактних тварин тому надалі в тексті наводиться не будуть (табл. 6.1). Терміни «інтактна» та «контрольна» групи вживатимуться як синоніми.

На 5-ту добу життя кількість внутрішньоепітеліальних лімфоцитів що мають рецептори до лектину арахісу зменшується у тварин інтактної групи, порівняно з новонародженими (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Кількість внутрішньоепітеліальних PNA⁺ лімфоцитів в секреторних відділах слинних залоз щурів відносно кількості епітеліоцитів (%)

Група тварин	Доба життя						
	1	5	7	11	14	30	45
I	19,9±1,1	17,6±1,1	15,4±1,4	13,4±0,9	13,1±0,6	9,8±0,4	9,7±0,8
II	24,1±1,1*	22,1±1,6*	19,3±1,1*	16,2±1,1*	15,1±0,1*	10,3±0,9	9,8±0,7
III	20,3±1,1	17,8±1,1	15,7±1,3	13,1±0,6	12,9±0,3	9,7±0,8	9,8±0,1

Примітки: I – група інтактних тварин; II - група антигенпреміюваних тварин; III – група контрольних тварин;

* - результат достовірний в порівнянні з інтактною групою

У тварин антигенпреміюваних групи вміст PNA+ лімфоцитів серед епітеліальних клітин достовірно більший в порівнянні з інтактними тваринами та становить $(22,10 \pm 1,67)\%$ ($p < 0,05$).

У інтактних тварин на 7-му добу післянатального життя спостерігається зменшення кількості PNA+ лімфоцитів серед ацинарної тканини, відносно попереднього терміну спостереження. У тварин, які зазнали антигенної дії в антенатальному періоді, зберігається тенденція вірогідного збільшення вмісту лімфоцитів, афінних до лектину арахісу, порівняно з тваринами інтактною групи (див. табл. 6.1).

На 11-ту добу життя у всіх піддослідних групах тварин, у порівнянні з попереднім терміном спостереження, кількість лімфоцитів з рецепторами з залишками β -D- галактози продовжує поступово знижуватись. Але в групі експериментальних тварин вміст PNA+ лімфоцитів залишається більшим стосовно інтактною групи (див. табл. 6.1).

На 14-ту добу післянатального життя, у тварин інтактною групи, кількість внутрішньоепітеліальних PNA+ лімфоцитів залишається на рівні попереднього терміну спостереження, проте в групі вакцинпреміюваних тварин вміст PNA+ лімфоцитів статистично дотовірно більший порівняно з контролем.

Кількість лімфоцитів на 30-ту добу післянатального життя в інтактній групі дещо зменшується, в порівнянні з результатами у тварин 14-ї доби. У експериментальних тварин вміст лімфоцитів з рецепторами до лектину арахісу знижується до показників інтактних тварин поточного терміну спостереження (див. табл. 6.1).

На 45-ту добу життя кількість внутрішньоепітеліальних PNA+ лімфоцитів в структурах слинної залози залишається на рівні попереднього терміну спостереження. Статистично вірогідної різниці між досліджуваними показниками не спостерігається (див. табл. 6.1).

6.1.4. Розподіл PNA+ лімфоцитів в сполучнотканинних структурах слинних залоз. PNA+лімфоцити зустрічаються серед фібробластів та фіброцитів міжацинарних просторів. Це клітини округлої форми, з вираженою зоною перичитоплазматичного просвітлення та відкладенням бензидинової мітки на плазматичній мембрані у вигляді коричневого забарвлення. PNA+ лімфоцити мають фенотипові ознаки малих лімфоцитів.

На 1-шу добу після народження у тварин інтактної групи кількість лімфоцитів з рецепторами до лектину арахісу складає $2,30 \pm 0,08$ на 5000 мкм^2 зон сполучної тканини слинних залоз. У антигенпреміюваних тварин вміст PNA+ лімфоцитів в міжацинарних просторах вірогідно більший, порівняно з тваринами інтактної групи, та становить $3,01 \pm 0,39$ на 5000 мкм^2 . Показники інтактної групи достовірно не відрізняються від результатів групи контролю (рис. 6.7, рис. 6.8). Надалі в тексті ці терміни вживаються як синоніми.

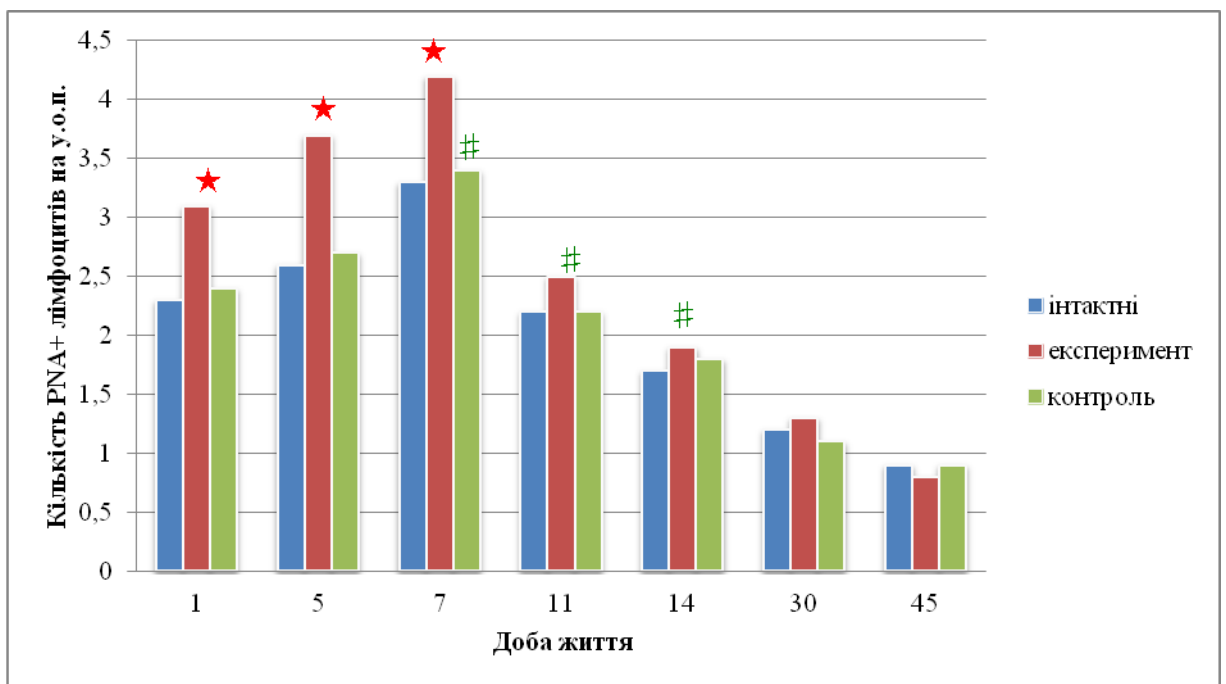


Рис. 6.7. Динаміка розподілу PNA+ лімфоцитів в сполучнотканинних структурах підщелепних слинних залоз на умовній одиниці площі (5000 мкм^2) в залежності від віку та групи спостереження.

Примітки: ★-результат достовірний в порівнянні з інтактною групою;
#-результат достовірний в порівнянні з попереднім терміном спостереження.

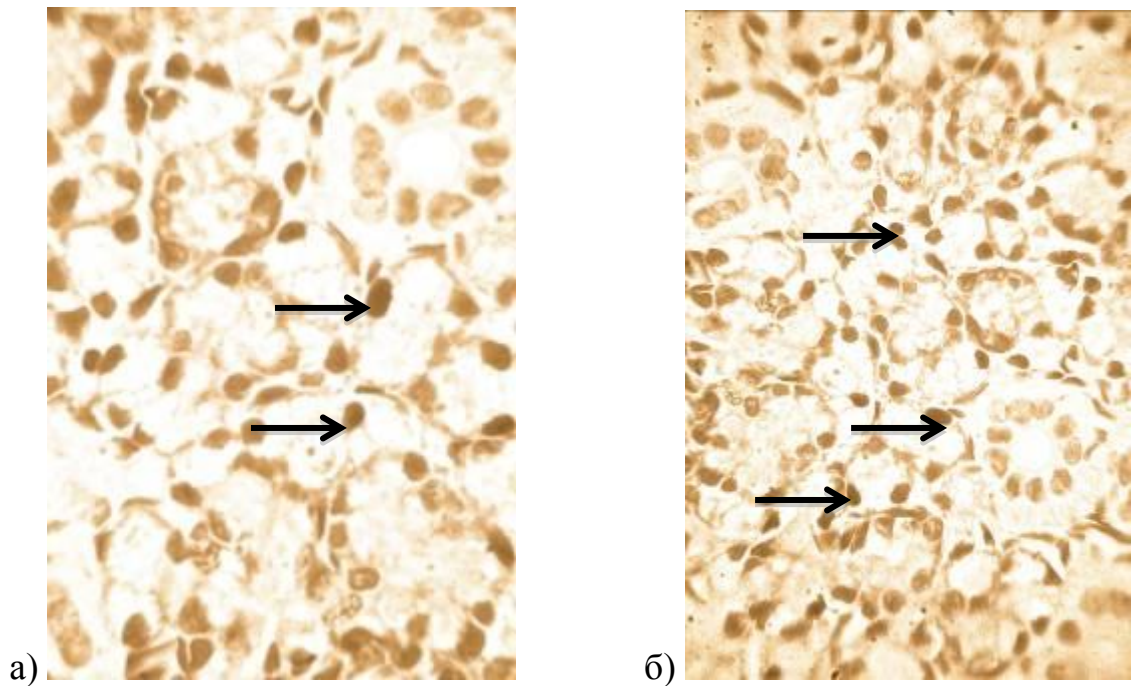


Рис. 6.8. Розподіл PNA+ лімфоцитів в сполучнотканинних структурах підщелепної слинної залози щура на 1-шу добу життя. Лектингістохімічна реакція з лектином арахісу. Зб. х 1000; а) - інтактна тварина; б) - експериментальна тварина, PNA+ лімфоцит позначений стрілкою.

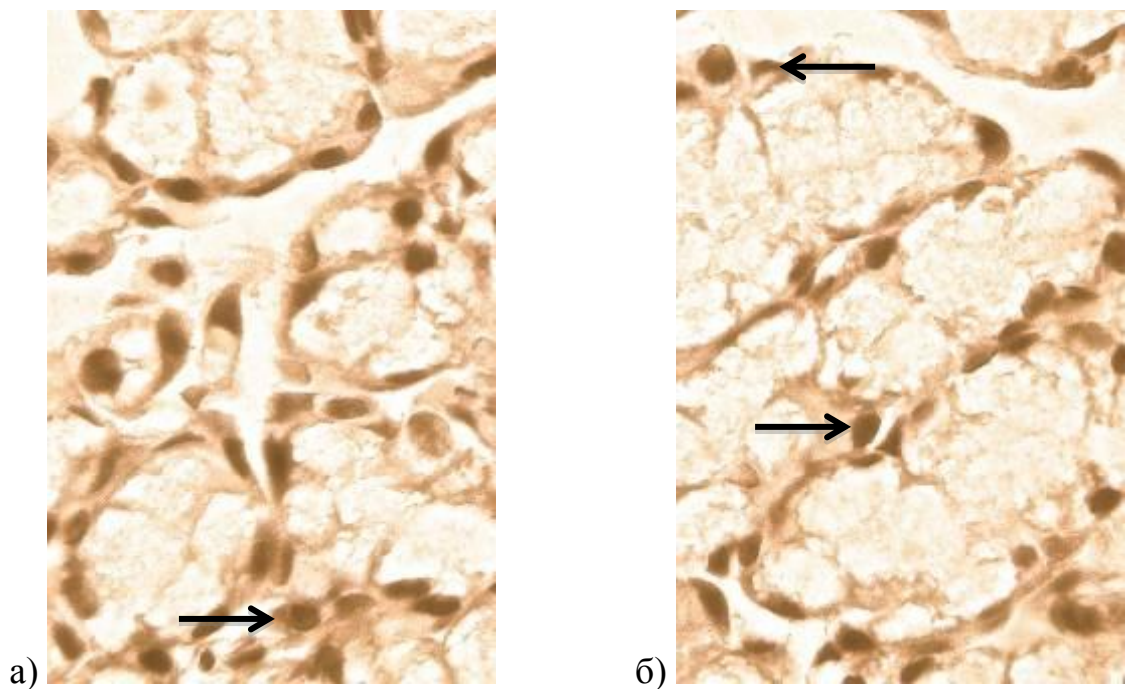


Рис. 6.9. Розподіл PNA+ лімфоцитів в сполучнотканинних структурах підщелепних слинних залоз щура на 7 - му добу життя. Лектингістохімічна реакція з лектином арахісу (PNA). Зб. х 2000; а) - інтактна тварина; б) - антигенпреміювана тварина, PNA+ лімфоцит позначений стрілкою.

На 5-ту добу життя в групі контролю кількість PNA+ лімфоцитів в міждолькових просторах збільшується, відносно попереднього терміну спостереження. В групі вакцинпреміюваних тварин кількість малих лімфоцитів з залишками β -D-галактози залишається статистично вірогідно більшою ($3,7 \pm 0,1$) в порівнянні з показниками тварин інтактної групи ($2,6 \pm 0,1$).

На 7-му добу післянатального розвитку кількість лімфоцитів з рецепторами до лектину арахісу у всіх досліджуваних групах сягає максимуму протягом експерименту. У антигенпреміюваних тварин їх вміст залишається більшим ($4,2 \pm 0,09$) відносно групи контролю ($3,3 \pm 0,11$, $p < 0,05$) (див. рис. 6.9).

На 11-ту добу життя у інтактних тварин серед клітин сполучної тканини великих слинних залоз спостерігається зменшення кількості PNA+ лімфоцитів, вміст яких становить $2,20 \pm 0,08$ на умовну одиницю площі. В групі експериментальних тварин їх кількість залишається більшою, відносно результатів групи контролю, і складає $2,50 \pm 0,03$ на умовну одиницю площі.

На 14-ту добу післянатального життя в сполучній тканині слинних залоз інтактних тварин кількість PNA+ лімфоцитів зменшена порівняно з попереднім терміном спостереження (див. рис. 6.7). В групі антигенпреміюваних тварин виявляється аналогічна динаміка до зменшення вмісту PNA+лімфоцитів, але їх частка залишається більшою, відповідно показників групи контролю ($1,90 \pm 0,07$ відносно $1,70 \pm 0,13$). Тенденція до зменшення кількості PNA+ лімфоцитів спостерігається до закінчення експерименту (рис. 6.7). В групі антигенпреміюваних тварин їх частка залишається більшою, відповідно показників групи контролю ($1,90 \pm 0,07$ відносно $1,70 \pm 0,13$). Тенденція до зменшення кількості PNA+ лімфоцитів спостерігається до закінчення експерименту (див. рис. 6.7).

На 30-ту добу життя вміст PNA+ лімфоцитів в групі вакцинпреміюваних тварин знижується до $1,20 \pm 0,09$. Результати отримані в

групі експериментальних тварин достовірно не відрізняються від показників в групі контролю.

На 45-ту добу зберігається тенденція до зменшення кількості лімфоцитів з рецепторами до лектину арахісу в міждолькових зонах щурів всіх піддослідних груп. Дані статистично не відрізняються у всіх групах спостереження (див. рис. 6.7).

Таким чином, динаміка чисельності PNA+ лімфоцитів має хвилеподібний характер. У новонароджених тварин, після внутрішньоутробної дії антигенів, до 7-ї доби післянатального життя відмічається збільшення числа PNA+ лімфоцитів, порівняно з групою контролю. З 11-ї доби життя і до закінчення експерименту, кількість PNA+ лімфоцитів поступово знижується, на 45-ту добу різниці в показниках антигенпреміюваних та інтактних тварин не виявлено.

6.2. Розподіл рецепторів до лектину сої (SBA)

6.2.1. Розподіл рецепторів до лектину сої (SBA) в секреторних відділах великих слинних залоз щурів. При оглядовій мікроскопії, в секреторних відділах слинних залоз новонароджених інтактних тварин, сліди залишків N-ацетил D-галактозаміну відносно характеру секрету епітеліоцитів, розподіляються неоднаково. Найбільш виражена експресія відмічається в зонах зі слизовим типом секреції. В відділах з серозним типом секреції відкладення бензидинової мітки дещо нижче та становить 1,5 одиниць. Колір - блідо-жовтий. Щільність розподілу рецепторів до лектину сої в секреторному епітелії інтактних тварин не відрізняється від показників групи контролю (рис. 6.10), тому надалі в тексті ці терміни вживаються як синоніми.

У новонароджених тварин, яким в антенатальному періоді було введено антиген, на мембрані епітеліоцитів слинної залози спостерігається менш інтенсивне відкладення бензидинової мітки (рис. 6.11), в порівнянні з

інтактними тваринами, у яких, в цитоплазмі та на мембрані епітеліальних клітин – мукоцитів колір забарвлення змінюється до жовтого. Інтенсивність відкладення бензидинової мітки в серозних відділах збільшується до 2 у.о..

При обробці зрізів кон'югатом лектина сої, щільність SBA+ структур в епітелії тварин групи контролю 5-ї доби життя суттєво не збільшується порівняно з новонародженими (див. рис. 6.10). У антигенпреміюваних тварин щільність розподілу рецепторів до лектину сої залишається нижчою, ніж у тварин інтактної групи.

На 7-му добу післянатального життя густина залишків N-ацетил D-галактозаміну в епітеліоцитах з серозним типом секреції тварин контрольної групи не змінюється, відносно попереднього терміну спостереження, проте щільність відкладення бензидинової мітки на клітинах слизових відділів зменшується на пів-тона забарвлення (див. рис. 6.10). У вакцинпреміюваних тварин кількість рецепторів до лектину сої не відрізняється від показників групи контролю.

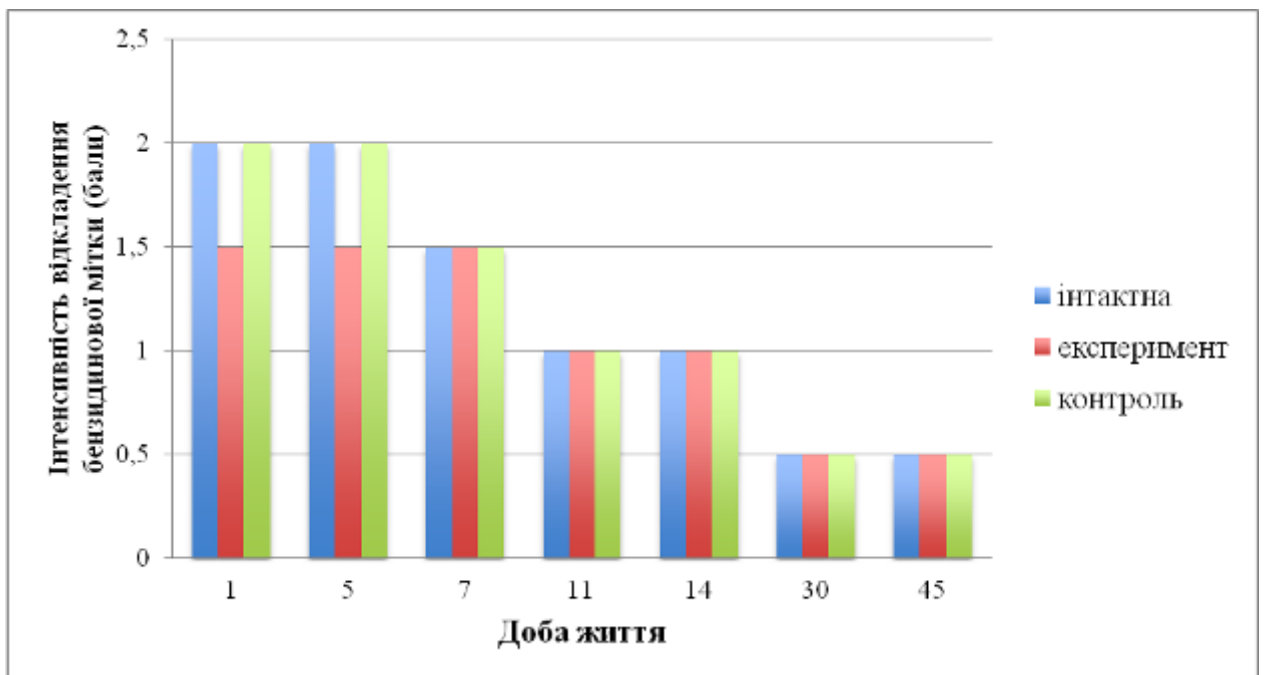


Рис. 6.10. Інтенсивність відкладання бензидинової мітки на рецепторах до лектину сої (SBA) в секреторних відділах підщелепних слинних залоз.

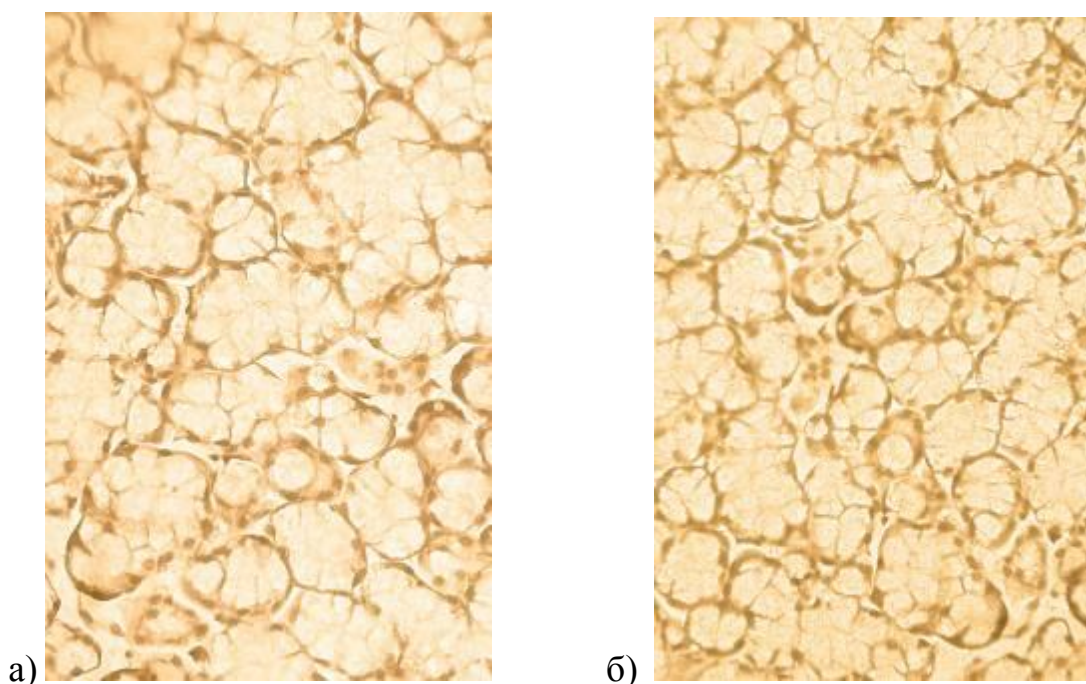


Рис. 6.11. Розподіл рецепторів до SBA в секреторних відділах підщелепних слинних залоз щура на 1-шу добу життя. Лектингістохімічна реакція з лектином сої (SBA). Зб. x 1000; а) - інтактна тварина, б) - експериментальна тварина.

На 11-ту добу життя розподіл кон'югату лектина сої в секреторних відділах і слизовим типом секреції ідентичний попередньому терміну спостереження, а в серозних відділах знижується та не відрізняється у всіх піддослідних групах тварин (див. рис. 6.10).

У тварин інтактної групи 14-ї доби щільність рецепторів до лектину сої змінюється нерівномірно. Мукоепітеліоцити накопичують бензидинову мітку активніше. Забарвлення сягає жовтого кольору. Кількість SBA+ рецепторів на мембрані клітин сероцитів зменшується в порівнянні з попереднім терміном спостереження до 0,5. Щільність відкладення бензидинової мітки в слизових відділах залишається незмінною, порівняно з показниками на 11-ту добу (див. рис. 6.10). У тварин експериментальної групи в відділах з переважанням слизового типу секреції кількість залишків N-ацетил D-галактозаміну на мембранах та в цитоплазмі клітин зменшується та складає 1,5 порівняно з контролем. Кількість бензидину на рецепторах клітин –

сероцитів не відрізняється від показників інтактної групи (див. рис. 6.10).

На 30-ту добу життя кількість SBA+ рецепторів у всіх секреторних відділах інтактних тварин зменшується. Сероцити стають SBA негативними. В слизових відділах зберігається ледь помітне бідо-жовте забарвлення. Ці показники характерні для всіх груп тварин (див. рис. 6.10).

На 45- ту добу післянатального розвитку показники щільності розподілу залишків NacGal не відрізняються від результатів попереднього терміну спостереження та залишаються однаковими у всіх досліджуваних групах (див. рис. 6.10).

6.2.2. Розподіл рецепторів до лектину сої (SBA) в сполучнотканинних структурах великих слинних залоз щурів. Цитоплазма та плазматична мембрана фібробластів в сполучній тканині новонароджених інтактних тварин має максимальну щільність SBA+ рецепторів що візуалізується як темно-коричневе забарвлення зрізів. У антигенпреміюваних тварин 1-ї доби життя також виявляється значна щільність вмісту рецепторів до лектину сої, що становить 3 одиниці (рис. 6.12).

На 5-ту добу життя вміст залишків N-ацетил-D-галактозаміна в сполучнотканинних структурах слинних залоз у тварин групи контролю зменшується до 2,5 одиниць. В групі тварин, що отримали антиген в антенатальному періоді, кількість SBA+ рецепторів на плазматичні мембрані фібробластів міжацинарних просторів вища в порівнянні з тваринами першої групи (рис. 6.13).

7-ма доба життя для інтактних тварин характеризується зменшенням щільності розподілу рецепторів до лектину сої у всіх досліджуваних структурах. Сполучна тканина слинних залоз проявляє афінність до лектину сої на рівні 2 одиниць. У вакцинпреміюваних тварин спостерігається більш значне зменшення щільності рецепторів до лектину сої на клітинах сполучнотканинних структур слинних залоз до 1,5 (рис. 6.13).

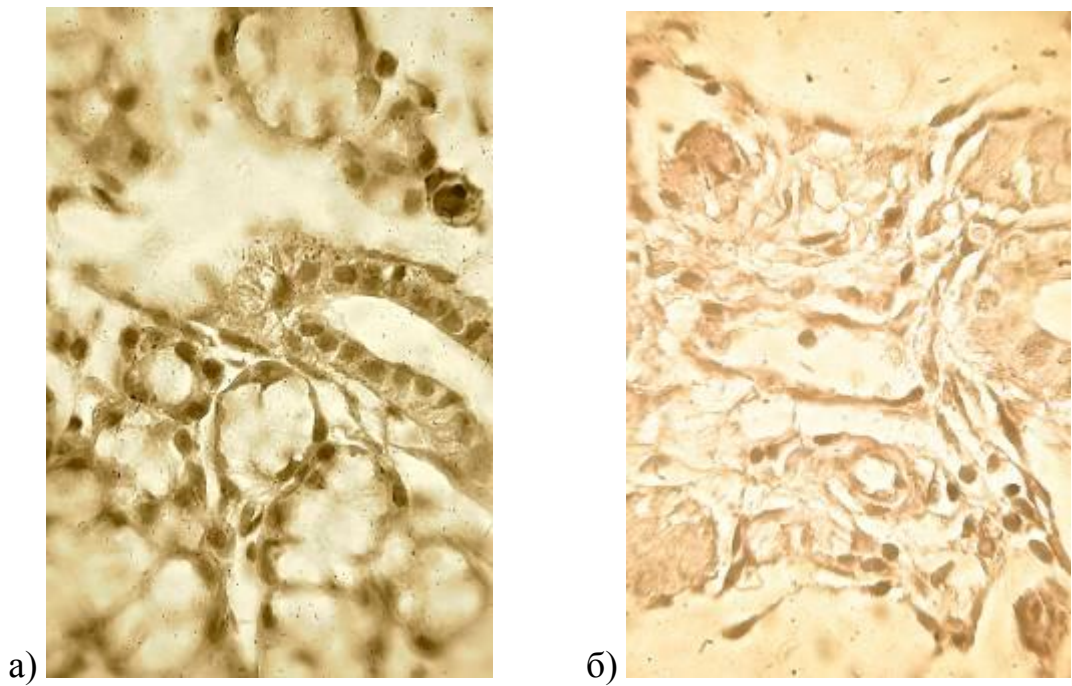


Рис. 6.12. Розподіл рецепторів до SBA в сполучнотканинних структурах підщелепної слинної залози щура на 1-шу добу життя. Лектингістохімічна реакція з лектином сої (SBA). Зб. x 1000; а) - інтактна тварина, б) - експериментальна тварина;

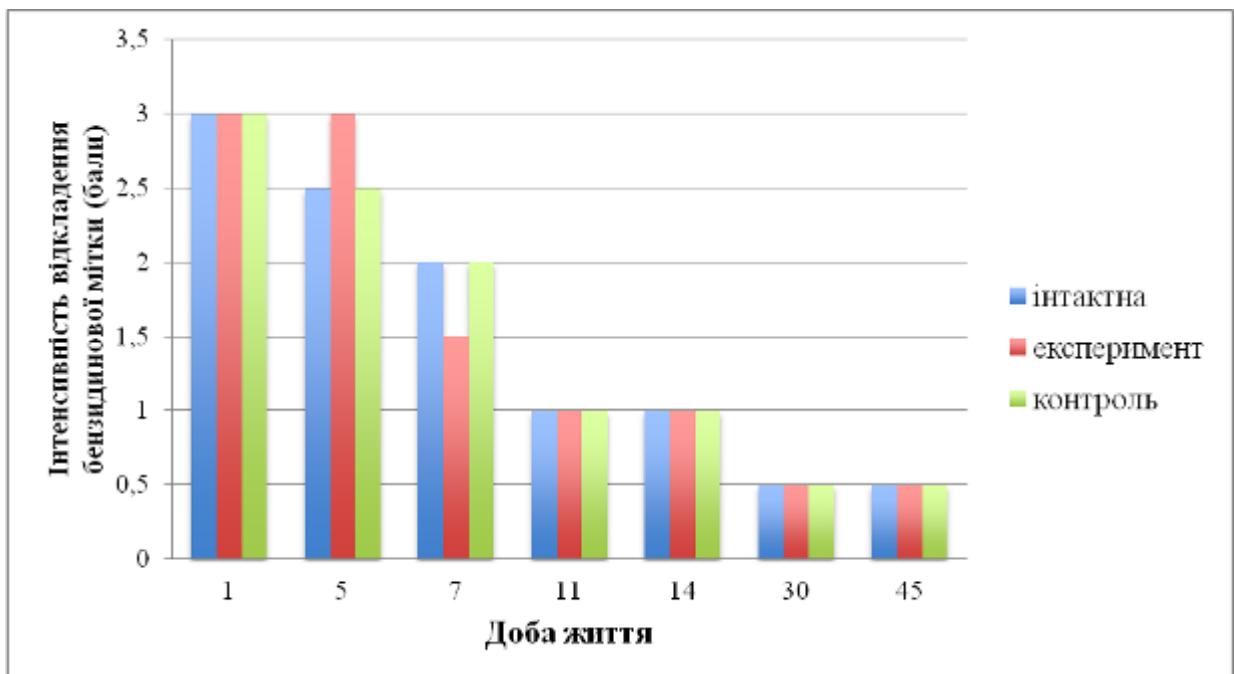


Рис. 6.13. Щільність вмісту рецепторів до лектину сої (SBA) в сполучнотканинних структурах підщелепних слинних залоз щурів.

На 11-ту та 14-ту добу післянатального розвитку у тварин інтактної групи на клітинах сполучної тканини зменшується кількість SBA+ рецепторів, про що свідчить зниження інтенсивності забарвлення сполучної тканини слинної залози до світло-коричневого кольору (див. рис. 6.13). У дані терміни спостереження щільність відкладення бензидинової мітки у досліджуваних структурах в антигенпреміюваних тварин не відрізняється від результатів контрольної групи (див. рис. 6.13).

Протягом періоду з 30-ї доби і до закінчення експерименту спостерігається зниження інтенсивності відкладення бензидинової мітки в сполучнотканинних структурах великих слинних залоз (рис. 6.13). Різниця в показниках щільності рецепторів до лектину сої у вищезгаданих структурах між тваринами піддослідних груп не виявлено (див. рис. 6.13).

6.2.3. Розподіл SBA+ лімфоцитів у сполучнотканинних структурах слинних залоз щурів. SBA+ лімфоцити дифузно розташовані в міжацинарних проміжках великих слинних залоз. У новонароджених тварин інтактної групи кількість SBA+ лімфоцитів з фенотиповими ознаками середніх та малих лімфоцитів становить $(1,80 \pm 0,10)\%$ відносно загальної кількості клітин. У антигенпреміюваних тварин 1-ї доби життя лімфоцитів з рецепторами до лектину сої менше, порівняно з тваринами інтактної групи. В контрольній групі тварин кількість SBA+ лімфоцитів достовірно не відрізняється від показників інтактної групи з періоду новонародженості до закінчення експерименту.

На 5-ту добу в інтактних тварин просліджується тенденція до збільшення кількості SBA+ лімфоцитів відносно новонароджених (рис. 6.14). В групі антигенпреміюваних тварин кількість лімфоцитів з залишками N-ацетил-D-галактозаміна на рецепторах складає 1,6%, що більше порівняно з новонародженими та менше в порівнянні з інтактною групою.

На 7-му добу життя в групі інтактних тварин зберігається тенденція до збільшення кількості SBA+ клітин з фенотиповими ознаками середніх та

малих лімфоцитів в інтактній групі тварин, відносно попереднього терміну спостереження. Для вакцинпреміюваних тварин показники кількості SBA+ лімфоцитів залишаються нижчими порівняно з інтактними тваринами (рис. 6.14).

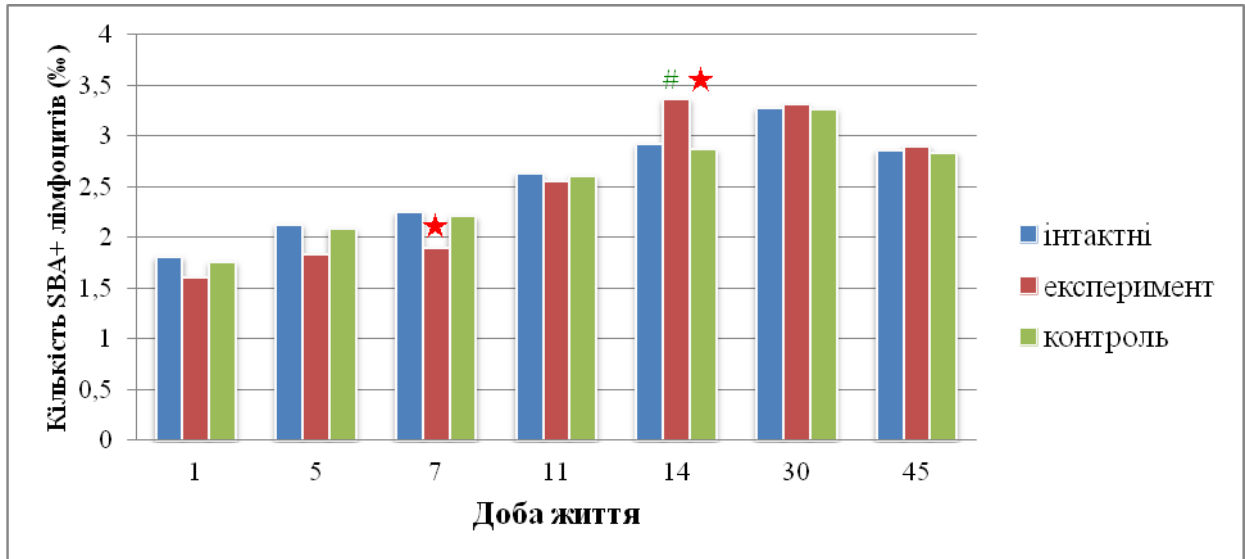


Рис. 6.14. Розподіл SBA+ лімфоцитів в сполучнотканинних структурах підщелепних слинних залоз щурів

Примітки: ★-результат достовірний в порівнянні з інтактною групою;

- результат достовірний в порівнянні з попереднім терміном спостереження.

Одинадцята доба післянатального життя характеризується збільшенням кількості лімфоцитів з рецепторами до лектину сої в інтактній групі 7-ї доби. Вміст SBA+ лімфоцитів відносно кількості клітин міжацинарних просторів слинних залоз складає 2,63%. Для експериментальної групи тварин сумарна кількість SBA+ лімфоцитів є нижчою, в порівнянні з групою контролю.

На 14-ту добу життя у міждолькових зонах слинних залоз тварин інтактної групи кількість SBA+ клітин з фенотиповими ознаками середніх та малих лімфоцитів збільшується, в порівнянні з попереднім терміном спостереження (рис. 6.15). Вперше, на відміну від попереднього терміну спостереження, у вакцинпреміюваних тварин кількість SBA+ лімфоцитів становить 3,3%, що достовірно більше відносно результатів в інтактних

тварин.

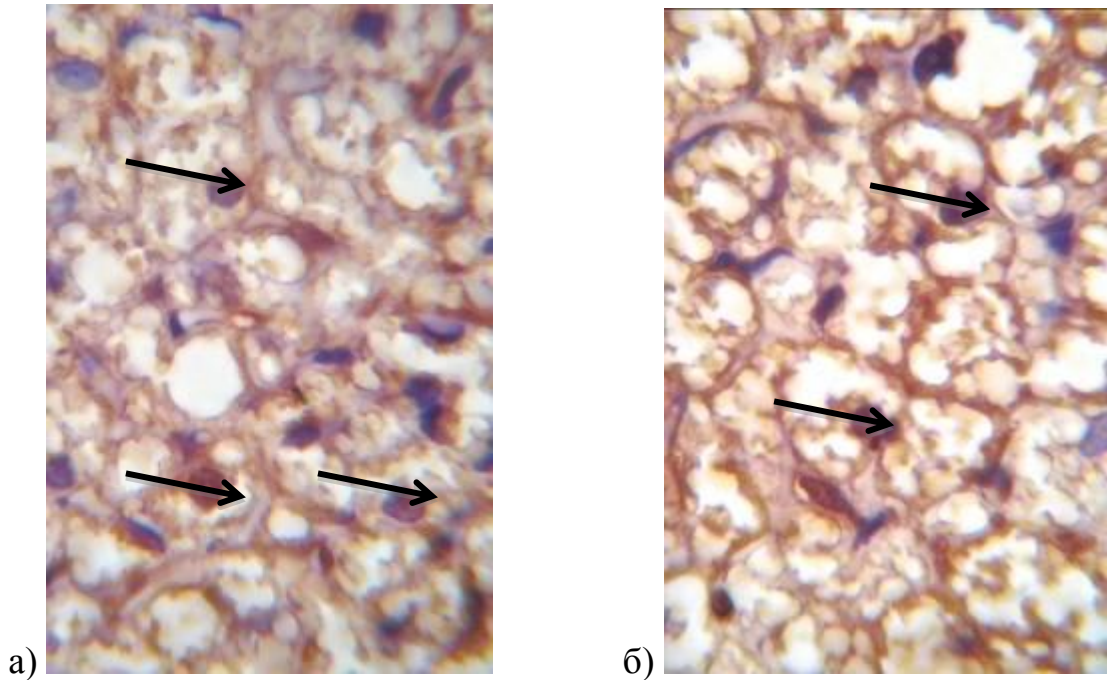


Рис. 6.15. Розподіл SBA+ лімфоцитів в сполучнотканинних структурах підщелепної слинної залози щура на 14-ту добу життя. Реакція з лектином сої (SBA). Зб. x 1000; SBA+ лімфоцит помічений стрілкою.

На 30-ту добу життя в групі інтактних тварин кількість SBA+ лімфоцитів у порівнянні з показниками 14-ї доби збільшується на 0,36%. У експериментальних тварин показники вмісту лімфоцитів з рецепторами до лектину сої знаходяться на рівні показників групи контролю (див. рис. 6.14).

На 45-ту післянатального розвитку кількість SBA+ клітин з фенотиповими ознаками середніх та малих лімфоцитів у сполучнотканинних зонах слинної залози щурів достовірно зменшується, відносно попереднього терміну спостереження. Проте результати, отримані в інтактній та експериментальній групах, у даний термін спостереження не відрізняються.

Таким чином, по мірі формування структур великих слинних залоз спостерігається зниження експресії рецепторів до лектину сої (SBA). Антигенна дія призводить до передчасної появи вираженої кількості залишків N-ацетил-D-галактозаміна на клітинах структур слинних залоз. З

періоду новонародженості до 7-ї доби життя вміст SBA+ лімфоцитів з фенотиповими ознаками середніх та малих лімфоцитів у сполучній тканині слинних залоз в групі експериментальних тварин менший, порівняно з результатами, отриманими від тварин інтактною групи. З 14-ї доби життя стостерігається тенденція до збільшення їх кількості, яка зберігається до 30-ї доби та нівелюється на 45-ту добу післянатального життя.

6.3. Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA)

6.3.1. Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA) в секреторних відділах слинних залоз. В секреторних відділах слинних залоз в групі новонароджених інтактних щурів стостерігається нерівномірне відкладення бензидинової мітки відносно типу секреторних відділів. Щільність рецепторів до лектину зародків пшениці на серозних клітинах відповідає блідо-коричневому забарвленню. Максимальна афінність до лектину WGA для данного терміну спостереження відмічається в слизових секреторних відділах слинних залоз, що візуально відповідає коричневому забарвленню (рис. 6.16). В групі антигенпремійованих тварин спостерігається збільшення інтенсивності накопичення рецепторів до лектину зародків пшениці. Щільність відкладення бензидинової мітки на мукоцитах сягає 2 бали. Інтенсивність забарвлення серозних клітин зменшується на 0,5 балів (рис. 6.17).

На 5-ту добу постнатального розвитку в інтактних тварин кількість WGA+ рецепторів на клітинах слизового типу не змінюється, порівняно з показниками новонароджених тварин, щодо інтенсивності забарвлення цитоплазми і плазматичної мембрани епітеліоцитів слизового типу. У вакцинпремійованих тварин щільність рецепторів до лектину зародків пшениці на клітинах секреторних відділів обох типів вища від результатів інтактних тварин (див. рис. 6.17) та сягає темно-коричневого кольору. В інтактних тварин 7-ї доби життя відмічається зменшення WGA+ рецепторів

на клітинах зі слизовим типом секреції, проте на епітеліоцитах серозного типу кількість рецепторів до лектину зародків пшениці збільшується до 3. В групі експериментальних тварин щільність розподілу WGA+ рецепторів на клітинах секреторних відділів обох типів не відрізняється від показників групи контролю. З 7-ї до 45-ї доби післянатального розвитку інтенсивність відкладення бензидинової мітки на сероцитах тримається на рівні 0,5 балів у всіх групах тварин.

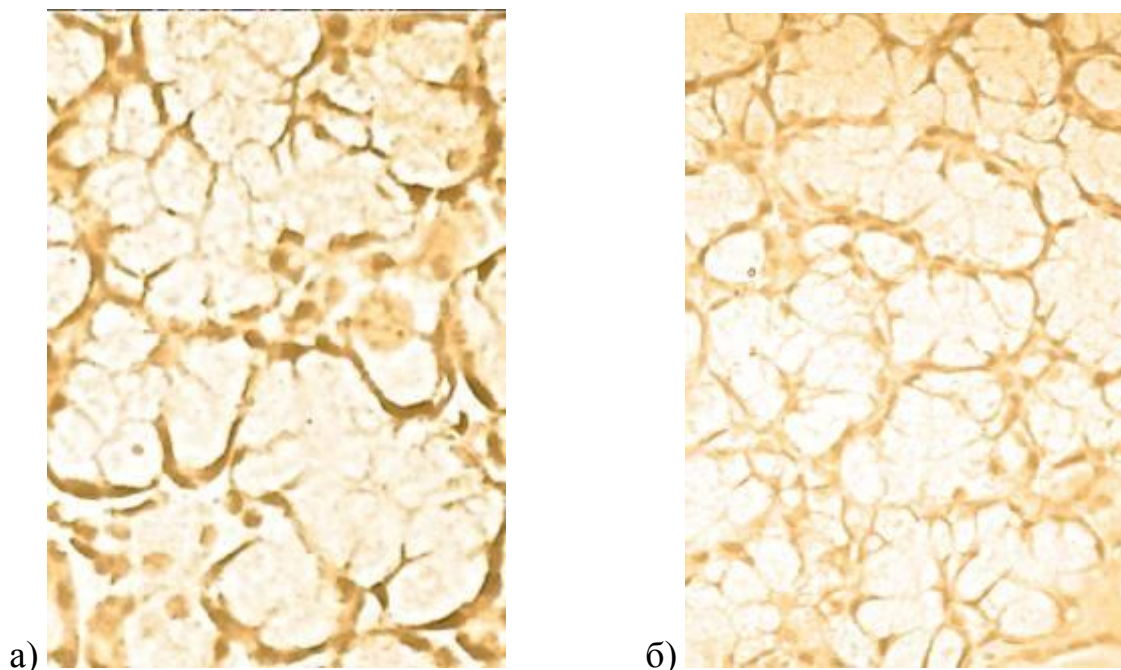


Рис. 6.16. Розподіл WGA+ рецепторів в секреторних відділах підщелепної слинної залози щура на на 1-шу добу життя. Лектингістохімічна реакція з лектином зародків пшениці (WGA); а) - інтактна тварина, б) - експериментальна тварина. 3б. x 1000.

На 11-ту добу у тварин інтактної групи знижується вміст GlcNAc+ сполук на мембранах клітин слизового типу знижується на 0,5. В групі антигенпреміюваних щурів показники інтенсивності забарвлення на клітинах серозного типу не відрізняються від групи інтактних тварин.

На 14-у добу життя у тварин 1-ї групи забарвлення клітин слизового типу не змінюється, а клітин серозного типу зменшується в порівнянні з попереднім терміном спостереження. Інтенсивність забарвлення

епітеліоцитів експериментальних тварин не відрізняється від інтактних (див. рис. 6.17, рис. 6.18 (а)).

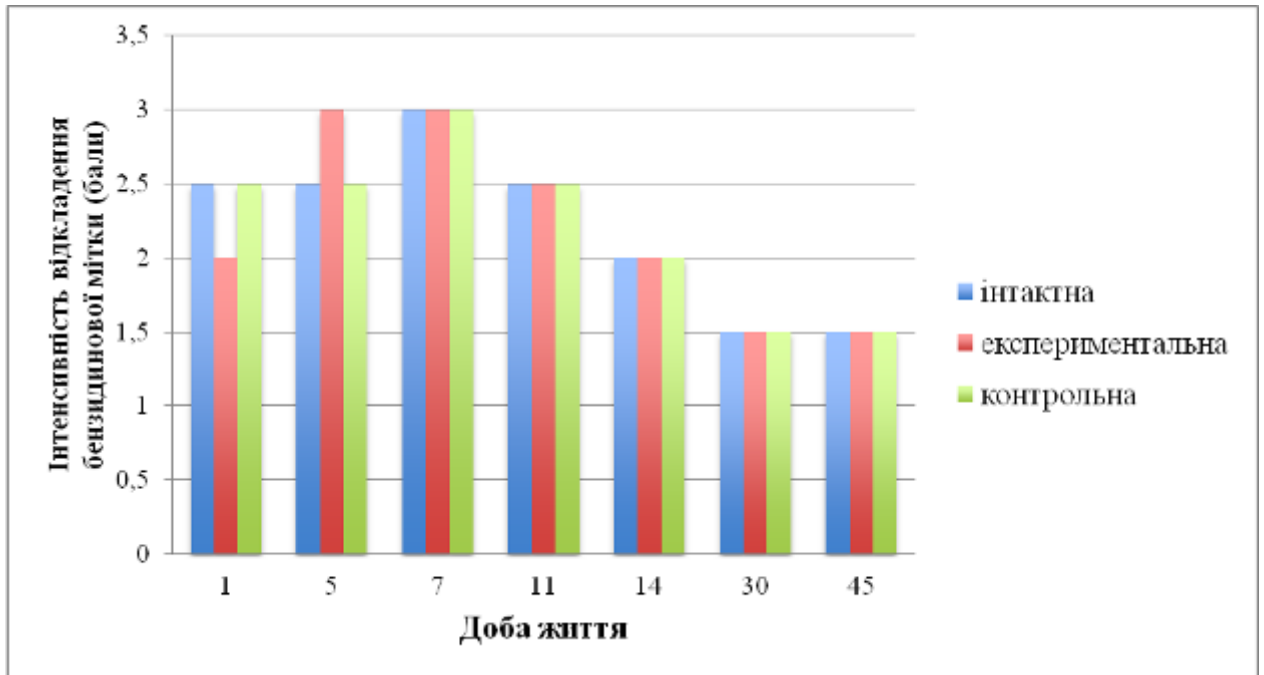


Рис. 6.17. Щільність рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA) в секреторних відділах підщелепних слинних залоз.

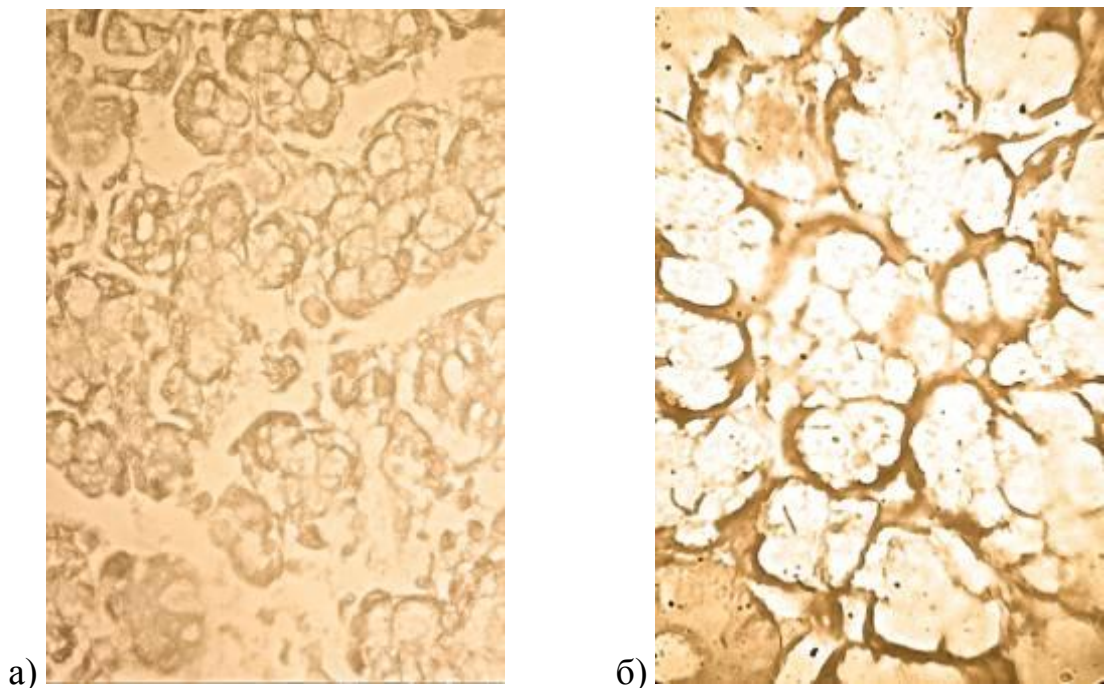


Рис. 6.18. Розподіл WGA рецепторів в секреторних відділах підщелепної слинної залози щура. Лектингістохімічна реакція з лектином зародків пшениці (WGA). 36×1000 ; а) - 14-та доба життя, б) - 45-та доба життя.

На 30-ту добу постнатального життя щільність рецептора до лектину зародків пшениці на плазматичних мембранах епітеліоцитів з серозним типом секреції продовжує зменшуватись до 0,5 в порівнянні з попереднім терміном, та зберігається незмінним на 45-у добу життя. Показники групи антигенпреміюваних тварин не відрізняються від результатів для групи контролю.

Таким чином, розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці хвилеподібно змінюється протягом перших двох тижнів в усіх групах спостереження, проте після внутрішньоутробної дії антигену більш помітно спостерігається спочатку зменшення вмісту рецепторів до WGA на 1-шу та 5-ту доби, а потім різке його збільшення, що відображає незбалансованість синтезу глікопротеїнів, що містять рецептори до WGA.

6.3.2. Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA) в сполучнотканинних структурах слинних залоз. Щільність відкладення бензидинової мітки на цитоплазматичних мембранах фібробластів міжацинарних проміжків новонароджених інтактних тварин становить 2,5 одиниці.

В групі вакцинпреміюваних тварин клітини зон сполучної тканини залози забарвлюються, в порівнянні з інтактною групою більш інтенсивно. Колір їх цитоплазми та плазматичної мембрани темно-коричневий (рис. 6.19)

На 5-у добу життя в групі контролю щільність розподілу рецепторів до зародків пшениці на клітинах міжацинарних просторів збільшується до 3. (рис. 6.20). Показники контрольної групи тварин не відрізняються від інтактної групи. Тому надалі приводитись не будуть, а терміни вживаються як синоніми.

На 7-му добу післянатального розвитку у щурів інтактної групи щільність WGA+ рецепторів на клітинах структур міжацинарних просторів в порівнянні з попереднім терміном спостереження не змінюється і зберігається на рівні 3.

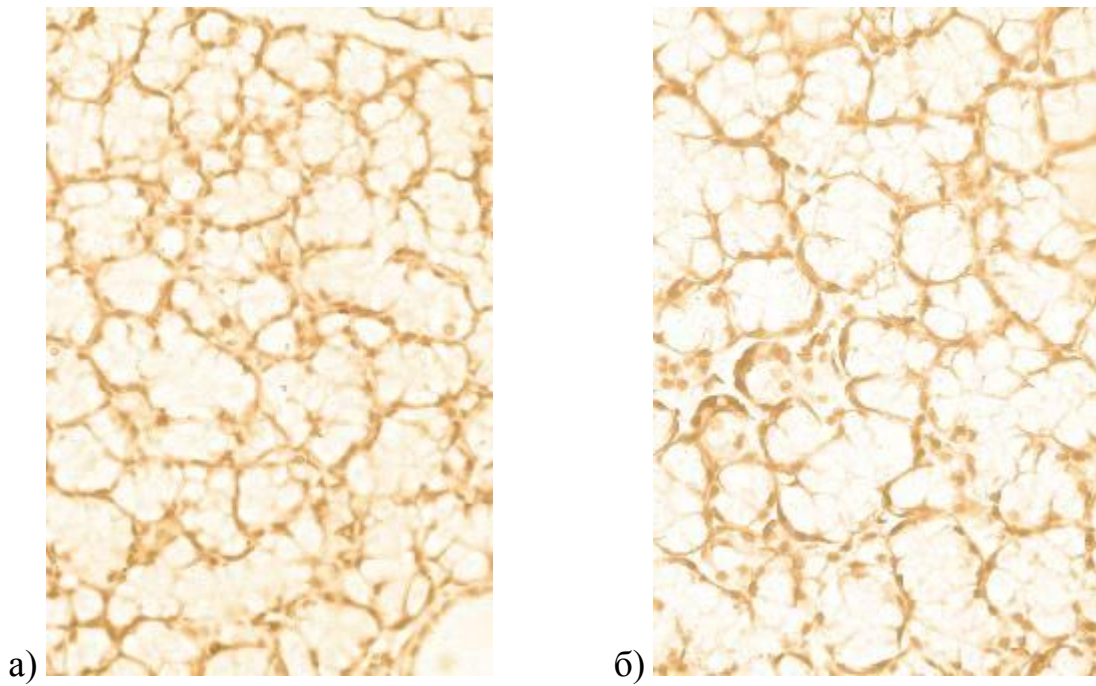


Рис. 6.19. Розподіл рецепторів до WGA в сполучнотканинних структурах підщелепної слинної залози щура на 7-му добу життя. Лектингістохімічна реакція з лектином зародків пшениці (WGA). Зб. x 1000; а) - інтактна тварина, б) - експериментальна тварина.

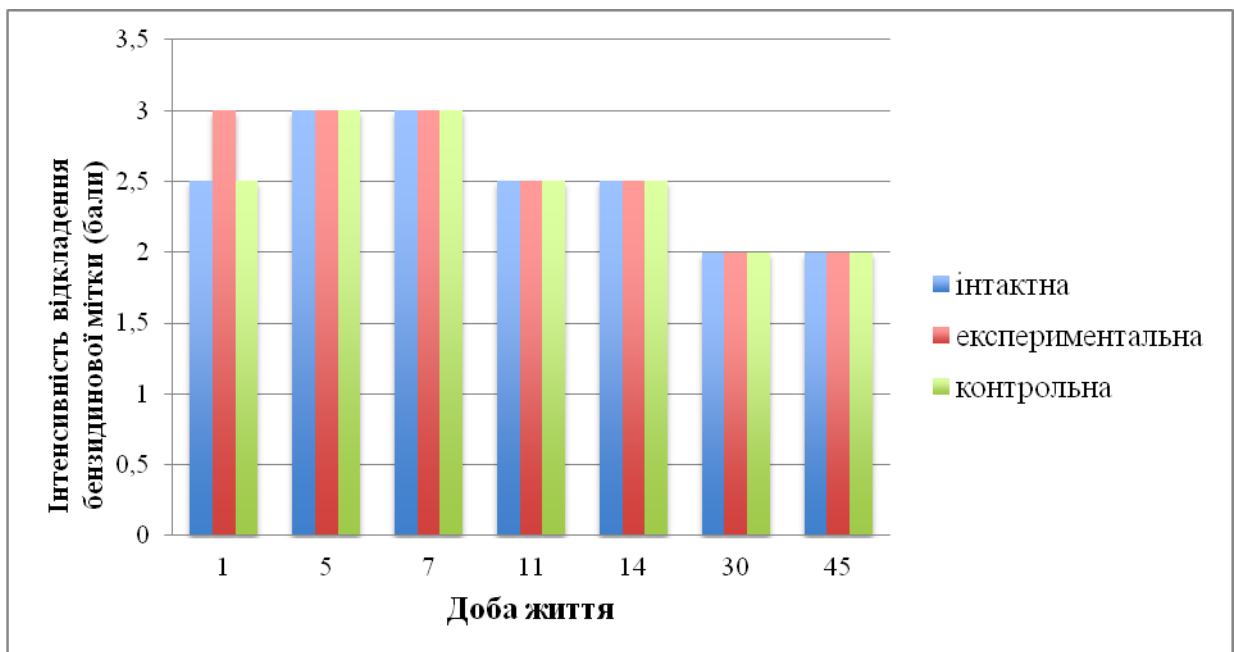


Рис. 6.20. Щільність рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA) в сполучнотканинних структурах підщелепних слинних залоз щурів.

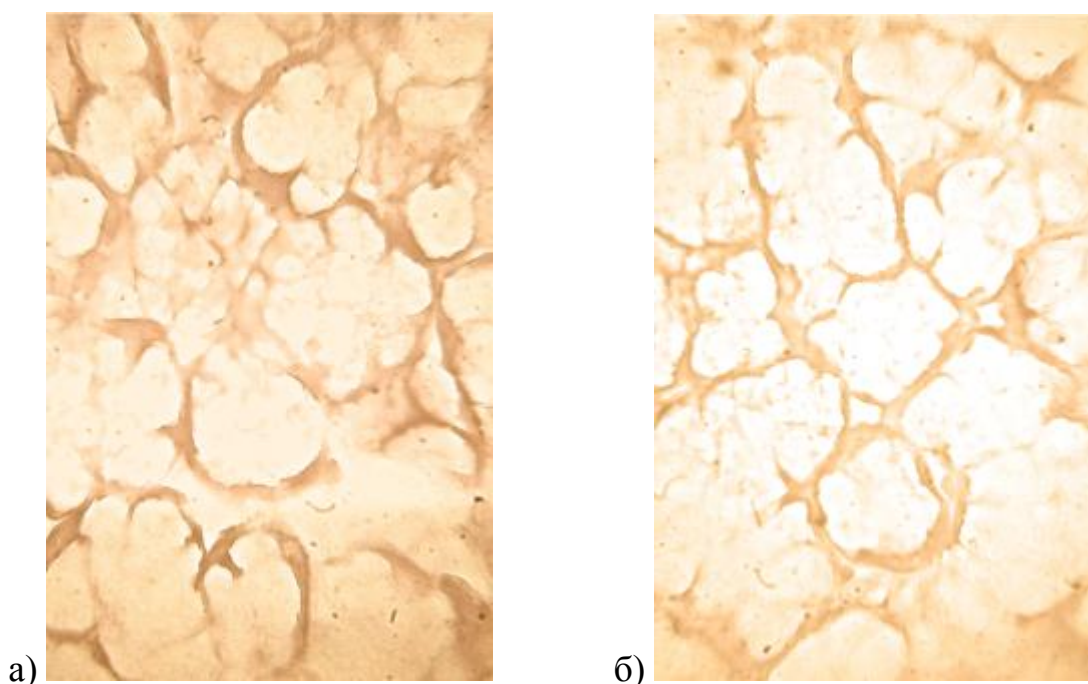


Рис. 6.21. Розподіл рецепторів до WGA+ в сполучнотканинних структурах підщелепної слинної залози щура на 14-ту добу життя. Лектингістохімічна реакція з лектином зародків пшениці (WGA). Зб. х 1000; а) - інтактна тварина, б) - експериментальна тварина.

На 11-у та 14-ту добу життя вміст WGA+ рецепторів на клітинах зон сполучної тканини слинних залоз поступово зменшується відносно 7-ї доби життя, та не відрізняється у всіх досліджуваних групах (див.рис. 6.21).

На 30-ту добу післянатального розвитку в піддослідних групах тварин зменшується щільність відкладення бензидинової мітки на клітинах міжацинарних просторів до 2 одиниць. Така тенденція зберігається до закінчення експерименту у всіх групах тварин (див. рис. 6.19).

6.4. Розподіл рецепторів до лектину ікри окуня (PFA) в секреторних відділах та в сполучнотканинних структурах великих слинних залоз

З періоду новонародженості і до 7-ї доби постнатального розвитку секреторні відділи слинних залоз щурів з серозним та слизовим типами

секреції проявляють PFA-негативну реакцію у всіх піддослідних групах тварин (рис. 6.22).

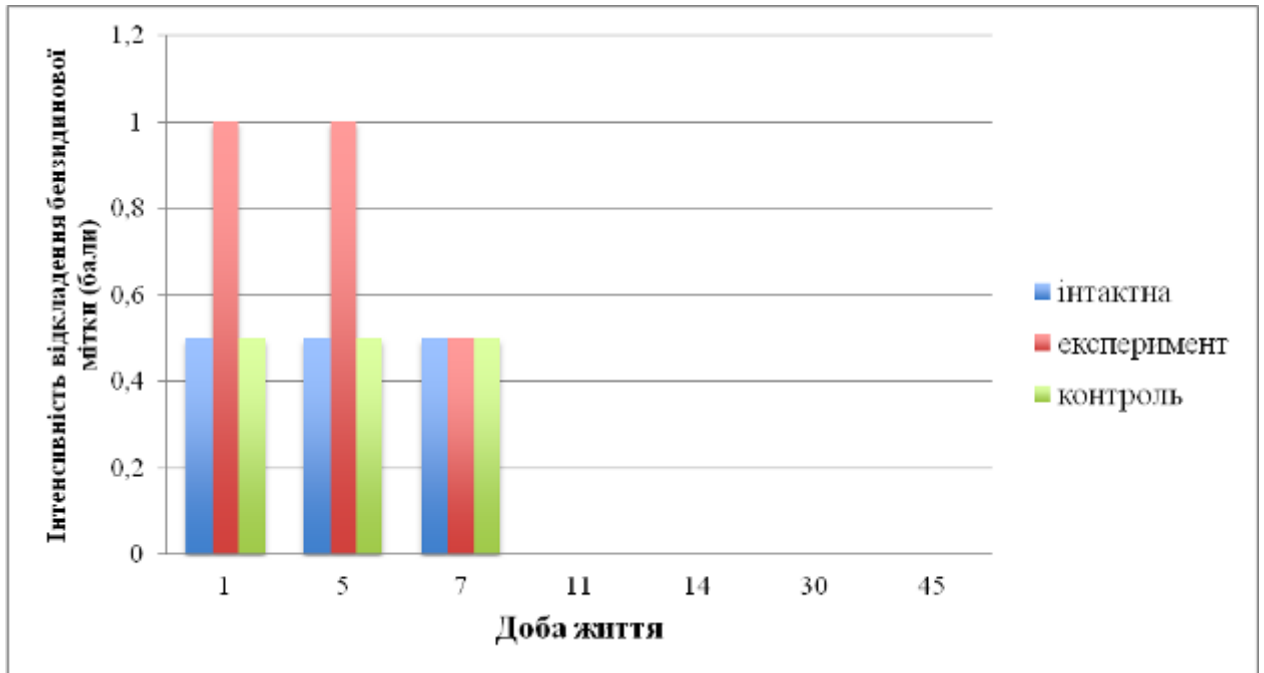


Рис. 6.22. Щільність рецепторів секреторних відділів підщелепної слинної залози до лектину ікри окуня (PFA).

Структури міжацинарних проміжків новонароджених тварин інтактною групи спостереження представлені клітинами з PFA позитивною цитоплазмою та цитоплазматичною мембраною. Щільність відкладення бензидинової мітки становить 0,5, що візуально відмічається як блідо-коричнєве забарвлення. В групі антигенпреміюваних тварин 1-ї доби життя кількість PFA позитивних сполук на клітинах сполучної тканини слинних залоз вдвічі більша в порівнянні з інтактними тваринами (див. рис. 6.22).

На 5-ту добу післянатального розвитку щільність розподілу фукозоспецифічних рецепторів на клітинах сполучної тканини слинних залоз, що формуються, не відрізняється від результатів попереднього терміну спостереження. Проте у вакцинпреміюваних тварин в порівнянні з інтактною групою щільність PFA- позитивних сполук залишається вдвічі більшою.

На 7-му добу життя кількість PFA+ рецепторів на клітинах міжацинарної сполучної тканини не змінюється порівняно з попереднім терміном спостереження, та залишається на рівні 0,5. У вакцинпреміюваних тварин зменшується кількість залишків фукози в клітинах міждолькових зон слинної залози до рівня показників інтактних тварин (див. рис. 6.25).

З 11-ї доби і до 45-ї доби структури сполучної тканини слинних залоз проявляють PFA-негативні властивості у всіх групах тварин (див. рис. 6.25).

Таким чином, у експериментальних тварин 1-ї доби життя, відмічається більш інтенсивне забарвлення структур слинних залоз в порівнянні з інтактними тваринами. Ця тенденція зберігається на 5-ту добу життя на рівні структур міжацинарних просторів. На 7-му добу життя відмінність в розподілі рецепторів до лектину ікри окуня в інтактній та експериментальній групах майже нівелюється, проте зберігається дещо більший вміст PFA-позитивних рецепторів у вакцинпреміюваних тварин, що пов'язано із затримкою розвитку органу на певних термінах формування. З 11-ї до 45-ї доби післянатального розвитку рецепторів до лектину ікри окуня в секреторних відділах та сполучнотканинних структурах великих слинних залоз не виявлено.

Відмінність розподілу вуглеводних залишків β -D-галактози, N-ацетил-D-галактозаміну клітин секреторних відділів та сполучної тканини слинних залоз, що спостерігається між інтактними та антигенпреміюваними тваринами, свідчить про наявність реактивності структур органу у відповідь на внутрішньоутробну антигенну дію. Тимчасові зміни клітинного складу та компонентів міжклітинної речовини відображені дисбалансом вмісту вуглеводних детермінант з вираженою диспропорцією у становленні морфофункціональної спроможності слинних залоз протягом першого тижня життя після народження, що може бути основою виникнення сіалопатій у віддалені терміни постнатального періоду онтогенезу.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ, ОБГОВОРЕННЯ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Великі слинні залози є одними з основних складових комплексу органів, що в сукупності утворюють так звану екзокринно - ендокринну регуляторну систему організму (Ikeda Y, Sasaki H et al, 2010). Завдяки наявності чисельних секреторних речовин, що їх продукують слинні залози, відбувається ціла низка життєво необхідних процесів, починаючи від першого етапу травлення в ротовій порожнині до більш складно організованих реакцій, насамперед, забезпечення реалізації місцевого імунітету, головними реагентами в яких є саме компоненти синтезу слинних залоз (Ахтемійчук Ю.Т., 2009) [7].

Внаслідок того, що сполучна тканина великих слинних залоз є структурною складовою даних органів, зміни в її генезі можуть служити значимим фактором дезорганізації травної системи. Для оцінки особливостей формування слинних залоз в залежності від періодів їх розвитку та внутрішньоутробної дії антигену, нами було виділено три групи спостереження, проаналізовано масу слинних залоз відповідно до загальної маси тіла та етапів морфогенезу. У щурів виявлено різницю в темпах формування слинних залоз в періоди їх активного розвитку між тваринами, що зазнали дію антигену в антенатальному періоді та інтактною групою тварин. У вакцинпреміюваних щурів першої, одинадцятої та тридцятої доби спостерігається прискорення темпів формування слинних залоз, в порівнянні з інтактною групою на етапі активнопротікаючого морфогенезу та підготовки органу до повноцінного функціонування.

Як показали наші дослідження у новонароджених антигенпреміюваних лабораторних щурів абсолютна маса підщелепної слинної залози становила $(5,5 \pm 0,2)$ мг, порівняно з інтактними тваринами

($4,16 \pm 0,4$) мг. Відставання в показниках маси в інтактній групі підтверджувалось коефіцієнтом співвідношення цих параметрів до абсолютної маси тіла щурів, який складав 0,1 в експериментальній групі та 0,07 у інтактних тварин на 1-шу добу життя. На 5-ту добу постнатального розвитку абсолютна маса слинних залоз також відрізнялась між групами спостереження, а саме ($8,5 \pm 0,3$) мг в експериментальній та ($7,3 \pm 0,4$) мг в інтактній. На 7-му добу життя зберігалась тенденція прискорення темпів приросту абсолютної маси слинних залоз в експериментальній групі тварин, про що свідчили наступні показники: ($15,0 \pm 0,3$) мг у антигенпремійованих, відносно ($12,7 \pm 0,4$) мг в контролі. Такий дисбаланс приросту маси серед досліджуваних груп спостерігався протягом перших двох тижнів постнатального життя. До 45-ї доби різниця в показниках визначених параметрів нівелювалась, що відображало приріст темпів формування слинних залоз у інтактних тварин та зникнення дисбалансу у їх формуванні у антигенпремійованих. У доступній літературі відсутні дані про зміни маси слинних залоз відносно маси тіла, після дії антигенів, однак отримані в роботі результати частково співпадають з даними, що встановлені раніше Н.Г. Грінівецькою (2012) [28] щодо реактивних змін та особливостей формування нирки стосовно порушення темпів формування підшлункової залози щура. За даними літератури, подібний процес спостерігався при дії неантигенних або фізичних факторів (гіперглікемії, вібраційного шуму), які призводили до гіпофункції великих слинних залоз внаслідок їх гіпоплазії. Останнє було викликано зниженням проліферативної активності клітин та зменшенням інтенсивності процесів органогенезу (Попович Ю.І, Котик Т.Л., 2015) [50].

Збільшення абсолютної і відносної маси слинних залоз новонароджених після внутришньоутробного введення антигенів узгоджується з даними, отриманими щодо підшлункової залози (Грінівецька Н.В., 2012) [28] про вісцеромегалію органів у відповідь на введення гамма-глобуліну або вакцин та відповідає концепції «Лімфоцит - фактор

морфогенезу» (Волошин М.А., 2005, 2015) [14]. Збільшення маси і розмірів органів може бути зумовлено різними факторами: збільшенням проліферативної активності клітин паренхіми органа, або в результаті набряку тканини внаслідок її гідрофільності. У щурів вікове збільшення маси органів здійснюється за рахунок більш інтенсивного мітотичного поділу клітин протягом перших восьми - дванадцяти тижнів післянатального періоду, тоді як надалі основне значення має гіпертрофія клітин.

За даними літератури, внутрішньоплідна дія антигенів викликає дисбаланс у формуванні різних типів тканин, зокрема сполучної в ранньому післянатальному періоді, що є ознакою наявності синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (Волошин М.А., Григор'єва О.А., 2009) [16]. Вивчення нами співвідношення площі секреторних відділів та сполучнотканинних структур слинних залоз показало, що з 1-ї до 7-ї доби постнатального життя цей параметр змінювався на користь сполучної тканини, якої було вірогідно більше в залозах антигенпремійованих тварин відносно інтактних ((20,3±0,1)% та (15,8±0,1)% відповідно). Вірогідної різниці в показниках кількості судин та проток на умовну одиницю площі в усіх досліджуваних групах не виявлено, що узгоджується зі зменшенням відсоткової частини секреторних відділів слинної залози у певні терміни розвитку органу. Порушення у відсотковому співвідношенні частин досліджуваних структур зберігалось на рівні тенденції до 14-ї доби життя. Проте до закінчення експерименту показники, щодо секреторної та сполучнотканинної частки слинних залоз не відрізнялись.

Для вивчення формування великих слинних залоз нами був проведений аналіз морфометричних показників кількості лімфоїдних скупчень підщелепних слинних залоз щурів у нормі та після внутрішньоутробної антигенної дії. Лімфоцити реалізують активацію клітинної ланки місцевого захисту при дії антигенів різної етіології. Інтраепітеліальні лімфоцити утворюють унікальну клітинну популяцію, розташовану в так званій «першій лінії захисту» травного тракту (Сирцов В.К., 2005, 2011) [90, 106]. У нашій

роботі вперше показано, що в інтактних новонароджених лімфоїдна тканина слинної залози представлена переважно дифузно розташованими лімфоцитами в стромі залоз та інтраепітеліальними лімфоцитами секреторних відділів ($(22,8 \pm 0,4)\%$ в групі антигенпремійованих щурів, відповідно до $(18,1 \pm 0,4)\%$ в групі інтактних) Перші лімфоїдні скупчення в кількості $7,0 \pm 0,1$ в групі експериментальних тварин та $6,1 \pm 0,1$ в контролі, що склалися з 3 – 5 лімфоцитів, виявлялись з 5-ї доби після народження біля судин та протоків. Кількість лімфоїдних скупчень та лімфоцитів збільшувалась до 30-ї доби постнатального життя.

В секреторних відділах слинних залоз новонароджених тварин експериментальної групи загальна кількість внутрішньоепітеліальних лімфоцитів була достовірно вищою ($(50,1 \pm 0,1)\%$, порівняно з групою інтактних тварин і контролем ($(32,5 \pm 0,1)\%$ та $(31,4 \pm 0,7)\%$ відповідно). В популяції лімфоцитів спостерігався більший відсоток малих лімфоцитів та менший вміст середніх у порівнянні з контрольними. Достовірні зміни в складі лімфоцитів слинних залоз тварин були виявлені до 7-ї доби життя в групі тварин, яким внутрішньоутробно було введено антиген.

Одним із проявів морфогенетичної активності лімфоцитів є їх вплив на мітотичну активність і вміст клітин мікрооточення (епітеліоцитів, фібробластів) щодо контролю за процесами проліферації в тканинах згідно концепції «Лімфоцит – фактор морфогенезу». У клітинній популяції найбільших змін зазнають клітини, що перебувають на різних стадіях мітозу (Волошин М.А., 2009) [16]. Внутрішньоепітеліальні лімфоцити виявляються поряд з мітотичноактивними клітинами, що є біологічною закономірністю та, також, описано при дослідженні епітеліального компонента носоглотки Т.Н. Матвейшиною (2011) [74] та Ясен Ю.О. Буреогою (2014) [10]. Нами встановлено, що кількість мітозів у новонароджених тварин експериментальної групи на фоні підвищеного вмісту лімфоцитів була значно вищою ($(29,6 \pm 0,5)\%$) ніж у тварин інтактною і контрольною груп ($(26,3 \pm 0,3)\%$). Клітини з фігурами мітозу визначались в секреторних відділах

слинних залоз незалежно від характеру секрету. Виявлено, що у тварин, які отримали антиген в антенатальному періоді, на фоні вищого вмісту лімфоцитів кількість клітин з фігурами мітозу більша, порівняно з інтактною групою, про що свідчив мітотично-лімфоцитарний коефіцієнт 0,59, який був меншим, ніж у інтактних тварин (0,81). Спостерігалось зростання проліферативної активності клітин в порівнянні з інтактними тваринами, що узгоджувалося з динамікою мітотично-лімфоцитарного індексу. Тенденція щодо підвищеного вмісту інтраепітеліальних лімфоцитів секреторних відділів слинних залоз щурів спостерігалась від моменту народження протягом двох тижнів. Саме на 14-ту добу, цей показник сягав максимальних значень $((75,2 \pm 1,0)\%$, $p < 0,05$) для антигенпреміюваних та $(68,1 \pm 1,0)\%$ для інтактних). Зокрема, слід відмітити, що підвищення кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів, у антигенпреміюваних тварин, відбувалось за рахунок зростання кількості лімфоцитів в секреторному відділі залоз з фенотиповими ознаками малих форм. По закінченню першого місяця постнатального життя в усіх групах тварин визначалось зменшення загальної кількості лімфоцитів відносно попереднього терміну спостереження, що відбувалось в умовах поступового зниження вмісту малих та середніх форм. Проте в групі експериментальних тварин зберігалась підвищена кількість малих лімфоцитів відносно показників інтактної групи. По досягненню тваринами сорокап'ятиденного терміну постнатального життя, у щурів, що зазнали дії антигену, загальна кількість внутрішньоепітеліальних лімфоцитів і відсотки популяцій лімфоцитів не відрізнялись від показників інтактної групи. Для всіх досліджуваних груп було характерно статистично вірогідне зниження показників мітотичної активності клітин епітелію секреторних відділів слинних залоз порівняно з показниками 30-ї доби. Узагальнюючи вищеописане, стосовно відношення мітотичноактивних епітеліоцитів до кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів протягом всього експерименту, з віком, було виявлено зміну значень цього параметру у бік підвищення, що розцінювалось як

уповільнення мітотичних процесів у клітинах секреторного епітелію. Різниця в значеннях відношення епітеліоцитів на різних стадіях мітозу до кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів у всіх досліджуваних групах 45-ї доби життя не виявлено. Отримані в роботі дані, щодо зміни кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів, частково співпадають з даними описаними раніше рядом авторів в слинних залозах, слизовій оболонці структур ілеоцекального кута, підшлунковій залозі та ін. (Світлицький А.В., 2007 [99]; Грінівецька Н.В., 2013 [28], Cortez V.S., Fuchs A., 2014 [135]).

У новонароджених інтактних тварин слинні залози знаходяться на стадії органогенезу. В сполучній тканині було виявлено фібробласти, фіброцити, лімфоцити. У новонароджених антигенпреміюваних тварин кількість фібробластів та фіброцитів міжацинарних сполучнотканинних проміжків була більшою ($215,5 \pm 1,3$ і $0,6 \pm 0,1$) порівняно з інтактною групою ($206,1 \pm 1,4$ та $0,2 \pm 0,1$ відповідно). Вміст лімфоцитів серед клітин сполучної тканини визначався достовірно вищим ($8,1 \pm 0,1$). Фібробластно-лімфоцитарний коефіцієнт у групі експериментальних тварин мав менше значення від коефіцієнта інтактної групи і дорівнював 25,4 відносно 31,7. Також, з 5-ї до 7-ї доби постнатального розвитку, встановлено достовірний ріст чисельності лімфоцитів в сполучній тканині слинних залоз тварин, що були вакцинпреміювані внутрішньоутробно ($11,3 \pm 0,9$) відносно контрольної групи ($9,4 \pm 0,1$). При вивченні клітинної складової сполучної тканини виявлено статистично вірогідне підвищення кількості фібробластів у групі експериментальних тварин протягом першого тижня життя порівняно з інтактною групою. Динаміка вмісту лімфоцитів у міждолькових прошарках слинних залоз протягом досліджуваних термінів має динамічний характер і знаходиться у взаємозв'язку з показниками кількості фібробластів, про що свідчать зміни значень фібробластно-лімфоцитарного коефіцієнта. Встановлено, що кількість фібробластів і фіброцитів міжацинарних просторів характеризується тенденцією в бік збільшення в період новонародженості, а потім – компенсаторного зменшення їх чисельності у вакцинпреміюваних

щурів, починаючи з 5-ї до 14-ї доби життя в порівнянні з інтактними тваринами. Отримані в роботі результати щодо формування структур великих слинних залоз частково співпадають з даними щодо формування дванадцятипалої кишки та ясен після внутрішньоутробної дії антигенів вірусної природи, отриманих в роботах О.А. Лазарік (2011) [59], Ю.О. Буреги (2014) [10], та відображають системну реактивність сполучної тканини органів шлунково – кишкового тракту на дію антигену в антенатальному періоді та високу регенеративну спроможність сполучнотканинних структур слинної залози (Chankee Y., Jeremy B. Vines et al., 2014 [208]).

Згідно з концепцією «Лімфоцит – фактор морфогенезу» вплив антигенного навантаження в антенатальному періоді призводить до міграції з тимуса плодів імунологічно незрілих PNA⁺ лімфоцитів, які не гинуть, а надходять в лімфоїдні та нелімфоїдні органи. У цих органах змінюються темпи і терміни формування місцевої імунної системи та становлення морфофункціональних одиниць на фоні збільшеного вмісту лімфоцитів, що неодноразово підтвердили в роботах О.Г. Алієва (2011) [2], О.А. Лазарік (2011) [60] і Т.О. Крючко (2010) [52]. У роботі встановлена динаміка розподілу PNA⁺лімфоцитів в секреторних відділах слинних залоз. На першу добу після народження серед епітеліальних клітин залоз у антигенпремійованих тварин спостерігався максимальний вміст PNA⁺ лімфоцитів, а саме $24,1 \pm 1,1$, який був достовірно більшим у порівнянні з тваринами інтактної групи, де такий показник складав $19,9 \pm 1,1$. Відмінність між експериментальними та контрольними тваринами в кількості PNA⁺лімфоцитів з залишками β -D-галактози в слинних залозах зберігалась до 14-ї доби життя ($15,1 \pm 0,1$ та $13,1 \pm 0,6$ відповідно). З 30-ї доби – відмічалось зниження їх вмісту, а на 45-ту добу їх частка достовірно не відрізнялась від аналогічних показників усіх груп. У тварин, яким було введено антиген у плідному періоді, спостерігалась підвищена кількість PNA⁺ лімфоцитів, серед яких є дві популяції – імунологічно незрілі форми та γ/δ лімфоцити (Куш О.Г., 2010) [54]. На фоні збільшення кількості

лімфоцитів відмічається зростання кількості клітин з фігурами мітозу, внаслідок чого виявляється дисбаланс формування та становлення секреторного епітелію слинних залоз, що, у свою чергу, погоджується з положеннями концепції «Лімфоцит – фактор морфогенезу».

Незважаючи на функціональну спорідненість структур слинних залоз, в міжчасточкових зонах даних органів у щурів, на відміну від секреторних відділів, спостерігається синусоїдна динаміка розподілу PNA+ лімфоцитів. З періоду новонародженості до 7-ї доби постнатального життя відмічається збільшення вмісту PNA+ лімфоцитів. Проте, в групі антигенпремійованих тварин їх кількість достовірно вища ($4,2 \pm 0,1$, $p < 0,05$) порівняно з тваринами інтактною групи ($3,3 \pm 0,1$). З 11-ї до 14-ї доби післянатального розвитку у сполучній тканині міжацинарних частин виявляється різке зменшення вмісту PNA+ лімфоцитів у всіх групах тварин, але у вакцинпремійованих тварин кількість PNA+ лімфоцитів залишається дещо вищою. В сполучнотканинних структурах слинних залоз до 45-ї доби включно зберігається тенденція поступового зниження кількості лімфоцитів із залишками β -D-галактози. Вміст PNA+ лімфоцитів на момент закінчення експерименту в усіх групах щурів не відрізняється. Схожа динаміка розподілу PNA+ лімфоцитів в епітелії і сполучній тканині після внутрішньоутробної дії антигенів була описана раніше в роботах О.Н. Лазарік (2010) [59], Т.М. Матвейшиної (2011) [74] та Ю.О. Буреги (2014 [10]), і підтверджує роль лімфоцитів в морфогенезі органів.

На відміну від попередніх даних щодо збільшення кількості SBA+лімфоцитів в слизовій дихальних шляхів та шлунку в перші сім днів після народження (Алієва О.Г., 2011 [106]; Крючко Т.О., 2010 [52]) в роботі встановлено тенденцію зниження SBA+лімфоцитів з 1-ї до 11-ї доби з одноразовим підвищенням їх вмісту на 14-ту добу життя після внутрішньоутробного проникнення вірусного антигену.

Враховуючи зміни темпів у формуванні та становленні секреторного епітелію великих слинних залоз, збільшення кількості

внутрішньоепітеліальних лімфоцитів та підвищення мітотичної активності клітин в групі антигенпреміюваних тварин, виникла необхідність вивчити особливості розподілу полісахаридів секреторних відділів слинних залоз. Встановлено різницю в розподілі глікопротеїнів, глікозаміногліканів та глікокон'югатів між групами спостереження в різні вікові періоди. У новонароджених тварин, яким антиген було введено в антенатальному періоді розвитку, інтенсивність забарвлення цитоплазми клітин епітелію нижча, ніж у тварин інтактної групи. Після ферментативної обробки діастазою інтенсивність забарвлення секреторного епітелію знижувалась більш інтенсивно ніж в контролі, що вказувало на підвищений вміст глікогену в цитоплазмі епітеліоцитів. Ця тенденція зберігалась від періоду новонародженості до 7-ї доби постнатального розвитку. Зменшення накопичення глікопротеїнів з 1-ї до 7-ї доби життя відображає зниження вуглеводного обміну в клітинах секреторних відділів слинних залоз, що може впливати на процес синтезу секрету. Подібну тенденцію щодо зниженого синтезу глікопротеїнів в епітелії глотки щурів після внутрішньоутробної дії антигенів спостерігала Т.М. Матвейшина (2011) [75] і Ю.О. Бурєга (2014 [10]). На 11-ту і 14-ту доби життя в експериментальній групі тварин інтенсивність накопичення глікопротеїнів в секреторних відділах слинних залоз зростала, що відображалось стійкою позитивною реакцією. Вміст глікогену в клітинах експериментальних тварин практично не відрізнявся від показників тварин інтактної групи, що вказує на посилення енерговитрат в секреторному епітелії, а саме синтетичних процесів.

На 30-ту добу післянатального розвитку при переході тварин на природний тип харчування в умовах зростання секреторної активності в епітеліальних клітинах слинних залоз знижувалася загальна кількість глікопротеїнів, але підвищувався вміст глікогену, що може відобразити передчасне виснаження синтетичних процесів. Це, співпадає зі збільшенням приросту маси слинних залоз. З 30-ої по 45-ту добу в епітеліоцитах секреторних відділів слинних залоз відбувався приріст біосинтезу

глікопротеїнів за рахунок діастазостабільних сполук, що, очевидно, пов'язано зі збільшенням навантаження на функціональноактивні клітини при переході тварин на природний тип харчування і забезпечує стабільність процесів проліферації та диференціювання епітеліоцитів. Встановлені зміни синтезу та накопичення глікопротеїнів і глікогену зберігались з періоду новонародженості до 14-ї доби постнатального життя та, практично, нівелювались на 45-ту добу. В сполучній тканині слинних залоз з 1-ї до 5-ї доби було визначено вищий вміст глікопротеїнів у антигенпремійованих щурів порівняно з контролем. Надалі, до останнього терміну експерименту, різниці в кількості вуглеводвміщуючих сполук не виявлялось.

При дослідженні вмісту всього комплексу глікозаміногліканів, після постановки реакції з альціановим синім, у новонароджених тварин, які отримали внутрішньоутробно антиген, інтенсивність забарвлення секреторних відділів слинних залоз була нижчою, відносно інтактної групи. Подібна реакція у вакцинпремійованій групі зберігалась до 5-ї доби. При диференціюванні сульфатованих глікозаміногліканів альціановим синім з критичними концентраціями електроліту $MgCl_2$ 0,6М, 08М, 1,0М в експериментальній групі 7-ї, 11-ї та 14-ї доби спостерігалась альціанофілія, порівняно з контрольною групою, що свідчило про наявність у цитоплазмі епітеліоцитів більшої кількості хондроїтин-4- та хондроїтин-6-сульфату та дерматан- і кератансульфату. Після обробки зрізів тестикулярною гіалуронідазою інтенсивність забарвлення знижувалась у вищезгаданих структурах антигенпремійованих щурів 5-ї, 7-ї та 11-ї доби спостереження, відносно інтактних. З 7-ї до 11-ї доби життя, у тварин, яким введено антиген у плідному періоді, виявлено зменшення вмісту низькосульфатованих глікозаміногліканів, і поява високосульфатованих глікозаміногліканів в секреторному епітелії слинних залоз, у порівнянні з інтактними тваринами. З 7-ї до 14-ї доби постнатального життя відмічалось поступове зниження синтезу нессульфатованих та низькосульфатованих глікозаміногліканів і збільшення вмісту високосульфатованих. На 45-ту добу життя показники

вмісту загальної кількості глікозаміногліканів, нессульфатованих а також фракцій сульфатованих ГАГ у вакцинпреміюваних тварин не відрізнялись від інтактних.

Після внутрішньоутробної антигенної дії у новонароджених тварин в сполучній тканині слинних залоз було виявлено зменшення синтезу загальної кількості ГАГ та нессульфатованих ГАГ, в порівнянні з інтактними тваринами. На 5-ту добу також вивлявся зменшений вміст вищезгаданих сполук. Починаючи з 7-ї доби спостереження та на 14-ту спостерігалось дещо менше накопичення низкосульфатованих фракцій ГАГ у вакцинпреміюваної групи тварин відносно групи контролю. Обробка зрізів тестикулярною гіалуронідазою призводила до зниження забарвлення сполучної тканини слинних залоз, більш помітного в антигенпреміюваній групі з 1-ї до 5-ї доби життя, що є відображенням меншого вмісту у експериментальних тварин гіалуронової кислоти у вищеописаних структурах. Вказані зміни спостерігались протягом двох тижнів та нівелювались до 45-ї добу постнатального розвитку. Залозистий епітелій в нормі забезпечує високий вроджений імунний захист. У антигенпреміюваних в плідному періоді щурів, після народження спостерігався дисбаланс становлення секреторного епітелію, що обумовлено порушенням механізмів синтетичної активності клітин, яке, у свою чергу, призводило до зміни складу секрету клітин та, в подальшому, може бути підґрунтям запальних і неопластичних процесів в дитинстві. Отримані дані співпадають з даними, що висвітлені в роботах Т.М. Матвейшиної (2011) [75], та вказують на закономірність змін в секреторному залозистому епітелії слинних залоз та глотки після антигенної дії в антенатальному періоді. Враховуючи морфологічну спорідненість структур, даний процес може призводити до порушення повноцінного функціонування органів травлення.

При проведенні лектингістохімічного дослідження нами встановлено, що щільність розподілу манозо-, β -D-галактозо-, N-ацетил-D-галактозаміноспецифічних рецепторів секреторних відділів слинних залоз

залежав від віку досліджуваних щурів. У антигенпремійованих тварин з 1-ї до 7-ї доби життя спостерігалось збільшення щільності PNA-, SBA-, WGA-рецепторів, що вказує на компенсаторне збільшення щільності мембрано-специфічних лектинових залишків на поверхнях клітин і може бути підґрунтям для виникнення порушень в секреторних відділах слинних залоз. З 11-ї доби виявлялося зниження кількості рецепторів до лектинів арахісу, сої, сочевиці, зародків пшениці в секреторних відділах всіх досліджуваних груп, що відображає посилення пристосувальних можливостей секреторного епітелію слинної залози щодо відновлення імунорегулюючої спроможності клітин для забезпечення здатності епітелію реалізовувати функцію неспецифічного захисту від антигенного впливу. Встановлені зміни в секреті залозистих клітин підщелепних залоз можуть відображати порушення складу слини в перші два тижні після народження та є, можливо, причиною зниження захисного бар'єру слизової ротової порожнини. Структура глікокон'югатів, що експресуються на поверхні клітин сполучнотканинних ділянок великих слинних залоз, динамічно змінювалася протягом всього періоду спостереження. Найбільшу афінність до досліджуваних лектинів проявляли саме сполучнотканинні структури. У новонароджених тварин після внутрішньоутробної антигенної дії була встановлена передчасна поява значної кількості рецепторів до лектинів арахісу, сої, сочевиці та зародків пшениці на клітинах міжацинарних сполучнотканинних прошарків. Збільшення щільності рецепторів до відповідних лектинів спостерігалось з періоду новонародженості до 7-ї доби життя. По мірі формування слинних залоз відбувалося зниження експресії рецепторів до лектину арахісу (PNA), сої (SBA), що обумовлено сіалізацією залишків вуглеводних детермінант (Антонюк В.О., 2005) [5], та збільшенням – до лектину зародків пшениці (WGA). В сполучній тканині слинних залоз після дії антигенів відбувалося підвищення рівня експресії рецепторів до досліджуваної панелі лектинів з 1-ї по 7-му добу, з поступовим зменшенням до 45-ї доби післянатального життя. Встановлена більша щільність фетальних фукозоспецифічних рецепторів на

клітинах міжацинарних проміжків у антигенпреміюваних щурів, порівняно з контролем, у періоді новонародженості і до закінчення першого тижня післянатального розвитку, що є відображенням затримки становлення цих структур (Антонюк В.О., 2005) [5]. Фетальні фукозоспецифічні рецептори були виявлені у новонароджених антигенпреміюваних тварин в несформованих структурах періодонту та дентині (Бурега Ю.О., 2014 [10]). На ранніх стадіях розвитку підщелепної слинної залози, одночасно з накопиченням ШІК-позитивних речовин цитолема і цитоплазма епітеліального зачатка слинної залози накопичувала глікополімери з кінцевими нередукованими залишками N-ацетил-D-глюкозаміну і N-ацетилнейрамінової (сіалової) кислоти. Прилегли до епітеліальної закладки залози клітини мезенхіми містять на своїй цитолемі більшу кількість рецепторів, ніж їх цитоплазма. До 10–12 тижня ембріогенезу глікополімери, які зв'язуються з лектином зав'язі пшениці (WGA) у більшій кількості зустрічалися в цитолемі клітин епітеліальної закладки та прилеглої мезенхіми (Лаврів Л. П., Олійник І.Ю., 2013) [107].

Таким чином, антигенне навантаження в антенатальному періоді приводило до збільшення вмісту імунологічно незрілих PNA+ лімфоцитів в структурах великих слинних залоз, що, також, спостерігалось при так званому «вуглеводному аналізі» ряду імунних клітин (North S.J., 2012). Достовірне збільшення кількості незрілих лімфоцитів призводило до зміни мітотичної та синтетичної активності клітин секреторних відділів і, як наслідок, до дизорганізації процесів проліферації і синтетичної активності епітелію та порушенню співвідношення «фібробласт – фіброцит» в сполучній тканині слинних залоз. Зміни в синтезі та накопиченні вуглеводовмісних сполук впливають на здатність епітелію забезпечувати захисний імунологічний бар'єр, а в структурі слинних залоз – до дисонансу співвідношення частин секреторного епітелію та сполучної тканини, що може мати безпосередній вплив на секреторну функцію органу. Описані зміни в ацинусах залози можуть бути базисним явищем для виникнення

запальних або неопластичних процесів, що, в подальшому, може ініціювати появу різноманітних захворювань слинних залоз, зокрема лімфоїдного перероження, так званого синдрому Шегрена, що потрібно враховувати в медичній практиці.

ВИСНОВКИ

Згідно даних реєстру ВООЗ, за останні роки частина захворювань великих слинних залоз різних груп населення становить до 3% та досягає майже 17% в дитячому віці. Етіологічними чинниками для виникнення запальних процесів можуть бути зміни у морфогенезі великих слинних залоз, особливо в ранньому постнатальному періоді. Комплексним дослідженням з використанням анатомічних, морфометричних, гістологічних, гістохімічних, лектингістохімічних, статистичних методів наведено рішення конкретної наукової задачі нормальної анатомії стосовно закономірностей будови та реактивності підщелепних слинних залоз та їх лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою, у постнатальному періоді у нормі та після дії антигенів на плід. Описано особливості динаміки маси слинних залоз, формування секреторних відділів та сполучнотканинних структур слинних залоз в ранньому постнатальному періоді після внутрішньоутробної антигенної дії. Описано розподіл полісахаридів, глікокон'югатів, визначено динаміку вмісту лімфоцитів в органі, доведено зв'язок між становленням секреторних відділів та сполучнотканинних структурних компонентів великих слинних залоз і вмістом в них лімфоцитів.

1. Після внутрішньоутробної дії антигену встановлено вірогідний приріст абсолютної маси підщелепних слинних залоз з 1-ї до 7-ї та на 14-ту добу постнатального життя ((5,5±0,2) мг, (15,0±0,3) мг, (46,16±1,0) мг у антигенпреміюваних тварин; (4,16±0,4) мг, (16,5±0,4) мг, (39,0±1,0) мг у інтактних). Динаміка відносної маси слинних залоз характеризується диспропорцією, що зберігається протягом 30-ти діб після народження і нівелюється на 45-ту добу життя.

2. В групі вакцинпреміюваних тварин спостерігається вірогідне зменшення відсотку площі секреторних відділів до (73,3±1,4)%, відносно інтактної групи (78,1±2,1%) та збільшення відсотку площі сполучної тканини

до $(21,3 \pm 1,7)\%$ ($p < 0,05$), при $(16,7 \pm 1,1)\%$ в контролі. Дана тенденція зберігається до 14-ї доби та поступово нівелюється на 30-ту добу життя.

3. Лімфоїдна тканина слинної залози представлена лімфоїдними скупченнями різного розміру, поодинокими лімфоцитами в сполучній тканині та інтраепітеліальними лімфоцитами в секреторних відділах. Після внутрішньоутробного введення антигену у новонароджених вірогідно збільшена в 1,5 рази кількість інтраепітеліальних лімфоцитів та в 1,3 рази – лімфоцитів в сполучній тканині. В секреторному епітелії слинних залоз антигенпреміюваних тварин перших двох тижнів постнатального розвитку виявлено одночасне збільшення числа мітотичноактивних епітеліоцитів. В сполучнотканинних структурах слинних залоз у новонароджених тварин, яким внутрішньоутробно було введено антиген в навколоплідні води, порівняно з інтактними тваринами, на фоні збільшеної кількості лімфоцитів ($8,1 \pm 0,1$ та $6,5 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), відповідно) спостерігається підвищена кількість фібробластів ($215,0 \pm 1,4$ до $206,1 \pm 1,5$ ($p < 0,05$), відповідно), що корелює з показниками фібробласто – лімфоцитарного індексу 25,7 відносно 32,1 в групі контролю. Загальний вміст лімфоцитів зменшується до рівня інтактних тварин серед сполучної тканини на 14-ту добу, а в епітелії на 30-ту добу життя.

4. У новонароджених антигенпреміюваних тварин встановлено збільшений вміст PNA⁺-лімфоцитів у секреторних відділах та сполучнотканинних структурах великих слинних залоз у порівнянні з інтактними тваринами. В епітеліальній частині органу кількість PNA⁺-лімфоцитів поступово зменшується від періоду новонародженості ($2,4 \pm 0,1$) до 45 доби ($0,9 \pm 0,3$). В сполучній тканині слинних залоз новонароджених тварин, що зазнали дії антигену в антенатальному періоді, вміст PNA⁺-лімфоцитів також достовірно підвищений і сягає максимуму на 14-ту добу постнатального розвитку ($4,3 \pm 0,1$; $p < 0,05$), порівняно з показниками групи контролю ($3,3 \pm 0,1$).

5. У вакцинпреміюваних тварин виявлено зниження секреторної активності епітеліоцитів, що супроводжується зменшенням вмістом глікопротеїнів та підвищенням вмістом глікогену. Одночасно у тварин спостерігалось зменшення загального вмісту глікозаміногліканів у секреторному епітелії слинних залоз з 1-ї до 5-ї та зниженням кількості низькосульфатованих і нессульфатованих глікозаміногліканів з 5-ї до 11-ї доби життя. Вміст високосульфатованих фракцій глікозаміногліканів, а саме дерматан- та кератан-сульфатів у антигенпреміюваних тварин підвищений з 7-ї по 14-ту добу, що нівелюється до 30-ї доби постнатального розвитку. В сполучній тканині спостерігається зворотня картина: підвищений вміст глікопротеїнів та зменшений вміст загальної кількості глікозаміногліканів на 1-шу та 5-ту добу, а низькосульфатованих на 7-му та 14-ту добу.

6. З періоду новонародженості до 7-ї доби життя виявлено зміни лектингістохімічної характеристики секреторних відділів слинних залоз вакцинпреміюваних тварин, що відображено зменшенням вмісту PNA⁺-, SBA⁺-, та збільшенням WGA⁺-рецепторів до лектинів. На 1-шу, 5-ту, 7-му добу в сполучнотканинних структурах слинних залоз спостерігається наявність фукозо-специфічних рецепторів до ікри окуня. В групі антигенпреміюваних тварин спостерігається більш чітко виражена експресія рецепторів до галактозо-, манозо-специфічних лектинів та збільшення до глюкозо-специфічних, порівняно з показниками секреторних відділів, одночасно, встановлена тенденція до зниження кількості SBA⁺-лімфоцитів з 1-ї до 11-ї доби життя.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 380 с.
2. Алиева Е. Г. Влияние антигенного воздействия на морфофункциональное состояние центрального брыжеечного лимфоузла крыс / Е. Г. Алиева // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 1. – С. 38–39.
3. Анатомія людини : в 3 т. / А. С. Головацький, В. Г. Черкасов, М. Р. Сапін, Я. І. Федонюк. – Вінниця : Нова книга, 2006. – Т. 1. – 368 с.
4. Анатомія людини : національний підручник : у 3 т. / [А. С. Головацький, В. Г. Черкасов, М. Р. Сапін та ін.]. – Вид. 3-тє, доопрацьоване. – Вінниця : Нова Книга, 2013. – Т. 1. – 365 с.
5. Антонюк В. О. Лектини та їх сировинні джерела / В. О. Антонюк. – Львів : ПП «Кварт», 2005. – 554 с.
6. Афанасьева М. А. Развитие иммунной системы в онтогенезе крыс: нейроэндокринно-иммунные взаимодействия : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук / М. А. Афанасьева. – М., 2009. – 22 с.
7. Ахтемійчук Ю. Т. Клініко-морфологічні аспекти дослідження великих слинних залоз / Ю. Т. Ахтемійчук, І. Ю. Олійник // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 76–80.
8. Бернік Н. В. Морфологія людини і лектингістохімія / Н. В. Бернік, І. Ю. Олійник, Л. П. Лаврів // Клінічна та експерим. патологія. – 2010. – Т. IX, № 3 (33). – С. 138–143.
9. Будихина А. С. А-дефензины - антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции / А. С. Будихина, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2008. – № 5. – С. 317–320.

10. Бурега Ю. О. особливості будови пародонту щурів в постнатальному періоді після внутрішньоутробної антигенної дії (анатомо-експериментальне дослідження) - : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Ю. О. Бурега. – Запоріжжя, 2014. – 23 с.
11. Волошин М. А. Динаміка PNA⁺ та - SBA⁺ - лімфоцитів в слизовій оболонці глотки щурів в постнатальному періоді після внутрішньоутробної дії антигена / М. А. Волошин, Т. М. Матвейшина // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т. 15, № 5 (додаток). – С. 60–62.
12. Волошин Н. А. Внутриутробная антигенная стимуляция как модель для изучения симптомокомплекса висцеромегалии / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, М. С. Щербаков // Таврический медико-биологич. вестник. – 2006. – Т. 9, № 4. – С. 57–59.
13. Волошин Н. А. Лектины животного и растительного происхождения: роль в процессах морфогенеза: (обзор лит. и собственных исследований) / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 223–237.
14. Волошин Н. А. Лимфоцит - фактор морфогенеза / Н. А. Волошин // Запорож. мед. журн. – 2005. – № 2. – С. 122.
15. Волошин Н. А. Особенности динамики PNA⁺ - и SBA⁺ - лимфоцитов в структурах илеоцекального угла в раннем постнатальном периоде у животных после антигенного воздействия / Н. А. Волошин, А. А. Светлицкий // Укр. морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 153–154.
16. Волошин Н. А. Экспериментальная модель развития синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева // Патологія. – 2009. – Т. 6, № 1. – С. 39–42.
17. Вплив застосування імуномодуючих препаратів бактеріального походження на клітинний склад ротоглоткового секрету / Мельников О. Ф., Тимченко С. В., Тимченко М. Д. [та ін.] // Імунологія та алергологія. – 2012. – № 3 (додаток). – С. 15–16

18. Вплив метакрилату на функцію слинних залоз / Ю. В. Сенчакович, Г. А. Єрошенко, К. С. Казакова, С. М. Білаш // Світ медицини та біології. – 2014. – № 1 (43). – С. 181–185.
19. Выявление и характеристика цитолитических CD8⁺- и CD4⁺-Т-клеток / М. В. Пашенков, Н. Е. Муругина, В. В. Муругин, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2010. – № 1. – С. 4–12.
20. Генова О. А. Распространенность и некоторые клиничко-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков : автореф. дис на соискание ученой степени канд. мед. наук / О. А. Генова. – Хабаровск, 2011. – 24 с.
21. Герасимюк І. Є. Характер та особливості структурної перебудови паренхіми великих слинних залоз щурів при хронічній інтоксикації алкоголем / І. Є. Герасимюк, В. В. Магльона // Галицький лікарський вісник. – 2015. – Т. 22, № 3. – С. 60–63.
22. Гістологія, цитологія та ембріологія. Спеціальна гістологія та ембріологія внутрішніх органів / [Е. Ф. Барінов, Ю. Б. Чайковський, О. М. Сулаєва та ін. ; ред. Е. Ф. Барінов, Ю. Б. Чайковський. – К., 2013. – 471 с.
23. Годованець Ю. Д. Особливості імунітету новонароджених при перинатальній патології / Ю. Д. Годованець, О. С. Годованець // Буковинський мед. вісник. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 13–15.
24. Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи дослідження у нормі та при патології / Л. П. Горальський, В. Т. Хомич, О. І. Кононський. – Житомир : Полісся, 2005. – 288 с.
25. Граматюк С. М. Зміна показників вуглеводного обміну у пацієнтів з НСV-інфекцією в залежності від генотипу / С. М. Граматюк // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 2. – С. 83–85.
26. Григор'єва О. А. Експериментальне моделювання синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини шляхом порушення

- антигенного гомеостазу в системі мати-плацента-плід / О. А. Григор'єва, М. А. Волошин // Патологія – 2011. – № 2. – С. 39–42.
27. Гриневич Ю. А. Дендритные клетки и перспективы их использования в иммунотерапии больных со злокачественными новообразованиями : (обзор лит.) / Ю. А. Гриневич, Н. Н. Храновская // Онкология. – 2003. – Т. 9, № 4. – С. 736–753.
28. Гринівецька Н. В. Динаміка розмірів острівців підшлункової залози новонароджених щурів після внутрішньоутробної антигенної дії / Н. В. Гринівецька // Укр. морфологічний альманах. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 39–41.
29. Гринівецька Н. В. Особливості розподілу глікопротеїнів в структурах підшлункової залози новонароджених щурів після антенатального антигенного впливу / Н. В. Гринівецька // Морфологія. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 30–34.
30. Гринівецька Н. В. Розподіл глікозаміногліканів у сполучнотканинній стромі підшлункової залози новонароджених щурів в нормі та після внутрішньоутробної дії антигенів / Н. В. Гринівецька // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 3. – С. 50–55.
31. Гузік Н. М. Морфогенез структур ротової в передплодовому періоді онтогенезу людини / Н. М. Гузік // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 62–64.
32. Гусейнова С. Т. Клеточная характеристика лимфоидных узлов периферических органов иммуногенеза / С. Т. Гусейнова, Н. Г. Омарова, Т. С. Гусейнов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 8. – С. 224–227.
33. Донецкова А. Д. Экспрессия генов транскрипционных факторов, контролирующих дифференцировку адаптивных субпопуляций CD4⁺ Т-лимфоцитов, в покоящихся и активированных лимфоцитах у здоровых людей / А. Д. Донецкова, М. Ф. Никонова, А. А. Ярилин // Иммунология. – 2011. – № 4. – С. 184–188.

34. Евстропова И. В. В-1-лимфоциты: физиология, функция, популяционная гетерогенность / И. В. Евстропова // Иммунология. – 2004. – № 1. – С. 46.
35. Евтушенко В. М. Иммуногистохимические исследования в изучении морфофункциональных особенностей сигмовидной кишки и предстательной железы человека в возрастном аспекте / В. М. Евтушенко, О. В. Федосеева // Укр. морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 74–76.
36. Єрошенко Г. А. Зміни тинкторіальних властивостей цитоплазми епітеліоцитів слинних залоз після введення адреналіну і ацетилхоліну / Г. А. Єрошенко // Світ медицини та біології. – 2013. – № 1. – С. 122–124.
37. Жминько П. Г. Нарушение функции системы иммунитета под воздействием пестицидов и некоторые задачи иммуотоксикологии на современном этапе : (обзор) / П. Г. Жминько // Совр. проблемы токсикологи. – 1998. – № 2. – С. 53–58.
38. Жункейра Л. К. Гистология: атлас : учебное пособие / Л. К. Жункейра, Ж. Карнейро ; пер. с англ. под ред. В. Л. Быкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 576 с.
39. Зеленев П. В. Секреторный иммуноглобулин А, как фактор местной защиты слизистой дыхательных путей и причины его снижения [Электронный ресурс] / П. В. Зеленев. – Режим доступа : www.aspirans.com/sekretorny-immunoglobulin-kak-faktor-mestnoi-zashchity-slizistoi-dykhateinykh-putei.
40. Зміни структури під'язикової залози щурів після введення адреналіну і ацетилхоліну / Л. П. Пилипенко, Г. А. Єрошенко, С. М. Білаш [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2008. – № 4. – С. 59–64.
41. Иммуноморфологические лимфоцитарно-тканевые ассоциации в переднем отделе пищеварительной системы у плода человека / З. С.

- Хлыстова, Б. Б. Барышев, Д. А. Абду'Муратова [и др.] // Арх. патологии. – 2006. – № 1. – С. 28–30.
42. Казмирчук В. Е. Клиническая иммунология и аллергология / В. Е. Казмирчук, Л. В. Ковальчук, Д. В. Мальцев. – К. : Феникс, 2009. – 524 с.
43. Карсонова М. И. Лимфоидные образования слизистых оболочек: принципы топической иммунизации / М. И. Карсонова, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2003. – № 6. – С. 359–364.
44. Клінічна імунологія та алергологія / [Драннік Г. М., Бажора Ю. І., Годзієва І. М. та ін.] ; за ред. Г. М. Дранніка. – К. : Здоров'я, 2006. – 888 с.
45. Ковбасенко А. Л. Гистохимическая характеристика структурных элементов двенадцатиперстной кишки новорожденных крыс в раннем постнатальном периоде в норме и после внутриутробного введения антигена / А. Л. Ковбасенко // Теоретические и практические аспекты медицины : материалы 78 науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (Симферополь, 20 апр. 2006 г.). – Симферополь, 2006. – С. 90–91.
46. Ковбасенко А. Л. Динамика изменений мышечной оболочки двенадцатиперстной кишки новорожденных крыс в раннем постнатальном онтогенезе в норме и после внутриутробного введения антигена / А. Л. Ковбасенко // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2010. – Вип. 28 : матеріали 70 ювілейної Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2010», м. Запоріжжя, 13-14 трав. 2010 р. – С. 61.
47. Ковешніков В. Г. Анатомія людини : в 3 т. Т. 1 / під ред. В. Г. Ковешнікова. – Луганськ : Вид-во «Шико» ТОВ «Віртуальна реальність», 2005. – 328 с.
48. Ковтун М. Ф. Лимфоидные образования пищеварительной трубки птиц: характеристика и биологическое значение / М. Ф. Ковтун, Л. П. Харченко // Вестник зоологии. – 2005. – № 39 (6). – С. 51–60.

49. Косырева А. М. Морфофункциональная характеристика иммунной системы самцов и самок крыс Вистар / А. М. Косырева, Е. Ю. Симонова, О. В. Макарова // Иммунология. – 2011. – № 2. – С. 81–84.
50. Котик Т. Л. Будова паренхіми піднижньощелепної та під'язикової слинних залоз і морфометрична характеристика їх ациноцитів з використанням факторних моделей / Т. Л. Котик, Ю. І. Попович, О. М. Юрах // Галицький лікарський вісник. – 2014. – Т. 21, № 1. – С. 33–36.
51. Котик Т. Л. Характеристика перебудови вивідних проток піднижньощелепної залози за умови розвитку експериментального цукрового діабету з використанням аналізу головних компонент / Котик Т. Л. // Галицький лікарський вісник. – 2015. – Т. 22, № 3. – С. 108–113.
52. Крючко Т. О. Природжені компоненти імунітету: Toll-подібні рецептори в нормі і при патології / Т. О. Крючко, О. Я. Ткаченко, Ю. О. Вовк // Здоров'є ребенка. – 2010. – № 6 (27). – С. 42–45.
53. Куш О. Г. Закономірності будови плаценти та асоційованої з нею лімфоїдної тканини протягом третього триместру вагітності (анатомо-експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / О. Г. Куш. – Тернопіль, 2008. – 31 с.
54. Куш О. Г. Методика вивчення популяції $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів із використанням панелі лектинів / О. Г. Куш, М. А. Волошин // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (1). – С. 76–81.
55. Лаврів Л. П. Варіант додаткової частки привушної слинної залози у плода 7-го місяця внутрішньоутробного розвитку / Л. П. Лаврів // Вісник проблем медицини та біології. – 2012. – Вип. 2, т. 2. – С. 198–201.
56. Лаврів Л. П. Зміна вуглеводних детермінант тканин у процесі раннього ембріонального гістогенезу привушної слинної залози людини / Л. П. Лаврів, І. Ю. Олійник // Таврический медико-биологич. вестник. – 2013. Т. 16, № 1, ч. 2 (61). – С. 110–114.

57. Лаврів Л. П. Топографо-анатомічні взаємовідношення привушної слинної залози з прилеглими органами і структурами у 10-ти місячних плодів людини / Л. П. Лаврів // Світ біології та медицини. – 2012. – № 3. – С. 40–43.
58. Лавров В. Ф. Модулирующее действие вирусных антигенов на функциональные свойства клеток систем иммунитета и кроветворения : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук / В. Ф. Лавров. – М., 1997. – 52 с.
59. Лазарик А. Л. Динамика клеточного состава двенадцатиперстной кишки новорожденных крыс в раннем постнатальном онтогенезе в норме и после внутриутробного введения антигена / А. Л. Лазарик // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 1. – С. 58–61.
60. Лазарик О. Л. Особливості будови дванадцятипалої кишки новонароджених після внутрішньоплідної дії антигенів (анатомо-експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук / О. Л. Лазарик. – Запоріжжя, 2012. – 21 с.
61. Лектин-гистохимическое исследование периферических органов иммунной системы человека в пренатальном периоде онтогенеза / В. К. Сырцов, Е. Г. Алиева, Е. И. Потоцкая [и др.] // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 1. – С. 42–44.
62. Линия дендритных клеток из тимуса человека. Особенности экспрессии маркеров субпопуляций дендритных клеток и секреции цитокинов / Н. И. Шарова, М. М. Литвина, А. Н. Митин [и др.] // Иммунология. – 2011. – № 6. – С. 296–300.
63. Ліпополісахариди *Bacillus alvei* та їх імуномоделюючі властивості / І. Ю. Кучма, Н. Ю. Лебедева, Н. П. Волянська [та ін.] // Питання експерим. та клінічної медицини. – 2008. – Т. 2, вип. 12. – С. 175–180.

64. Луппа Х. Основы гистохимии : пер. с нем. / Х. Луппа. – М. : Мир, 1980. – 343 с.
65. Луцик А. Д. Лектины в гистохимии / А. Д. Луцик, Е. С. Детюк, М. Д. Луцик. – Львов : Вища шк., 1989. – 140 с.
66. Марушко Ю. В. Функціонування системи місцевого імунітету та її особливості в дітей, які часто хворіють на респіраторні інфекції / Ю. В. Марушко, О. С. Мовчан // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 1 (99), I/II. – С. 41–45.
67. Маслова І. М. Динаміка мітотичної активності епітеліальних клітин великих слинних залоз щурів після внутрішньоутробної антигенної дії в залежності від кількості лімфоцитів / Маслова І. М., Бурега Ю. О., Сирцов В. К. // Актуальні питання анатомії, гістології, ембріології та топографічної анатомії : збірка тез доп. VI конгресу анатомів,гістологів, ембріологів та топографоанатомів України. – Запоріжжя, 2015. – С. 62.
68. Маслова І. М. Динаміка показників маси привушних слинних залоз щурів в нормі та після внутрішньоутробної антигенної дії / І. М. Маслова // Актуальні питання фармац. та мед науки та практики. – 2012. – № 2 (додаток) : матеріали наук.-практ. конф. «Медицина та фармація XXI століття - крок у майбутнє». – С. 26–27.
69. Маслова І. М. Морфологічні особливості привушних слинних залоз в умовах антенатального антигенного впливу / І. М. Маслова // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т. 15, № 2 (додаток) : II Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених «Сучасні можливості стоматології». – С. 162.
70. Маслова І. М. Особливості розподілу лімфоїдних скупчень та їх клітинний склад у великих слинних залозах щурів в нормі та після внутрішньоутробної дії антигенів / Маслова І. М. // Актуальні питання фармац. та мед науки та практики. – 2013. – № 2 (додаток) : матеріали

- Всеукр. наук.-практ. конф. «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2013». – С. 26.
71. Маслова І. М. Розподіл глікопротеїнів в клітинах великих слинних залоз щурів в ранньому постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробної антигенної дії / Маслова І. М. // Актуальні проблеми та перспективи розвитку мед., фармац. та природничих наук : зб. матеріалів конф. – Запоріжжя, 2013. – С. 83.
72. Матвейшина Т. М. Вплив інактивованої грипозної вакцини на морфогенез органів дихального тракту щурів в постнатальному періоді / Т. М. Матвейшина // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 3, т. 2 (88). – С. 132–135.
73. Матвейшина Т. М. Макро-мікроскопічні особливості будови глотки щурів у нормі й після внутрішньоутробної антигенної дії / Т. М. Матвейшина, В. М. Швець // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 1. – С. 68–71.
74. Матвейшина Т. М. Особливості морфогенезу внутрішніх органів щура після внутрішньоутробного впливу інактивованої антивірусної вакцини / Т. М. Матвейшина, О. С. Таланова, Н. В. Грінівецька // Укр. морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 180–182.
75. Матвейшина Т. М. Особливості розподілу глікозаміногліканів в стінці носової частини глотки щурів в постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробної дії антигена / Т. М. Матвейшина, М. А. Волошин // Укр. науково-мед. молодіжний журн. – 2012. – № 2. – С. 31–35.
76. Мельник Н. О. Реактивні зміни органів імунної системи під впливом патологічних факторів / Н. О. Мельник, І. В. Чекмарьова, Ю. Б. Чайковський // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 5–7.
77. Мельников О. Ф. Местный иммунитет и концепция диагностики иммунной недостаточности на основе определения уровня защитных

- белков в секретах / О. Ф. Мельников, Д. Д. Заболотная // Сучасні мед. технології. – 2009. – № 2. – С. 37–42.
78. Мислицький В. Ф. Взаємозалежність між кількістю імунокомпетентних клітин та системним імунітетом у дітей із внутрішньоутробною або постнатальною інфекціями / В. Ф. Мислицький, Н. В. Гребенюк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 41–48.
79. Міжнародна анатомічна номенклатура / за ред. І. І. Бобрика, В. Г. Ковешнікова. – К. : Здоров'я, 2001. – 328 с.
80. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани и их значение в акушерско-гинекологической практике / М. Ю. Смирнова, Ю. И. Строев, Д. А. Ниаури, А. В. Шлыкова // Вестник СПб. ун-та. Сер. 11. – 2006. – Вып. 4. – С. 95–104.
81. Нестеренко З. В. Дисплазия соединительной ткани - медико-социальный феномен XXI века / З. В. Нестеренко // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 1 (5). – С. 17–23.
82. Нечаева Г. И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями / Г. И. Нечаева, И. В. Викторова, И. М. Друк // Врач. – 2006. – № 1. – С. 19–23.
83. Ноздрачев А. Д. Анатомия крысы (Лабораторные животные) / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – СПб. : Изд-во «Лань», 2001. – 464 с.
84. Особливості мікроструктурної організації губи та кута рота щура в нормі / Ю. В. Гнідик, Є. В. Пальтов, І. В. Вільхова та [ін.] // Експерим. та клінічна фізіологія і біохімія. – 2013. – № 3. – С. 43–48.
85. Особливості морфологічної організації тканин пародонта щура в нормі / В. Б. Фік, Є. В. Пальтов, Р. М. Онисько, Ю. Я. Кривко // Експерим. та клінічна фізіологія і біохімія. – 2014. – № 4. – С. 34–39.
86. Охупкіна О. В. Регіональні особливості проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини в дитячій популяції Харківського регіону

- / О. В. Охупкіна, Т. В. Фролова // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 1 (5). – С. 24–27.
87. Пат. 6191, Україна, 7 G01N21/00. Спосіб виявлення дендритних клітин тимусу та селезінки у лабораторних тварин / Волошин М. А., Григор'єва О. А. ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – №20041008784 ; заявл. 27.10.04 ; опубл. 15.04.05, Бюл. № 4.
88. Пат. 63020 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання внутрішньоутробної дії антигенів / Волошин М. А., Матвейшина Т. М., Грінівецька Н. В., Бурега Ю. О., Таланова О. С. ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – №u 2011 02218 ; заявл. 25.02.11 ; опубл. 26.09.11, Бюл. № 18.
89. Патогенетичні основи внутрішньоутробних інфекцій / В. Ф. Мислицький, С. С. Ткачук, О. В. Ткачук, Г. О. Мислицька // Клінічна та експерим. патологія. – 2011. – Т. X, № 2 (36), ч. 1. – С. 137–141.
90. 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.
91. Пикалюк В. С. Філо-, онтогенез органів і систем людини / В. С. Пикалюк, А. Ю. Османов. – Сімферополь : Доля, 2011. – 312 с.
92. Попович В. І. Проблеми диференційної діагностики хронічного гнійного середнього отиту та злоякісних пухлин привушної слинної залози / В. І. Попович, Н. В. Василюк // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2012. – № 6. – С. 46–49.
93. Посоленик Л. Я. Вікові особливості морфогенезу піднижньощелепної слинної залози в нормі та при патології / Л. Я. Посоленик // Клінічна стоматологія. – 2011. – № 3. – С. 66–68.
94. Рахманкулова З. Ж. Клинико-иммунологические параллели при сочетанных внутриутробных инфекциях у новорожденных / З. Ж.

- Рахманкулова // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 2 (38). – С. 26–29.
95. Ройт А. Основы иммунологии / А. Ройт ; пер. с англ. Т. В. Великодворской, Т. Н. Власик, А. А. Нейфаха ; под ред. Р. Г. Василовой, А. Ф. Киркина. – М. : Мир, 1991. – 328 с.
96. Роль $\gamma\delta$ T- и NK-клеток в иммунном ответе / Е. Г. Чурина, О. И. Уразова, В. В. Новицкий [и др.] // Бюл. сиб. мед. – 2010. – № 5. – С. 138–143.
97. Роль імунної системи в дизрегуляції морфогенетичних процесів ембріон-та фетогенезі / В. Ф. Мислицький, С. С. Ткачук, О. В. Ткачук [та ін.] // Клінічна та експерим. патологія. – 2011. – Т. X, № 4 (38). – С. 113–116.
98. Светлицкий А. А. Морфологические изменения стенки тонкой кишки крыс в постнатальном периоде, после внутриутробного введения антигена / А. А. Светлицкий // Запорож. мед. журн. – 2006. – Т. 1, № 5 (38). – С. 10–17.
99. Світлицький А. О. Зміни динаміки клітинного складу слизової оболонки висхідної ободової кишки щурів в постнатальному періоді після внутрішньоплідного антигенного впливу / А. О. Світлицький // Здобутки клінічної і експерим. медицини. – 2007. – № 2 (7). – С. 146–148.
100. Сенчакович Ю. В. Особливості цитотопографії мастоцитів в складі слинних залоз щурів / Ю. В. Сенчакович, Г. А. Єрошенко, О. Д. Лисаченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 175–176.
101. Синдром Елерса - Данлоса (дисплазії сполучної тканини) / М. М. Багрій, В. В. Ходан, Т. Г. Дулінець [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т. 18, № 3. – С. 108–111.
102. Сирцов В. К. Особливості змін показників маси великих слинних залоз щурів в ранньому післянатальному періоді після

- внутрішньоутробної антигенної дії / В. К. Сирцов, І. М. Маслова // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2 (38). – С. 84–86.
103. Словник новітніх цитофізіологічних понять і термінів : (посібник) / В. В. Дудок, М. Р. Гжегоцький, Ю. Б. Чайковський, О. Д. Луцик. – Львів : Leopolis, 2004. – 74 с.
104. Стимуляция иммунного ответа: резистентность к ингибиторам пролиферации / Е. Д. Гаврилова, О. Т. Кудаева, О. П. Колесникова, В. А. Козлов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2010. – Т. 149, № 3. – С. 304–307.
105. Сухомлин А. А. Особливості морфологічних змін в слинних залозах щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії та їх корекції / А. А. Сухомлин, К. С. Непорада, Г. А. Єрошенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – № 2, Т. 2. – С. 262–264.
106. Сырцов В. К. Периферические органы иммунной системы / В. К. Сырцов, Н. А. Волошин, Е. Г. Алиева // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 1. – С. 8–11.
107. Табачнюк Н. В. Лектингістохімічні дослідження та ембріогенез / Н. В. Табачнюк, І. Ю. Олійник, Л. П. Лаврів // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 95–100.
108. Ультраструктурні зміни підщелепної залози під впливом цисплатину та їх корекції ентросгелем / С. Б. Геращенко, О. І. Дельцова, І. М. Гвоздик, В. М. Перцович // Актуальні проблеми сучасної медицини = Вісн. Укр. мед. стомат. академії. – 2010. – Т. 10, вип.1. – С. 18–22.
109. Хаитов Р. М. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете / Р. М. Хаитов, М. В. Пащенко, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2009. – Т. 30, № 1. – С. 66–76
110. Характеристика лімфоїдних структур стравоходу, шлунка та селезінки у статевозрілих білих щурів / М. Ю. Кочмарь, А. О. Гербут,

- І. Г. Калинюк, Ф. А. Попович // Вісник наук. досліджень. – 2006. – № 3. – С. 46–48.
111. Чайковський Ю. Б. Структурні особливості піднижньощелепних слинних залоз щурів після введення прозерину / Ю. Б. Чайковський, Д. В. Цуканов // Світ медицини та біології. – 2012. – № 2. – С. 172–175.
112. Чекарова И. А. Морфология аденомеров нижнечелюстной слюнной железы крупного рогатого скота (электронно-микроскопические исследования) / И. А. Чекарова // Вестн. КрасГау. – 2011. – № 8. – С. 180–184.
113. Шепітько І. В. Зміни представництва лейкоцитів в слинних залозах при різних функціональних станах / І. В. Шепітько, Д. В. Цуканов, Г. А. Єрошенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 294.
114. Шепітько І. В. Морфофункціональна характеристика піднижньощелепної слинної залози при експериментальному гострому сіаладеніті / І. В. Шепітько, Г. А. Єрошенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – № 1. – С. 228–234.
115. Яворська-Скрабут І. М. Динаміка морфометричних змін структур великих слинних залоз щурів за умов експериментальної гіперглікемії / І. М. Яворська-Скрабут, І. Є. Герасимюк // Галицький лікарський вісн. – 2013. – Т. 20, № 1. – С. 100–102.
116. Яворська-Скрабут І. М. Структурна перебудова компонентів паренхіми та судин великих слинних залоз щурів при експериментальній гіперглікемії / Яворська-Скрабут І. М. / Таврический медико-биологич. вестник. – 2013. – Т. 16, № 1, ч.1. – С. 257–260.
117. Якимець М. М. Оцінка пародонту, слинних залоз і слизової порожнини рота у хворих на цукровий діабет / М. М. Якимець, М. З. Безкоровайна // Вісник наук. досліджень. – 2008. – № 1. – С. 62–64.

118. A prospective phase II study of cetuximab in combination with XELOX (capecitabine and oxaliplatin) in patients with metastatic and/or recurrent advanced gastric cancer / Kim C., Lee J. L., Ryu M. H. [et al.] // *Invest. New Drugs*. – 2011. – Vol. 29 (2). – P. 366–373.
119. A role for lymphotoxin in primary Sjogren's disease / Shen L., Suresh L., Wu J. [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185. – P. 6355–6363.
120. Adi M. M. Histochemical study of lectin binding in the human fetal minor salivary glands / Adi M. M., Chisholm D. M., Waterhouse J. P. // *J. Oral Pathol. Med.* – 1995. – Vol. 24 (3). – P. 130–135.
121. Adiponectin increases secretion of rat submandibular gland via adiponectin receptors-mediated AMPK signaling / Ding C., Li L., Su Y. C. [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (5). – P. e63878.
122. Allogeneic stem cell transplantation using myeloablative and reduced-intensity conditioning in patients with major histocompatibility complex class II deficiency / Al-Mousa H., Al-Shammari Z., Al-Ghoni A. [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2010. – Vol. 16 (6). – P. 818–823.
123. Alteration of consciousness via diverse photo-acoustic stimulatory patterns. Phenomenology and effect on salivary flow rate, alpha-amylase and total protein levels [Электронный ресурс] / Anita Beck, Gábor Fábiána, Pál Fejérdy [et al.] // *J. Physiol.* – Paris, 2015. – Режим доступа : doi: 10.1016/j.jphysparis.2015.12.002.
124. An In Vitro Culture System for Long-Term Expansion of Epithelial and Mesenchymal Salivary Gland Cells: Role of TGF- β 1 in Salivary Gland Epithelial and Mesenchymal Differentiation [Электронный ресурс] / Janebodin K., Buranaphatthana W., Ieronimakis N. [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23841093>.
125. An overview of the rare parotid gland cancer [Электронный ресурс] / Ho K., Lin H., Ann D. K. [et al.] // *Head Neck Oncol.* – 2011. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3197557>.

126. Anatomy and Histology of Rodent and Human Major Salivary Glands / Osamu Amano, Kenichi Mizobe, Yasuhiko Bando, Koji Sakiyama // *Acta Histochem. Cytochem.* – 2012. – Vol. 45 (5). – P. 241–250.
127. Apical Ca²⁺-activated potassium channels in mouse parotid acinar cells / Janos Almassy, Jong Hak Won, Ted B. Begenisich, David I. Yule // *J. Gen. Physiol.* – 2012. – Vol. 139 (2). – P. 121–133.
128. Autoantibodies against β -adrenoceptor induce blood glucose enhancement and insulin insufficient via T lymphocytes [Электронный ресурс] / Gong Y., Xiong H., Du Y. [et al.] // *Immunol. Res.* – 2015. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26639354>.
129. Baker O. J. Tight Junctions in Salivary Epithelium [Электронный ресурс] / O. J. Baker // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2010. – Режим доступа : <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2010/278948>.
130. Cell-based multi-parametric model of cleft progression during submandibular salivary gland branching morphogenesis / Ray S., Yuan D., Dhulekar N. [et al.] // *PLoS Comput. Biol.* – 2013. – Vol. 9 (11). – P. e1003319.
131. Characterisation of sugar residues in glycoconjugates of pig mandibular gland by traditional and lectin histochemistry / Pedini V., Scocco P., Dall'Aglio C. [et al.] // *Res. Vet. Sci.* – 2000. – Vol. 69 (2). – P. 159–163.
132. Characterization of a third form of the human T cell receptor γ/δ / F. Hochstenbach, C. Parker, J. McLean [et al.] // *J. Experim. Med.* – 1988. – Vol. 168. – P. 761–776.
133. Cupedo T. The role of CD45⁺CD4⁺CD3⁻ cells in lymphoid organ development / Cupedo T., Kraal G., Mebius R. E. // *Immunol. Rev.* – 2002. – Vol. 189. – P. 41–50.
134. Cutler L. S. Glycosaminoglycan synthesis by adult rat submandibular salivary-gland secretory units / Cutler L. S., Christian C. P., Rendell J. K. // *Arch. Oral Biol.* – 1987. – Vol. 32, issue 6. – P. 413–419.

135. Cutting edge: Salivary gland NK cells develop independently of Nfil3 in steady-state / Cortez V. S., Fuchs A., Cella M. [et al.] // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 192 (10). – P. 4487–4491.
136. Detection of HHV-8 sequences and antigens in a MALT lymphoma associated with Sjögren's syndrome / Klusmann J. P., Wagner M., Guntinas-Lichius, O. Muller A. // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2003. – Vol. 32. – P. 243–245.
137. Development of human minor salivary glands: expression of mucins according to stage of morphogenesis / Teshima T. H., Ianez R. F., Coutinho-Camillo C. M. [et al.] // *J. Anat.* – 2011. – Vol. 219 (3). – P. 410–417.
138. Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by human T lymphotropic virus type I in patients with Sjögren's syndrome / Nakamura H., Takahashi Y., Yamamoto-Fukuda T. [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – Vol. 67 (4). – P. 1096–1106.
139. Douglas S. D. Neurokinin-1 receptor: functional significance in the immune system in reference to selected infections and inflammation / S. D. Douglas, S. E. Leeman // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 1217. – P. 83–95.
140. Dynamic relationship of the epithelium and mesenchyme during salivary gland initiation: the role of Fgf10 / Kirsty L. Wells, Marcia Gaete, Eva Matalova [et al.] // *Biol. Open.* – 2013. – Vol. 2 (10). – P. 981–989.
141. Ellies M. Diseases of the salivary glands in infants and adolescents [Электронный ресурс] / M. Ellies, R. Laskawi // *Head Face Med.* – 2010. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2831878>.
142. Ellis G. L. Lymphoid lesions of salivary glands: Malignant and Benign / Ellis G. L. // *Med. Oral Patol. Cir. Buccal.* – 2007. – Vol. 12, N 7. – P. E479–85.
143. Embryonic submandibular gland morphogenesis: stage-specific protein localization of FGFs: BMPs, Pax6 and Pax9 in normal mice and abnormal

- SMG phenotypes in FgfR2-IIIc(+/ Δ), BMP7(-/-) and Pax6(-/-) mice / Jaskoll T., Zhou Y. M., Chai Y. [et al.] // *Cells Tissues Organs*. – 2002. – Vol. 170. – P. 83–98.
144. Epithelial and stromal patterns of pleomorphic adenoma of minor salivary glands: A histopathological and histochemical study / Satpathy Y., Spadigam A. E., Dhupar A., Syed S. // *J. Oral Maxillofac. Pathol.* – 2014. – Vol. 18 (3). – P. 379–385.
145. Evaluation of germinal center-like structures and B cell clonality in patients with primary Sjögren syndrome with and without lymphoma / Johnsen S. J., Berget E., Jonsson M. V. [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 41 (11). – P. 2214–2222.
146. Expression of TRAF6 and pro-inflammatory cytokines through activation of TLR2, TLR4, NOD1, and NOD2 in human periodontal ligament fibroblasts / Tang L., Zhou X. D., Wang Q. [et al.] // *Arch. Oral Biol.* – 2011. – Vol. 56. – P. 1064–1072.
147. Fleeton M. N. Alphaviruses and their Derived Vectors as Anti-Tumor Agents / Fleeton M. N., Galbraith S. E., Sheahan B. J. // *Curr. Cancer Drug Targets*. – 2004. – Vol. 4, N 7. – P. 597–607.
148. Functional Histology of Salivary Gland Pleomorphic Adenoma: An Appraisal / Triantafyllou A., Thompson L. D., Devaney K. O. [et al.] // *Head Neck Pathol.* – 2015. – Vol. 9 (3). – P. 387–404.
149. Gray's anatomy. – 40-th ed. – Longman group Ltd., 2008. – 1471 p.
150. Harunaga J. C. Yamada Dynamics of Salivary Gland Morphogenesis / Harunaga J. C. Hsu K. M. // *J. Dent. Res.* – 2011. – Vol. 90 (9). – P. 1070–1077.
151. Hitchcock A. M. Comparative glycomics of connective tissue: glycosaminoglycans / A. M. Hitchcock, K. E. Yates // *Proteomics*. – 2008. – Vol. 8, N 7. – P. 1384–1397.

152. Hogan B. L. Organogenesis: molecular mechanisms of tubulogenesis / Hogan B. L., Kolodziej P. A. // *Nat. Rev. Genet.* – 2002. – Vol. 3. – P. 513–523.
153. Horejsi V. Surface proteins and glycoproteins of human leucocytes / V. Horejsi, V. Bazil // *Biochem. J.* – 1988. – Vol. 253. – P. 1–26.
154. Hyaluronan-dependent pericellular matrix / S. P. Evanko, M. I. Tammi, R. Tammi [et al.] // *Advanced Drug Delivery Rev.* – 2007. – Vol. 59, N 13. – P. 1351–1365.
155. Identification of AQP5 in lipid rafts and its translocation to apical membranes by activation of M3 mAChRs in interlobular ducts of rat parotid gland / Ishikawa Y, Yuan Z., Inoue N. [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2005. – Vol. 289 (5). – P. 1303–1311.
156. Imaging findings of mucopolysaccharidoses: a pictorial review / Palmucci S., Attinà G., Lanza M. L. [et al.] // *Insights Imaging.* – 2013. – Vol. 4 (4). – P. 443–459.
157. Inohara N. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis / Inohara N., Nunez G. // *Nat. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 371–382.
158. Intestinal epithelial cells synthesize glucocorticoids and regulate T cell activation / I. Cima, N. Corazza, B. Dick, [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 200 (12). – P. 1635–1646.
159. Iro H. Salivary gland diseases in children [Электронный ресурс] / Iro H., Zenk J. // *GMS Curr. Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* – 2014. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273167>.
160. Jun-O Jin. Innate Immune Signaling Induces Interleukin-7 Production from Salivary Gland Cells and Accelerates the Development of Primary Sjögren's Syndrome in a Mouse Model / Jun-O Jin, Yoshinori Shinohara, Qing Yu // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (10). – P. e77605.
161. Katsiogiannis S. Activation of AMP-activated protein kinase by adiponectin rescues salivary gland epithelial cells from spontaneous and

- interferon-gamma-induced apoptosis / Katsiogiannis S., Tenta R., Skopouli F. N. // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62 (2). – P. 414–419.
162. Kruegel J. Basement membrane components are key players in specialized extracellular matrices / J. Kruegel, N. Miosge // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2010. – Vol. 67. – P. 2879–2895.
163. Kyle V. Holmberg. Hoffman Anatomy, biogenesis, and regeneration of salivary glands / Kyle V. Holmberg, Matthew P. // *Monogr. Oral Sci.* – 2014. – Vol. 24. – P. 1–13.
164. Le An. Distribution of Dendritic Cells in Normal Human Salivary Glands / An Le, Michele Saverin, Arthur R. Hand // *Acta Histochem. Cytochem.* – 2011. – Vol. 44 (4). – P. 165–173.
165. Lectin histochemistry of the submandibular and sublingual salivary glands in rats / Hirshberg A., Bodner L., Naor H. [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 1996. – Vol. 11 (4). – P. 999–1005.
166. Low protein A20 in minor salivary glands is associated with lymphoma development in primary Sjögren's syndrome [Електронний ресурс] / Johnsen S. J., Gudlaugsson E., Skaland I. [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2015. – Режим доступу : doi: 10.1111/sji.12405.
167. Mannousakis M. N. Sjogren's syndrome: autoimmune epithelitis. Baillieres Best Pract Res / Mannousakis M. N., Moutsopoulos H. M. // *Clin. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 73–95.
168. Maslova I. N. Distribution's glycozaminoglycans of the rats' major salivary glands during early postnatal period after antenatal antigen action / I. N. Maslova // *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014 : збірка тез всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю.* – Запоріжжя, 2014. – С. 47.
169. Maslova I. N. Dynamic of epithelial cells' mitotic activity in the structures of rat's major salivary glands after intrauterine antigenic action depending on the lymphocytes quantity / I. N. Maslova, Yu. O. Burega //

- Actual questions of medical science and activity. – 2015. – № 82. – Vol. 1, book 2. – P. 116–123.
170. Maslova I. N. Glycoconjugates distribution features in the rat's major salivary glands structures after antenatal antigen action / I. N. Maslova // Ukrainian scientific medical youth journal. – 2014. – Vol. 4 (83). – P. 135–136.
171. Maslova I. N. PNA- and SBA-positive lymphocytes content in the major salivary glands' structures during early postnatal period after intrauterine antigenic action / I. N. Maslova // Патологія. – 2014. – № 3. – С. 78–82.
172. Mese H. Salivary secretion, taste and hyposalivation / Mese H., Matsuo R. // J. Oral. Rehabil. – 2007. – Vol. 34. – P. 711–723.
173. Method for selecting and enriching cells expressing low affinity ligands for cell surface receptors / Lin H. H., Stacey M., Gin-Wen Chang [et al.] // Biotechniques. – 2005. – Vol. 38 (5) – P. 696–698.
174. Meyer W. Lectin histochemistry of salivary glands in the giant ant-eater (*Myrmecophaga tridactyla*) / Meyer W., Beyer C., Wissdorf H. // Histol Histopathol. – 1993. – Vol. 8 (2). – P. 305–316.
175. Molecular Mechanism of Pancreatic and Salivary Glands Fluid and HCO₃⁻ Secretion / Min Goo Lee, Ehud Ohana, Hyun Woo Park [et al.] // Physiol. Rev. – 2012. – Vol. 92 (1). – P. 39–74.
176. Myoepithelial Cells (MEC) of the Salivary Glands in Health and Tumours / Chitturi R. T., Veeravarmal V., Nirmal R. M., Reddy B. V. // J. Clin. Diagn. Res. – 2015. – Vol. 9 (3). – P. ZE14–ZE18.
177. Neovascularization is prominent in the chronic inflammatory lesions of Sjögren's syndrome / Sisto M., Lisi S., Ingravallo G. [et al.] // Int. J. Exp. Pathol. – 2014. – Vol. 95 (2). – P. 131–137.
178. Noble P. W. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases / P. W. Noble, J. Liang, D. Jilang // Physiol. Rev. – 2011. – Vol. 91, N 1. – P. 221–264.

179. Ogawa Y. Plasmacytoid cells in salivary-gland pleomorphic adenomas: evidence of luminal cell differentiation / Ogawa Y., Kishino M. // *Virchows. Arch.* – 2003. – Vol. 443 (5). – P. 625–634.
180. On the myoepithelium of human salivary glands. An immunocytochemical study / Grandi D., Campanini N., Becchi G., Lazzaretti M. // *Eur. J. Morphol.* – 2000. – Vol. 38 (4). – P. 249–255.
181. O'Sullivan N. L. Lymphocyte lineages at mucosal effector sites: rat salivary glands / O'Sullivan N. L., Skandera C. A., Montgomery P. C. // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166 (9). – P. 5522–5529.
182. Patel V. N. Salivary gland branching morphogenesis / Patel V. N., Rebutini I. T., ^{Hoffman} M. P. // *Differentiation.* – 2006. – Vol. 74. – P. 349–364.
183. P-glycoprotein expression in human major and minor salivary glands / Yamaoka M., Matsuura T., Doto R. [et al.] // *Arch. Oral Biol.* – 2001. – Vol. 46 (6). – P. 521–527.
184. Phenotype and cell proliferation activity of duct-like structures in human sublingual glands: a histological and immunohistochemical study / Elen de Souza Tolentino, Cleverson Soares Teixeira, Luciana Reis Azevedo-Alanis [et al.] // *J. Appl. Oral Sci.* – 2015. – Vol. 23 (3). – P. 255–264.
185. Proliferative Activity of Myoepithelial Cells in Irradiated Rabbit Parotid and Submandibular Salivary Glands / Kujan O., Othman R., Alshehri M. [et al.] // *J. Int. Oral Health.* – 2015. – Vol. 7 (suppl. 2). – P. 1–5.
186. Raghupathy R. Intrauterine Growth Restriction: Cytokine Profiles of Trophoblast Antigen-Stimulated Maternal Lymphocytes [Электронный ресурс] / R. Raghupathy, M. Al-Azemi, F. Azizieh // *Clin. Dev. Immunol.* – 2012. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22110537>.
187. Rapid decrease in salivary epidermal growth factor levels in patients with Sjögren's syndrome: A 3-year follow-up study / Azuma N., Katada Y., Kitano S. [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 25 (6). – P. 876–882.

188. Redman R. S. On approaches to the functional restoration of salivary glands damaged by radiation therapy for head and neck cancer, with a review of related aspects of salivary gland morphology and development / R. S. Redman // *Biotech. Histochem.* – 2009. – Vol. 83 (3). – P. 103–130.
189. Reduced salivary gland size and increased presence of epithelial progenitor cells in DLK1-deficient mice [Электронный ресурс] / García-Gallastegui P., Luzuriaga J., Aurrekoetxea M. [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2015. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26711912>.
190. Regenerating Salivary Glands in the Microenvironment of Induced Pluripotent Stem Cells [Электронный ресурс] / Hitomi Ono, Aya Obana, Yu Usami [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Режим доступа : doi: 10.1155/2015/293570.
191. Regulation of B1 cell migration by signals through Toll-like receptors / Ha S. A., Tsuji M., Suzuki K. [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203 (11). – P. 2541–2550.
192. Regulatory T cells and intestinal homeostasis / Coombes J. L., Robinson N. J., Maloy K. J. [et al.] // *Immunol Rev.* – 2005. – Vol. 204. – P. 184–194.
193. Rozario T. The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view / T. Rozario, D. W. De Simone // *Develop. Biol.* – 2010. – Vol. 341, N 1. – P. 126–140.
194. Sozmen M. Lectin histochemistry of dog major and minor salivary glands / Sozmen M., Brown P., Eveson J. // *Vet. Res.* – 1999. – Vol. 30 (6). – P. 583–593.
195. Syrtsov V. K. Distribution features' of the rats' major salivary glands cells glycoproteins during early postnatal period after antenatal antigen action / V. K. Syrtsov, I. N. Maslova // *Морфологія.* – 2014. – Т. 8, № 2. – P. 56–60.
196. Syrtsov V. K. Dynamic of the lymphoid formations' distribution of the rats' major salivary glands after antenatal antigen action / V. K. Syrtsov, I.

- N. Maslova // Укр. морфологічний альманах. – 2014. – Т. 12 (2). – С. 89–91.
197. Syrtsov V. K. Glycosaminoglycans distribution in the rats' major salivary glands during early postnatal period after antenatal antigen action / V. K. Syrtsov, I. N. Maslova // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4 (46). – С. 145–149.
198. Systemic inflammatory responses in progressing periodontitis during pregnancy in a baboon model / Ebersole J. L., Steffen M. J., Holt S. C. [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2010. – Vol. 162. – P. 550–559.
199. Targeted Expression of GLI1 in the Salivary Glands Results in an Altered Differentiation Program and Hyperplasia / Marie Fiaschi, Åsa Kolterud, Mats Nilsson [et al.] // Am. J. Pathol. – 2011. – Vol. 179 (5). – P. 2569–2579.
200. Taste of a Pill: Organic cation transporter-3 (oct3) mediates metformin accumulation and secretion in salivary glands / Nora Lee, Haichuan Duan, Mary F. Hebert [et al.] // J. Biol. Chem. – 2014. – Vol. 289 (39). – P. 27055–27064.
201. Temporal histological changes in lacrimal and major salivary glands in mouse models of Sjogren's syndrome [Електронний ресурс] / Xuan J., Shen L., Malyavantham K. [et al.] // BMC Oral Health. – 2013. – Vol. 13. – Режим доступу : doi: 10.1186/1472-6831-13-51.
202. Tessmer M. S. Salivary Gland NK Cells are Phenotypically and Functionally Unique / Tessmer M. S., Reilly E. C., Brossay L. // PLoS Pathog. – 2011. – Vol. 7 (1). – P. e1001254.
203. The Hippo signaling pathway is required for salivary gland development and its dysregulation is associated with Sjogren's-like disease / Tone Berge Enger, Arman Samad-Zadeh, Meghan Bouchie [et al.] // Lab. Invest. – 2013. – Vol. 93 (11). – P. 1203–1218.
204. The role of chemokines in the microenvironmental control of T versus B cell arrest in Peyer's patch high endothelial venules / R. A. Warnock, J. J.

- Campbell, M. E. Dorf [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 191 (1). – P. 77–88.
205. Toshiharu Hayashi. Dysfunction of Lacrimal and Salivary Glands in Sjögren's Syndrome: Nonimmunologic Injury in Preinflammatory Phase and Mouse Model [Электронний ресурс] / Toshiharu Hayashi // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2011. – Режим доступу : doi: 10.1155/2011/407031.
206. Tracking global patterns of N-linked glycosylation site variation in highly variable viral glycoproteins: HIV, SIV, and HCV envelopes and influenza hemagglutinin / Zhang M., Gaschen B., Blay W. [et al.] // *Glycobiology.* – 2004. – Vol. 14. – P. 1229–1246.
207. Tucker A. S. Salivary gland development / Tucker A. S. // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 237–244.
208. Vines Adult stem cells and tissue engineering strategies for salivary gland regeneration: a review [Электронний ресурс] / Chankee Yoo, Jeremy B. Vines, Grant Alexandre [et al.] // *Biomater. Res.* – 2014. – Vol. 18. – Режим доступу : doi: 10.1186/2055-7124-18-9.
209. Voloshyn M. A. Distribution features of glycoproteins in the structures of periodontium and mucous membrane of rats' gums in a norm and after intrauterine antigen action / M. A. Voloshyn, Yu. A. Burega // *Укр. морфологічний альманах.* – 2013. – Т. 16, № 3. – С. 40–43.
210. Voulgarelis M. Mucosa -associated lymphoid tissue lymphoma in Sjogren's syndrome: risks, management and prognosis / Voulgarelis M., Moutsopoulos H. M. // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2002. – Vol. 34. – P. 921–933.
211. Wnt/ β -catenin signaling regulates postnatal development and regeneration of the salivary gland / Hai B., Yang Z., Millar S. E. [et al.] // *Stem. Cells Dev.* – 2010. – Vol. 19. – P. 1793–1801.

212. Yurchenco P. D. Developmental and pathogenic mechanisms of basement membrane assembly / P. D. Yurchenco, B. L. Patton // *Curr. Pharm. Design.* – 2009. – Vol. 15, N 12. – P. 1277–1294.